



**T.C.**

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNVAZİV MEME KANSERLERİNDE TRU-CUT BİYOPSİ VE  
MASTEKTOMİ MATERYALLERİNE RUTİN UYGULANAN  
HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
ANALİZ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI**

**Dr. Hilal ÇALIŞKAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2025**



**T.C.  
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNVAZİV MEME KANSERLERİNDE TRU-CUT BİYOPSİ VE  
MASTEKTOMİ MATERYALLERİNE RUTİN UYGULANAN  
HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
ANALİZ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI**

**Dr. Hilal ÇALIŞKAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ÖZDEMİR**

**TOKAT  
2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi, deneyim ve katkılarını esirgemeyen tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgilerini aktararak patoloji nosyonumun gelişmesinde büyük katkısı olan, her türlü desteği ve olanağı sağlayan, bilimsel yaklaşımı ve yol göstericiliğini her zaman hissettiren saygıdeğer Prof Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU'na, asistanlık sürecim boyunca bana karşı her zaman anlayış ve şefkatle yaklaşan, disiplinli ve titiz çalışmalarıyla örnek olan Dr. Öğr. Üyesi Akgül ARICI'ya, içten yaklaşımıyla desteğini hep hissettiren ve pratik bilgisiyle mesleki gelişime katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Elif AKÇAY'a, tez sürecim boyunca emeğiyle çalışmama büyük katkı sunan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ÖZDEMİR'e teşekkür ederim. Beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, güler yüzleri ve samimiyetleriyle bölümümüzün neşe kaynağı laboratuvar çalışanlarımıza ve sekreterya ekibimize; eğitimim için her türlü desteği benden hiçbir zaman esirgememiş olan canım aileme, tez çalışmam boyunca manevi ve teknik her türlü desteğiyle yanımda olan, bana kendimi çok şanslı hissettiren eşime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hilal Çalışkan**

**Tokat/2025**

## ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri, tüm dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen malignite olup kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Tanı sürecinde sıklıkla başvuru alan ultrasonografi eşliğinde yapılan tru-cut biyopsi, minimal invaziv bir yöntem olarak tümörün histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak tru-cut biyopsinin sınırlı doku alanı içermesi ve tümör heterojenitesi nedeniyle tru-cut biyopsi ile elde edilen bulgular cerrahi eksizyon materyaliyle tam olarak örtüşmeyebilir. Bu çalışmada, invaziv meme kanseri tanısı almış olgularda tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon materyalleri arasında histomorfolojik (tümör tipi, histolojik grade, Nottingham parametreleri) ve immünohistokimyasal (ER, PR, HER, Ki67) parametreler açısından uyum değerlendirilmiş; ayrıca neoadjuvan tedavi uygulanmış ve uygulanmamış hastalarda bu uyumun farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir.

**Yöntem:** Retrospektif ve kesitsel nitelikte olan bu çalışmada, 2017-2023 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı almış ve hem tru-cut biyopsi hem de cerrahi eksizyon materyalleri bulunan 206 olgu değerlendirilmiştir. Tüm olguların histolojik tümör tipi, histolojik grade, Nottingham skorlama sistemi parametreleri (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik indeks) ve immünohistokimyasal belirteçleri (ER, PR, HER2, Ki67) her iki örnekten elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca elde edilen veriler doğrultusunda hastaların moleküler alt tip sınıflamaları yapılmış ve biyopsi-eksizyon materyalleri arasındaki uyum kappa ( $\kappa$ ) değeri ile değerlendirilmiştir. Alt grup analizlerinde tümör boyutu ve tümör fokalitesi gibi klinik parametrelerin yanı sıra neoadjuvan tedavi alımı da dikkate alınarak analizler yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 206 invaziv meme kanseri olgusu dahil edilmiştir. Tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon materyalleri arasında histolojik tümör tipi ve histolojik grade açısından sırasıyla  $\kappa=0,74$  ve  $\kappa=0,21$  düzeyinde uyum saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu kappa değerleri sırasıyla  $\kappa=0,47$  ve  $\kappa=0,13$ ’e düşmüştür. Nottingham skorlama sistemin ait parametrelerden tübül/gland formasyonu ve nükleer pleomorfizm için sırasıyla  $\kappa=0,39$  ve  $\kappa=0,14$  kappa değerleri elde edilmiştir. Mitotik indeks için hesaplanan  $\kappa=0,04$  değeri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İmmünohistokimyasal belirteçlerin pozitiflik-negatiflik

durumu esas alınarak yapılan değerlendirmede; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve CerbB2 (HER2) için sırasıyla ( $\kappa = 0,82$ ), ( $\kappa = 0,66$ ) ve ( $\kappa = 0,53$ ) ( $\kappa = 0,31$ ) kappa değerleri elde edilmiştir. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu değerler ER için ( $\kappa = 0,75$ ), PR için ( $\kappa = 0,59$ ) ve CerbB2 (HER2) için ( $\kappa = 0,43$ ) olarak hesaplanmıştır. Ki67'nin düşük/yüksek sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede genel kappa değeri  $\kappa = 0,31$  olup, neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda bu değer  $\kappa = 0,22$ 'ye düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Moleküler alt tip sınıflamasında genel uyum ( $\kappa = 0,47$ ) olarak bulunmuş, neoadjuvan tedavi alan grupta bu değer  $\kappa = 0,39$ 'a gerilemiştir. Ayrıca tümör fokalitesinin ve tru-cut biyopsi örneklerinde izlenen invaziv tümör boyutunun bazı histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin uyum düzeylerinde anlamlı farklılıklara yol açtığı gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada, tru-cut biyopsi ile cerrahi eksizyon materyalleri arasında histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametreler açısından değişen düzeylerde uyum saptanmıştır. Histolojik tümör tipi ve östrojen reseptörü (ER) değerlendirmesi yüksek düzeyde uyum gösterirken; progesteron reseptörü, CerbB2(HER2) durumu ve moleküler alt tip sınıflamasında orta düzeyde uyum, histolojik grade, Nottingham bileşenleri (tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik indeks) ve Ki67 değerlendirmesinde ise düşük düzeyde uyum saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan olgularda bu uyum oranlarının belirgin şekilde azalması, tedavinin tümör biyolojisini etkilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca tümör fokalitesinin ve biyopsi örneğindeki tümör boyutunun uyum üzerinde belirleyici etkileri olduğu görülmüştür. Bu bulgular doğrultusunda, tru-cut biyopsi preoperatif tanısal süreçte önemli bir araç olmakla birlikte, özellikle neoadjuvan tedavi sonrası ve sınırlı biyopsi temsiliyetinin olduğu durumlarda eksizyon materyallerinin tekrar değerlendirilmesi klinik kararların doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Core-Needle Biyopsi, Cerrahi Eksizyon, Histomorfolojik Uyum, İmmünohistokimyasal Belirteçler, Meme Kanseri, Neoadjuvan Tedavi, Tru-Cut Biyopsi

## ABSTRACT

**Aim:** Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy in women worldwide and in Turkey and is one of the leading causes of cancer-related mortality. Tru-cut biopsy performed under ultrasonographic guidance plays a crucial role in identifying the histopathological and immunohistochemical characteristics of the tumor as a minimally invasive diagnostic method. However, due to the limited tissue sample and tumor heterogeneity, findings obtained from tru-cut biopsy may not always correspond completely with those from the surgical excision specimen. This study aimed to evaluate the concordance between tru-cut biopsy and surgical excision specimens in patients diagnosed with invasive breast cancer, in terms of histomorphological (tumor type, histological grade, Nottingham parameters) and immunohistochemical (ER, PR, HER2, Ki67) features. Additionally, the study examined whether this concordance differed between patients who received neoadjuvant therapy and those who did not.

**Methods:** This retrospective and cross-sectional study included 206 cases diagnosed with invasive breast cancer between 2017 and 2023, who had both tru-cut biopsy and surgical excision specimens available. Tumor type, histological grade, Nottingham grading system parameters (tubule formation, nuclear pleomorphism, mitotic index), and immunohistochemical markers (ER, PR, HER2, Ki67) were compared between the two specimen types. Based on the immunoprofile, molecular subtyping was also performed, and concordance between the biopsy and excision was assessed using Cohen's kappa ( $\kappa$ ) statistic. Subgroup analyses included clinical factors such as tumor size and focality as well as neoadjuvant treatment status.

**Results:** A total of 206 invasive breast cancer cases were included. Concordance between tru-cut biopsy and surgical excision was  $\kappa=0.74$  for tumor type and  $\kappa=0.21$  for histological grade. In patients receiving neoadjuvant therapy, these values decreased to  $\kappa=0.47$  and  $\kappa=0.13$ , respectively. For Nottingham parameters, kappa values were  $\kappa=0.39$  for tubule formation and  $\kappa=0.14$  for nuclear pleomorphism. The kappa value for mitotic index was  $\kappa=0.04$  and was not statistically significant. For immunohistochemical markers based on positivity/negativity, kappa values were  $\kappa=0.82$  for ER,  $\kappa=0.66$  for PR, and  $\kappa=0.53$  for HER2. In the neoadjuvant therapy group, these values declined to  $\kappa=0.75$ ,  $\kappa=0.59$ , and  $\kappa=0.43$ , respectively. For the Ki67

low/high classification, the general kappa value was  $\kappa=0.31$ , decreasing to  $\kappa=0.22$  in the neoadjuvant group, and was not statistically significant. Concordance for molecular subtype classification was moderate ( $\kappa=0.47$ ) and decreased in the neoadjuvant group ( $\kappa=0.39$ ). Additionally, tumor focality and the size of the invasive tumor observed in the tru-cut biopsy specimens were found to significantly affect concordance for certain histomorphological and immunohistochemical parameters.

**Conclusion:** This study revealed varying levels of concordance between tru-cut biopsy and surgical excision specimens for histomorphological and immunohistochemical parameters. While high concordance was observed for tumor type and estrogen receptor (ER), moderate concordance was found for progesterone receptor (PR), HER2 status, and molecular subtype classification. Lower concordance was observed for histological grade, Nottingham parameters (tubule formation, nuclear pleomorphism, mitotic index), and Ki67. In cases with neoadjuvant therapy, the concordance was notably reduced, indicating the impact of treatment on tumor biology. Tumor focality and the size of the tumor in the biopsy specimen also influenced the level of concordance. These findings suggest that while tru-cut biopsy is a valuable tool in the preoperative diagnostic process, reassessment with surgical excision material is crucial, especially after neoadjuvant therapy or when biopsy representation is limited, to ensure accurate clinical decision-making.

**Keywords:** Core-Needle Biopsy, Surgical Excision, Histomorphological Concordance, Immunohistochemical Markers, Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Tru-Cut Biopsy

## İÇİNDEKİLER

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                        | iii |
| ÖZET.....                                                             | iv  |
| ABSTRACT .....                                                        | vi  |
| KISALTMALAR .....                                                     | x   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                 | xi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                 | xii |
| 1. GİRİŞ .....                                                        | 14  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                | 16  |
| 2.1. Meme Embriyolojisi .....                                         | 16  |
| 2.2. Meme Anatomisi.....                                              | 17  |
| 2.3. Meme Histolojisi.....                                            | 18  |
| 2.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....                                | 20  |
| 2.5. Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....                 | 20  |
| 2.6. Meme Karsinomlarında Klinik Prezantasyon ve Görüntüleme .....    | 21  |
| 2.7. Meme Karsinomlarında Prognostik ve Prediktif Faktörler .....     | 22  |
| 2.8. Meme Kanserinde Histolojik Grade (Derece).....                   | 23  |
| 2.9. Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....     | 25  |
| 2.10. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması .....        | 30  |
| 2.11. Meme Karsinomlarında Moleküler Sınıflama .....                  | 49  |
| 2.12. Meme Karsinomlarında Stage (Evre) .....                         | 51  |
| 3. MATERYAL-METOT .....                                               | 55  |
| 3.1. Vakaların Seçimi.....                                            | 55  |
| 3.2. Etik Kurul.....                                                  | 55  |
| 3.3. Değerlendirilecek Demografik ve Histopatolojik Parametreler..... | 55  |
| 3.4. İstatistiksel Yöntem.....                                        | 56  |
| 4. BULGULAR.....                                                      | 58  |
| 4.1 Olguların Klinikopatolojik Özelliklerinin Dağılımı.....           | 58  |
| 4.2 Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Karşılaştırması.....          | 69  |
| 4.3 Neoadjuvan Tedavinin Uyum Üzerine Etkisi .....                    | 90  |
| 4.4 Diğer Klinik Değişkenlerin Uyum Üzerine Etkisi .....              | 98  |

|                                       |                                  |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| 5. TARTIŞMA .....                     | 106                              |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....            | 126                              |
| KAYNAKLAR .....                       | 128                              |
| EKLER.....                            | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| Ek-1: Etik Kurul Onay Yazısı .....    | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| Ek-2: Tez Savunma Sınav Tutanağı..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |



## KISALTMALAR

**AJCC:** Amerikan Kanser Ortak Komitesi

**AR:** Androjen Reseptörü

**ASCO:** Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu

**CAP:** Amerikan Patologlar Koleji

**DKIS:** Duktal karsinoma in situ

**EMA:** Epitel membran antijeni

**ER:** Östrojen reseptörü

**FISH:** Floseran in situ hibridizasyon

**GCDFP:** Gross cystic disease fluid protein

**HER1:** Epidermal growth factor receptor 1

**HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2

**HMWCK:** Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin

**HR:** Hormon reseptörleri

**IHK:** İmmünohistokimyasal

**İMK:** İnvaziv meme karsinomu

**KT:** Kemoterapi

**LN:** Lenf Nodu

**MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme

**PR:** Progesteron reseptörü

**RT:** Radyoterapi

**SMA:** Düz kas aktini

**TDLU:** Terminal dukt lobuler unit

**TNM:** Tumor-Nodes-Metastases

**USG:** Ultrasonografi

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Olguların Cinsiyet Dağılımı.....                                              | 59 |
| Şekil 2. Olguların Yaş Dağılımı .....                                                  | 59 |
| Şekil 3. Olguların Tümör Evresi Dağılımı .....                                         | 60 |
| Şekil 4. Olguların Aksiller Lenf Nodu Metastaz Durumu Dağılımı .....                   | 60 |
| Şekil 5. Metastatik Aksiller Lenf Nodu Pozitif Olan Vakaların Dağılımı.....            | 61 |
| Şekil 6. Olguların Tanı Anındaki Metastaz Durumu.....                                  | 61 |
| Şekil 7. Olguların Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Dağılımı .....                 | 62 |
| Şekil 8. Olguların Tümör Fokalitesine Göre Dağılımı.....                               | 62 |
| Şekil 9. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Tümör Tipi Dağılımı.....       | 69 |
| Şekil 10. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Grade Dağılımı.....           | 70 |
| Şekil 11. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Tubül Formasyon Skoru Dağılımı... 72     |    |
| Şekil 12. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Nükleer Pleomorfizm Skoru Dağılımı ..... | 73 |
| Şekil 13. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Mitotik İndeks Skoru Dağılımı .....      | 74 |
| Şekil 14. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Şiddet Skor Dağılımı .....            | 76 |
| Şekil 15. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Yoğunluk Skoru Dağılımı .....         | 77 |
| Şekil 16. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Şiddet Skoru Dağılımı.....            | 78 |
| Şekil 17. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Yoğunluk Skoru Dağılımı .....         | 79 |
| Şekil 18. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin CerbB2 (HER2) Skoru Dağılımı.....        | 80 |
| Şekil 19. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Durumu Dağılımı.....                  | 82 |
| Şekil 20. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Durumu Dağılımı .....                 | 83 |
| Şekil 21. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin CerbB2 (HER2) Durumu Dağılımı. 84        |    |
| Şekil 22. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Kategorize Ki67 Yüzde Dağılımı ... 85    |    |
| Şekil 23. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Ki67 Durumu Dağılımı .....               | 87 |
| Şekil 24. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Moleküler Sınıflama Dağılımı .....       | 88 |

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Modifiye Nottingham Scarf-Bloom-Richardson Gradeleme Sistemi.....                           | 25 |
| Tablo 2. İmmünohistokimyasal olarak HER2 Durumunun Değerlendirilmesi.....                            | 29 |
| Tablo 3. DSÖ (2019) Meme Tümörleri Histopatolojik Sınıflaması.....                                   | 30 |
| Tablo 4. WHO 2019 Meme Karsinomları Histolojik Sınıflaması.....                                      | 31 |
| Tablo 5. DSÖ 2019 İnvaziv Meme Karsinomu, NOS Morfolojik Paternleri.....                             | 32 |
| Tablo 6. Meme Kanseri Moleküler Sınıflama.....                                                       | 50 |
| Tablo 7. Meme Kanseri Klinik TNM Evrelemesi .....                                                    | 52 |
| Tablo 8. Meme Kanseri Patolojik TNM Evrelemesi.....                                                  | 53 |
| Tablo 9. Meme Kanseri TNM Evre Grupları .....                                                        | 54 |
| Tablo 10. Olguların Klinik Özellikleri .....                                                         | 58 |
| Tablo 11. Biyopsi Materyallerinin Histomorfolojik Özellikleri Dağılımı .....                         | 63 |
| Tablo 12. Eksizyon Materyallerinin Histomorfolojik Özellikleri Dağılımı .....                        | 63 |
| Tablo 13. Biyopsi Materyallerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri Dağılımı .....                     | 65 |
| Tablo 14. Eksizyon Materyallerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri Dağılımı .....                    | 66 |
| Tablo 15. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Tümör Tipi<br>Karşılaştırması.....          | 70 |
| Tablo 16. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Grade Karşılaştırması....                   | 71 |
| Tablo 17. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Nottingham Parametreleri<br>Karşılaştırması.....       | 75 |
| Tablo 18. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER, PR, HER2 Skoru<br>Karşılaştırması.....             | 81 |
| Tablo 19. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER-PR-CERBB2(HER2) Durumunun<br>Karşılaştırması.....   | 85 |
| Tablo 20. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Kategorize Ki67 Yüzdesine Göre<br>Karşılaştırması..... | 86 |
| Tablo 21. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Ki67 Grubu Karşılaştırması .....                       | 87 |
| Tablo 22. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Moleküler Sınıflama<br>Karşılaştırması.....            | 89 |
| Tablo 23. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Histolojik Tümör Tipi .....                           | 90 |
| Tablo 24. Olguların Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Histolojik Grade....                        | 90 |

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 25. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tubül Formasyonu ve Nükleer Pleomorfizm.....                                                           | 91 |
| Tablo 26. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tubül Formasyonu ve Nükleer Pleomorfizm.....                                                           | 92 |
| Tablo 27. Neoadjuvan Tedavi Alan Olgularda ER-PR-CERBB2 Skoru.....                                                                                    | 93 |
| Tablo 28. Neoadjuvan Alma Durumuna Göre ER, PR, HER2 Durumu .....                                                                                     | 94 |
| Tablo 29. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Kategorize Ki67 Yüzdesi .....                                                                          | 95 |
| Tablo 30. Olguların Neoadjuvan Alma Durumuna Göre Ki67 Durumu .....                                                                                   | 95 |
| Tablo 31. Neoadjuvan Tedavi Alma Göre Moleküler Alt Tip Karşılaştırması.....                                                                          | 96 |
| Tablo 32. Neoadjuvan Tedavinin Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Analiz.....                        | 97 |
| Tablo 33. Tümör Fokalitesinin Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Bir Analiz (Unifokal Olgular) ..... | 98 |
| Tablo 34. Biyopsi Tümör Boyutunun Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Bir Analiz.....                 | 98 |

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık teşhis edilen malignite olup dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, dünya genelinde 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası bildirilmiş ve yaklaşık 670.000 kadın bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri, özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan bir insidans göstermektedir. Buna karşılık gelişmiş ülkelerde ise 2000’li yılların başından itibaren insidanda kısmi bir düşüş görülmekte ve bu durum genellikle hormon replasman tedavisinin kullanımının azalması ile ilişkilendirilmektedir(1).

Türkiye’de de benzer şekilde meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup halk sağlığı açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. 2020 yılında 24.175 yeni meme kanseri vakası saptanmıştır ve bu, kadınlarda teşhis edilen her dört kanserden birinin meme kanseri olduğunu göstermektedir. Özellikle 25-49 yaş aralığındaki kadınlarda bu oran daha da yükselmekte olup ülkemizde görülen meme kanseri sıklığının artış gösterdiği izlenmektedir. Bu durum, toplum temelli tarama programlarının yaygınlaştırılmasının ve erken tanı yöntemlerinin güçlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır(2,3).

Meme kanseri tanısında en sık başvuru yöntemlerinden biri olan ultrasonografi eşliğinde yapılan tru-cut (core-needle) biyopsi, minimal invaziv, hızlı ve etkili bir tanı aracıdır. Radyolojik olarak şüpheli görülen meme lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem, tümörün histolojik tipinin belirlenmesinin yanı sıra östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), CerbB2 (HER2) ve Ki67 gibi immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesinde olanak sağlar. Ancak sınırlı doku alanına sahip tru-cut biyopsiler, tümör heterojenitesini her zaman yeterli düzeyli yansıtamayabilir. Bu durum da preoperatif dönemde yapılan değerlendirmeler ile cerrahi eksizyon sonrası elde edilen sonuçlar arasında uyumsuzluklara sebep olabilir. Bu nedenle tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme açısından tru-cut biyopsi ile cerrahi eksizyon materyalleri arasındaki histomorfolojik ve immünohistokimyasal uyumun incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, invaziv meme kanserli olgularda tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon materyallerinin histomorfolojik (tümör tipi, grade, Nottingham parametreleri) ve immünohistokimyasal (ER, PR, HER2, Ki67) parametreler açısından

uyumunu kapsamlı ve sistematik bir şekilde değerlendirmektir. Bununla birlikte, neoadjuvan tedavi uygulanmış ve uygulanmamış hastalarda bu uyumun nasıl değiştiiği incelenerek, neoadjuvan tedavinin tümörün biyolojik özellikleri üzerindeki etkisinin ortaya konulması hedeflenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Embriyolojisi

Meme gelişimi, embriyonik dönemde başlar ve insanın yaşamı boyunca farklı evrelerden geçer. Meme dokusu; parankim (kanal sistemi ve süt üreten asiniler) ve stroma (destek sağlayan yağ dokusu) olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Gelişim süreci, dallanma morfogenezi olarak adlandırılır. Bu süreç doğum öncesinde başlar, çocukluk döneminde duraklar ve ergenlikte hormonların etkisiyle yeniden hızlanır(4).

Meme gelişimi intrauterin dönemde iki aşama gösterir: Birincil meme tomurcuklarının oluşumu ve Rudimenter (ilkel) meme yapısının gelişimi. Gebeliğin 4-6. haftasında, embriyonun ventral bölgesinde meme sırtları denilen süt çizgisi boyunca yerleşim gösteren ektodermal kalınlaşmalar oluşur. Bu sırtların çoğu kaybolurken, yalnızca yetişkinlikte dördüncü interkostal bölgeye denk gelecek kısımda birincil meme tomurcukları kalır. Bu tomurcuklar, alttaki mezenkim dokusuna doğru ilerleyerek sekonder tomurcuklara dönüşürler. İkinci trimesterde, birincil tomurcuklardan çıkan sekonder tomurcuklar, meme dokusunun temel kanal sistemini oluşturur. Bu kanallar daha sonra laktiferöz kanallar adını alır. Epitelyal hücreler iki katmanlı hale gelir: Lümene bakan hücreler sekretuar özellik kazanır. Bazal hücreler myoepitelyal hücrelere dönüşür. Son trimesterde, bu kanallar daha fazla dallanarak terminal yapılara dönüşür. Aynı dönemde meme çukuru oluşur ve kanallar bu çukura açılır. Bu yapı, ileride oluşacak meme ucuna zemin hazırlar. Doğumla birlikte, meme dokusu 15-20 loblu bir yapıya ulaşır(4-9).

Doğumdan sonra meme dokusu, ergenliğe kadar önemli bir değişim göstermez. Ergenlik döneminde, hormonların etkisiyle meme gelişimi yeniden başlar. Östrojen, meme kanallarının ve süt üreten yapıların büyümesini sağlar. Aynı zamanda yağ dokusu artar ve memenin hacmi büyür. Meme gelişimi, Tanner evreleri adı verilen beş aşamada incelenir: Meme tomurcuklarının belirginleşmesi, meme hacminin artması, kanal ve lobüler yapıların gelişmesi, yağ dokusunun artışı, meme başı ve areolanın olgunlaşması. Bu süreçlerin sonunda meme, erişkin yapısına ulaşarak süt üretimi için gerekli olgunluğa erişir(5).

## 2.2. Meme Anatomisi

Meme dokusu ön torasik duvarda yer alır ve subkutan olarak lokalizedir. Memenin tabanı, anatomik olarak ikinci kostadan altıncı kostaya kadar uzanırken, meme dokusunun enine sınırları sternumun lateral kenarından orta aksiller hatta kadar ulaşır. Memenin bir kısmı pektoralis majör kasının üzerindedir, kalan kısmı ise serratus anterior ve abdominal oblik kaslarla temas halindedir. Ayrıca, "Spence'in kuyruğu" olarak adlandırılan bir uzantı, aksillaya doğru devam eder(9).

Meme, pektoral fasyanın önünde bulunur ve pektoralis majör kasının fasyasından submammaryan bir alan ile ayrılır. Bu alan, gevşek areolar bağ doku ile doludur ve pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik kaslarla ilişkili olarak memenin serbest hareketine olanak sağlar. Ayrıca, Cooper bağları adı verilen bağ dokusu lifleri, meme dokusunu deriye bağlar ve memenin şekil ve destek yapısını sağlar(10).

Meme dokusunun yaklaşık %10-15'i parankimden oluşurken, kalan kısmı stromal elemanlardan meydana gelir. Memenin büyüklüğündeki bireysel farklılıklar, epitelyal bileşenlerden ziyade loblar arasındaki yağ dokusu miktarından kaynaklanır. Üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış kadrant olmak üzere dört bölgeye ayrılan meme dokusunda, bireyler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, en büyük hacim genellikle üst dış kadranda bulunur. Üst dış kadrant, aynı zamanda meme tümörlerinin en sık görüldüğü yerdir(9).

Memenin arteriyel dolaşımı, göğüs ve aksiller bölgeden gelen birçok damar ağının birleşimiyle oluşur. Memenin arteriyel dolaşımını temelde internal torasik arter oluşturur. Internal torasik arter, memenin ana arteriyel kaynağını oluşturur ve özellikle medial ve merkezi bölgeleri besler. Bu arterin dalları, göğüs duvarını delerek meme dokusuna ulaşır. Lateral torasik arter memenin üst ve dış kısımlarına kan sağlar. Bu iki arterin dalları, yüzeysel bölgede geniş bir ağ oluşturur ve derin meme dokusuna doğru dallanır. Ek olarak, interkostal arterlerin dalları ve aksiller bölgeden gelen diğer arterler de memeye kan sağlar(7,10)

Venöz drenaj, genellikle arterlerin seyrini takip eder. Ancak yüzeysel venler, arteriyel yapılardan bağımsız bir dağılım gösterebilir. Derin venler, meme dokusundaki kanı aksiller vene taşır. Yüzeysel venler ise genellikle meme başı

çevresindeki periareolar ven ağına drene olur ve buradan medial ve lateral ana venlere yönlendirilir(7)Meme başı-areola çevresinde sirküler bir venöz pleksus bulunur(11)

Meme dokusu, genellikle 2.–6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dallarından(11) innervasyon alır. Bu sinirler, memenin hem medial hem de lateral yüzeyinden geçerek bez dokusuna ve deri altı pleksusuna katkıda bulunur. 4. interkostal sinir, meme başı ve areolanın innervasyonunda önemli bir rol oynar; lateral kutanöz dalından gelen iki önemli dal, meme başı tabanında bir pleksus oluşturarak burayı innerve eder. Supraklaviküler sinirler, memenin üst kısmının duyusuna katılırken, lateral kutanöz dallar genellikle memenin alt ve yan kısımlarında etkili olur(12,13)

Memenin lenfatik drenajının büyük bir kısmı (%75'ten fazlası) aksiller lenf nodlarına doğrudur. Kalan kısmının çoğunluğu ise mamma interna lenf nodlarıdır. İnterpektoral, internal torasik, supraklaviküler ve infraklaviküler lenf düğümlerine ulaşan daha az belirgin lenfatik kanallar da mevcuttur(11). Lenfatik pleksuslar subareoler bölgede, interlobüler stromada ve laktiferöz duktusların duvarlarında yer almaktadır. Lenfatik drenaj subareoler lenfatik pleksustan kontralateral memeye, mamma interna lenf nodlarına ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Aksiller bölgedeki yaklaşık 20-40 adet lenf nodu pektoralis minör kasına komşuluğuna göre 3'e ayrılır. Seviye 1'deki alt grup lenf nodları pektoralis minör kasının lateralinde ve inferiorunda, seviye 2 (orta grup) lenf nodları pektoralis minör kasının posteriorunda, seviye 3 (üst grup) lenf nodları pektoralis minör kasının süperiorunda bulunmaktadır(10)

### **2.3. Meme Histolojisi**

Memenin kanal-lobüler sistemi, segmentler veya loblar şeklinde düzenlenmiştir(14). Yetişkin kadın memesinde, farklı boyutlarda 15 ila 25 adet belirgin lob bulunur. Bu loblar, her biri memenin ucunda sonlanan büyük süt kanallarıyla ilişkili meme parankimine karşılık gelir. Memenin işlevsel bez ve kanal elemanları, memenin büyük kısmını oluşturan fibröz ve yağlı dokudan oluşan stromanın içine gömülü haldedir. Yağ ve kolajenden oluşan stromanın içeriği bireyler arasında farklılık gösterebildiği gibi, stroma oranı yaş, hormonal durum, fizyolojik süreçler gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilir(15).

Her segment, bir çiçekli ağaca benzetilen bir dallanma yapısına sahiptir. Lobüller, çiçekler gibi düşünülebilir; bu yapılar duktüller (dallar) ve küçük kanallar aracılığıyla daha büyük süt kanallarına bağlanır ve en sonunda meme ucundaki toplama (laktiferöz) kanallara açılır(14). Meme lobüllerinin yapısı ve histolojik görünümü, menstrual döngü, gebelik, laktasyon, hormonal tedavi, yaşlanma ve menopoza gibi fizyolojik değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir(15). Meme dokusu, fonksiyonel olarak iki ana bileşenden oluşur: terminal dukt-lobüler ünite (TDLU) ve büyük kanal sistemi. TDLU, bir lobül (asini ve terminal kanal yapılarından oluşur) ve terminal kanal ile glandın salgı yapan kısmını temsil eder. Bu yapı, subsegmental kanala bağlanır; bu kanal segmental kanala, segmental kanal ise toplama (laktiferöz) kanala bağlanır ve bu kanal meme ucuna boşalır. Meme ucuna yakın bölgedeki, toplama kanalı ile segmental kanallar arasındaki içi şeklindeki genişleme, laktiferöz sinüs olarak adlandırılır(16).

Meme kanal-lobüler sisteminin epitelyal tabakası, içte lümen epitelyal hücre tabakası ve dışta bazal myoepitelyal hücre tabakası olmak üzere iki katmandan oluşur. Dış tabakadaki myoepitelyal hücreler her zaman mevcut olmakla birlikte değişken bir görünüm sergilerler. Bu hücreler, sıkıştırılmış çekirdekli belirginleşmemiş içi hücrelerden bol miktarda berrak sitoplazmaya sahip belirgin epitelooid hücrelere kadar farklı şekillerde görünebilir. Bazı durumlarda, myoepitelyal hücreler, yoğun eozinofilik sitoplazmasıyla içi hücre görünümüyle düz kas hücrelerini andırır. Meme kanalları, duktüller ve asiniyi çevreleyen bazal lamina, tip IV kollajen ve lamininden oluşmaktadır. Bu bazal lamina, myoepitelyal hücre tabakasının dışında bulunur ve meme kanal-lobüler sistemini çevre stromadan ayırır. Meme dokusunun temel yapısal birimi olan lobüller, değişken sayıda kör uçlu terminal duktüller içerir ve bu yapılar tipik olarak çift katmanlı hücre yapısına sahiptir. Lobüller, gevşek, fibrovasküler bir intralobüler stroma ile çevrilidir. Bu stroma, değişken sayılarda lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri içerir. İntralobüler stroma, çevresindeki daha yoğun ve hücresel açıdan fakir olan interlobüler stroma ve yağ dokusundan net bir şekilde ayırt edilebilir(14).

Meme glandının epitel hücreleri için en güvenilir belirteçler çeşitli sitokeratinler (CK8, CK18, CK19), epitel membran antijeni (EMA), mammaglobin, GCDFP-15 ve GATA3'tür. Myoepitelyal hücreler ise yüksek moleküler ağırlıklı

sitokeratinler, düz kas aktini (SMA), kalponin, düz kas miyozin ağır zinciri, maspin ve kaldesmon ile reaksiyon verir. Ayrıca p63 ve p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) gibi çekirdek reaksiyonları gösterir(16).

#### **2.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

GLOBOCAN 2022 verilerine göre meme kanseri dünya genelinde en sık teşhis edilen kanserler arasında ikinci sırada gelmektedir. Kadınlarda, meme kanseri en sık teşhis edilen kanser ve kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. 2020 yılında 2,3 milyon yeni meme kanseri tanısı ve meme kanseri nedeniyle 665.000 ölümün olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidans oranları çoğunlukla artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise insidans 2000’li yılların başından itibaren azalmaktadır. Bu durum postmenopozal hormon tedavisinin kullanımının azalmasına bağlanmaktadır(1,17).

Türkiye’de kadınlarda meme kanseri dünyada da olduğu gibi en sık görülen kanserler içinde ilk sırada yer almaktadır. 2020’de 24.175 meme kanseri vakası görülmüştür. Kadın nüfusumuzda görülen her 4 kanserden 1’i meme kanseridir. Özellikle 25-49 yaş grubundaki kadınlarda bu oran %37’ye kadar çıkmaktadır. Ülkemizde 2018’de yüz binde 48,6; 2020’de 46,6 yeni meme kanseri vakası görülmektedir. Bu orana 2014 yılı için bakılacak olursa yüz binde 43 olarak görülmekte olup 4 yıllık süreçte yeni vakalardaki artış hızının %11,52 arttığı görülmektedir(2,3).

#### **2.5. Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Kadın cinsiyeti (%99’u kadınları etkiler) dışında, başlıca risk faktörleri kalıtsal faktörler, ömür boyu östrojene maruz kalma ve daha az olarak çevresel veya yaşam tarzına bağlı faktörlerdir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında; yaş, ırk/etnik köken, erken menarj, geç menopoz, meme dansitesi yer alırken, değiştirilebilir risk faktörlerinde; oral kontraseptif kullanımı, vücut kitle endeksi, alkol-sigara kullanımı sayılabilir(18).

**Yaş:** Meme kanseri riski bir kadının yaşamı boyunca artar, 70-80 yaşlarında zirve yapar ve ardından hafifçe düşer.

**İrk/Etnik Köken:** Etnik köken meme kanseri riskiyle ilişkilidir. ABD’de beyaz olmayan kadınlarda daha düşük insidans görülür(18).

**Erken Menarj/Geç Menopoz:** Daha erken yaşta menarş ve daha ileri yaşta menopoz östrojene maruz kalma süresini artırarak meme kanseri riskini artırmaktadır. 11 yaşından önce adet görmeye başlayan kızların meme kanseri riski, 13 yaşında veya daha sonra adet görmeye başlayanlara göre yaklaşık %20 daha fazladır. 55 yaş veya sonrasında menopoza giren kadınlar ise 50-54 yaş arasında menopoza girenlere göre %12 oranında daha yüksek risk taşır(19,20).

**Alkol/Sigara:** Alkol tüketimi, östrojen seviyelerini artırarak meme kanseri riskini yükseltir. Tütün kullanımı ise özellikle menopoz öncesinde meme kanseri riskini artırır.

**Emzirme:** Bir yıl veya daha uzun süre emzirme, meme kanseri riskini her 12 ayda %4 oranında azaltır. Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda meme kanseri riski %10-25 daha düşüktür.

**VKİ:** Vücut kitle endeksi ile meme kanseri riski arasındaki ilişki menopoz durumuna bağlıdır. Premenopozal dönemde obezite, meme kanseri riskini azaltırken; postmenopozal dönemde yağ dokusunda östrojen sentezi nedeniyle risk artar(17,21).

## **2.6. Meme Karsinomlarında Klinik Prezantasyon ve Görüntüleme**

Klinik muayene, meme hastalığının tespiti ve değerlendirilmesinde geleneksel bir yöntemdir. Hem doktor tarafından hem de hastanın kendisi tarafından uygulanabilen son derece yararlı ve pratik bir tekniktir. Klinik muayene sistematik olmalı, kitlenin doğası ve varsa ciltte çukurlaşma veya meme konturundaki değişiklikler aksilla ile birlikte değerlendirilmelidir. Ancak klinik muayenenin duyarlılığı ve ayırt ediciliği sınırlıdır(16).

Meme kanseri genellikle tarama programları ile veya tanı muayenesini gerektiren bir semptom (örneğin, ağrı veya elle tutulabilen bir kitle) yoluyla teşhis edilir. Günümüzde meme kanserlerinin çoğu görüntüleme çalışmalarıyla tespit edilmektedir; tümörlerin yalnızca %10'u elle muayene yoluyla tespit edilmektedir(16).

Tarama yapılmayan ülkelerde ele gelen kitle invaziv meme kanserinin en yaygın klinik belirtisidir. Ciltte çekinti, meme ucu inversiyonu, meme ucunda akıntı, memenin boyutunda değişiklik gibi başka semptomlar da çok daha az sıklıkta olmak üzere görülebilir. Meme kanseri üst dış kadranda daha sık görülür(22).

Meme kanserinin görüntüleme çalışmalarıyla tespit edilmesinde mamografi, ultrasonografi ve MRI kullanılmaktadır. Meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığı

gösterilmiş (%19) tek tarama yöntemi mamografidir. Amerikan Kanser Derneği tarama mamografisini 45 yaşında veya kişisel tercihe bağlı olarak daha erken yaşta önermektedir. Elle muayenede tespit edilebilen ancak mamogramda görülmeyen %5-15 oranındaki meme kanserlerinin çoğu ultrasonografi ile tespit edilebilir. Ultrasonografi mamografik olarak yoğun memeleri olan kadınlarda duyarlılığı artırmak için de eklenebilir. 40 yaş altındaki kadınlarda meme görüntülemesinde ultrasonografi en çok tercih edilen yöntemdir(17,23).

Tarama yapılan ülkelerde kalsifikasyonla birlikte veya kalsifikasyon olmaksızın spiküle kontürlü bir kitle meme kanseri için klasik görünümüdür. Mamografi ve ultrasonografinin kombinasyonu yanlış negatiflik oranını oldukça düşürmektedir(17).

MRI, meme kanserini tespit etmede en hassas ancak en spesifik olmayan yöntem olduğundan, Amerikan Kanser Derneği meme kanseri yaşam boyu riski %20 den fazla olan kadınlar için mamografiye ek olarak meme MRI önermektedir. Meme MRI, meme kanseri riski çok yüksek veya yoğun meme yapısına sahip ortalama riske sahip kadınlarda lezyonları tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstündür. Ayrıca meme MRI'nın, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi, neoadjuvan tedavi yanıtının belirlenmesi, lenf düğümlerinin değerlendirilmesi gibi başka pek çok faydaları da mevcuttur(23,24).

Meme kanserinin tüm semptomları, benign meme hastalıklarından da kaynaklanabilir, bu nedenle görüntüleme ve tru-cut (core needle) biyopsi veya ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirme kesin bir tanı koymak için gereklidir(25).

## **2.7. Meme Karsinomlarında Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Dünyada en sık görülen ikinci kanser olan meme kanserinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Erken teşhis ve moleküler temellerinin anlaşılmasındaki gelişmelere rağmen erken evre meme kanseri olan hastaların yaklaşık %30'unda hastalık tekrarlamaktadır. Daha etkili ve daha az toksik tedavi sunabilmek için tedaviler arasından hastaya ve tümörün klinik ve moleküler özelliklerine göre bir seçim yapmak büyük önem arz eder(26).

İnvaziv meme kanserinin teşhisinden sonraki ilk aşama, hangi hastanın kemoterapi alması gerektiği, hangi hastanın adjuvan tedavi alması gerektiği ve hangisinin almaması gerektiğinin belirlenmesidir. Karar adjuvan tedavi ise bir sonraki

aşama o hasta için en uygun tedaviyi veya tedavi kombinasyonu belirlemektir. İlk aşama için karar alırken prognostik belirteçlerden, ikinci aşama için ise prediktif belirteçlerden destek alınabilir(27).

Prognostik faktör, adjuvan tedavi yokluğunda hastalıksız veya genel sağkalım süresiyle ilişkili ölçülebilir bir klinik veya biyolojik özelliktir; prediktif faktör ise belirli bir tedaviye yanıt veya yanıtızsızlıkla ilişkili ölçülebilir bir özelliktir(26).

Meme kanserinde standart prognostik ve prediktif faktörler arasında hasta yaşı, hastalık evresi, tümör çapı, histolojik tümör tipi, tümörün histolojik grade'i, lenf nodu durumu, tümör proliferasyon hızı, hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri), lenfovasküler invazyon, moleküler prognostik belirteçler (enzimler, cerbB2 (HER2), tümör baskılayıcı genler) yer almaktadır(17,28,29).

## **2.8. Meme Kanserinde Histolojik Grade (Derece)**

Histolojik tümör derecesi, tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanmakta olup meme kanserinde morfolojik özelliklerin yarı-kantitatif değerlendirilmesini ifade etmektedir. Nispeten basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Uygun bir şekilde hazırlanmış hematoksilin-eozin boyalı tümör doku kesitlerinin, uygun şekilde eğitilmiş bir patolog tarafından standart bir protokol kullanılarak değerlendirilmesini gerektirir. Pek çok çalışmada tümörün differansiyasyon derecesinin morfolojik olarak değerlendirilmesinin yararlı prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir(30).

Uluslararası alanda çeşitli kuruluşlar, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) de başta olmak üzere, Modifiye Nottingham (Elston-Ellis) Scarf-Bloom-Richardson gradeleme sistemini önermektedir(30).

İlk olarak Bloom ve Richardson'ın 1957 yılında önerdikleri Nottingham Gradeleme Sisteminin prognostik değeri 1991 yılında Elston ve Ellis tarafından ortaya konmuş ve sistem geliştirilerek daha objektif hale getirilmiştir(31,32).

Bu gradeleme sistemi üç morfolojik özelliğin hafif, orta veya belirgin derecede olup olmadığına göre değerlendirilmesine dayanır. Değerlendirilen histolojik özellikler; tübül veya gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik indekstir(32).

Her bir parametre için 1'den 3'e kadar puan verilir, ardından bu puanlar toplanarak tümör derecesi belirlenir.

Tübül/gland formasyonu mikroskopta küçük büyütmede, tüm tümör alanına bakılarak değerlendirilir. Tümör alanının ne kadarının glandüler diferansiyasyon içerdiğine bakılır. Tümör alanının %75'inden fazlası belirgin tübüllerden oluşuyorsa 1 puan verilir. Tümör alanının %10 ila %75'i arasında tübül formasyonu gözlenen tümörlere 2 puan verilir. Tübül/gland formasyonu tümörün %10 undan az bir kısmını kaplıyorsa 3 puan verilir(17,31).

Nükleer pleomorfizm değerlendirilirken komşu meme dokusunun normal epitel hücreleri ile karşılaştırma yapılır, tercih edilen büyütme büyük büyütmedir (x40). Nükleusun boyutu, şekli, ana hatlarının düzensizliği, nükleollerin sayısı ve boyutu pleomorfizmi değerlendirmede önemli parametrelerdir. Tümör hücre nükleusları normal epitel hücrelerine çok benzer (<boyutun 1,5 katı), minimal pleomorfizm mevcut, belirgin nükleol gözlenmiyorsa 1 puan verilir. Skor 2 de nükleus boyutları daha büyüktür (normal epitel hücre nükleuslarının 1,5-2 katı), hafif/orta düzeyde pleomorfizm mevcuttur. Yine küçük ve göze çarpmayan nükleoller vardır. Tümör hücre nükleuslarında benign epitel hücre nükleuslarının iki katı boyut, veziküler kromatin ve belirgin nükleoller izleniyorsa 3 puan verilir. 3 puan verilmesi için tümör hücre nükleuslarının en azından bir kısmının belirgin nükleer atipi/pleomorfizm göstermesi gerekmektedir. Seyrek görülen büyük veya atipik bir nükleus, 2 yerine 3 puan verilmesine sebep olmamalıdır. Nükleer derecelendirme tümörün periferinde veya en az diferansiye gözüken bölgesinde yapılmalıdır(17,33).

Nottingham Gradeleme Sisteminin üçüncü parametresi olan mitoz sayısı tümörün proliferatif aktivitesini yansıtır ve histolojik derecelendirme bileşenleri arasında prognostik olarak en anlamlı olanıdır(33). Mitotik figür sayımının doğruluğu, optimum doku fiksasyonuna ve doku kesitlerinin iyi hazırlanmasına bağlıdır. Yalnızca kesin mitotik figürler sayılmalı, şüpheli olanlar sayım dışı bırakılmalıdır. Hiperkromatik ve piknotik çekirdek, mitozdan ziyade daha çok apoptozun göstergesi olduğu ve proliferasyonu yansıtmadığı için sayımlara dahil edilmemelidir. Mikroskopların yüksek büyütme alanı boyutları farklılık gösterdiğinden, her mikroskop için mitoz sınırlarının doğru belirlenmesi önemlidir. Puanlama en az tümörün mitotik aktivitesinin en yüksek olduğu en az 10 alan incelenerek yapılır. "Hotspot(sıcak nokta)" da denilen en yüksek mitotik aktivitenin olduğu alanlar genellikle tümör çevresinde/periferinde bulunur. Mitotik figürlerin sayımı özenle ve

dikkatle yapılmalı, acele edilmemelidir; hızlı yapılan sayımların yanlış sonuçlara yol açma ihtimali mevcuttur(17,33).

Her üç histolojik parametreye verilen puanlar toplanır ve bu toplam 3 ile 9 arasında bir sayı oluşturur. En düşük sayı malignitenin en düşük derecesini temsil eder. Bu malignite ölçeği üç parçaya ayrılır.

3, 4 veya 5 puana sahip tümörler düşük maligniteye veya Derece 1'e dahil edilirken, 6 veya 7 puana sahip olanlar orta derecede maligniteye veya Derece 2 ye, 8 veya 9 puana sahip olanlar yüksek maligniteye veya Derece 3'e dahil edilir (32) (Tablo 1).

**Tablo 1. Modifiye Nottingham Scarf-Bloom-Richardson Gradeleme Sistemi**

| Özellikler                    | Sınıflama                                                                                             | Skor |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Tübül/Gland Formasyonu</b> | Tümör alanının %75 inden fazlasında                                                                   | 1    |
|                               | Tümörün %10 ila %75 inde                                                                              | 2    |
|                               | Tümör alanının %10 undan azında                                                                       | 3    |
| <b>Nükleer Pleomorfizm</b>    | Küçük, regüler uniform hücreler                                                                       | 1    |
|                               | Orta derecede boyut artışı ve değişkenlik                                                             | 2    |
|                               | Belirgin değişkenlik                                                                                  | 3    |
| <b>Mitoz Sayısı*</b>          | ≤8                                                                                                    | 1    |
|                               | 9-17                                                                                                  | 2    |
|                               | ≥18                                                                                                   | 3    |
| <b>Toplam Skor</b>            | <b>3-5: Histolojik Derece 1</b><br><b>6-7: Histolojik Derece 2</b><br><b>8-9: Histolojik Derece 3</b> |      |

\*Mitoz sayısı mikroskop alanına bağlı olup burada 0,5 mm için kullanılan eşik değerler verilmiştir.

Bu yöntem ile histolojik değerlendirme yarı kantitatif olmasına rağmen hastanın prognozunu belirlemede güçlü bir öngörü sağlamaktadır. Pek çok çalışma Nottingham Gradeleme sisteminin lenf nodu durumuyla eşdeğer ve tümör boyutundan daha büyük prognostik öneme sahip olduğunu göstermiştir(30,34).

## **2.9. Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

Her yeni teşhis edilen meme kanseri vakası için zorunlu biyobelirteçler; endokrin tedavi için hastaları seçmede kullanılan östrojen reseptörleri (ER) ve

progesteron reseptörleri (PR) ve anti-HER2 tedavisinden fayda görme olasılığı olan hastaları belirlemek için cerbB2(HER2)'dir(35).

Amerikan Patologlar Koleji (CAP)/ Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, yeni teşhis edilen, tekrarlayan ve metastatik meme kanserinin tüm yeni tanıları için ER, PR ve cerbB2 (HER2) analizini önermektedir(36).

### **Östrojen ve Progesteron Reseptörleri**

ER ve PR, zayıf ila orta derecede prognostik faktörlerdir, ancak endokrin tedavilere yanıt açısından çok güçlü prediktif faktörlerdir. Günümüzde, ER ve PR'nin tüm invaziv meme kanserlerinde değerlendirilmesi, tedavi yanıtını öngörmek için zorunludur. Güncel uygulamalarda, formalinle tespit edilmiş parafine gömülü doku örneklerinde immünohistokimya (IHK) yöntemi, ER ve PR'yi değerlendirmek için birincil yöntem olarak kullanılmaktadır.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Patologlar Koleji (CAP) meme kanserinde ER ve PR testleri için ortak yönergeler yayınlamakta olup, belirli IHK testlerinin rutin klinik uygulamada kullanılmadan önce titizlikle standart hale getirilmesini ve doğrulanması önermektedir(37).

Östrojen reseptörü (ER), östrojen hormonu tarafından aktive edilen ve normal meme dokusunun gelişimini, büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, nükleer steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan transkripsiyon faktörüdür. Normal memede epitel hücre popülasyonunun yaklaşık %7 si ER ile pozitiflik gösterir. ER-alfa ve ER-beta olmak üzere iki adet ligand aktive-ER sinyal iletim molekülü bulunmaktadır ve bu moleküller östrojen ve 200'den fazla steroid reseptör koregülatörü ile birleşerek ER aracılı transkripsiyon kompleksi (ERC) oluşturur. ER-alfa ve ER-beta arasındaki denge meme epitelyal hücrelerinin gelişimi ve büyümesini düzenlemede önemli bir rol oynar. ER-beta fazlalığı, büyümeyi baskılayarak kompleksin anti-östrojenik özelliklerini artırırken tam tersine ER-alfa baskın hale geldiğinde östrojen, meme kanserinde tipik olarak görüldüğü gibi, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve tümör büyümesini destekleyebilir(38-40)

Meme kanseri için en eski ve en önemli belirteç olma özelliğini korumaktadır. Hem prognoz hem de tedavi tahmini bilgisi sağlayabilmesine rağmen, en önemli klinik kullanımı endokrin tedavi için bir biyobelirteç olmasıdır. Hastalar ER için pozitifse, endokrin uygulanmalıdır veya en azından uygulanması düşünülmelidir. Öte yandan,

ER yoksa, endokrin tedavi verilmemelidir. Endokrin tedavi için tahmini bir belirteç olarak ER, neoadjuvan, adjuvan ve ileri hastalık durumlarında kullanılır(38)

Progesteron reseptörü (PR), progesteron hormonu tarafından aktive edilerek hücre çoğalması da dahil olmak üzere çeşitli normal hücre fonksiyonları düzenler ve ER ile aynı steroid süper ailesinin bir üyesidir. A ve B olmak üzere iki farklı formda bulunur. Tıpkı östrojen ve ER $\alpha$  gibi, meme kanseri hastaları için PR'nin proliferatif etkisi zararlı olabilir. PR, invaziv meme kanseri (IMK) vakalarında ER ile beraber rutin olarak immünohistokimya (IHK) ile değerlendirilmektedir. ER $\alpha$ , PR'nin ekspresyonunu düzenler, dolayısıyla PR'nin varlığı genellikle östrojen-ER $\alpha$  yolunun fonksiyonel olarak sağlam olduğunu gösterir. Bu biyobelirteçler, etkili endokrin tedavilere yanıtı öngören hedefler ve göstergeler olduğundan, doğru değerlendirme kritik öneme sahiptir(37,39).

ER ve PR için rutin uygulamada kullanılan immünohistokimyasal boyalar ER-alfa ve PR-A formlarını içermektedir(39).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)/Amerikan Patologlar Koleji (CAP) tarafından ER ve PR immünohistokimyasal testlerinin değerlendirilmesi için yayınlanan güncel kılavuza göre doku alımından fiksasyona kadar geçen süre mümkün olduğunca kısa olmalıdır. ER ve PR testleri için örnekler 6 ila 72 saat boyunca %10 nötr tamponlu formalin (NBF) içinde fiksasyona tabi tutulur.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)/Amerikan Patologlar Koleji (CAP) tarafından yayınlanan güncel kılavuza göre; tümör hücre nükleuslarının %1 ila %100'ünün östrojen reseptörü (ER) veya progesteron reseptörü (PR) açısından pozitif olduğu örnekler pozitif olarak yorumlanır. ER bildirimi için, tümör hücre nükleuslarının %1 ila %10'u immünoreaktif ise, örnek önerilen bir yorumla ER Düşük Pozitif olarak bildirilmelidir. Bir örnek, tümör hücre nükleuslarının <%1 veya %0'ı immünoreaktif ise ER veya PR açısından negatif kabul edilmelidir(41).

Meme kanseri dokularında ER $\alpha$  ekspresyonunu IHK ile değerlendiren çalışmaların ortak bulguları, tümörlerin yaklaşık %75'inin ER $\alpha$  eksprese ettiğini, bu ekspresyonun neredeyse tamamen nükleer lokalizasyonda olduğunu ve %0 ile %100 arasında geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Tümörler çok düşük ER seviyeleri eksprese etseler bile, ER-negatif tümörlere kıyasla belirgin bir tedavi yanıtı

göstermektedir. O nedenle tümör hücre nükleuslarının boyanma oranının  $\geq\%1$  olması durumunda reseptör durumu pozitif kabul edilmektedir.

Progesteron reseptörü (PR) genellikle ER ile eş zamanlı olarak ölçülür. ER-pozitif tümörlerin %80'i aynı zamanda PR-pozitiftir. Meme kanserinde PR ekspresyonu genellikle orta düzeyde ve yamalı bir dağılım göstermektedir. Mevcut çalışmalar, IMK'larının %60-70'inin PR eksprese ettiğini, ekspresyonun %0 ile %100 arasında değişen bir süreklilik gösterdiğini ve PR düzeyleri ile hormonal tedavilere yanıt arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. PR-pozitif hücre oranı düşük bile olsa ( $\geq\%1$ ), hastaların önemli bir kısmının endokrin tedaviye yanıt verme olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle, ASCO/CAP yönergeleri, ER de olduğu gibi; PR-pozitifliğini değerlendirmek için %1 veya daha fazla IHC-pozitif hücre cut-off noktası önermektedir. Ayrıca ER ve PR değerlendirme aşamasında normal meme epiteli bulunduran bir iç kontrol bulundurulması da önerilmektedir(37,41). Yine kılavuza göre patoloji raporlarında ER ve PR pozitifliği hem yüzde olarak hem de yoğunluk olarak ifade edilmeli ve %0 ila %10 boyanma olan vakalar için iç kontrollerin durumu bildirilmelidir.

## **HER-2**

İnsan epidermal büyüme faktörü (EGFR veya HER) ailesi dört farklı tipten oluşur. Bunlar HER1 (EGFR veya c-erbB-1), HER2 (neu veya c-erbB-2) HER3 (c-erbB-3) ve HER4 (c-erbB-4). Tirozin kinaz reseptörlerinin 20 ailesinin tip1 grubunda yer alırlar ve çeşitli hücrel metabolik reaksiyonların düzenlenmesinden sorumludurlar(42).

Bir proto-onkogen olan HER-2, 17. Kromozom üzerinde yer alır ve transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Hücre proliferasyonu, hayatta kalması, hücre hareketliği ve invazyon(yayılım) gibi birçok önemli düzenleyici yolda görev alır. CerbB2 (HER2) gen ampfikasyonu ve protein aşırı eksprese edilmesi; meme kanserinde negatif ER durumu, yüksek histolojik derece, büyük tümör boyutu ile ilişkilendirilmiştir. Meme tümörlerinin yaklaşık %13 ila %23'ünde HER-2 proteininin aşırı ekspresyonu görülür ve bu HER-2 pozitif tümörlere sahip hastalar, HER-2 negatif olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü prognoza sahiptir(39,42).

ASCO/CAP, ilk olarak 2007 yılında HER2 testi için çeşitli analitik değişkenleri ele alan kılavuzlar ve öneriler yayınlamış; daha sonra 2013 ve 2018 yıllarında

güncellemeler yapmıştır. Günümüzde HER2 değerlendirilmesi immünohistokimya (IHK) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile yapılmaktadır. Dokunun en az 6 saat boyunca tamponlu %10 formalin içinde fiksasyonu önerilmektedir. HER2 immünohistokimyasal boyasının neoplastik epitel hücrelerindeki membran boyanma durumuna göre sonuçlar negatif, pozitif veya şüpheli şeklinde raporlanır(43)(Tablo 2).

**Tablo 2. İmmünohistokimyasal olarak HER2 Durumunun Değerlendirilmesi**

| Her2 Durumu          | Kriter                                                                                                                                                                                              | Skor   |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| HER2 Negatif         | Hiç boyanma yok veya invaziv tümör hücrelerinin %10 ve daha azında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması                                                                           | Skor 0 |
| HER2 Negatif         | İnvaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması                                                                                                | Skor 1 |
| HER2 Şüpheli Pozitif | İnvaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında inkomplet ve/veya zayıf-orta şiddette komplet membran boyanması veya İnvaziv tümör hücrelerinin %10 ve daha azında komplet kuvvetli membran boyanması | Skor 2 |
| HER2 Pozitif         | İnvaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında komplet kuvvetli membran boyanması                                                                                                                    | Skor 3 |

### Ki-67

Ki-67, hücresel proliferasyon ile ilişkili bir nükleer proteindir ve ilk olarak Gerdes ve ark.(44) tarafından 1980 lerin başında tanımlanmıştır. Hücre döngüsünün G0 hariç tüm fazlarında yer alan Ki67, monoklonal antikor kullanılarak immünohistokimyasal boyama ile neoplastik hücre popülasyonlarının büyüme oranını değerlendirmede etkili bir biyobelirteçtir. Yüksek Ki67 indeksine sahip meme kanserleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilir. Birçok çalışma Ki67'nin prognoz, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca Ki67'nin tedaviye başlanmadan önceki değerinin tedavi yanıtını tahmin etmeye yardımcı olabileceği, kemoterapiden sonra ölçülen değerinin ise hastalıksız sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Ancak Ki67 ölçümü şu anda laboratuvarlar arasında standardize edilememiştir ve genel olarak kabul görmüş bir cut-off değeri mevcut değildir(34,45).

ASCO kılavuzları Ki67'yi meme kanseri prognozu için rutin olarak değerlendirilen belirteçler listesine dahil etmemiştir ancak St. Gallen Uluslararası Uzman Kurulu, sistemik tedaviyi seçerken standart parametrelere (evre, derece, HR durumu) ek olarak Ki67 gibi proliferasyon belirteçlerinin değerlendirilmesini önermiştir(34).

St. Gallen Uluslararası Uzman Kurulu Ki67 için 'yüksek' ve 'düşük' değerler arasındaki sınır değerinin laboratuvarlar arasında değişmekte olduğunu belirterek <%14'lük bir seviyesini, tek bir referans laboratuvarındaki sonuçlara dayalı olarak Luminal A'nın gen ifadesi tanımıyla en uygun şekilde olacağını bildirmişlerdir(46).

## 2.10. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 Yılı 5. Baskıda meme tümörleri epitelyal tümörler, fibroepitelyal tümörler ve hamartomlar, meme başı tümörleri, mezenkimal tümörler, hematolenfoid tümörler ve metastatik tümörler olarak sınıflandırılmaktadır(17)(Tablo 3).

**Tablo 3. DSÖ (2019) Meme Tümörleri Histopatolojik Sınıflaması**

| <b>Epitelyal Tümörler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Meme Başı Tümörleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsörler</li> <li>Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar</li> <li>Adenomlar</li> <li>Epitelyal-Myoepitelyal Tümörler</li> <li>Papiller Neoplaziler</li> <li>Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi</li> <li>Duktal Karsinom İn-Situ</li> <li>İnvaziv Meme Karsinomu</li> <li>Nadir Tükruk Bezi Tipi Tümörler</li> <li>Nöroendokrin Neoplaziler</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Siringomatöz Tümör</li> <li>Meme Başı Adenomu</li> <li>Memenin Paget Hastalığı</li> </ul>                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Mezenkimal Tümörler</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasküler Tümörler</li> <li>Fibroblastik ve Myofibroblastik Tümörler</li> <li>Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri</li> <li>Düz Kas Tümörleri</li> <li>Adipositik Tümörler</li> <li>Diğer Mezenkimal Tümörler ve Tümör Benzeri Durumlar</li> </ul> |
| <b>Fibroepitelyal Tümörler ve Hamartomlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Hematolenfoid Tümörler</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hamartoma</li> <li>Fibroadenoma</li> <li>Filloides Tümör</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lenfomalar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Metastatik Tümörler</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |

İnvaziv meme karsinomunun morfolojik görünümüne dayalı spesifik tiplerinin tanımlanması, lenf nodu evresi, tümörün derecesi, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon gibi diğer önemli prognostik faktörlerin sağladığı tedavi yanıtı ve muhtemel tümör davranışı tahminlerini daha da iyileştirmek için önemlidir(47).

Meme kanserleri, lobüler, müsinöz, tübüler veya kribriform karsinomlar gibi spesifik bir morfolojik görünüme bürünebilir. Spesifik bir subtiplendirme yapabilmek için bu subtipin tümörün en az %90'ını oluşturması şartı aranmaktadır. Tümör hacminin %10'undan azında spesifik alt tip bulunan tümörler invaziv meme

karsinomu,NOS şeklinde sınıflandırılırlar. Spesifik alt tip tümörün %10 ila %90'ını oluşturuyorsa, 'mikst invaziv meme karsinomu, NOS ve spesifik alt tip karsinom' olarak isimlendirilebilir. Spesifik alt tipin yüzdesinin de eklenmesi önerilmektedir. Örneğin; "mikst invaziv meme karsinomu, NOS ve invaziv lobüler karsinom (%20)(17).

**Tablo 4. WHO 2019 Meme Karsinomları Histolojik Sınıflaması**

| <b>İnvaziv Meme Karsinomu Alt Tipleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Nadir Tükürük Bezi Tümörleri</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnvaziv Meme Karsinomu, Daha İleri Spesifiye Edilemeyen Tip</li> <li>• Mikroinvaziv Karsinom</li> <li>• İnvaziv Lobüler Karsinoma</li> <li>• Tübüler Karsinom</li> <li>• Kribriform Karsinom</li> <li>• Müsinöz Karsinom</li> <li>• Müsinöz Kistadenokarsinom</li> <li>• İnvaziv Mikropapiller Karsinom</li> <li>• Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom</li> <li>• Metaplastik Karsinom</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asinik Hücreli Karsinom</li> <li>• Adenoid Kistik Karsinom</li> <li>• Sekretuar Karsinom</li> <li>• Mukoepidermoid Karsinom</li> <li>• Polimorföz Adenokarsinom</li> <li>• Ters Polariteye Sahip Uzun Hücreli Karsinom</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Nöroendokrin Neoplazmlar</b>                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nöroendokrin Tümör</li> <li>• Nöroendokrin Karsinom</li> </ul>                                                                                                                                                                    |

#### **İnvaziv Meme Karsinomu, NOS (İnvaziv Karsinoma, Spesifiye Edilemeyen Tip)**

İnvaziv meme karsinomlarının en büyük kategorisi (%55-80) olan invaziv meme karsinomu,NOS (IMK,NOS), belirli histolojik alt tipe (örneğin lobüler, müsinöz veya kribriform) sahip olmayan heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir(48).

Meme kanserinin diğer türlerine benzer şekilde invaziv meme karsinomu, NOS; ele gelen kitle şeklinde klinik bulgu verir. Asemptomatik hastalarda, tarama mamografisinde tespit edilen kitlelerin bulguları genellikle keskin sınırlı, belirsiz veya spiküle kontürlü lezyonlar şeklindedir. Mamografide tümöral lezyonların yaklaşık %50'si kalsifikasyon gösterir(48).

Makroskopik olarak tümör çoğunlukla sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, yıldızvari veya dikensi çıkıntılar gösteren bir görünümde izlenirken, bazen iyi sınırlı nodüler bir kitle şeklinde de olabilir. Kesit yüzü gri-beyaz renklerde, kumlu bir görünüm ile karakterizedir. Tümörün görünümü ve kıvamı içerdiği desmoplastik stroma oranına göre değişkenlik gösterir. Daha çok tümör hücresi, daha az desmoplastik stromadan oluşan invaziv meme karsinomları daha yumuşak kıvamlı ve ten rengindedir(48,49).

İnvaziv meme karsinomu,NOS; tanısı dışlama yöntemiyle konulan bir tanıdır; bu nedenle belirli histomorfolojik özellikleri yoktur ve aynı vaka içinde bile farklı görünüm sergileyebilir. Mikroskopik görünümde; büyüme paterni, sitolojik özellikler, mitotik aktivite, stromal desmoplazi ve duktal karsinoma in situ yaygınlığı bakımından oldukça heterojenite mevcuttur. Tümör sınırları yüksek derecede infiltratiftir (çevre stromayı infitre ederek normal mimarideki lobüler yapıları bozan), itici tarzda geniş bir büyüme paterni göstermeye kadar çeşitli özelliklerde olabilir. Tümörü oluşturan hücreler glandüler yapılar, kümeler, kordonlar, çeşitli boyutlarda trabeküller veya solid tabakalar halinde gelişim paterni gösterebilirler. Sitolojik olarak tümör hücreleri normal meme epitelyal hücrelerinden minimal farklılık gösteren bir görünümde, belirgin hücresel pleomorfizm ve nükleer atipi gösteren forma kadar değişken dağılım gösterir. Mitotik aktivite hiç saptanmayabilir veya belirgin yüksek olabilir. Gland formasyonu, nükleer atipi ve mitotik aktivite derecesinin beraber değerlendirildiği Nottingham sistemi önemli prognostik faktörlerden biridir. Stroma desmoplazik, kollajenöz nitelikte olabilir veya minimal bir stroma bulunabilir(17,47,49).

Bu heterojen tümör grubunda prognoz hayli farklılık göstermekte ve tümör boyutu, histolojik derece, lenf nodu durumu, lenfovasküler invazyon, tümör evresi ve başka birçok etmenle ilişkili olduğu bilinmektedir(49).

**Tablo 5. DSÖ 2019 İnvaziv Meme Karsinomu, NOS Morfolojik Paternleri**

| <b>DSÖ (2019), İnvaziv Meme Karsinomu,NOS Özel Morfolojik Paternleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Medüller Patern</li><li>• Pleomorfik Patern</li><li>• Koryokarsinomatöz Patern</li><li>• Melanositik Patern</li><li>• Onkositik Patern</li><li>• Lipidden Zengin Patern</li><li>• Sebaseöz Patern</li><li>• Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Patern</li><li>• Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreler İçeren Karsinom</li><li>• Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren İnvaziv Karsinom</li></ul> |

## **İnvaziv Meme Karsinomu, NOS Özel Morfolojik Paternleri**

### **Pleomorfik Patern**

Pleomorfik karsinom, yüksek dereceli invaziv meme karsinomu,NOS'un nadir görülen bir paternidir. Zeminde adenokarsinom veya adenokarsinomun skuamöz metaplastik içsi hücreli metaplazisi görülmekte, tümör hücrelerinin %50'den fazlası belirgin pleomorfik, bizaar veya mutinükleer dev hücrelerden oluşmaktadır. Mitotik aktivitenin yüksek olarak izlendiği bu paternde prognoz kötüdür. İmmünohistokimyasal olarak hormon reseptör ekspresyonu genellikle negatıfken vakaların bir kısmı HER-2 ile pozitiflik gösterir(50,51).

### **Medüller Patern**

Öncesinde “medüller karsinom”, “atipik medüller karsinom” veya “medüller özelliklere sahip karsinom” şeklinde değişik isimlerle tanımlanan bu grup tümörler DSÖ 2019 meme tümörleri sınıflamasında İMK heterojen tümör grubunun bir paterni olarak tek başlık altında toplanmıştır. Medüller karsinom tanılı hastalar genellikle diğer meme kanseri tiplerine sahip hastalardan daha gençtir ve bu durumun bazı hastalarda saptanan BRCA1 germline mutasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(49,52).

Nadir görülürler, bazı çalışmalara göre tüm invaziv meme karsinomlarının %1'inden azını oluştururlar. Medüller patern gösteren İMK'ları, histolojik olarak yüksek dereceli, ekspansil sınırların izlendiği, glandüler differansiasyon yokluğuyla beraber sinsityal büyüme paterni gözlenen tümörlerdir. Lenfoplazmatik infiltratın eşlik etmesi karakteristik bir özellikleridir(17,49).

İmmünohistokimyasal olarak üçlü negatif (ER(-),PR(-),HER2(-)) olan bu tümörlerde yüksek mitotik oran görülmektedir. Olumsuz prognostik faktörlere sahip olmalarına rağmen nispeten iyi sağkalım oranına sahiptirler. Bu durum büyük oranda tümör mikroçevresindeki lenfositik infiltratın varlığı ile ilişkilendirilmektedir(53).

### **Koryokarsinomatöz Patern**

Koryokarsinomatöz patern gösteren invaziv meme karsinomları oldukça nadirdir ve moleküler temeli henüz belirli değildir. Mikroskopik olarak; eozinofilik sitoplazma ve sitoplazmik vakuoller içerebilen belirgin derecede pleomorfik multinükleer hücreler ile karakterize koryokarsinomatöz komponent mevcuttur.

İmmünohistokimyasal olarak koryokarsinomatöz hücreler insan koryonik gonadotropin (hCG) ve insan plasental laktojeni (hPL) ile pozitiflik gösterirler(54,55).

### **Nöroendokrin Differansiyasyon Gösteren İnvaziv Karsinom**

Histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak tespit edilen nöroendokrin differansiyasyon karsinomların %10-30'unda izlenmektedir. Bazı özel tiplerde, özellikle müsinöz karsinom ve solid papiller karsinomlarda bu oranın yükseldiği görülmektedir. Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren İDK,NOS ile meme nöroendokrin neoplazilerinin ayrımı henüz yeterince belirgin değildir. Nöroendokrin sitolojik özellikler ve immonohistokimya belirteçler, bir tümörü diğer nöroendokrin neoplazilerden biri olarak sınıflandırmak için yeterli olmadığında bu tanının konulması önerilmektedir(17,52,56).

Bu tümörler tipik olarak immünohistokimyasal olarak hormon reseptörleri ile pozitif, HER-2 ile negatiflik gösterirler(17)

### **Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreler İçeren Karsinom**

Osteoklast benzeri multinükleer dev hücreler, meme, akciğer, pankreas ve tiroid bezi birçok organda görülebilmektedir. Osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom, tüm meme kanseri vakalarının %2'sinde azında saptanan nadir bir tümördür. Mikroskopik olarak genellikle lezyonun karsinomatöz kısmı iyi/orta differansiye invaziv duktal karsinom morfolojisinde olup osteoklast benzeri dev hücreler, karsinom hücreleriyle yakın bir ilişki içinde bulunurlar. Osteoklast benzeri dev hücrelerin nükleusları daha vezikülerdir, belirgin nükleoller içerir ve bazen eksantrik toplanma eğilimi gösterirler. Osteoklast benzeri dev hücrelerin yanı sıra bu tümörler genellikle inflamatuvar ve hipervasküler bir stromaya sahiptirler. İmmünohistokimyasal olarak CD68 pozitifliği gösteren osteoklast benzeri dev hücreler ER, PR, HER-2, S100 negatiftir(57,58).

### **Melanositik Patern**

Melanositik kolonizasyonun ve melanin pigmentasyonunun varlığı, oral mukoza, larinks, tükürük bezi, prostat bezi ve rektal mukoza karsinomları gibi çeşitli epitelyal tümörlerde tanımlanmıştır. Ancak meme bezi bu fenomen için alışılmadık bir konaktır ve melanosit göçünün kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı

çalışmalarda duktal karsinom ve melanom kombinasyonlarını temsil eden tümörler tanımlanmış ve bu vakalarda bir hücre tipinden diğetine geçiş olduğu görülmüştür(17,59).

Memenin melanositik lezyonları, kutanöz bir melanomun metastazı veya memenin primer malign melanomu olarak ortaya çıkabilir. Memenin primer malign melanomu nadir görülen bir tümördür ve tüm melanomların %3-5'ini ve malign meme tümörlerinin %0,5'inden azını oluşturur(60,61).

İmmünohistokimyasal olarak HMB-45, Melan-A ve S100 kullanılabilir ancak bir çalışmada meme kanserlerinin %18'inde Melan-A'nın fokal ekspresyonu gösterilmiştir(17,61–63).

### **Onkositik Patern**

Onkositik patern gösteren tümörler sıklıkla böbrek tübülleri, tükürük bezleri, tiroid gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip glandüler epiteliyal hücrelerden kaynaklanır. Memede yalnızca sporadik vakalar bildirilmektedir. Literatürde son derece nadir bulunması nedeniyle gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir(64,65).

Onkositik karsinomlar, %70'ten fazla bir oranda onkositik hücreden oluşan bir karsinomdur. Tümör hücreleri içediğı bol miktarda mitokondri sebebiyle eozinofilik granüler sitoplazma ile karakterizedir. Yuvarlak, merkezi nükleus, kaba granüler kromatin ve belirgin nükleollere sahiptirler. Tabakalar, adalar, yuvalar içeren genelde solid büyüme paterni gösterirler(17,65–67).

Apokrin differansiasyonu taklit etmektedir, ayırıcı tanı genellikle histomorfolojik açıdan zordur ve esas olarak immünohistokimyaya dayanır. Onkositik karsinom, değışken hormon reseptör ekspresyonuna sahip olsa da ağırlıklı olarak ER ve PR ile pozitif ve AR (androjen reseptör) negatiftir. Apokrin differansiasyon ise ER ve PR ile negatif, AR ile pozitifdir. Ek olarak onkositik karsinom, içediğı yüksek mitokondri nedeniyle immünohistokimyasal olarak anti-mitokondri antikoru ile pozitif ekspresyon gösterir(65,66).

### **Lipitten Zengin Patern**

IMK, NOS'un bu paterni, tümör hücrelerinin bol miktarda sitoplazmik nötral lipit içermesiyle karakterizedir(17,66).

Yuvalar, kordonlar ve solid tabakalar halinde gelişim paterni gösteren poligonal şekilli, köpüksü veya vakuolize sitoplazmalı berrak hücre morfolojisindeki neoplastik hücrelerden meydana gelir. Orta ila şiddetli atipi gösteren bu tümör grubunda mitotik figürler kolayca seçilebilir. Çoğu vakada tümör, histolojik derece 3 olarak sınıflandırılır(17,68).

Tümör hücre sitoplazmalarındaki nötral lipit Sudan III veya Oil Red O histokimyasal boyalarıyla gösterilebilir. Bildirilen vakalar immünohistokimyasal olarak çoğunlukla ER ve PR negatif, HER2 ile pozitifdir(68,69).

### **Sebaseöz Patern**

Bu nadir görülen paternde tümör, kutanöz adneksiyal sebase bezlerden kaynaklandığına dair herhangi bir kanıt olmaksızın, meme bezinin parankiminde yer almalıdır(17).

Histolojik olarak tümör; yoğun kollajenize veya mikzoid görünümdeki stroma içerisinde, solid tabakalar, yuvalanmalar veya lobüller meydana getiren iki tip hücreden oluşur; Oil Red O pozitif boyanan vakuolize sitoplazmalı sebase hücreler ve vakuolizasyon göstermeyen eozinofilik sitoplazmalı daha küçük oval/iğsi şekilli hücreler. Sebase hücrelerin nükleusları küçük, monomorfik, hiperkromatik veya belirgin nükleollü pleomorfik olabilir. Tümörün ikinci bileşeni olan oval/iğsi hücreler çoğunlukla lobüllerin çevresinde bulunurlar. Mitotik figürler kolayca seçilebilir(17,70–72).

Literatürde HR(+), HER2(+) ve üçlü negatif tümörler olan vakalarla geniş bir immünofenotipik spektruma sahiptirler(66,71–73).

### **Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Patern**

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom, meme karsinomlarının nadir görülen bir alt varyantıdır. Tümör hücreleri içerdiği bol miktardaki glikojenden dolayı berrak sitoplazmaya sahiptir. Çoğunlukla solid tabakalar, yuvalanmalar veya kordonlar halinde gelişim paterni göstermekle beraber bazen papiller, kribriform, lobüler veya tübüler paternler de görülebilir. Berrak veya ince taneli olan sitoplazma diastazlı PAS histokimyasal boyasıyla pozitifdir. Tümör hücre nükleusları yuvarlak veya ovaldır ve belirgin nükleol izlenir. Nükleer atipi genellikle orta ila belirgin düzeydedir(25,74–76).

İmmünohistokimyasal olarak genelde ER ile pozitifken, PR ile ekspresyon göstermemektedir, HER2 ile değişken oranlarda ekspresyon gözlenmektedir(17,75,76).

### **İnvaziv Lobüler Karsinoma**

İnvaziv lobüler karsinomlar, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %5-15'ini oluştururlar. Memede ikinci en sık görülen tümör tipidir. İnvaziv lobüler karsinomlar aynı taraf memede multifokalite ile ve diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha fazla bilateralite göstermesi ile karakterizedir(49).

Ele gelen bir kitle şeklinde klinik prezente olabileceği gibi invaziv duktal karsinomlara benzer şekilde mamografik bir anormallikle de saptanabilir. Bununla beraber hem fizik muayene bulguları hem de mamografik görünüm oldukça belirsiz olabilir. Mamografi invaziv lobüler karsinomu tespit etmede daha düşük bir duyarlılığa ve daha yüksek yanlış negatiflik oranına sahiptir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemeyi yardımcı olmak invaziv lobüler karsinomun tespit ve teşhis oranlarını iyileştirebilir(49,77).

Histopatolojik olarak invaziv lobüler karsinomlar; tümör hücrelerinin stromayı infiltre etme paterni ve sitolojik özellikleri bakımından farklı formlarda görülebilir. Klasik form, küçük ve monomorfik görünümde eksantrik yerleşimli nükleuslu, plazmasitoid görünümdeki diskoheziv tümör hücrelerinin stromayı tek hücreler veya tek sıra halinde infiltre etmesiyle karakterizedir. Neoplastik hücreler sıklıkla meme duktuslarını hedef tahtası benzeri konsantrik bir dizelenmeyle çevreler. Genelde çok az stromal reaksiyon gözlenir ve zemin arşitektüründe hafif bir bozulma izlenir. Mitotik figürler sık değildir(49,78,79).

Pleomorfik formda tümöral hücreler stromayı klasik formda olduğu gibi tek tek hücreler veya lineer hücre dizinleri şeklinde infiltre eder ancak hücreler pleomorfizm ve nükleer atipi daha belirgindir. Neoplastik hücreler sahip olduğu bol eozinofilik sitoplazma ile apokrin differansiyasyonu düşündürür. Pleomorfik form; prognozu daha yüksek tümör histolojik derecesi sebebiyle klasik form lobüler karsinomdan daha kötü kabul edilir(80).

İnvaziv lobüler karsinom, histolojik olarak tümör hücrelerinin gevşek bir şekilde kohezyon göstermesi ile karakterize olup bu özelliğin temeli tümör hücre membranlarının yüzeyinde e-kadherin (CDH1) ekspresyon kaybına dayanmaktadır.

İmmünohistokimyasal boyama ile gösterilebilen e-cadherin kaybı lobüler karsinomu invaziv meme karsinomu,NOS'tan ayırt etmeye yardımcı bir yöntemdir(49,81).

İnvaziv lobüler karsinomlar immünohistokimyasal olarak genellikle hormon reseptörü pozitif, HER2 için negatiftir. Pleomorfik formunda HER2 pozitifliği görülebilmektedir(82,83).

İnvaziv lobüler karsinomlar prognoz açısından invaziv meme karsinomu,NOS'a benzer veya biraz daha iyidir. Plemorfik formunun klasik formuna göre daha agresif bir davranışa sahip olduğu bilinmektedir(79,83).

### **Tübüler Karsinom**

Tübüler karsinom invaziv meme karsinomlarının %1,5-2'sini oluşturur ve genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Diğer meme kanseri tipleri ile benzer klinik özelliklere sahip olmakla beraber küçük boyutlu olmasıyla ve iyi prognoz göstermesiyle bilinir. Ortalama patolojik tümör boyutu 1,2 cm'dir(84,85).

Histopatolojik olarak tübüler karsinomlar; bol miktarda fibröz veya fibroelastik stroma ile çevrili, iyi diferansiye glandüler yapıların veya tubüllerin düzensiz bir şekilde dağıldığı yıldızsı bir görünüm ile karakterlidir. Tübüller, yuvarlak veya oval olup açık,belirgin lümene sahiptir. Neoplastik tübüleri döşeyen tek katlı küboidal veya kolumnar hücrelerin nükleusları, bazalde yerleşmiş, küçük/orta büyüklükte ve uniform görünümündedir. Mitoz nadiren görülür. Lümenler içerisinde salgı veya kalsifikasyon mevcut olabilir. Tübüler karsinomlar düşük dereceli karsinomlardır. Tübüllerin etrafında myoepitel tabakası yoktur ve bu durum sklerozan adenozis ve radyal skar gibi benign lezyonlardan ayırt etmede önemlidir. Saf tübüler karsinom tanısı için tek katlı neoplastik epitel ile döşeli gland/tübül formasyonun tümörün >%90'ı oluşturması gereklidir. Tümörün %10-90'ı oranında tübüler karsinom içeren tümörler, mikst tümörler kategorisinde sınıflandırılmaktadır(25,86).

İmmünohistokimyasal olarak tübüler karsinomlar ER ve PR pozitif, HER-2 negatiftirler. Gen ekspresyon profili çalışmaları ile Lüminal A moleküler alt sınıfına dahil oldukları gösterilmiştir. Bu durum yüksek sağkalım için biyolojik temel hazırlamaktadır. Küçük tümör boyutu, minimal lenf nodu metastazı ve Lüminal A alt tipine ait olmalarıyla tübüler karsinomlar çok iyi prognoza sahiptirler. Sağkalım oranları için çeşitli çalışmalarda %88 ila %96 arasında veriler elde edilmiştir(87-90).

### **Kribriform Karsinom**

Kribriform karsinom tüm meme karsinomlarının %4'ten azını oluşturan nadir görülen bir invaziv meme kanseri türüdür ve diğer meme kanseri türleri ile benzer klinik özellikler gösterirler. Mamografide spiküle görünümlü olan kitleye mikrokalsifikasyonlar eşlik edebilir(86,91).

Mikroskopik olarak DKIS görünümünü andıran, elek benzeri ya da delikli anlamına gelen kribriform yapılarla karakterizedir. Desmoplastik bir stroma içerisinde yer alan bu iyi diferansiye kribrifom yapılar, hafif ila orta dereceli atipi gösteren kübik/kolumnar epitelyal hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite seyrek ve nükleer atipi minimaldir. Bu nedenle kribriform karsinomlar Nottingham Grade 1 tümörlerdir. Vakaların %80'ine DKIS eşlik eder. İnvaziv kribriform karsinomu, kribrifom DKIS'dan ayırt etmek için immünohistokimyasal myobelirteçlerden faydalanabilir(17,91).

İmmünohistokimyasal olarak invaziv kribriform karsinomlar; tipik olarak ER ve PR pozitif, HER-2 negatif tümörlerdir ve tübüler karsinoma benzer şekilde mükemmel prognoza sahiptirler. Küçük tümör boyutu, düşük histolojik tümör derecesi, daha az lenf nodu metastazı, endokrin tedaviye elverişli immünprofili ile invaziv karsinomların genel sağkalımları %90 ila %100 arasındadır(92–95).

### **Müsinöz Karsinom**

Müsinöz karsinomun eski terminolojisi 'kolloid karsinom' veya 'jelatinöz karsinom'dur ve saf formu tüm meme karsinomlarının %2-4'ünü oluşturur. Ağırlıklı olarak postmenopozal yaşlı hastalarda görülür(96,97). Mamografide düzgün sınırlı veya belirsiz kenarları olan, dansitesi yüksek, oval/yuvarlak şekilli bir kitle görünümüyle benign bir lezyonu taklit edebilir(97).

Makroskopik olarak müsinöz karsinomlar iyi sınırlı yumuşak jelatinöz kıvamdadırlar ancak bu jelatinöz kıvam tümörün hücreliliğine ve fibröz stromasına bağlı olarak değişebilir. Belirgin fibröz stroması olan tümörler makroskopide sert kıvamda olabilir(96).

Mikroskopik karsinomların saf ve mikst formu olmak üzere iki alt grubu vardır ve bu antiteler arasındaki ayrım tümörün müsinöz komponentinin oranına göre yapılır. Tümör hacminin %90'ından fazlası müsinöz komponentten oluşuyorsa saf müsinöz

karsinom olarak sınıflandırılır. Müsinöz komponentte bol miktardaki ekstrasellüler müsin havuzları içerisinde yüzen tümör hücreleri veya tabakaları bulunmaktadır. Tümöral hücre tabakaları glandüler, kribriform veya mikropapiller histomimari sergileyebilirler. Tümör hücre nükleer derecesi genellikle düşük veya orta düzeydedir. Düşük mitotik aktivite görülür. Histolojik olarak müsinöz karsinomun saf formunun da iki alt tipi vardır. Tip A müsinöz karsinomlar bol miktardaki ekstrasellüler müsin ile nispeten hiposellülerdir. Tip B müsinöz karsinomlar hipersellülerdir ve kromogranin-A, sinaptofizin ve CD56 gibi immünohistokimyasal belirteçlerle de gösterilebilen nöroendokrin farklılaşma alanları içerebilir(96,98,99).

Müsinöz karsinomlar tipik olarak ER(+), PR(+) ve HER-2 negatiftirler ayrıca vakaların %80'i androjen reseptörü (AR) ile pozitif boyanma gösterirler. Molüleküler alt tiplerden Lüminal A olarak sınıflandırılırlar(90,98,100,101).

Müsinöz karsinomlar, düşük nüks oranları gösterirler prognozları oldukça iyidir. Nadir görülen aksiller lenf nodu metastazı prognoz için en önemli prediktif faktördür(98).

### **Müsinöz Kistadenokarsinom**

Memenin müsinöz kistadenokarsinomu, pankreatobiliyer veya over müsinöz kistadenomu ile benzer histomorfolojik özellikler gösteren son derece nadir bir tümördür. Bildirilen 30'dan az sayıdaki vaka postmenopozal kadınlarda görülmüştür(17,102). Makroskopik olarak jelatinimsi kıvamda, kistik sahalar içeren iyi sınırlı bir kitle görünümü vardır. Mikroskopik olarak bol miktarda intrasellüler ve ekstrasellüler müsin ile kaplı kistik boşluklar ile karakterizedir. Kistik yapıların döşeyici epiteli; stratifikasyonlar veya papiller formasyonlar oluşturabilen, bazal yerleşimli nükleuslara sahip, değişken hücresel atipi gösteren, uzun kolumnar hücrelerle döşelidir(96,102–104).

İmmünohistokimyasal olarak müsinöz kistadenokarsinomlar CK7 ile pozitif boyanma gösterirken CK20 ve CDX2 ile ekspresyon göstermezler. Genellikle ER, PR ve HER-2 negatiftirler. Bu tümörler müsinöz karsinom histomorfolojisi gösteren alanlara sahip olsalar bile multikistik görünümü, intrasellüler müsin varlığı ve üçlü negatif immünprofili ile müsinöz karsinomlardan kolayca ayırt edilebilirler(96,104,105).

Müsinöz kistadenokarsinomun çok nadir görülen bir tümör olması nedeniyle prognozu ile ilgili optimum bir değerlendirme yapılamamaktadır. Kısa süreli takip içeren sınırlı çalışmalara göre; meme karsinomlarında kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilen üçlü negatif immün profiline rağmen prognozu olumlu görünmektedir(96).

### **İnvaziv Mikropapiller Karsinom**

İnvaziv mikropapiller karsinomun saf formu, meme karsinomlarının %0,9-2'sini oluşturan nadir bir tümör tipidir. Klinik prezentasyonları, radyografik bulguları ve makroskopik özelliklerinin İMK-NOS'tan belirgin bir farkı yoktur. Bu nedenle tanı mikroskopik değerlendirmeye bağlıdır. Ancak invaziv mikropapiller karsinomlu hastaların çoğu ilk tanıda lenf nodu metastazı ile birlikte gelir ve bu durum tanıda yardımcı bir faktör olabilir(106).

Mikroskopik olarak fibrokollajenöz veya gevşek fibrovasküler stroma ile ayrılmış açık boşluklarda yer alan psödopapiller yapılarla karakterizedir. fibrovasküler core'un izlenmediği psödopapiller yapılar, ters polarite göstermesiyle çok tipik olan epitel hücrelerinden meydana gelir. Epitel hücrelerinin apikal kutbu lümenin merkezine doğru değil, açık stromal boşluğa doğru bakar. Epitel hücreleri orta/yüksek derecede pleomorfizm gösteren nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı kübik/kolumnar şekilli hücrelerdir(17,106,107).

İmmünohistokimyasal olarak bu ters polarite paterni EMA ve MUC1 ile daha net gösterilebilir. Over seröz karsinomundan ayırmada GATA3, WT1 ve PAX8'den faydalanılabilir. İnvaziv mikropapiller karsinomlar genellikle ER(+), PR(+), HER2(-)'tir(108).

İnvaziv mikropapiller karsinomlar; İMK-NOS'a kıyasla daha yüksek lenf nodu metastazı, daha yüksek tümör derecesi ve daha sık lenfovasküler invazyon göstermelerine rağmen daha kötü prognoz göstermezler(108,109).

### **Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom**

Apokrin differansiyasyon gösteren karsinomlar, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturan nadir görülen tümörlerdir, genellikle yaşlı kadınlarda görülürler. Klinik prezentasyonu, radyolojik özellikleri invaziv meme karsinomu,NOS'tan farklı değildir. Makroskopik olarak da diğer meme

karsinomlarından ayırt edilemez ve düzensiz sınırlı sert kıvamda kitle görünümündedir(110,111).

Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinomlar mikroskopik olarak; belirgin nükleollü geniş nükleuslu, bol eozinofilik granüler vakuollü sitoplazmaya sahip büyük hücrelerden meydana gelir, apokrin gland benzeri spesifik bir morfolojiye sahiptir. Genellikle solid büyüme paterni gösterirler ancak diğer mimari desenler de gözlenebilir. Mitotik aktivite genellikle orta veya yüksektir. Böylece bu tümörlerin tümör histolojik dereceleri 2 veya 3'tür(112,113).

İmmunohistokimyasal olarak; ER(-), PR(-), HER-2(-) tümörlerdir ayrıca AR ve GCDFP-15 ekspresyonu gösterirler(110,112).

### **Metaplastik Karsinom**

Memenin invaziv karsinomlarının %1'inden azını oluşturan metaplastik karsinomlar; neoplastik epitelin bir kısmının veya tamamının glandüler olmayan (metaplastik) yapılanmalara diferansiyasyonu ile karakterize, monofazik veya bifazik gelişim paterni gösterebilen, heterojen bir malign tümör grubudur. Genellikle 50 yaşından büyük kadınlarda klinik muayenede ele gelen kitle olarak ortaya çıkar ve mamografide spiküle kontürlü düzensiz sınırlı lezyon görünümü vardır. Büyük tümör boyutu ve hızlı büyüme gözlenir.(114,115).

Nadir görülen ancak agresif bir davranış gösteren metaplastik karsinomlar, morfolojik olarak neoplastik epitelin skuamöz hücrelere ve/veya mezenşimal elemanlara farklılaşmasıyla karakterizedir. Genellikle ER, PR ve HER-2 ile negatiftirler(115).

Metaplastik karsinomların CK5/6 ve HMWCK(34βE12) dahil olmak üzere yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif olduğunu ve geniş spektrumlu sitokeratinler ile boyanabileceğini göstermek önemlidir(116).

Dünya Sağlık Örgütü'nün meme tümörleri sınıflandırmasında metaplastik karsinomlar; düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, içsi hücreli karsinom, mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom ve mikst metaplastik karsinom olarak sınıflandırılmıştır(17).

### **Düşük Dereceli Adenoskuamöz Karsinom**

Memenin düşük dereceli adenoskuamöz karsinomu, lokal invaziv büyüme paterni ve düşük metastaz riski ile karakterize edilen metaplastik meme karsinomunun bir çeşididir(117). Mikroskopik olarak içsi hücrelerden oluşan zeminde iyi diferansiye glandüler/tübüler oluşumlar ile karışık halde skuamöz hücrelerin oluşturduğu solid yuvalar görülür. Karsinomatöz bileşen; küçük glandüler yapılardan, skuamöz hücrelerden, keratin inci formasyonlarından oluşur(17).

### **Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom**

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom; memede nadir görülen bir tümördür ve çok heterojen metaplastik karsinom grubunun bir varyantını temsil eder. Saf fibromatozise benzerlikleri, lokal nüks eğilimleri ve metaplastik karsinomlar arasındaki olumlu prognozları ile bilinirler. Mikroskopik olarak toplam tümör alanının en az %95'ini oluşturan düşük dereceli içsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, saf fibromatozise benzeyen bir tümördür. Tanımlayıcı ve karakteristik histolojik özelliği, içsi hücreler arasında dağınık halde belirgin nükleollü, yuvarlak nükleuslu, küçük, koheziv, içsi ile poligonal epitelooid hücre kümelerinin varlığıdır(118).

### **İçsi Hücreli Karsinom**

İçsi hücreli karsinom, çok sayıda mimari paternde (uzun balıksırtı, storiform, kısa demetler) yapılanma gösteren atipik içsi hücrelerle karakterizedir. Çoğu zaman farklı desenlerin bir karışımı görülür(119,120). İçsi hücre bileşeni, genellikle infiltratif bir sınırla birlikte, demet şeklinde, storiform veya gelişigüzel bir büyüme gösterir ve nekroz odakları görülebilir. Sitolojik atipi orta derecede veya belirgindir; mitotik figürler kolayca dikkati çekebilir(121,122).

İçsi hücreli karsinomlar genellikle HR ve HER-2 negatiftir. Yüksek metastatik potansiyele sahiptir ve agresif bir klinik seyir gösterme eğilimindedir(122).

### **Skuamöz Hücreli Karsinom**

Memenin primer skuamöz hücreli karsinomu, tüm meme malignitelerinin yaklaşık %0,04 ila %0,075'ini oluşturan nadir bir tümördür. Tanı koyabilmek için meme örneğinde bulunan tek malignitenin skuamöz hücreli karsinom olması, başka

bir primerden gelen metastazların dışlanması ve tümörün meme derisinden kaynaklanmaması şartları sağlanmalıdır(123).

Bu malignitenin patogenezi tartışmalıdır. Aşırı bir skuamöz hücre metaplazisi formundan gelişim gösterebileceği öne sürülmüştür. Memenin epidermoid kisti, kronik apse ve meme dokusunun tam metaplazisi gibi kronik meme lezyonlarından köken alabilir. Tanı sırasında nispeten büyük (> 4 cm) olma eğilimdedir ve vakaların %50'sinin kistik görünümde olduğu belirlenmiştir(124,125).

Mikroskopik olarak çeşitli derecelerde nükleer atipi ve pleomorfizm gösteren skuamöz hücreler ile döşeli kistik bir lezyon olarak görülür. Neoplastik hücreler stromayı tabakalar, kordonlar ve yuvalar oluşturarak skuamöz diferansiyasyon ile infiltre ederler. Genellikle belirgin bir stromal reaksiyon ve inflamatuvar infiltrasyona sebep olurlar(17).

### **Mezenşimal Diferansiyasyonlu Metaplastik Karsinom**

Daha öncesinde karsinosarkom adıyla bilinen mezenkimal diferansiyasyonlu metaplastik karsinom, son zamanlarda metaplastik meme karsinomunun bir alt tipi olarak kategorize edilen çok nadir ve agresif bir tümördür. Tüm meme kanserlerinin %0,08 ila %0,2'sini oluşturur ve literatürde sınırlı kaynak mevcuttur(126,127).

Histolojik olarak, iki bileşen arasında bir geçiş bölgesi olmaksızın malign epitelyal ve sarkomatöz bileşenlerin bifazik bir paterni ile karakterizedir. Karsinomatöz alanlar glandüler/tübüler formasyonda veya solid yuvalar, skuamöz diferansiyasyon alanları şeklinde olabilir. Sarkomatöz alanlar kondroid, osseöz, rabdomiyoid veya nöroglial differansiyonda görülebilir(17,126).

Her iki bileşenin varlığını saptamak için kapsamlı örnekleme gereklidir, immünohistokimyasal boyalar kullanılarak, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile epitelyal bileşen daha net gösterilebilir(17).

Mezenkimal differansiyasyonlu karsinom, mezenkimal bileşenlerin çeşitli paternlerini ve kombinasyonlarını gösterebilir. En sık görülen kartilagenöz ve osseöz diferansiyasyondur(116).

### **Mikst Metaplastik Karsinom**

Bu tümör birden fazla histolojik tipin bir arada bulunduğu bir metaplastik karsinom alt tipidir. Metaplastik meme kanserlerinin büyük bir kısmının farklı

metaplastik bileşenlerin yanı sıra konvansiyonel adenokarsinomatöz elementlerin bir karışımı olduğu görülmüştür. Farklı metaplastik karsinom tiplerinin, kompleks sklerozan lezyonlar ve papillomlarla ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Geniş, kapsamlı bir örnekleme yapılarak belirlenen farklı bileşenler rapora yazılmalıdır(17,128).

### **Asinik Hücreli Karsinom**

Memenin tükürük bezi benzeri tümörleri myoepitelyal diferansiyasyona sahip tümörler ve myoepitelyal diferansiyasyondan yoksun tümörler olarak ikiye ayrılır. Asinik hücreli karsinom myoepitelyal diferansiyasyondan yoksun tümörler kategorisinde bulunur. Doğru tanı esas olarak mikroskopik değerlendirme ve immünohistokimyasal incelemenin sonuçlarına bağlıdır(129).

Memenin asinik hücreli karsinomu, literatürde 50'den az vaka bildirilmiş meme kanserinin nadir görülen bir alt tipidir. Parotisin ve pankreasın asinik hücreli karsinomlarına morfolojik olarak benzer özellikler gösterir(130,131).

Mikroskopik olarak mikroglandüler ve solid büyüme paternleri gösteren, intrasitoplazmik zimojen granüller içeren şeffaf ve granüler epitel hücrelerinden oluşan malign epitelial bir neoplazmdır. Neoplastik epitel hücrelerinin sitoplazmaları şeffaf görünümlü ince granüllerden kaba granüllere kadar değişen çeşitlilik gösterir ve büyük, parlak eozinofilik globüller içerir. PAS histokimyasal boyası intrasellüler büyük kaba eozinofilik granülleri ortaya çıkarır(132,133).

İmmünohistokimyasal olarak ER, PR ve HER-2 ile ekspresyon izlenmeyen asinik hücreli karsinomlar tükürük bezi amilazı, lizozim ve alfa-1-antikimotripsin, S100 ve EMA ile pozitif boyanırlar(131,132).

### **Adenoid Kistik Karsinom**

Memenin adenoid kistik karsinomu, tüm meme karsinomlarının %0,1'inden daha azını oluşturan nadir görülen bir tümördür. Histolojik olarak tükürük bezindeki karşılığına benzer özellikler gösterir. Tümör karakteristik olarak epitelial/lüminal ve myoepitelyal/bazal hücrelerden oluşan çift hücreli bir popülasyondan oluşur. Tübüler, kribriform ve solid mimari patern oluşturan neoplastik hücreler küçük boyutlu, veziküler nükleusludur. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Lümeninde sıklıkla eozinofilik hyalin veya mukoid materyal görülür(131,134).

Adenoid kistik karsinomun iki farklı hücre tipi immünohistokimyasal boyalar ile de gösterilebilir. Epitel hücreleri genellikle CK7, CK8 veya EMA gibi düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile pozitifken; bazal hücreler CK14, CK5/6 ve CK17 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile pozitiflik gösterir. SMM, p63, kalponin gibi myoepitelyal hücre belirteçleri myoepitelyal hücreleri göstermek için yardımcıdır. CD117(c-kit) genellikle tüm adenoid kistik karsinomların epitelial bileşenlerinde pozitifdir ve adenoid kistik karsinomu diğer meme tümörlerinden ayırt etmede yardımcıdır(134,135).

Adenoid kistik karsinomlar genellikle üçlü negatif (ER(-), PR(-), HER-2(-)) tümörlerdir ancak bu durumun aksine olumlu prognoza sahiptirler. Uzak metastazlar nadirdir(135).

### **Sekretuar Karsinom**

Sekretuar karsinom, tüm meme kanserlerinin %0,1'inden azını oluşturan nadir bir meme kanseri alt tipidir. Histolojik olarak, yoğun sklerotik bir stroma zemininde mikrokistik yapılar ve tabakalar oluşturan vakuolize eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak/oval nükleuslu hücrelerden oluşur. İntrasitoplazmik ve ekstrasellüler eozinofilik veya amfofilik sekresyonlar PAS histokimyasal boyası ile pozitif boyanır. Sekretuar karsinomların çoğu Nottingham derece 1 veya 2'dir(135,136).

Karakteristik olarak S100, SOX10, mammaglobin ve MUC4 ile sıklıkla diffüz ekspresyon gösteren sekretuar karsinomlar, üçlü negatif (ER(-), PR(-), HER-2(-)) tümörlerdir(135,137).

### **Mukoepidermoid Karsinom**

Mukoepidermoid karsinom, tükürük bezi karsinomlarının en sık görüleni iken memede çok nadir görülür. Memenin mukoepidermoid karsinomu tükürük bezindeki analogu ile benzer şekilde düşükten yüksek dereceliye uzanan bir morfolojik spektrum gösterir(131).

Histolojik olarak makrokistik, mikrokistik/glandüler veya solid mimari paternler gösteren intermedier hücreler, epidermoid/skuamoid hücreler ve müsinöz hücreler olmak üzere multipl hücre tipinden oluşan tümörlerdir. Kistik ve glandüler lümenlerde genellikle bazofilik ve/veya eozinofilik sekresyonlar bulunur. İntermedier hücreler hiperkromatik nükleuslara ve yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahiptir.

Epidermoid hücreler skuamöz hücreleri taklit edebilir ancak gerçek keratinizasyon olmamalıdır çünkü keratin inci formasyonu ile keratinizasyon düşük veya yüksek dereceli mukoepidermoid karsinomun bir özelliği değildir. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom, aynı hücre tiplerini içerir, ancak daha yüksek derecede atipi gözlenir ve genellikle solid mimari mevcuttur(131,135,138).

İmmünohistokimyasal boyalarla çeşitli hücre tipleri gösterilebilir; intermedier hücreler tipik olarak CK5/6, CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerle boyanırlar, epidermoid hücreler hem düşük hem yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerle boyanırlar, müsinöz hücreler tipik olarak düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinleri ekspres ederler. S100, SOX10, GATA3, mamogloblin de sıklıkla pozitifdir. Mukoepidermoid karsinomlar ER, PR ve HER-2 ile negatiflik gösterirler(131,135).

### **Polimorfik Adenokarsinom**

Polimorfik adenokarsinom, tükürük bezinin polimorfik adenokarsinomuna benzer morfolojik özellikler gösteren, literatürde yalnızca 4 vaka bildirilen son derece nadir bir tümördür. Histolojik olarak; trabeküler, kribriform, solid tabakalar halinde mimari paternler gösterebilen veya tek sıra halinde hücre şeritleri şeklinde büyüme paternine sahip monoton hücrelerle karakterize edilir(135).

Neoplastik hücreler küçük nükleollü, santral nükleuslu ve ince bir eozinofilik sitoplazması olan küçük boyutlu hücrelerdir. İmmünohistokimyasal olarak, BCL-2 ile pozitiflik gösterirken; CK7 ve e-cadherin zayıf ve fokal pozitifdir. ER, PR ve HER-2 ile negatiflik gösterirler(131).

### **Ters Polariteli Uzun Hücreli Karsinoma**

Histolojik olarak tiroid papiller karsinomunun uzun hücreli varyantına benzeyen ters polariteli uzun hücreli karsinoma, fibrovasküler core'lara sahip solid hücre tabakalarının solid-papiller histomimari büyüme paterni gösterdiği bir meme neoplazmasıdır. Fibrovasküler core'lar içerisinde genellikle köpüksü makrofajlar bulunur. Bu tümörlerin en çarpıcı özelliği ters polarite olarak adlandırılan, uzun kolumnar görünümdeki epiteliyal tümör hücrelerinin bazal kutuplarından ziyade apikal kutuplarında nükleusların bulunmasıdır. Mitotik figürler nadir olarak görülür, Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle düşüktür (139,140).

İmmünohistokimyasal olarak CK5/6, CK7, kalretinin, GATA3, GCDFP15 ve mamoglobin ile pozitif boyanan ters polariteli uzun hücreli karsinoma, ER, PR ve HER-2 negatiftir(139).

### **Nöroendokrin Neoplazmlar**

Nöroendokrin neoplazmlar, nöroendokrin morfolojinin izlendiği, immünohistokimyasal nöroendokrin belirteçlerle de boyanan memenin nadir görülen tümörlerinden oluşan bir gruptur. Çeşitli güncellemelerin ardından Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 meme tümörleri sınıflandırmasında nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom alt başlıkları mevcuttur. Nöroendokrin neoplazmlar diferansiyasyonuna göre iyi diferansiye nöroendokrin tümör ve az diferansiye nöroendokrin karsinom olarak kategorize edilmiştir.

Memenin nöroendokrin tümörü, meme nöroendokrin neoplazmalarının en yaygın olanıdır ve tüm meme malignitelerinin %1'inden azını oluşturur. Nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonunu gösteren özel ve özel olmayan diğer meme karsinomları dışlandıktan sonra ancak memenin nöroendokrin tümörü olarak sınıflandırılabilirler. Histolojik olarak solid yuvalar veya büyük trabeküller halinde gelişim paterni gösteren eozinofilik granüler sitoplazmalı poligonal, iğsi veya plazmasitoid şekillerde gözlenebilen epitel hücrelerinin proliferasyonu görülür. Bu morfolojik özellikler nöroendokrin morfolojiyi hatırlatsa da çoğu durumda pulmoner ve gastroenterik nöroendokrin tümörlerinde tipik olarak görülen nükleer özellikler (dağılmış tuz-biber kromatin deseni) meme nöroendokrin tümörlerinde sık değildir. Neoplastik hücreler monoton, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslara sahiptirler ve birbirleriyle eşit aralıklı bir biçimde dizilmektedir. Mitotik aktivite düşüktür ve nekroz mevcut değildir(141,142).

Kromogranin-A ve sinaptofizin immünohistokimyasal boyalarının ekspresyonu nöroendokrin tümörlerin karakteristik özelliğidir ve bu belirteçlerin birisini veya her ikisini de yoğun bir şekilde eksprese eden tümörler için bu tanı verilebilir. Nöroendokrin tümörler sıklıkla AR ve GCDFP-15 ekspresyonu gösterirler. ER, PR ile pozitif ekspresyon izlenirken HER-2 negatiftirler. Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür(143,144).

Memenin nöroendokrin karsinomu, meme nöroendokrin neoplazmalarının azınlık bir kısmını oluşturan, meme malignitelerinin ise çok küçük bir kısmını

(%0,1'inden azını) temsil eden çok nadir bir tümör tipidir ve agresif bir davranış gösterir. Metastatik bir nöroendokrin neoplazm mikroskopik olarak primer meme karsinomu olarak görülebilebileceğinden, klinik muayene ve/veya radyolojik değerlendirme ile memeye metastaz dışlanmalıdır(142,145,146).

Memenin nöroendokrin karsinomu, akciğer ve gastrointestinal bölgelerin küçük ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomları ile benzer morfolojik özellikler gösterir. Morfolojik olarak genellikle kollajenize ve/veya hyalinize bir stoma zemininde büyüklükleri değişken, puzzle benzeri birbirini tamamlar görünümde solid yuvalar halinde gelişim paterni gözlenir. Ancak alveolar paternde veya kordonlar, trabeküller halinde bir infiltrasyon da izlenebilir(146).

Küçük hücreli nöroendokrin karsinomda hücreler yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, hiperkromatik nükleuslu, küçük boyutlu, monoton görünümlüdür. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomda hücreler belirgin sitoplazmaya sahip, kaba kromatinli, pleomorfik nükleusludur. Her iki tipte de mitotik figürler ve apoptotik cisimcikler çoktur ve nekroz sık görülür. Vasküler ve perinöral invazyon sıklıkla mevcuttur. Tümör hücrelerine eşlik eden ekstra/intrasellüler mükün varlığı dikkat çekicidir(142,146).

İmmünohistokimyasal olarak Kromogranin-A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE), CD56 gibi nöroendokrin belirteçlerle değişken oranlarda pozitif ekspresyon izlenmektedir ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olarak ölçülmektedir. ER ve PR ile değişken oranlarda pozitif ekspresyon görülürken HER-2 ile ekspresyon izlenmemektedir(147).

### **2.11. Meme Karsinomlarında Moleküler Sınıflama**

Geçtiğimiz yüzyılın başında hastanın meme malignitesi olduğunu belirlemek yeterliydi ve bütün hastalara tek tip tedavi veriliyordu. Artık günümüzde meme kanserinin genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, çeşitli klinik bulgular ve tedavi yanıtları gösteren heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Gen ekspresyon profili gibi moleküler tekniklerin ilerlemesiyle meme kanserindeki heterojenlik kabul görmüştür. Böylece morfolojik sınıflamadan geliştirilen moleküler sınıflama ile hedefe odaklı ve kişiselleştirilmiş tedaviler ön plana çıkmıştır(34).

2000 yılında Perou ve ark. (148) yaptıkları kapsamlı çalışmada meme kanserindeki genomik farklılıkları gösterdiler. İlk kez Perou ve ark. tarafından öne sürülen moleküler alt tipler zaman içerisinde günümüzdeki versiyonuna evrildi. 2013 yılında St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı Uzman Paneli tarafından kabul edilen erken evre invaziv meme kansinomu moleküler alt tipleri ER, PR, HER2 ve Ki-67'nin immünohistokimyasal değerlendirmesine ve ölçümüne dayanmaktadır. Bu sınıflamaya göre tümörler Lüminal A, Lüminal B, HER2'den zengin ve bazal benzeri (üçlü negatif) alt tipler olarak kategorize edilmektedir(34,46)(Tablo 6).

**Tablo 6. Meme Kanseri Moleküler Sınıflama**

|                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Luminal A</b>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: (+)</li> <li>• PR: (+)</li> <li>• HER2: (-)</li> <li>• Ki-67 Proliferasyon İndeksi: Düşük</li> </ul>                                                                                                    |
| <b>Luminal B [(HER2 -)]</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: (+)</li> <li>• HER2: (-)</li> <li>• Aşağıdakilerden En Az Biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ -Ki-67 Proliferasyon İndeksi: Yüksek</li> <li>✓ -PR: (-) veya Zayıf (+)</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Luminal B [(HER2 +)]</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: (+)</li> <li>• HER2: (+)</li> <li>• Ki-67 Proliferasyon İndeksi: Herhangi Biri</li> <li>• PR: Değişken</li> </ul>                                                                                       |
| <b>HER2'den Zengin (Non Luminal)</b>                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2: (+)</li> <li>• ER: (-)</li> <li>• PR: (-)</li> </ul>                                                                                                                                                  |
| <b>Üçlü Negatif</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: (-)</li> <li>• PR: (-)</li> <li>• HER2: (-)</li> </ul>                                                                                                                                                  |

### **Lüminal A**

Lüminal A alt tipinde ER ve PR ile pozitiflik, HER2 ile negatiflik izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür (<%14). En sık görülen moleküler alt tiptir (%40-60). Postmenapozal kadınlarda siktir ve prognozu iyidir. Yavaş büyüyen, rekürrens riski düşük olan tümörler olup hormonaterapi ile tedavi edilirler.

### **Lüminal B**

Bu moleküler alt tipte ER ve PR pozitifliği daha düşük oranlardadır. HER2 pozitif ve HER2 negatif olmak üzere iki alt kategorisi mevcuttur. Proliferasyon ile ilişkili genler Lüminal B tümörlerde daha fazla eksprese edilir ve Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksektir (>%14). Sıklığı Lüminal A ya göre daha az olup rekürrens riski daha fazladır. Tedavide hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi uygulanır.

### **HER2'den Zengin (Non-Lüminal)**

Bu moleküler alt tipteki tümörler ER ve PR negatif, CerbB2 (HER2) pozitifdir. Kötu diferansiye ve yüksek dereceli tümör morfolojisine sahip olan tümörler daha fazladır. Uzak organ metastaz sıklığı daha fazla oranda görülür. Hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi uygulanır.

### **Üçlü Negatif**

Bu moleküler alt tipte ER, PR ve CerbB2 ile negatiflik gözlenir. Proliferasyon indeksi yüksektir, uzak organ metastaz sıklığı artmıştır.

### **2.12. Meme Karsinomlarında Stage (Evre)**

Meme karsinomunun evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (AJCC) kanseri evreleme kılavuzu tarafından yayınlanan, TNM sistemidir(Tablo 7).

**Tablo 7. Meme Kanseri Klinik TNM Evrelemesi**

| <b>T-Primer Tümör</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx                              | Primer tümör değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                                                |
| T0                              | Primer tümör saptanmadı                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tis                             | Karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Tis (DKİS)                      | Duktal karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Tis (LKİS)                      | Lobüler karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tis (Paget)                     | İnvaziv ya da in situ karsinom olmaksızın meme başının Paget hastalığı                                                                                                                                                                                                         |
| T1                              | Tümörün en büyük boyutu 2 cm in altında                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tmi                             | Mikroinvazyonun boyutu 0,1 cm veya daha küçük                                                                                                                                                                                                                                  |
| T1a                             | Tümör boyutu 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'i aşmaz                                                                                                                                                                                                                             |
| T1b                             | Tümör boyutu 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'i aşmaz                                                                                                                                                                                                                               |
| T1c                             | Tümör boyutu 1 cm'den büyük ancak 2 cm'i aşmaz                                                                                                                                                                                                                                 |
| T2                              | Tümör boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'i aşmaz                                                                                                                                                                                                                                 |
| T3                              | Tümör boyutu 5 cm'den büyük                                                                                                                                                                                                                                                    |
| T4                              | Tümör çapından bağımsız olarak göğüs duvarına doğrudan invazyon ya da meme derisi tutulumu                                                                                                                                                                                     |
| T4a                             | Göğüs duvarı tutulumu (Sadece pektoralis kası tutulumu sayılmıyor)                                                                                                                                                                                                             |
| T4b                             | Deride ülserasyon, ipsilateral satellit deri nodülleri ya da deride ödem                                                                                                                                                                                                       |
| T4c                             | 4a ve 4b'nin beraberliği                                                                                                                                                                                                                                                       |
| T4d                             | İnflamatuvar meme karsinomu                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>N- Bölgesel Lenf Nodları</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nx                              | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                                       |
| N0                              | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                                                                                                               |
| N1                              | İpsilateral, mobil, seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı/metastazları                                                                                                                                                                                                     |
| N2                              | İpsilateral, seviye I, II aksillada klinik olarak fikse lenf nodu metastazı/metastazları ya da aksillada metastaz yokken ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz varlığının klinik olarak saptanması                                                              |
| N2a                             | İpsilateral, seviye I, II aksillada klinik olarak fikse lenf nodu metastazı/metastazları                                                                                                                                                                                       |
| N2b                             | Aksillada metastaz yokken ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz varlığının klinik olarak saptanması                                                                                                                                                             |
| N3                              | İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı/metastazları ya da ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz varlığı ya da ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı |
| N3a                             | İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı/metastazları                                                                                                                                                                                             |
| N3b                             | İpsilateral level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz varlığı                                                                                                                                                 |
| N3c                             | İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>M- Uzak Metastaz</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| M0                              | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                                                                                                              |
| M1                              | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Tablo 8. Meme Kanseri Patolojik TNM Evrelemesi**

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pT- Primer Tümör</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Klinik sınıflamadaki T kategorisi ile aynı (cerrahi sınırlar belirtilmelidir) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pN- Bölgesel Lenf Nodları</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pNx</b>                                                                    | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>pN0</b>                                                                    | Bölgesel lenf nodu metastazı yok * İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik lenf nodu olarak değerlendirilmemeli. İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik tümör çapı 0,2 mm'den küçük olan ya da bir kesitte 200'den az sayıda tümör hücresi içeren lenf nodlarıdır                                                                                                            |
| <b>pN1</b>                                                                    | İpsilateral aksiller bölgede 1-3 adet metastatik / mikro metastatik lenf nodu ya da klinik olarak fark edilmeyen sentinal lenf nodu örneklenesi sonucu ortaya çıkan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                  |
| <b>pN1mi</b>                                                                  | Mikrometastaz (Metastaz çapı 0,2 mm'den büyük ve / veya 200 hücreden fazla metastaz olmalı, tümör çapı 2 mm'den büyük olmamalı)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pN1a</b>                                                                   | İpsilateral aksiller bölgede 1-3 adet metastatik lenf nodu (en az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN1b</b>                                                                   | Metastatik ipsilateral internal mammarian lenf nodu (klinik olarak fark edilmeyen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>pN1c</b>                                                                   | pN1a ve pN1b'nin birlikteliği                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>pN2</b>                                                                    | İpsilateral aksiller bölgede 4-9 adet metastatik lenf nodu ya da aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak fark edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN2a</b>                                                                   | İpsilateral aksiller bölgede 4-9 adet metastatik lenf nodu (en az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN2b</b>                                                                   | Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak fark edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN3</b>                                                                    | Aynı taraftaki infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarında, seviye I ve II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın metastaz veya aynı taraftaki internal mammary lenf nodlarında, seviye I ve II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte metastaz veya aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarında, aksiller veya internal mammary lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın metastaz |
| <b>pN3a</b>                                                                   | İpsilateral aksiller bölgede 10 adet veya daha fazla metastatik lenf nodu (en az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı) ya da infraklaviküler lenf nodu / level III aksiller lenf nodunda metastaz                                                                                                                                                                                          |
| <b>pN3b</b>                                                                   | İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ya da 3'ten fazla ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak fark edilmeyen sentinel lenf nodu biyopsisi ile anlaşılan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                 |
| <b>pN3c</b>                                                                   | İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pM- Uzak Metastaz</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pM0</b>                                                                    | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>pM1</b>                                                                    | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tablo 9. Meme Kanseri TNM Evre Grupları**

| <b>Evre</b>      | <b>T</b>       | <b>N</b>       | <b>M</b> |
|------------------|----------------|----------------|----------|
| <b>Evre 0</b>    | Tis            | N0             | M0       |
| <b>Evre IA</b>   | T1mi           | N0             | M0       |
| <b>Evre IB</b>   | T0, T1         | N1mi           | M0       |
| <b>Evre IIA</b>  | T0, T1         | N1             | M0       |
|                  | T2             | N0             | M0       |
| <b>Evre IIB</b>  | T2             | N0             | M0       |
|                  | T3             | N0             | M0       |
| <b>Evre IIIA</b> | T0, T1, T2     | N2             | M0       |
|                  | T3             | N1, N2         | M0       |
| <b>Evre IIIB</b> | T4             | N0, N1, N2     | M0       |
| <b>Evre IIIC</b> | Herhangi bir T | N3             | M0       |
| <b>Evre IV</b>   | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1       |

### **3. MATERİYAL-METOT**

#### **3.1.Vakaların Seçimi**

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2017-2023 tarihleri arasında öncelikle tru-cut biyopsi materyalinde ve ardından yapılan cerrahi eksizyon materyali raporlanan vakalar tarandı. 206 vaka çalışmaya dahil edildi.

İmmünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 (HER2) ve Ki67 verilerine ulaşılabilen primer meme kanseri tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Primer meme kanseri tanısı almış ancak immünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 ve Ki67 verilerine ulaşılabilen hastalar, tru-cut biyopsi materyali gradeleme değerlendirmesi için çok küçük olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.2.Etik Kurul**

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24-KAEK-066 kayıt numarası ile onay alınarak analizlere başlandı.

#### **3.3.Değerlendirilecek Demografik ve Histopatolojik Parametreler**

Olguların hastanemizin otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporları, anamnez bilgileri, ameliyat raporları, onkoloji ve radyoloji takipleri tarandı.

Çalışmaya alınan olguların tamamının H&E lamları ve immünohistokimyasal ER, PR, HER-2, Ki-67 boyaları tekrar değerlendirildi ve moleküler sınıflaması yapıldı.

Tru-cut biyopsi materyallerinde H&E boyalı preparatlar değerlendirilirken tümör tipi belirlendi, invaziv tümör alanının tru-cut biyopsi materyalinde ne kadar temsil edildiği mm olarak hesaplandı ve tümörün histolojik grade'i Modifiye Bloom Richardson sistemine göre derecelendirilmesi yapıldı.

Eksizyon materyallerinde H&E boyalı preparatlar değerlendirilirken tümör tipi belirlendi ve tümörün histolojik grade'i Modifiye Bloom Richardson sistemine göre derecelendirmesi yapıldı.

Olguların immünohistokimyasal değerlendirmesi yapılırken ER ve PR boyamaları şiddet ve yoğunluk olarak iki ayrı kategoriye ayrıldı. Her iki kategoride de 4 ayrı skor belirlendi. Boyanma %1'in altında ise skor-0, %1-33 arasında ise skor-1, %34-65 arasında ise skor-2, %65-100 arasında ise skor-3 olarak sınıflandırıldı.

Moleküler sınıflama yapılırken ER ve PR İHK boyamalarında %1 ve üstü oranda boyanma varsa pozitif kabul edildi.

HER-2 skorlaması CAP/ASCO 2018 kılavuzunda belirtildiği şekilde skor-0-skor-3 arasında değerlendirildi. HER-2 immünohistokimyasal boyası ile tümör hücrelerinde hiç boyanma olmayan skor-0 vakalar ve tümör hücrelerinde %10 ve daha azında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması olan veya tümör hücrelerinde %10'dan fazlasında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması olan skor-1 olgular; HER-2 negatif olarak değerlendirildi. HER-2 ile tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında inkomplet ve/veya zayıf-orta şiddette komplet membran boyanması, %10 ve daha azında komplet kuvvetli membran boyanması olan skor-2 vakalar ve tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında komplet kuvvetli membran boyanması olan skor-3 olgular; HER-2 pozitif olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Ki-67 boyaması değerlendirilirken; <%5 boyanma grup-1, %5-14 aralığında boyanma grup-2, %15-24 aralığında boyanma grup-3, %25-34 aralığında boyanma grup-4, >%35 boyanma grup-5 olarak sınıflandırıldı. Moleküler sınıflama yapılırken grup-1, grup-2 ve grup-3 vakalar Ki-67 düşük, grup-4 ve grup-5 vakalar Ki-67 yüksek olarak değerlendirildi.

İHK değerlendirmesi yapılan olguların St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı (2013) tarafından benimsenen kriterlere göre moleküler sınıflaması yapıldı. ER ve PR pozitif, HER-2 negatif olan ve Ki67 boyaması <%14 olan vakaların moleküler alt tipi Luminal A olarak belirlendi. ER ve PR pozitif, HER-2 negatif ve Ki67 boyaması  $\geq$ %14 olan veya ER pozitif, PR ve HER2 negatif olan vakaların moleküler alt tipi Luminal B (HER2 negatif) olarak saptandı. ER ve PR negatif, HER-2 pozitif olan olguların moleküler alt tipi HER-2'den zengin ve ER, PR ve HER-2 negatif olan vakaların moleküler alt tipi triple negatif olarak sınıflandırıldı.

Olguların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenf nodu metastaz durumu, tümör fokalitesi kayıtlı patoloji raporlarından tarandı. Tanı anındaki uzak metastaz durumu, neoadjuvan tedavi alıp almadığına ilişkin veriler otomasyon sisteminde kayıtlı onkoloji ve radyoloji takipleri taranarak belirlendi.

### **3.4.İstatistiksel Yöntem**

Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA). Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; kategorik

değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için kappa katsayısından yararlanıldı. p değerleri 0.05'ten küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kappa katsayısı (KK) nitel özellikteki ölçümlerin benzerlik derecesini inceleyen bir katsayı olup ölçümler arasındaki uyumu belirlemede kullanılmıştır. İki değişken arasında hiç uyum olmaması durumunda KK değeri  $< 0$ ; çok düşük (zayıf) düzeyde uyum,  $0 - 0,20$ ; düşük düzeyde uyum,  $0,21 - 0,40$ ; orta düzeyde uyum,  $0,41-0,60$ ; önemli (yüksek) düzeyde uyum,  $0,61-0,80$ ; neredeyse mükemmel uyum,  $0,81-1,00$  arası değerlerin varlığında kabul edilmiştir.

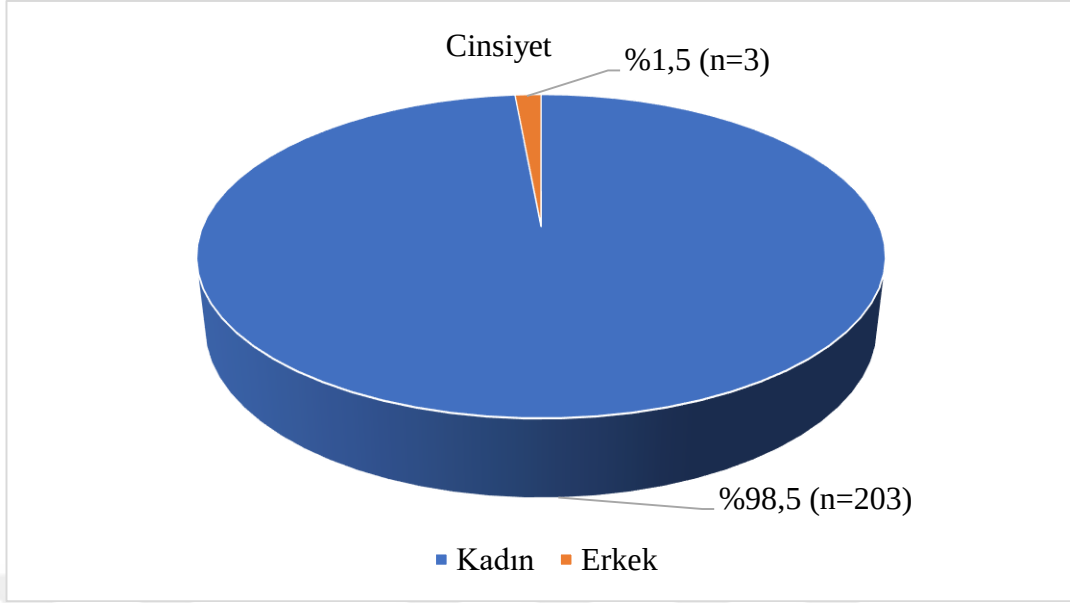
#### 4. BULGULAR

Hastanemiz otomasyon sistemi üzerindeki arşivimizden yaptığımız tarama neticesinde 2017-2023 yıllarında hem tru-cut biyopsi materyali hem de ardından yapılan cerrahi eksizyon materyallerinden invaziv meme karsinomu tanısı almış 206 meme kanseri olgusu çalışmaya alınmıştır.

##### 4.1 Olguların Klinikopatolojik Özelliklerinin Dağılımı

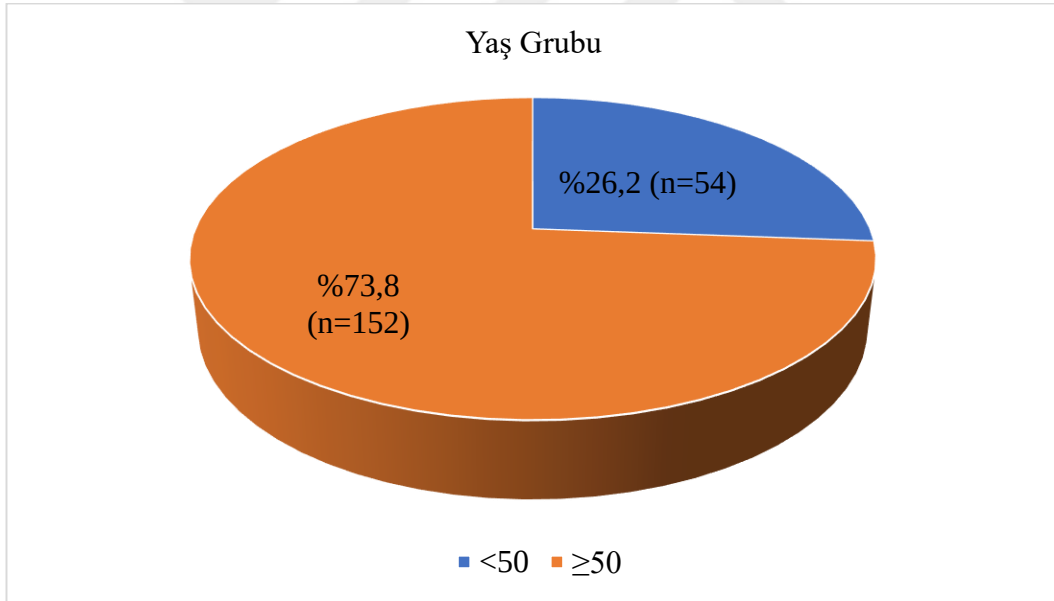
**Tablo 10. Olguların Klinik Özellikleri**

| Değişkenler                           | n          | %            |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| Yaş                                   |            |              |
| <50                                   | 54         | 26,2         |
| ≥50                                   | 152        | 73,8         |
| Cinsiyet                              |            |              |
| Kadın                                 | 203        | 98,5         |
| Erkek                                 | 3          | 1,45         |
| T Evre                                |            |              |
| ≤2cm                                  | 71         | 34,5         |
| >2cm-≤5cm                             | 111        | 53,9         |
| >5cm                                  | 24         | 11,7         |
| Aksiller Lenf Nodu Metastazı          |            |              |
| Pozitif                               | 110        | 53,4         |
| Negatif                               | 96         | 46,6         |
| Kategorize Aksiller Lenf Nodu (n=110) |            |              |
| ≤3                                    | 69         | 62,7         |
| 4-9                                   | 20         | 18,2         |
| ≥10                                   | 21         | 19,1         |
| Tanı Anında Uzak Metastaz             |            |              |
| Var                                   | 3          | 1,5          |
| Yok                                   | 203        | 98,5         |
| Neoadjuvan Alma Durumu                |            |              |
| Alan                                  | 54         | 26,2         |
| Almayan                               | 152        | 73,8         |
| Tümör Fokalite Durumu                 |            |              |
| Unifokal                              | 183        | 88,8         |
| Multifokal                            | 23         | 11,2         |
| <b>Toplam</b>                         | <b>206</b> | <b>100,0</b> |



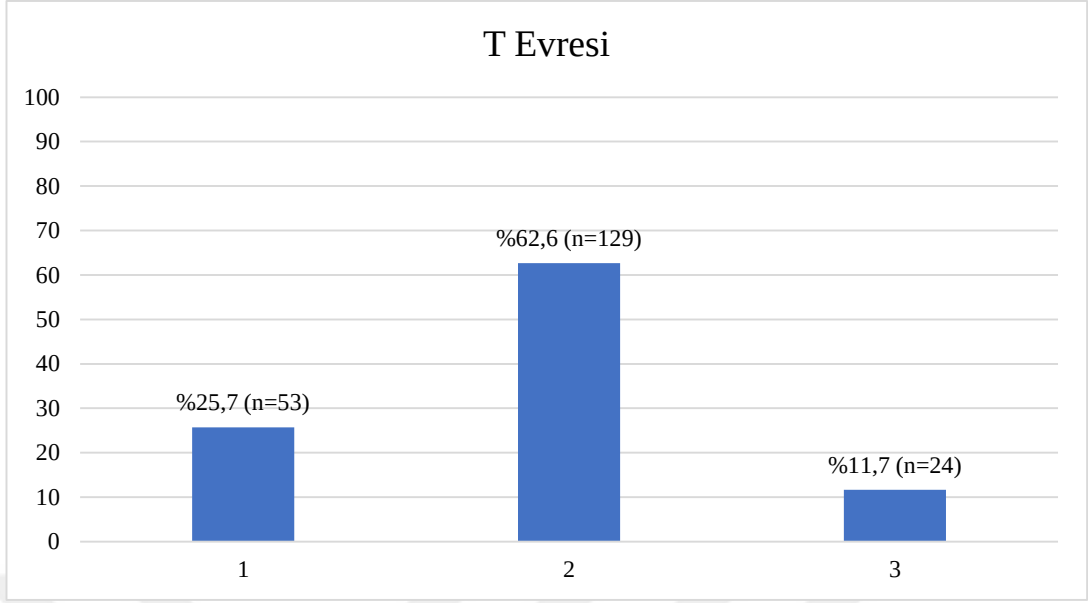
**Şekil 1. Olguların Cinsiyet Dağılımı**

Çalışmaya dahil edilen 3 olgu (%1) erkek cinsiyette olup, 203 olgu (%99) kadın cinsiyette idi (Şekil 1).



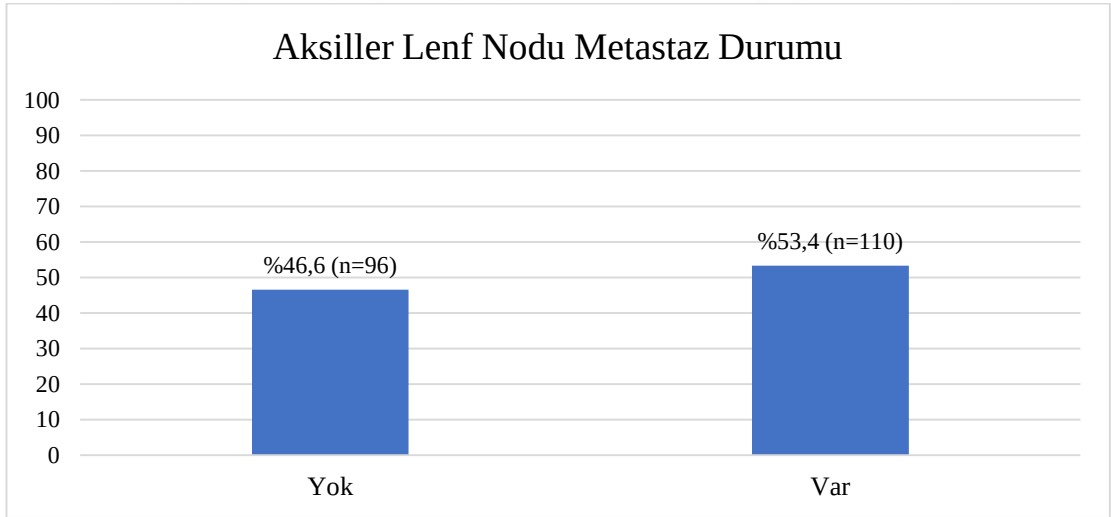
**Şekil 2. Olguların Yaş Dağılımı**

Olguların yaşları 32 ila 97 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60,5 ( $\pm 13,6$ ) olarak tespit edilmiştir. Olguların %26,2'sinin (n=54) 50 yaş altında, %73,8'inin (n=152) ise 50 yaş üzerinde olduğu görülmüştür (Şekil 2).



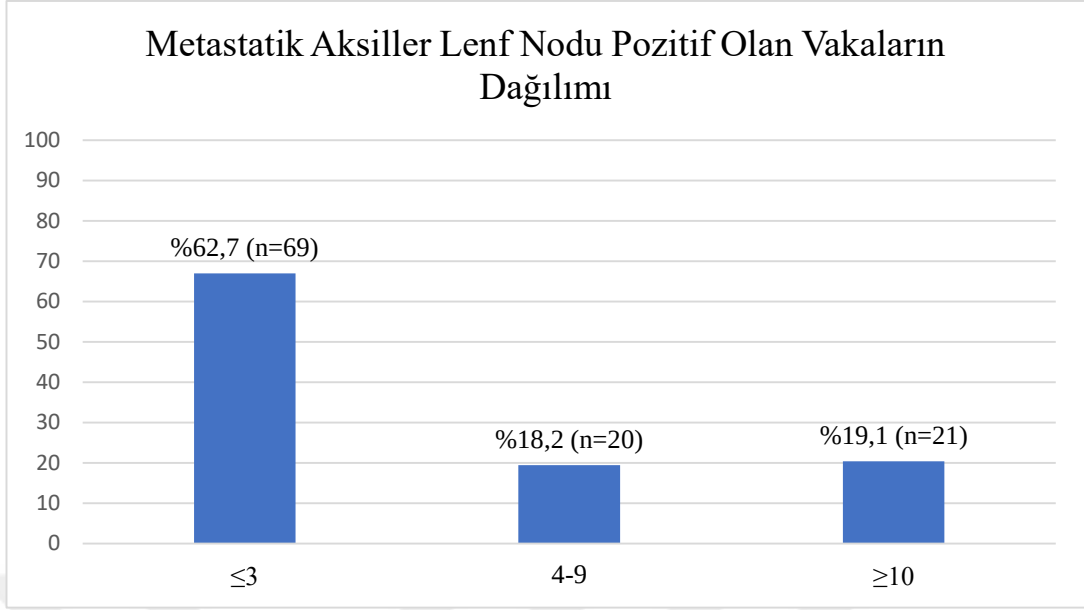
**Şekil 3. Olguların Tümör Evresi Dağılımı**

Olguların tümör çapı minimum 0,2 cm maksimum 11 cm olup ortalama tümör çapı 2,9 cm ( $\pm 1,8$  cm) olarak tespit edilmiştir. Olguların %25,7'sinin (n=53) tümör çapı 2 cm'e eşit ve küçük, %62,6'sının (n=129) tümör çapı 2 cm'den büyük, 5 cm'e eşit ve küçük, %11,7'sinin (n=24) tümör çapı 5 cm'den büyük olarak tespit edilmiştir. (Şekil 3).



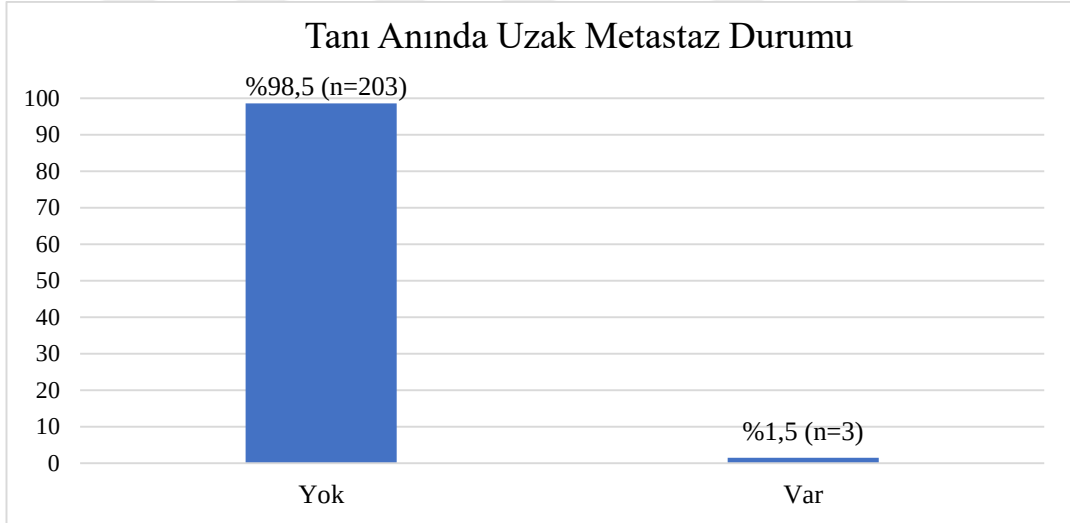
**Şekil 4. Olguların Aksiller Lenf Nodu Metastaz Durumu Dağılımı**

Olguların %46,6'sının (n=96) aksiller lenf nodu metastazı yokken, %53,4'ünde (n=110) aksiller lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (Şekil 4).



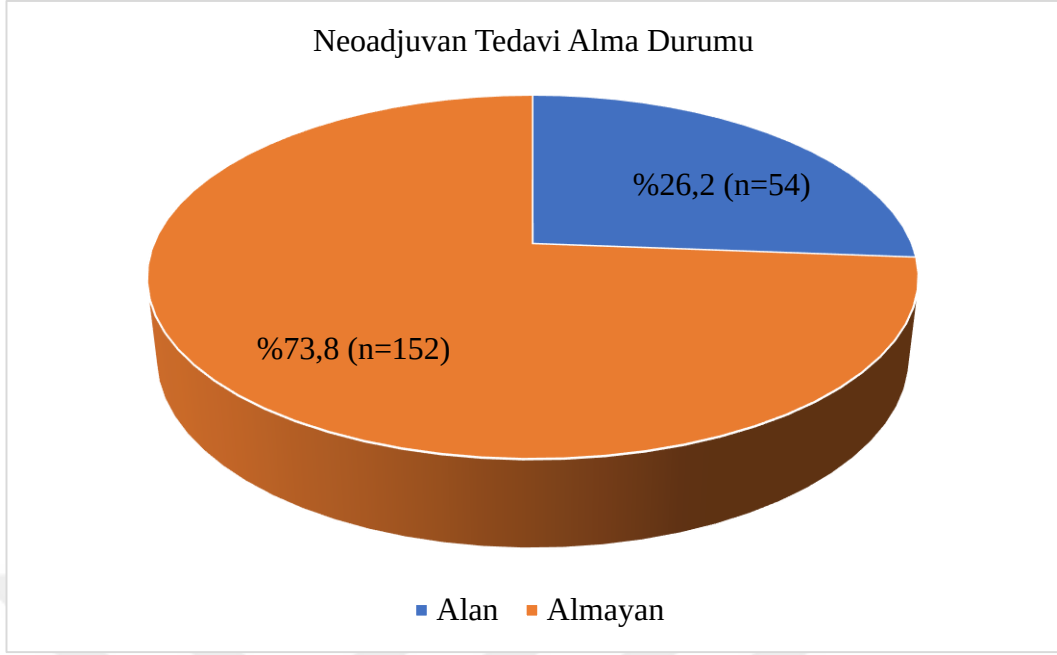
**Şekil 5. Metastatik Aksiller Lenf Nodu Pozitif Olan Vakaların Dağılımı**

Aksiller lenf nodu metastazı tespit edilen 110 olgunun %62,7'sinde (n=69) 3 ve daha az sayıda metastatik lenf nodu, %18,2'sinde (n=20) 4-9 arası sayıda metastatik lenf nodu, %19,1'inde (n=21) 10 ve üstü sayıda metastatik lenf nodu tespit edilmiştir. (Şekil 5)



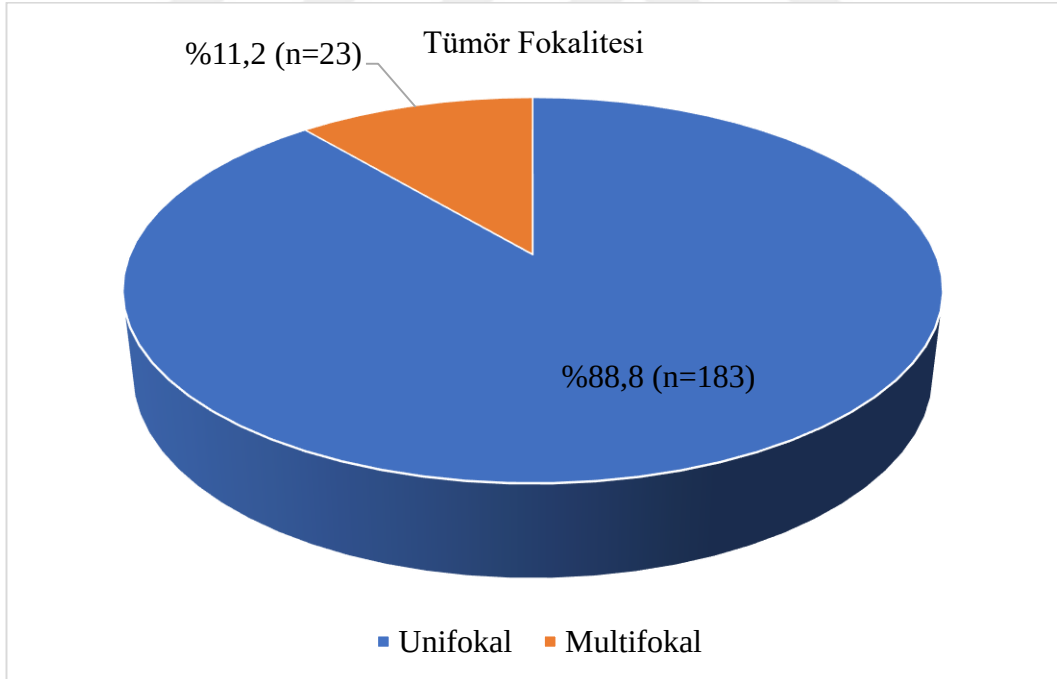
**Şekil 6. Olguların Tanı Anındaki Metastaz Durumu**

Olguların %98,5'inde (n=203) tanı anında uzak metastaz mevcut değilken, %1,5'inde (n=3) tanı anında uzak metastaz tespit edilmiştir(Şekil 6).



**Şekil 7. Olguların Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Dağılımı**

Olguların %26,2'si (n=54) neoadjuvan tedavi alırken, %73,8'inin (n=152) neoadjuvan tedavi almadığı saptanmıştır (Şekil 7).



**Şekil 8. Olguların Tümör Fokalitesine Göre Dağılımı**

Olguların %88,8'inde (n=183) tümöral lezyon unifokal özellikte iken, %11,2'sinin (n=23) tümöral lezyonu multifokal özellikte tespit edilmiştir (Şekil 8).

**Tablo 11. Biyopsi Materyallerinin Histomorfolojik Özellikleri Dağılımı**

| Değişkenler           | n          | %            |
|-----------------------|------------|--------------|
| Histolojik Tümör Tipi |            |              |
| İDK,NOS               | 189        | 91,7         |
| İLK                   | 8          | 3,9          |
| MK                    | 9          | 4,4          |
| Diğer                 | 0          | 0,0          |
| Histolojik Grade      |            |              |
| Grade 1               | 147        | 71,4         |
| Grade 2               | 59         | 28,6         |
| Grade 3               | 0          | 0,0          |
| Tübül Formasyonu      |            |              |
| 1                     | 15         | 7,3          |
| 2                     | 98         | 47,6         |
| 3                     | 93         | 45,1         |
| Nükleer Pleomorfizm   |            |              |
| 1                     | 103        | 50,0         |
| 2                     | 98         | 47,6         |
| 3                     | 5          | 2,4          |
| Mitotik İndeks        |            |              |
| 1                     | 205        | 99,5         |
| 2                     | 1          | 0,5          |
| 3                     | 0          | 0,0          |
| <b>Toplam</b>         | <b>206</b> | <b>100,0</b> |

İMK,NOS:İnvaziv meme karsinomu,NOS , İLK:İnvaziv lobüler karsinom , MK:Müsinöz karsinom

**Tablo 12. Eksizyon Materyallerinin Histomorfolojik Özellikleri Dağılımı**

| Değişkenler           | n          | %            |
|-----------------------|------------|--------------|
| Histolojik Tümör Tipi |            |              |
| İMK,NOS               | 181        | 87,9         |
| İLK                   | 7          | 3,4          |
| MK                    | 12         | 5,8          |
| Diğer                 | 6          | 2,9          |
| Histolojik Grade      |            |              |
| Grade 1               | 90         | 43,7         |
| Grade 2               | 102        | 49,5         |
| Grade 3               | 14         | 6,8          |
| Tübül Formasyonu      |            |              |
| 1                     | 10         | 4,9          |
| 2                     | 81         | 39,3         |
| 3                     | 115        | 55,8         |
| Nükleer Pleomorfizm   |            |              |
| 1                     | 39         | 18,9         |
| 2                     | 126        | 61,2         |
| 3                     | 41         | 19,9         |
| Mitotik İndeks        |            |              |
| 1                     | 187        | 90,8         |
| 2                     | 13         | 6,3          |
| 3                     | 6          | 2,9          |
| <b>Toplam</b>         | <b>206</b> | <b>100,0</b> |

İMK,NOS:İnvaziv meme karsinomu, NOS, İLK:İnvaziv lobüler karsinom, MK:Müsinöz karsinom

Olguların histolojik tümör tipi dağılımına bakıldığında tru-cut biyopsi materyallerinin %91,7'sinin (n=189) invaziv meme karsinomu,NOS (IMK,NOS), %3,9'unun (n=8) invaziv lobüler karsinoma, %4,4'ünün (n=9) müsinöz karsinom tanısı aldığı saptanmış; diğer kategorisinde değerlendirilen bir tru-cut biyopsi materyalinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Eksizyon materyallerinin %87,9'unun (n=181) IMK,NOS, %3,4'ünün (n=7) ILK, %5,8'inin (n=12) MK tanısı aldığı saptanmış, diğer kategorisinde sınıflandırılan n=6 (%2,9) olgu tespit edilmiştir. Bu 6 olgunun 2'sinin metaplastik karsinom, 1'inin invaziv mikropapiller karsinom, 1'inin kribriiform karsinom, 1'inin mikst invaziv kribriiform karsinom, 1'inin mikst duktal ve myoepitelyal diferansiyasyon gösteren karsinom olduğu görülmüştür. 6 olgunun tamamının tru-cut biyopsi materyalindeki tanılarının ise invaziv meme karsinomu,NOS olduğu tespit edilmiştir.

Nottingham Gradeleme Sistemine göre olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %71,4'ü (n=147) Grade 1, %28,6'sı (n=59) Grade 2 olarak değerlendirilmiş, Grade 3 olarak değerlendirilen tru-cut materyali saptanmamıştır. Eksizyon materyallerinin %43,7'si (n=90) Grade 1, %49,5'i (n=102) Grade 2, %6,8'i (n=14) Grade 3 olarak sınıflandırılmıştır.

Nottingham Skorlama Sistemi parametrelerinden tubül/gland formasyonuna göre olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %7,3'ü (n=15) skor 1, %47,6'sı (n=98) skor 2, %45,1'i (n=93) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %4,9'u (n=10) skor 1, %39,3'ü (n=81) skor 2, %55,8'i (n=115) skor 3 olarak sınıflandırılmıştır.

Nottingham Skorlama sistemi parametrelerinden nükleer pleomorfizme göre olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %50'si (n=103) skor 1, %47,6'sı (n=98) skor 2, %2,4'ü (n=5) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Olguların eksizyon materyallerinin %18,9'u (n=39) skor 1, %61,2 (n=126) skor 2, %19,9 (n=41) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

Nottingham Skorlama sistemi parametrelerinden mitotik indeks skor dağılımına göre olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %99,5'i (n=205) skor 1, %0,5'i (n=1) skor 2 olarak değerlendirilirken, skor 3 olarak değerlendirilen tru-cut materyali bulunmamaktadır. Olguların eksizyon materyallerinin %90,8 (n=187) skor 1, %6,3'ü (n=13) skor 2, %2,9'u (n=6) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 13. Biyopsi Materyallerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri Dağılımı**

| Değişkenler              | n           | %            |
|--------------------------|-------------|--------------|
| ER Şiddeti               |             |              |
| <%1                      | 37          | 18,0         |
| %1-%33                   | 1           | 0,5          |
| %34-%65                  | 6           | 2,9          |
| >%65                     | 162         | 78,6         |
| ER Yoğunluk              |             |              |
| <%1                      | 37          | 18,0         |
| %1-%33                   | 5           | 2,4          |
| %34-%65                  | 12          | 5,8          |
| >%65                     | 152         | 73,8         |
| ER Durumu                |             |              |
| Negatif                  | 37          | 18,0         |
| Pozitif                  | 169         | 82,0         |
| PR Şiddeti               |             |              |
| <%1                      | 67          | 32,5         |
| %1-%33                   | 19          | 9,2          |
| %34-%65                  | 23          | 11,2         |
| >%65                     | 97          | 47,1         |
| PR Yoğunluk              |             |              |
| <%1                      | 67          | 32,5         |
| %1-%33                   | 47          | 22,8         |
| %34-%65                  | 29          | 14,1         |
| >%65                     | 63          | 30,6         |
| PR Durumu                |             |              |
| Negatif                  | 67          | 32,5         |
| Pozitif                  | 139         | 67,5         |
| CERB2 Skor               |             |              |
| 0                        | 133         | 64,6         |
| 1                        | 16          | 7,8          |
| 2                        | 15          | 7,3          |
| 3                        | 42          | 20,4         |
| CERB2 Durumu             |             |              |
| Negatif                  | 149         | 72,3         |
| Pozitif                  | 57          | 27,7         |
| Ki67                     |             |              |
| <%5                      | 26          | 13,8         |
| %5-%14                   | 73          | 38,8         |
| %14-%24                  | 41          | 21,8         |
| %24-%34                  | 34          | 18,1         |
| ≥%34                     | 14          | 7,4          |
| Ki67                     |             |              |
| <%14                     | 99          | 52,7         |
| ≥%14                     | 89          | 47,3         |
| Moleküler Sınıflama      |             |              |
| Luminal A                | 64          | 31,1         |
| Luminal B (HER2 negatif) | 66          | 32,0         |
| Luminal B (HER2 pozitif) | 39          | 18,9         |
| HER2 Pozitif             | 18          | 8,7          |
| Üçlü Negatif             | 19          | 9,2          |
| <b>Toplam</b>            | <b>206*</b> | <b>100,0</b> |

\*Ki67 için 188'dir.

**Tablo 14. Eksizyon Materyallerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri Dağılımı**

| Değişkenler              | n           | %            |
|--------------------------|-------------|--------------|
| ER Şiddeti               |             |              |
| <%1                      | 37          | 18,0         |
| %1-%33                   | 1           | 0,5          |
| %34-%65                  | 6           | 2,9          |
| >%65                     | 162         | 78,6         |
| ER Yoğunluk              |             |              |
| <%1                      | 37          | 18,0         |
| %1-%33                   | 5           | 2,4          |
| %34-%65                  | 12          | 5,8          |
| >%65                     | 152         | 73,8         |
| ER Durumu                |             |              |
| Negatif                  | 37          | 18,0         |
| Pozitif                  | 169         | 82,0         |
| PR Şiddeti               |             |              |
| <%1                      | 67          | 32,5         |
| %1-%33                   | 19          | 9,2          |
| %34-%65                  | 23          | 11,2         |
| >%65                     | 97          | 47,1         |
| PR Yoğunluk              |             |              |
| <%1                      | 67          | 32,5         |
| %1-%33                   | 47          | 22,8         |
| %34-%65                  | 29          | 14,1         |
| >%65                     | 63          | 30,6         |
| PR Durumu                |             |              |
| Negatif                  | 67          | 32,5         |
| Pozitif                  | 139         | 67,5         |
| CERB2 Skor               |             |              |
| 0                        | 133         | 64,6         |
| 1                        | 16          | 7,8          |
| 2                        | 15          | 7,3          |
| 3                        | 42          | 20,4         |
| CERB2 Durumu             |             |              |
| Negatif                  | 149         | 72,3         |
| Pozitif                  | 57          | 27,7         |
| Ki67                     |             |              |
| <%5                      | 36          | 19,1         |
| %5-%14                   | 75          | 39,9         |
| %14-%24                  | 38          | 20,2         |
| %24-%34                  | 26          | 13,8         |
| ≥%34                     | 13          | 6,9          |
| Ki67                     |             |              |
| <%14                     | 111         | 59,0         |
| ≥%14                     | 77          | 41,7         |
| Moleküler Sınıflama      |             |              |
| Luminal A                | 64          | 31,1         |
| Luminal B (HER2 negatif) | 66          | 32,0         |
| Luminal B (HER2 pozitif) | 39          | 18,9         |
| HER2 Zengin              | 18          | 8,7          |
| Üçlü Negatif             | 19          | 9,2          |
| <b>Toplam</b>            | <b>206*</b> | <b>100,0</b> |

\*Ki67 için 188'dir.

Olguların ER şiddet skor dağılımına bakıldığında; tru cut biyopsi materyallerinin %18'i (n=37) skor 0, %0,5'i (n=1) skor 1, %2,9'u (n=6) skor 2, %78,6'sı (n=162) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %18,4'ü (n=38) skor 0, %3,4'ü (n=7) skor 1, %3,9'u (n=8) skor 2, %74,3'ü (n=153) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların ER yoğunluk skor dağılımına bakıldığında; tru-cut materyallerinin %18'i (n=37) skor 0, %2,4'ü (n=5) skor 1, %5,8'i (n=12) skor 2, %73,8'i (n=152) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %18,4'ü (n=38) skor 0, %6,8'i (n=14) skor 1, %9,2'si (n=19) skor 2, %65,5'i (n=135) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların ER durumuna (negatiflik/pozitiflik) bakıldığında, tru-cut biyopsi materyallerinin %18'inin (n=37) ER negatif, %82'sinin (n=169) ER pozitif olduğu görülmüştür. Eksizyon materyallerinin %18,4'ünün (n=38) ER negatif, %81,6'sının (n=168) ER pozitif olduğu görülmüştür.

Olguların PR şiddet skor dağılımına bakıldığında; tru-cut biyopsi materyallerinin %32,5'i (n=67) skor 0, %9,2'si (n=19) skor 1, %11,2'si (n=23) skor 2, %47,1'i (n=97) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %32,5'i (n=67) skor 0, %14,1'i (n=29) skor 1, %10,2'si (n=21) skor 2, %43,2'si (n=89) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların PR yoğunluk skor dağılımına bakıldığında; tru-cut biyopsi materyallerinin %32,5'i (n=67) skor 0, %22,8'i (n=47) skor 1, %14,1'i (n=29) skor 2, %30,6'sı (n=63) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %32,5'i (n=67) skor 0, %26,2'si (n=54) skor 1, %16,5'i (n=34) skor 2, %24,8'i (n=51) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların PR durumu (negatiflik/pozitiflik) dağılıma bakıldığında, biyopsi materyallerinin %32,5'inin (n=67) PR negatif, %67,5'inin (n=139) ER pozitif olduğu görülmüştür. Eksizyon materyallerinin %32,5'inin (n=67) PR negatif, %67,5'inin (n=139) PR pozitif olduğu görülmüştür.

Olguların CerbB2(HER2) skor dağılımına bakıldığında; tru cut biyopsi materyallerinin %64,6'sı (n=133) skor 0, %7,8'i (n=16) skor 1, %7,3'ü (n=15) skor 2, %20,4'ü (n=42) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %74,3'ü

(n=153) skor 0, %5,3'ü (n=11) skor 1, %7,8'i (n=16) skor 2, %12,6'sı (n=26) skor 3 olarak değerlendirilmiştir.

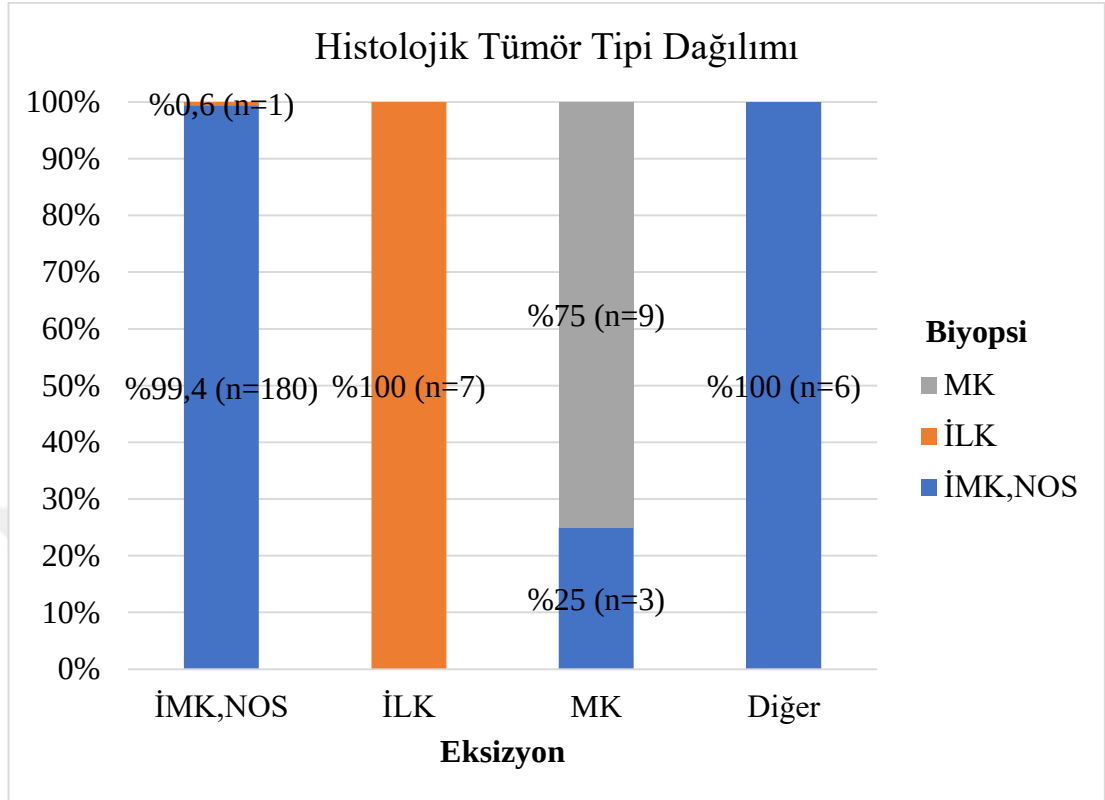
Olguların CerbB2 (HER2) durumu (pozitiflik/negatiflik) dağılımına bakıldığında, biyopsi materyallerinin %72,3'ünün (n=149) HER2 negatif, %27,7'sinin (n=57) HER2 pozitif olduğu görülürken, eksizyon materyallerinin %79,6'sının (n=164) HER2 negatif, %20,4'ünün (n=42) HER2 pozitif olduğu saptanmıştır.

Olguların biyopsi materyallerinin %13,8'inin (n=26) Ki67 yüzdesi %5'in altında, %38,8'ünün (n=73) Ki67 yüzdesi %5'e eşit ve büyük ancak %14'ün altında olarak ölçülmüştür. %21,8'inin (n=41) Ki67 yüzdesi %14 ve üzerinde ancak %24'ten az, %18,1'inin (n=34) Ki67 yüzdesi %24'e eşit ve üzerinde ancak %34'ten az, %7,4'ünün (n=15) Ki67 yüzdesi %34'e eşit ve üzerinde olarak ölçülmüştür. Eksizyon materyallerinin %19,1'inin (n=36) Ki67 yüzdesi %5'in altında, %39,9'unun (n=75) Ki67 yüzdesi %5'e eşit ve büyük ancak %14'ün altında olarak ölçülmüştür. %20,2'sinin (n=38) Ki67 yüzdesi %14 ve üzerinde ancak %24'ten az, %13,8'inin (n=26) Ki67 yüzdesi %24'e eşit ve üzerinde ancak %34'ten az, %6,9'unun (n=13) Ki67 yüzdesi %34'e eşit üzerinde olarak ölçülmüştür.

Olguların Ki67 durumuna bakıldığında tru-cut biyopsi materyallerinin %52,7'sinin (n=105)'sinin 'Düşük', %47,3'ünün (n=92) 'Yüksek' kategorisinde yer aldığı görülmüştür. Eksizyon materyallerinin %59'unun (n=117)'unun 'Düşük', %41'inin (n=77) 'Yüksek' kategorisinde yer aldığı görülmüştür.

Olguların moleküler sınıflamaya göre dağılımına bakıldığında tru-cut biyopsi materyallerinin %31,1'i (n=64) Lüminal A, %32'si (n=66) Lüminal B (HER2 negatif), %18,9'u (n=39) Lüminal B (HER2 pozitif), %8,7'si (n=18) HER2 den zengin, %9,2'si (n=19) üçlü negatif kategorisinde değerlendirilmiştir. Eksizyon materyallerinin %34'ü (n=70) Lüminal A, %33'ü (n=68) Lüminal B (HER2 negatif), %14,6'sı (n=30) Lüminal B (HER2 pozitif), %5,8'i (n=12) HER2'den zengin, %12,6'sı (n=26) üçlü negatif kategorisinde değerlendirilmiştir.

#### 4.2 Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Karşılaştırması



**Şekil 9. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Tümör Tipi Dağılımı**

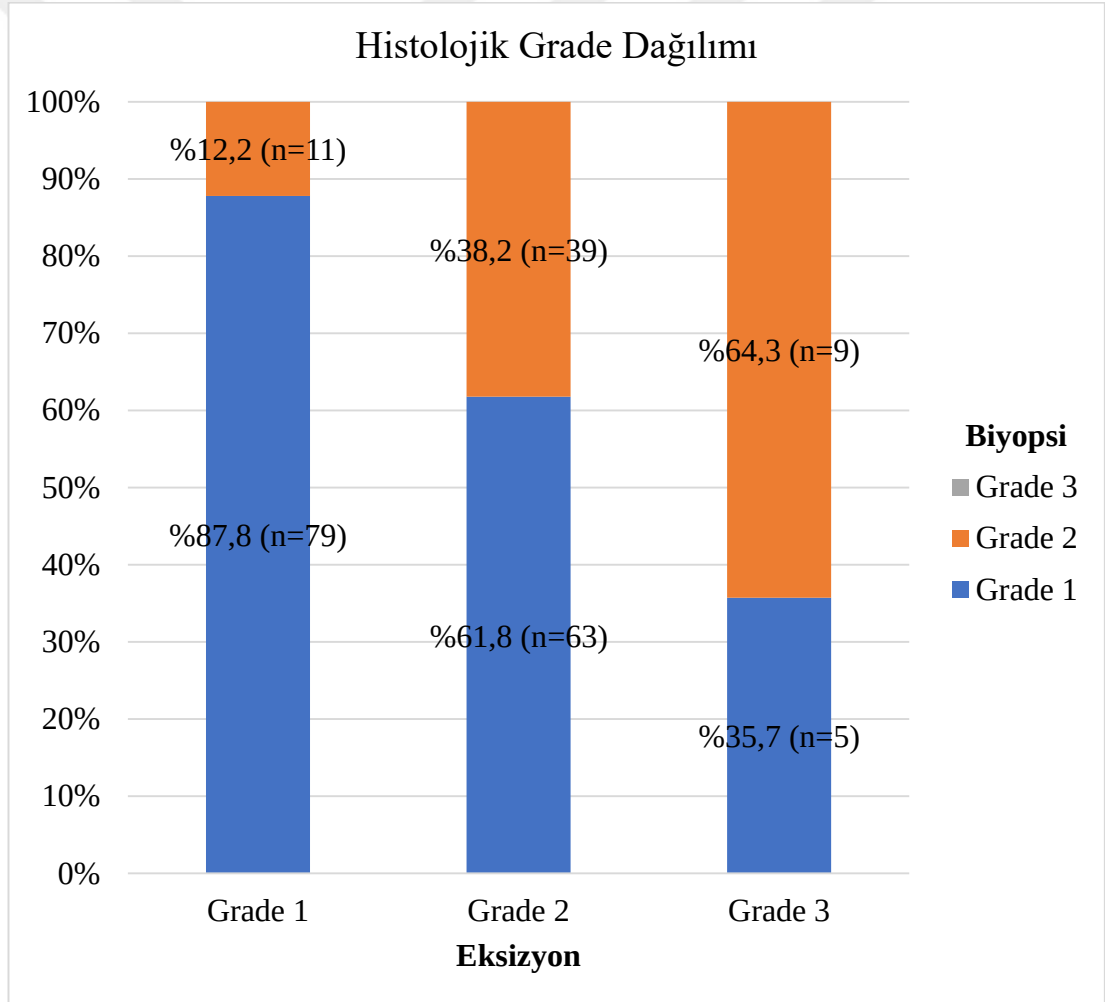
Şekil 9’da eksizyon materyaline göre histolojik tümör tiplerinin dağılımı ve bu gruplara ait tru-cut biyopsi (renkler) bulguları gösterilmiştir. Eksizyon materyalinde İMK,NOS tanısı alan olguların %99,4’ünün (n=180) tru-cut biyopsi tanıları da aynı olduğu görülürken, yalnızca %0,6’sı (n=1) invaziv lobüler karsinom olarak saptanmıştır. Eksizyonda invaziv lobüler karsinom (İLK) olarak tanı alan 7 olgunun tamamı tru-cut biyopside de İLK olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyalinde müsinöz karsinom (MK) tanısı alan olguların %75’inin (n=9) tru-cut biyopsi tanıları da MK olduğu, %25’inin (n=3) ise İMK,NOS olarak tanı aldığı görülmüştür. Eksizyon materyallerinde diğer kategorisinde sınıflandırılan 6 olgu tespit edilmiştir. Bu 6 olgunun 2’sinin metaplastik karsinom, 1’inin invaziv mikropapiller karsinom, 1’inin kribriform karsinom, 1’inin mikst invaziv kribriform karsinom, 1’inin mikst duktal ve myoepitelyal diferansiyasyon gösteren karsinom olduğu görülmüştür. 6 olgunun tamamının tru-cut biyopsi materyalindeki tanıları ise İMK,NOS olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 15. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Tümör Tipi Karşılaştırması**

|         |               | Eksizyon                |                      |                     |                      |                   | X <sup>2</sup><br>P | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
|         |               | IMK                     | ILK                  | MK                  | Diğer                | Toplam            |                     |                       |
| Biyopsi | IMK           | 180 <sup>a</sup> (99,4) | 0 <sup>b</sup> (0)   | 3 <sup>b</sup> (25) | 6 <sup>a</sup> (100) | <b>189 (91,7)</b> | 331,356<br><0,001*  | 0,745<br><0,001*      |
|         | ILK           | 1 <sup>a</sup> (0,6)    | 7 <sup>b</sup> (100) | 0 <sup>a</sup> (0)  | 0 <sup>a</sup> (0)   | <b>8 (3,9)</b>    |                     |                       |
|         | MK            | 0 <sup>a</sup> (0)      | 0 <sup>a</sup> (0)   | 9 <sup>b</sup> (75) | 0 <sup>a</sup> (0)   | <b>9 (4,4)</b>    |                     |                       |
|         | Diğer         | 0 (0)                   | 0 (0)                | 0 (0)               | 0 (0)                | <b>0 (0)</b>      |                     |                       |
|         | <b>Toplam</b> | <b>181 (100)</b>        | <b>7 (100)</b>       | <b>12 (100)</b>     | <b>6 (100)</b>       | <b>206 (100)</b>  |                     |                       |

IMK: İnvaziv Meme Karsinomu,NOS ; ILK: İnvaziv Lobüler Karsinom ; MK: Müsinöz Karsinom

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik tümör tipi açısından önemli (yüksek) düzeyde uyum ( $\kappa=0,745$ ) mevcuttu. Mutlak uyum genel histolojik tümör tipi için %95,1 olarak hesaplandı (Tablo 15).



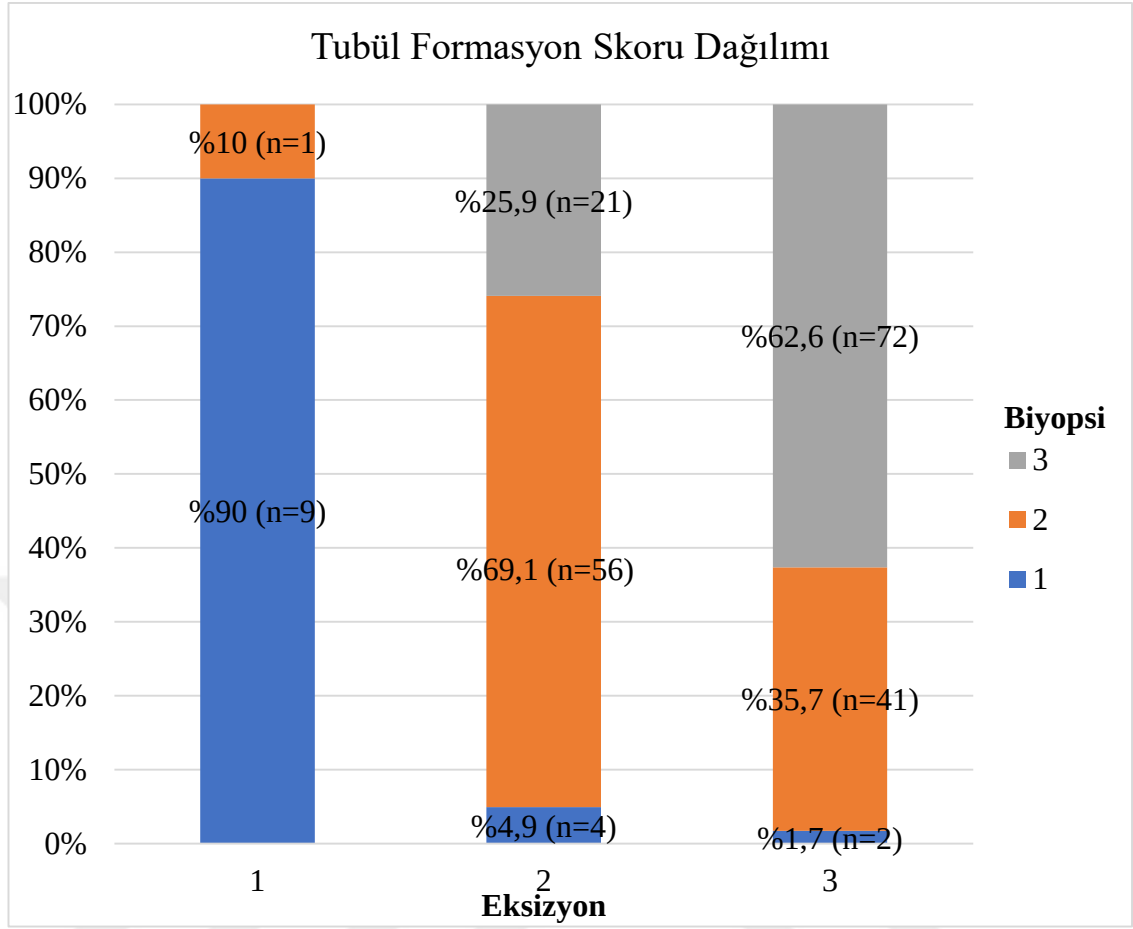
**Şekil 10. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Grade Dağılımı**

Eksizyon materyalinde grade 1 olarak derecelendirilen olguların %87,8'inin (n=79) tru-cut biyopsisinde de aynı şekilde derecelendirildiği görülmüş, %12,2'sinin (n=11) ise grade 2 kategorisinde yer aldığı saptanmıştır. Eksizyon materyalinde grade 2 olarak derecelendirilen olguların ise büyük çoğunluğu %61,8 (n=63) oranıyla biyopsi materyalinde grade 1 olarak derecelendirilmiştir. Eksizyon materyalinde grade 3 olarak derecelendirilen olguların tru-cut biyopsi materyalinde %64,3 (n=9) oranında grade 2, %35,7 (n=5) oranında grade 1 olarak sınıflandırıldığı görülmüştür. Tru-cut biyopsi materyalinde grade 3 olarak derecelendirilen olgu bulunmamaktadır(Şekil 10).

**Tablo 16. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Histolojik Grade Karşılaştırması**

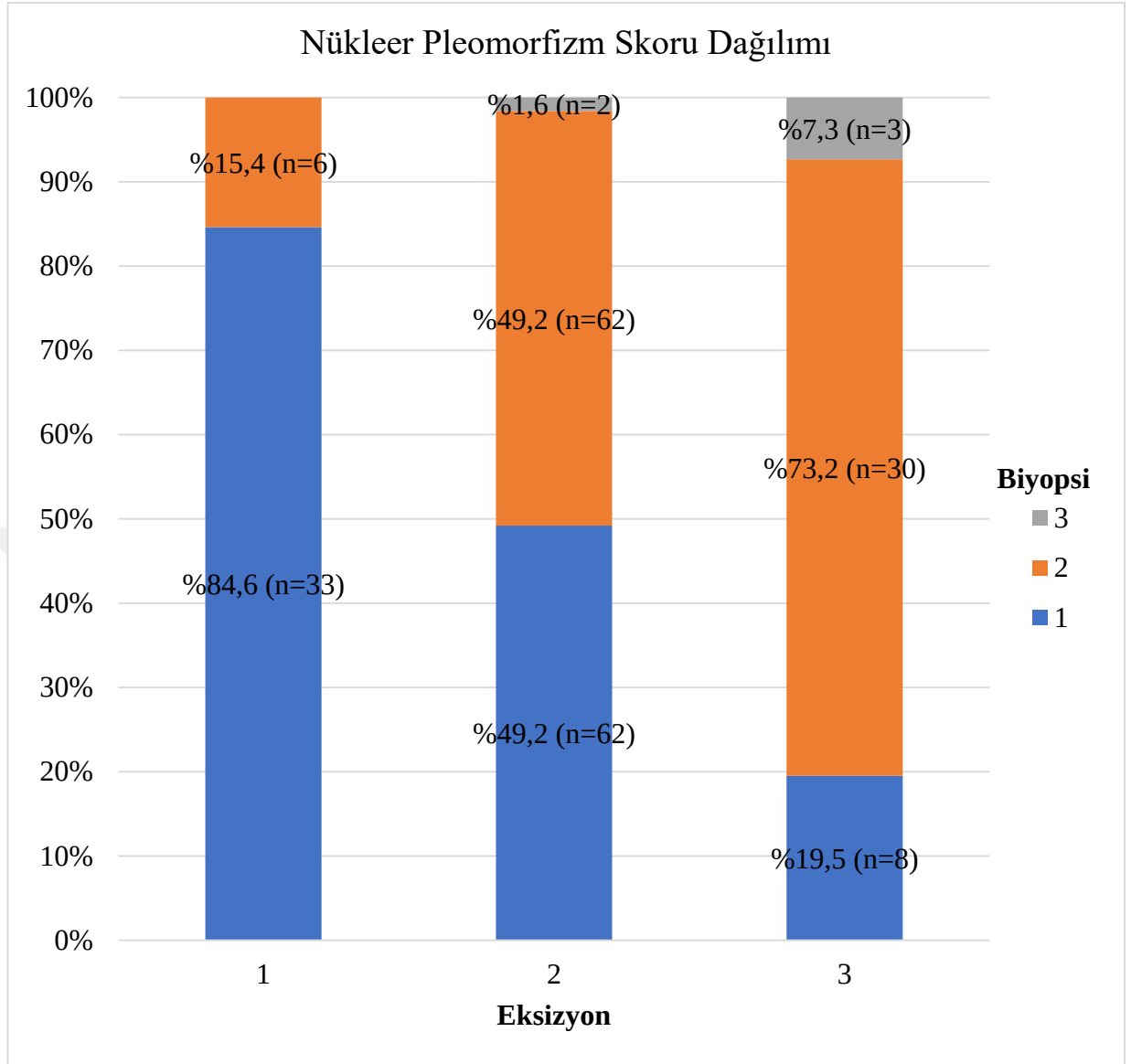
|         |               | Eksizyon               |                        |                       |                   | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
|         |               | 1                      | 2                      | 3                     | Toplam            |                     |                       |
| Biyopsi | 1             | 79 <sup>a</sup> (87,8) | 63 <sup>b</sup> (61,8) | 5 <sup>b</sup> (35,7) | <b>147 (71,4)</b> | 25,168<br><0,001    | 0,218<br><0,001       |
|         | 2             | 11 <sup>a</sup> (12,2) | 39 <sup>b</sup> (38,2) | 9 <sup>b</sup> (64,3) | <b>59 (28,6)</b>  |                     |                       |
|         | 3             | 0 (0)                  | 0 (0)                  | 0 (0)                 | <b>0 (0)</b>      |                     |                       |
|         | <b>Toplam</b> | <b>90 (100)</b>        | <b>102 (100)</b>       | <b>14 (100)</b>       | <b>206 (100)</b>  |                     |                       |

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında genel histolojik grade açısından düşük düzeyde uyum ( $\kappa=0,218$ ) saptandı. Mutlak uyum ise %57,2 olarak hesaplandı (Tablo 16).



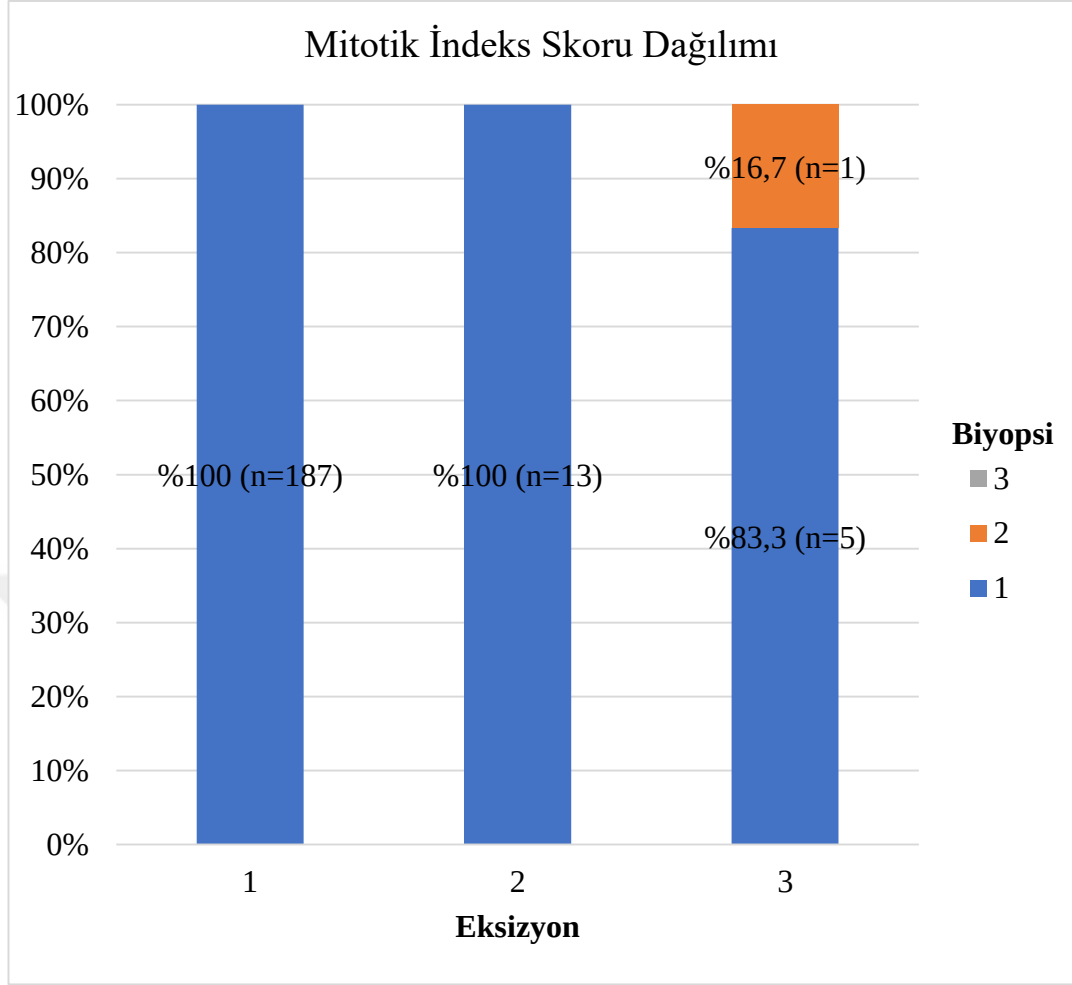
**Şekil 11. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Tubül Formasyon Skoru Dağılımı**

Eksizyonda tubül formasyon skoru 1 olan olguların %90'ında (n=9) tru-cut biyopsi ile de skor 1 olarak değerlendirilmişken, %10'unda (n=1) skor 2 bulunmuştur. Eksizyonda skor 2 olan olguların %4,9'unda (n=4) tru-cut biyopside skor 1, %69,1'inde (n=56) skor 2 ve %25,9'unda (n=21) skor 3 olarak saptanmıştır. Eksizyonda skor 3 olan olgularda ise, biyopsi skorlarının %1,7'si (n=2) skor 1, %35,7'si (n=41) skor 2 ve %62,6'sı (n=72) skor 3 olarak belirlenmiştir (Şekil 11).



**Şekil 12. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Nükleer Pleomorfizm Skoru Dağılımı**

Eksizyonda nükleer pleomorfizm skoru 1 olan olguların %84,6'sında (n=33) truc-cut biyopsi skoru da 1, %15,4'ünde (n=6) ise skor 2 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon skorunun 2 olduğu olgularda, tru-cut biyopsi ile belirlenen skorların %49,2'si (n=62) skor 1, %49,2'si (n=62) skor 2 ve %1,6'sı (n=2) skor 3 olarak bulunmuştur. Eksizyon skorunun 3 olduğu olgularda ise, biyopsi skorlarının %19,5'i (n=8) skor 1, %73,2'si (n=30) skor 2 ve %7,3'ü (n=3) skor 3 olarak tespit edilmiştir (Şekil 12).



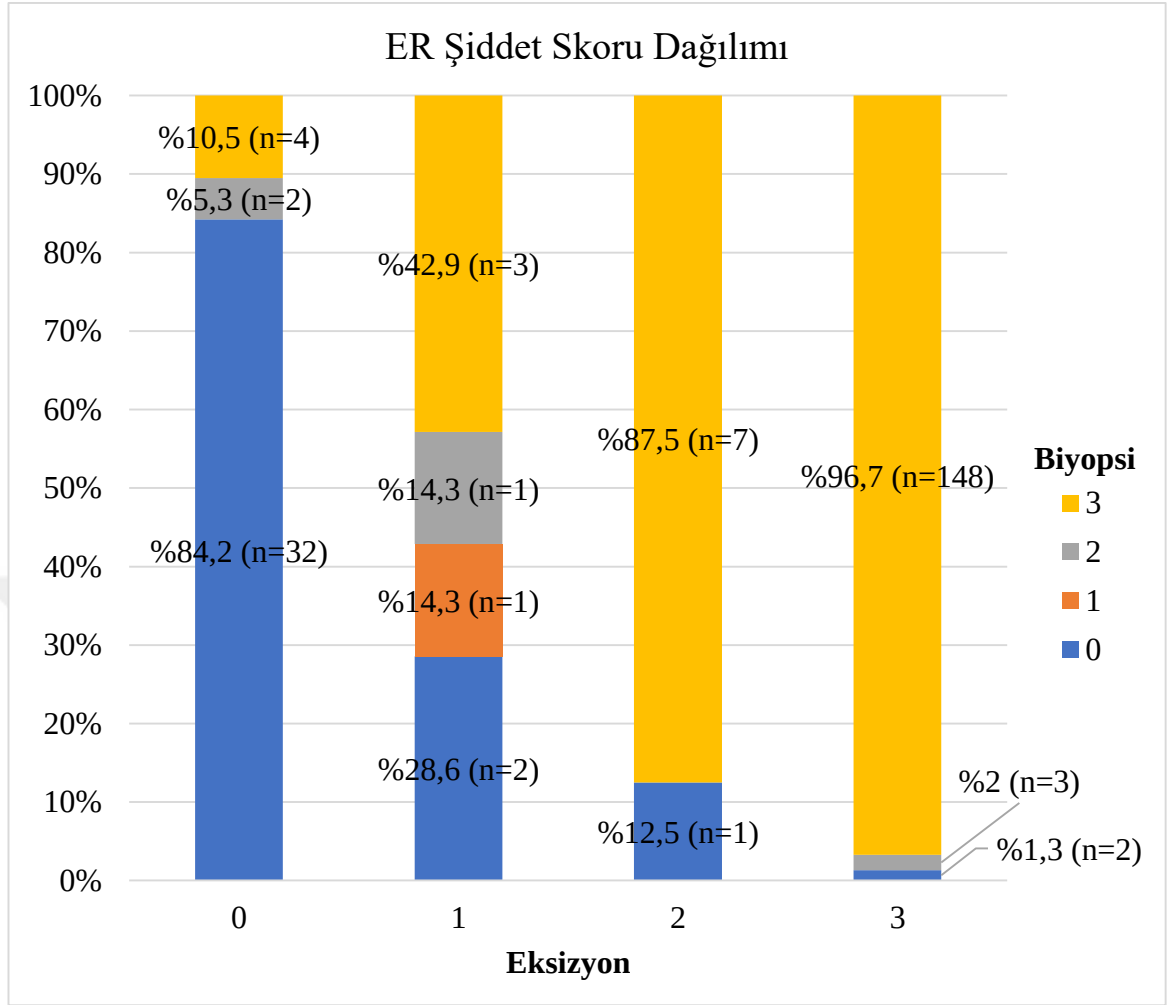
**Şekil 13. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Mitotik İndeks Skoru Dağılımı**

Eksizyonda mitotik indeks skoru 1 olan olguların tamamında (%100, n=187) tru-cut biyopsi skoru da 1 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyonda mitotik indeks skoru 2 olan olguların tamamının (%100, n=13) ise tru-cut biyopsi örneğinin skor 1 olarak değerlendirildiği dikkati çekmektedir. Eksizyonda skor 3 olan 6 olgunun %83,3'ünde (n=5) tru-cut biyopsi materyalinin mitotik indeks skoru 1, %16,7'sinin (n=1) ise skor 2 olarak belirlendiği görülmektedir. Skor 3 olarak sınıflandırılan tru-cut biyopsi materyalinin bulunmadığı izlenmektedir (Şekil 13).

**Tablo 17. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Nottingham Parametreleri Karşılaştırması**

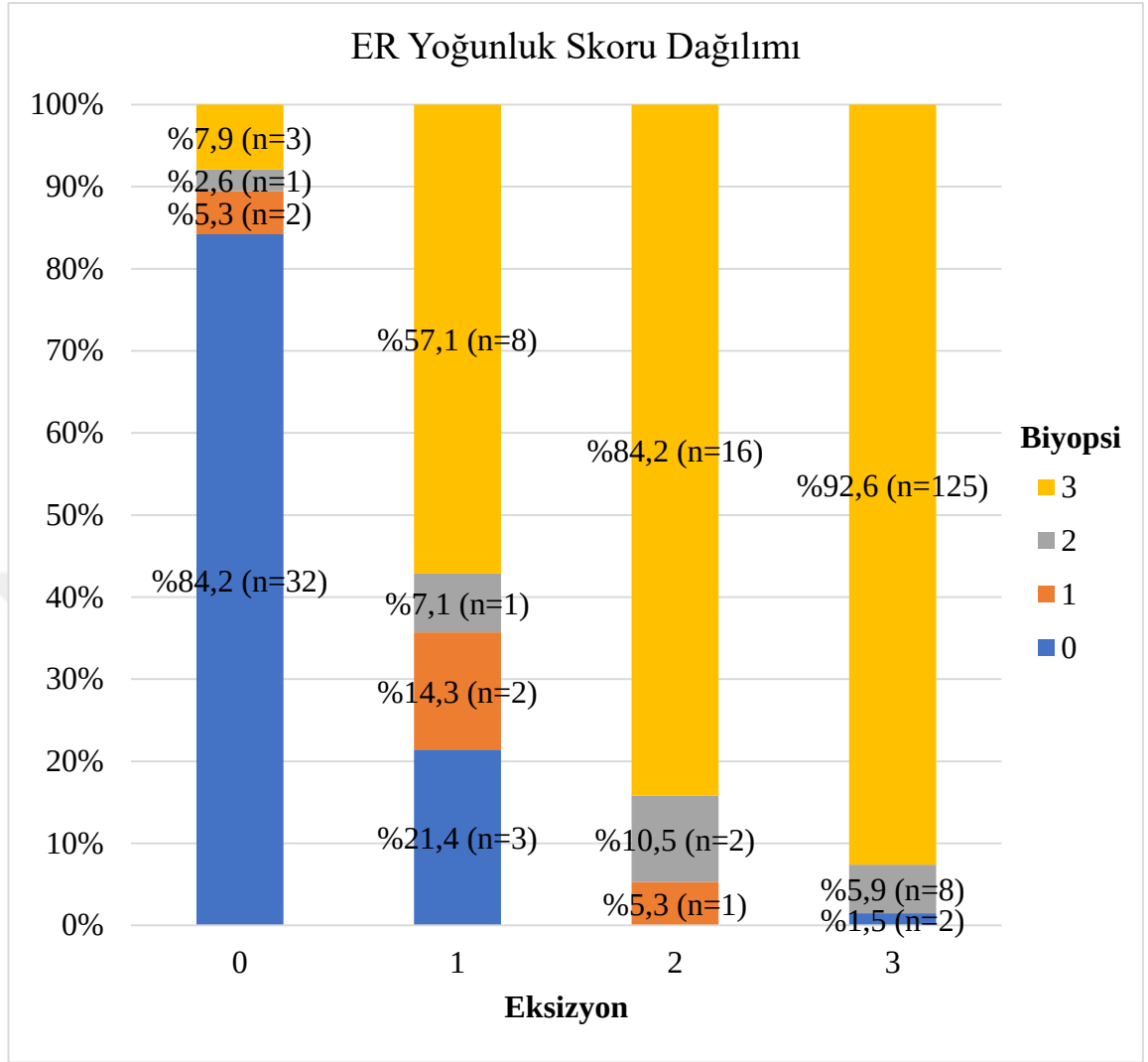
|         |                                 |        | EKSİZYON               |                          |                        |            | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------------------------------|--------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------|---------------------|-----------------------|
|         |                                 |        | 1                      | 2                        | 3                      | Toplam     |                     |                       |
| BİYOPSİ | Tübül<br>Formasyon<br>Skoru     | 1      | 9 <sup>a</sup> (90)    | 4 <sup>b</sup> (4,9)     | 2 <sup>b</sup> (1,7)   | 15 (7,3)   | 132,66<br><0,001    | 0,399<br><0,001       |
|         |                                 | 2      | 1 <sup>a</sup> (10)    | 56 <sup>b</sup> (69,1)   | 41 <sup>a</sup> (35,7) | 98 (47,6)  |                     |                       |
|         |                                 | 3      | 0 <sup>a</sup> (0)     | 21 <sup>a</sup> (25,9)   | 72 <sup>b</sup> (62,6) | 93 (45,1)  |                     |                       |
|         |                                 | Toplam | 10 (100)               | 81 (100)                 | 115 (100)              | 206 (100)  |                     |                       |
|         | Nükleer<br>Pleomorfizm<br>Skoru | 1      | 33 <sup>a</sup> (84,6) | 62 <sup>b</sup> (49,2)   | 8 <sup>c</sup> (19,5)  | 103 (50)   | 36,547<br><0,001    | 0,14<br><0,001        |
|         |                                 | 2      | 6 <sup>a</sup> (15,4)  | 62 <sup>b</sup> (49,2)   | 30 <sup>c</sup> (73,2) | 98 (47,6)  |                     |                       |
|         |                                 | 3      | 0 <sup>a</sup> (0)     | 2 <sup>a</sup> (1,6)     | 3 <sup>a</sup> (7,3)   | 5 (2,4)    |                     |                       |
|         |                                 | Toplam | 39 (100)               | 126 (100)                | 41 (100)               | 206 (100)  |                     |                       |
|         | Mitotik<br>İndeks<br>Skoru      | 1      | 187 <sup>a</sup> (100) | 13 <sup>a, b</sup> (100) | 5 <sup>b</sup> (83,3)  | 205 (99,5) | 33,496<br><0,001    | 0,043<br>0,095        |
|         |                                 | 2      | 0 <sup>a</sup> (0)     | 0 <sup>a, b</sup> (0)    | 1 <sup>b</sup> (16,7)  | 1 (0,5)    |                     |                       |
|         |                                 | 3      | 0 (0)                  | 0 (0)                    | 0 (0)                  | 0 (0)      |                     |                       |
|         |                                 | Toplam | 187 (100)              | 13 (100)                 | 6 (100)                | 206 (100)  |                     |                       |

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında tübül/gland formasyon skoru açısından düşük düzeyde uyum ( $\kappa=0,399$ ) saptanmış; mutlak uyum ise %66,5 olarak hesaplanmıştır. Nükleer pleomorfizm skoru açısından %47,5 oranında ve çok düşük (zayıf) bir uyum ( $\kappa=0,140$ ) saptanmıştır. Mitotik indeks için elde edilen  $\kappa=0,043$  kappa değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 17).



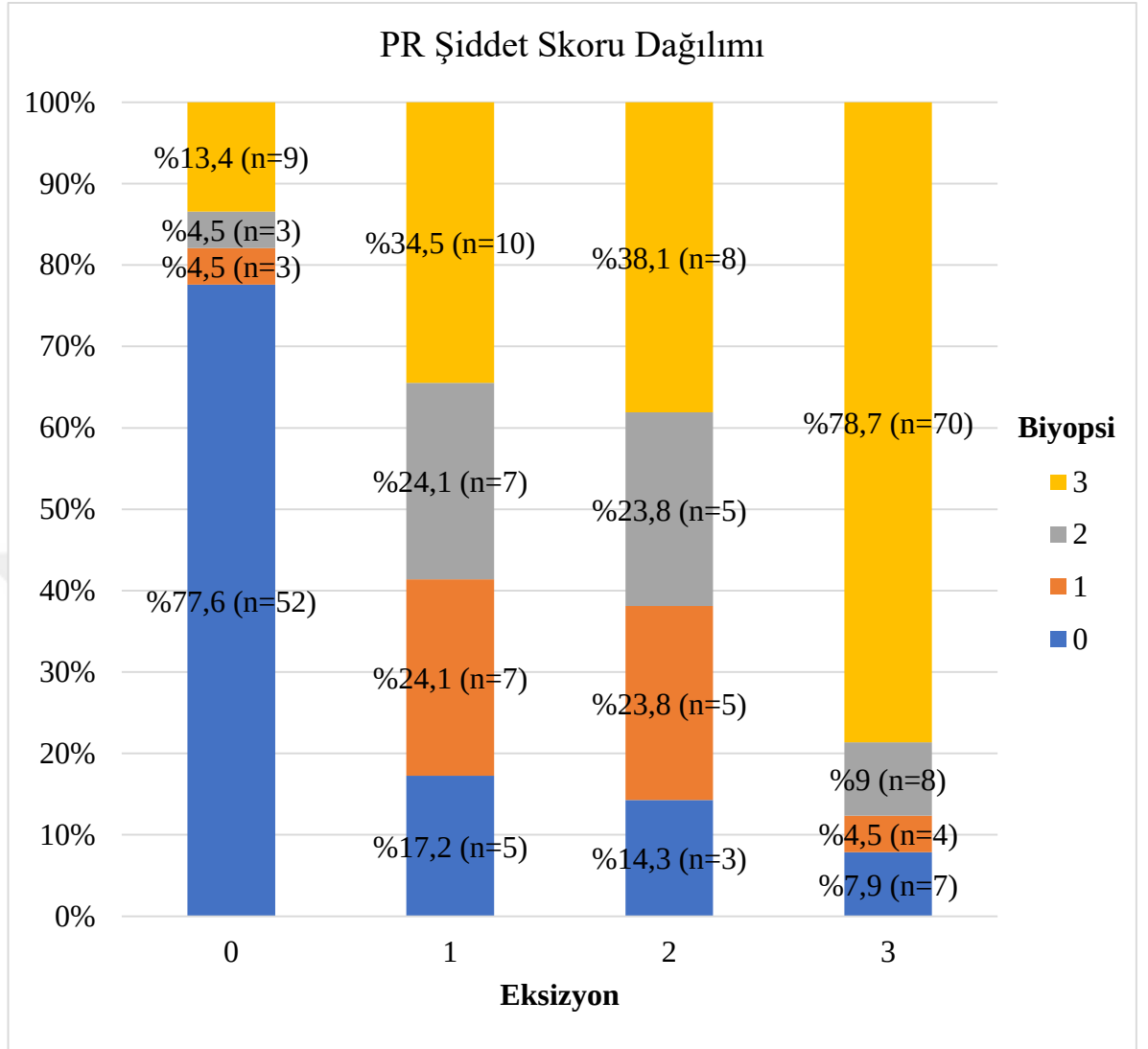
**Şekil 14. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Şiddet Skor Dağılımı**

ER (östrojen reseptörü) şiddet skorlarının dağılımı eksizyon materyalinde belirlenen skorlara göre sınıflandırılarak, her skor düzeyinde tru-cut biyopsi materyalindeki karşılıkları yüzdelik ve sayısal değerlerle gösterilmiştir. Eksizyon skoru 0 olan olguların %84,2'sinde (n=32) tru-cut biyopsi skoru da 0 olarak saptanmıştır. %10,5'inde (n=4) tru-cut biyopsi skoru 3 olarak saptanmıştır. Eksizyon skoru 1 olan olguların %28,6'sı (n=2) tru-cut biyopsi skoruyla uyumlu olarak 1 iken, %14,3'ü (n=1) biyopsi skorunda 2 ve %14,3'ü (n=1) biyopsi skorunda 3 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon skoru 2 olan olgularda %87,5 (n=7) oranında biyopsi skoru 3 olup, sadece bir olguda (%12,5, n=1) biyopsi skoru 0 bulunmuştur. Eksizyon skoru 3 olan 153 olgunun %96,7'sinde (n=148) tru-cut biyopsi skoru da 3'tür. Sadece %2'sinin (n=3) tru-cut biyopsi skoru 0, %1,3'sinin (n=2) tru-cut biyopsi skoru da 2 olarak belirlenmiştir (Şekil 14).



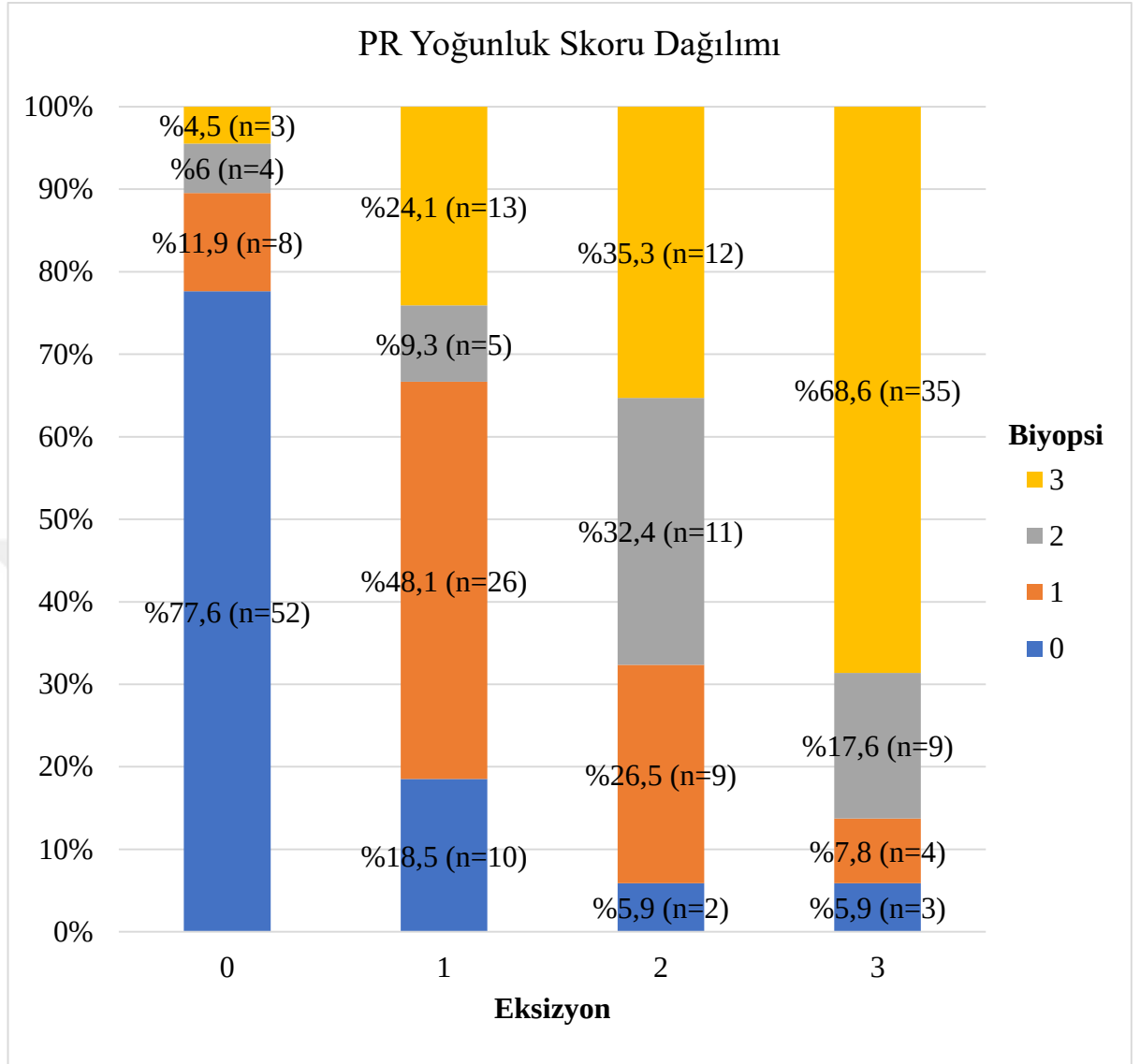
**Şekil 15. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Yoğunluk Skoru Dağılımı**

Eksizyon materyalinde belirlenen ER yoğunluk skorlarına göre, tru-cut biyopsi örneklerinin skor dağılımları yüzdelik ve sayısal değerlerle sunulmuştur. Eksizyon skoru 0 olan olgularda, biyopsi skoru %84,2 (n=32) oranında 0 ile uyumlu saptanmış olup, %7,9'unda (n=3) skor 3 olarak belirlenmiştir. Eksizyon skoru 1 olan olguların %57,1'i (n=8) biyopside skor 3 olarak değerlendirilmiş, %21,4'ü (n=3) biyopsi skorunda 0 bulunmuştur. Eksizyon skoru 2 olan olgularda %84,2'sinde (n=16) biyopsi skoru 3 olup, %10,5 (n=2) olguda skor 2 ve %5,3 (n=1) olguda skor 1 olarak kaydedilmiştir. Eksizyon skoru 3 olan olguların %92,6'sı (n=125) biyopsi skoruyla da 3 olarak uyumludur. Bu grupta yalnızca %1,5 (n=2) olguda biyopsi skoru 0 olarak saptanmıştır (Şekil 15).



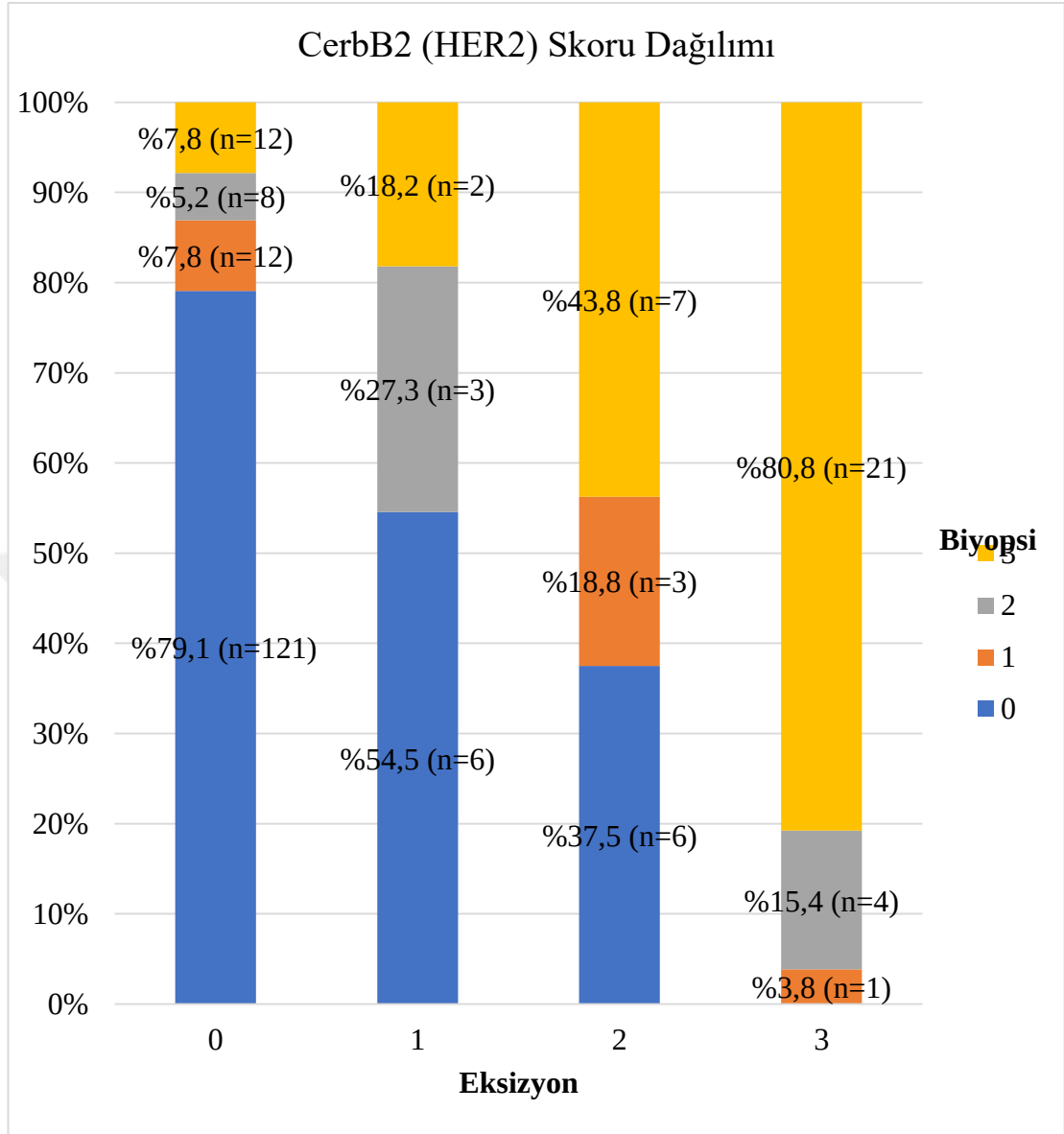
**Şekil 16. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Şiddet Skoru Dağılımı**

Eksizyon skoru 0 olan olgularda %77,6 (n=52) biyopsi skoru da 0 olup yüksek bir uyum gösterilmektedir. Bununla birlikte, %13,4 (n=9) olguda biyopsi skoru 3 olarak bulunmuştur. Eksizyon skoru 1 olan olgularda biyopsi skorları geniş bir dağılım göstermektedir: %34,5 (n=10) biyopsi skorunda 3, %24,1 (n=7) 1, %24,1 (n=7) 2 ve yalnızca %17,2 (n=5) 0'dır. Eksizyon skoru 2 olan olguların %38,1'i (n=8) biyopsi skorunda 3, %23,8'i (n=5) hem 1 hem de 2 olarak tespit edilmiştir. Eksizyon skoru 3 olan olguların %78,7'sinde (n=70) biyopsi skoru 3 ile uyumludur. Ancak bu grupta da %7,9 (n=7) olguda biyopsi skoru 0 olup pozitifliğin biyopsi örneğinde saptanamadığı görülmektedir (Şekil 16).



**Şekil 17. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Yoğunluk Skoru Dağılımı**

Eksizyon skoru 0 olan 67 olgunun %77,6'sında (n=52) biyopsi skoru da 0, %11,9'unda (n=8) 1, %6'sında (n=4) 2, %4,5'inde (n=3) ise 3 olarak saptanmıştır. Eksizyon skoru 1 olan 54 olgunun %48,1'inde (n=26) biyopsi skoru 1, %24,1'inde (n=13) 3, %18,5'inde (n=10) 0, %9,3'ünde (n=5) ise 2 olarak belirlenmiştir. Eksizyon skoru 2 olan 34 olgunun %35,3'ünde (n=12) biyopsi skoru 3, %32,4'ünde (n=11) 2, %26,5'inde (n=9) 1, %5,9'unda (n=2) ise 0'dır. Eksizyon skoru 3 olan 51 olgunun %68,6'sında (n=35) biyopsi skoru 3, %17,6'sında (n=9) 2, %7,8'inde (n=4) 1, %5,9'unda (n=3) ise 0 olarak kaydedilmiştir (Şekil 17).



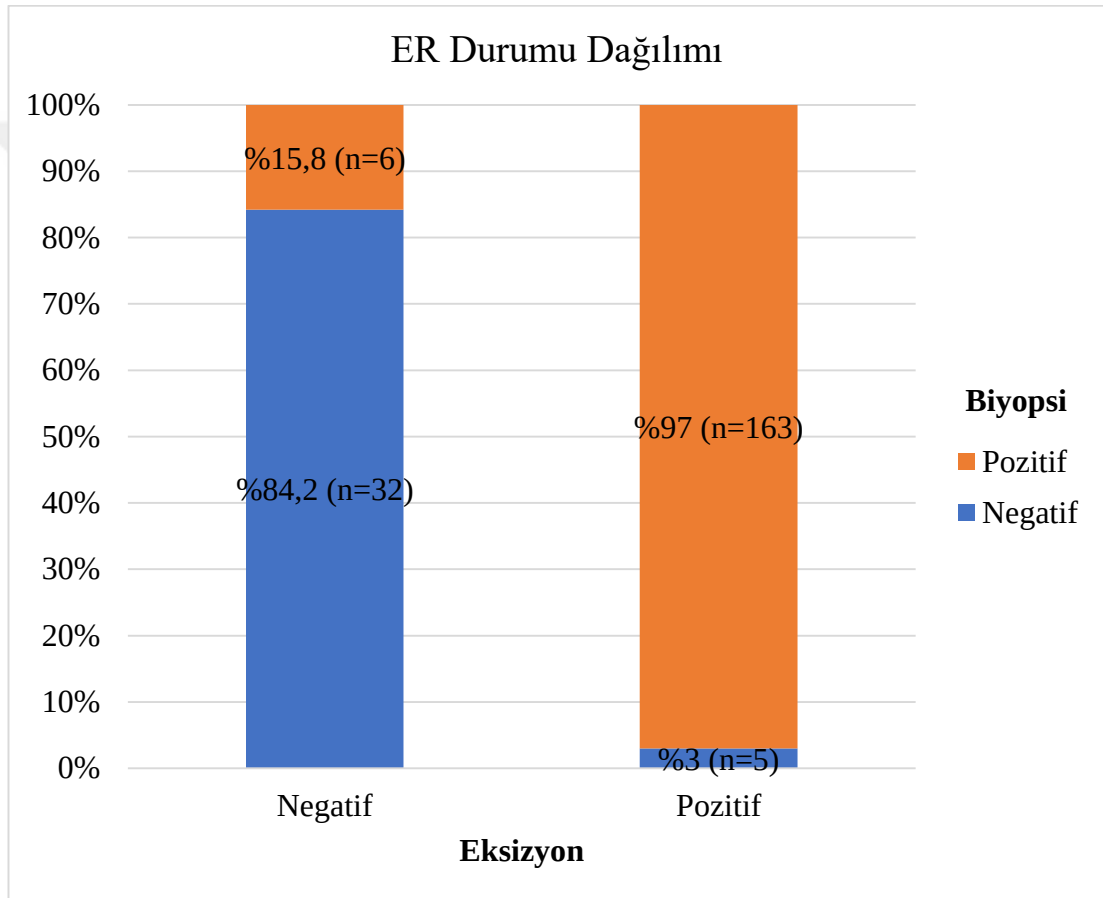
**Şekil 18. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin CerbB2 (HER2) Skoru Dağılımı**

Eksizyon skoru 0 olan 153 olgunun %79,1'inde (n=121) biyopsi skoru da 0, %7,8'inde (n=12) 1, %5,2'sinde (n=8) 2 ve %7,8'inde (n=12) 3 olarak bulunmuştur. Eksizyon skoru 1 olan 11 olgunun %54,5'inde (n=6) biyopsi skoru 0, %27,3'ünde (n=3) 2 ve %18,2'sinde (n=2) 3'tür. Eksizyon skoru 2 olan 16 olgunun %43,8'inde (n=7) biyopsi skoru 3, %37,5'inde (n=6) 0 ve %18,8'inde (n=3) 1 olarak saptanmıştır. Eksizyon skoru 3 olan 26 olgunun %80,8'inde (n=21) biyopsi skoru 3, %15,4'ünde (n=4) 2 ve %3,8'inde (n=1) 1 olarak belirlenmiştir (Şekil 18).

**Tablo 18. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER, PR, HER2 Skoru Karşılaştırması**

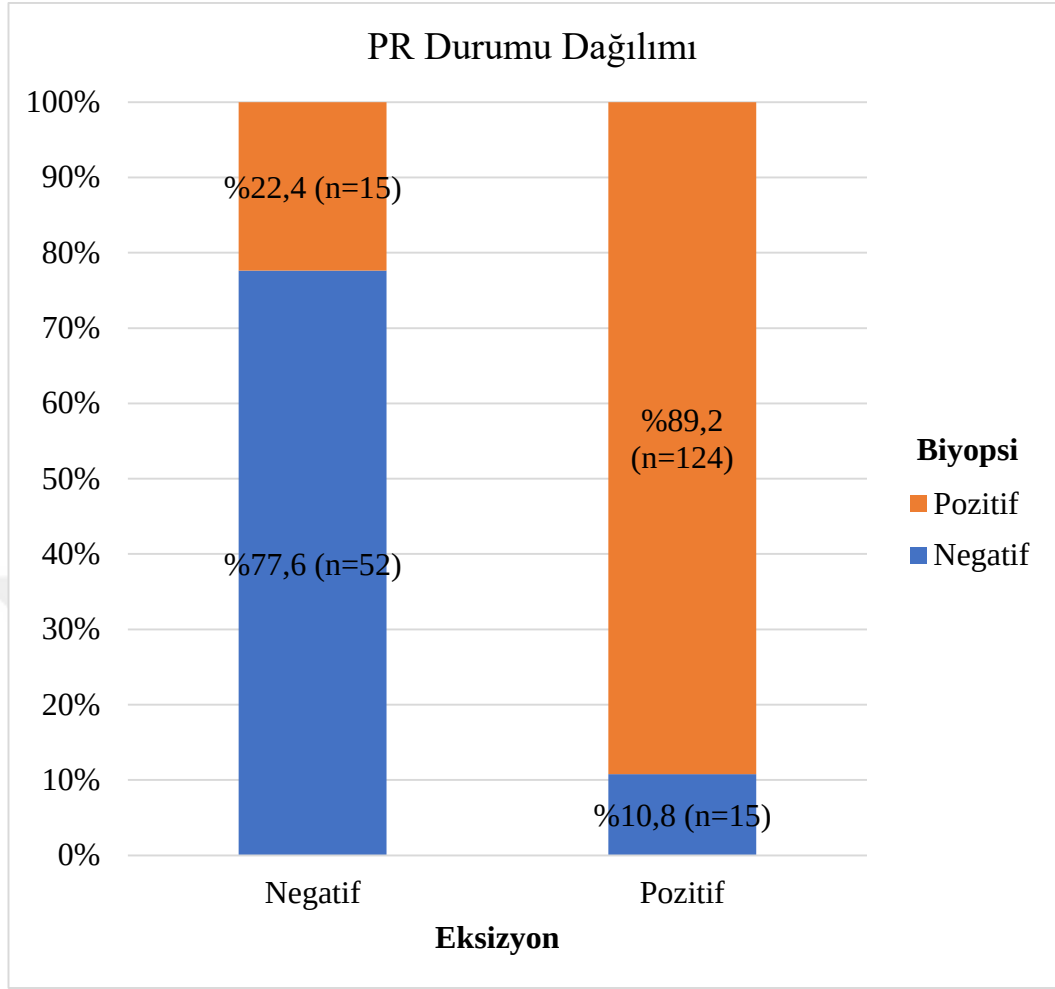
|         |             |        | Eksizyon                   |                             |                             |                             |                | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|-------------|--------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|-----------------------|
|         |             |        | 0                          | 1                           | 2                           | 3                           | Toplam         |                     |                       |
| Biyopsi | ER Şiddet   | 0      | 32 <sup>a</sup><br>(84,2)  | 2 <sup>b</sup><br>(28,6)    | 1 <sup>b, c</sup><br>(12,5) | 2 <sup>c</sup><br>(1,3)     | 37<br>(18)     | 180,027<br><0,001   | 0,682<br><0,001       |
|         |             | 1      | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 1 <sup>b</sup><br>(14,3)    | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 1<br>(0,5)     |                     |                       |
|         |             | 2      | 2 <sup>a</sup><br>(5,3)    | 1 <sup>a</sup><br>(14,3)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 3 <sup>a</sup><br>(2,0)     | 6<br>(2,9)     |                     |                       |
|         |             | 3      | 4 <sup>a</sup><br>(10,5)   | 3 <sup>a, b</sup><br>(42,9) | 7 <sup>b, c</sup><br>(87,5) | 148 <sup>c</sup><br>(96,7)  | 162<br>(78,6)  |                     |                       |
|         |             | Toplam | 38<br>(100,0)              | 7<br>(100,0)                | 8<br>(100,0)                | 153<br>(100,0)              | 206<br>(100,0) |                     |                       |
|         | ER Yoğunluk | 0      | 32 <sup>a</sup><br>(84,2)  | 3 <sup>b</sup><br>(21,4)    | 0 <sup>b, c</sup><br>(0)    | 2 <sup>c</sup><br>(1,5)     | 37<br>(18)     | 161,118<br><0,001   | 0,541<br><0,001       |
|         |             | 1      | 2 <sup>a</sup><br>(5,3)    | 2 <sup>a</sup><br>(14,3)    | 1 <sup>a</sup><br>(5,3)     | 0 <sup>b</sup><br>(0)       | 5<br>(2,4)     |                     |                       |
|         |             | 2      | 1 <sup>a</sup><br>(2,6)    | 1 <sup>a</sup><br>(7,1)     | 2 <sup>a</sup><br>(10,5)    | 8 <sup>a</sup><br>(5,9)     | 12<br>(5,8)    |                     |                       |
|         |             | 3      | 3 <sup>a</sup><br>(7,9)    | 8 <sup>b</sup><br>(57,1)    | 16 <sup>b</sup><br>c(84,2)  | 125 <sup>c</sup><br>(92,6)  | 152<br>(73,8)  |                     |                       |
|         |             | Toplam | 38<br>(100,0)              | 14<br>(100,0)               | 19<br>(100,0)               | 135<br>(100,0)              | 206<br>(100,0) |                     |                       |
|         | PR Şiddet   | 0      | 52 <sup>a</sup><br>(77,6)  | 5 <sup>b</sup><br>(17,2)    | 3 <sup>b</sup><br>(14,3)    | 7 <sup>b</sup><br>(7,9)     | 67<br>(32,5)   | 125,106<br><0,001   | 0,476<br><0,001       |
|         |             | 1      | 3 <sup>a</sup><br>(4,5)    | 7 <sup>b</sup><br>(24,1)    | 5 <sup>b</sup><br>(23,8)    | 4 <sup>a</sup><br>(4,5)     | 19<br>(9,2)    |                     |                       |
|         |             | 2      | 3 <sup>a</sup><br>(4,5)    | 7 <sup>b</sup><br>(24,1)    | 5 <sup>b</sup><br>(23,8)    | 8 <sup>a, b</sup><br>(9)    | 23<br>(11,2)   |                     |                       |
|         |             | 3      | 9 <sup>a</sup><br>(13,4)   | 10 <sup>a</sup><br>(34,5)   | 8 <sup>a</sup><br>(38,1)    | 70 <sup>b</sup><br>(78,7)   | 97<br>(47,1)   |                     |                       |
|         |             | Toplam | 67<br>(100,0)              | 29<br>(100,0)               | 21<br>(100,0)               | 89<br>(100,0)               | 206<br>(100,0) |                     |                       |
|         | PR Yoğunluk | 0      | 52 <sup>a</sup><br>(77,6)  | 10 <sup>b</sup><br>(18,5)   | 2 <sup>b</sup><br>(5,9)     | 3 <sup>b</sup><br>(5,9)     | 67<br>(32,5)   | 140,165<br><0,001   | 0,459<br><0,001       |
|         |             | 1      | 8 <sup>a</sup><br>(11,9)   | 26 <sup>b</sup><br>(48,1)   | 9 <sup>a, b</sup><br>(26,5) | 4 <sup>a</sup><br>(7,8)     | 47<br>(22,8)   |                     |                       |
|         |             | 2      | 4 <sup>a</sup><br>(6,0)    | 5 <sup>a</sup><br>(9,3)     | 11 <sup>b</sup><br>(32,4)   | 9 <sup>a, b</sup><br>(17,6) | 29<br>(14,1)   |                     |                       |
|         |             | 3      | 3 <sup>a</sup><br>(4,5)    | 13 <sup>b</sup><br>(24,1)   | 12 <sup>b</sup><br>(35,3)   | 35 <sup>c</sup><br>(68,6)   | 63<br>(30,6)   |                     |                       |
|         |             | Toplam | 67<br>(100,0)              | 54<br>(100,0)               | 34<br>(100,0)               | 51<br>(100,0)               | 206<br>(100,0) |                     |                       |
|         | HER2        | 0      | 121 <sup>a</sup><br>(79,1) | 6 <sup>a, b</sup><br>(54,5) | 6 <sup>b</sup><br>(37,5)    | 0 <sup>c</sup><br>(0)       | 133<br>(64,6)  | 100,0,67<br><0,001  | 0,359<br><0,001       |
|         |             | 1      | 12 <sup>a</sup><br>(7,8)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 3 <sup>a</sup><br>(18,8)    | 1 <sup>a</sup><br>(3,8)     | 16<br>(7,8)    |                     |                       |
|         |             | 2      | 8 <sup>a</sup><br>(5,2)    | 3 <sup>b</sup><br>(27,3)    | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)    | 4 <sup>a, b</sup><br>(15,4) | 15<br>(7,3)    |                     |                       |
|         |             | 3      | 12 <sup>a</sup><br>(7,8)   | 2 <sup>a, b</sup><br>(18,2) | 7 <sup>b, c</sup><br>(43,8) | 21 <sup>c</sup><br>(80,8)   | 42<br>(20,4)   |                     |                       |
|         |             | Toplam | 153<br>(100,0)             | 11<br>(100,0)               | 16<br>(100,0)               | 26<br>(100,0)               | 206<br>(100,0) |                     |                       |

Olguların tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında ER şiddeti skoru açısından önemli derecede uyum ( $\kappa=0,682$ ) mevcuttu. Olguların tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında ER yoğunluk skoru açısından çoğunlukla uyum ( $\kappa=0,541$ ) saptandı. Olguların tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında PR şiddet skoru açısından çoğunlukla uyum ( $\kappa=0,476$ ) saptandı. Olguların tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında PR yoğunluk skoru açısından çoğunlukla uyum ( $\kappa=0,45$ ) mevcuttu. Olguların tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında CerbB2 (HER2) skoru açısından orta derecede uyum ( $\kappa=0,35$ ) saptandı (Tablo 18).



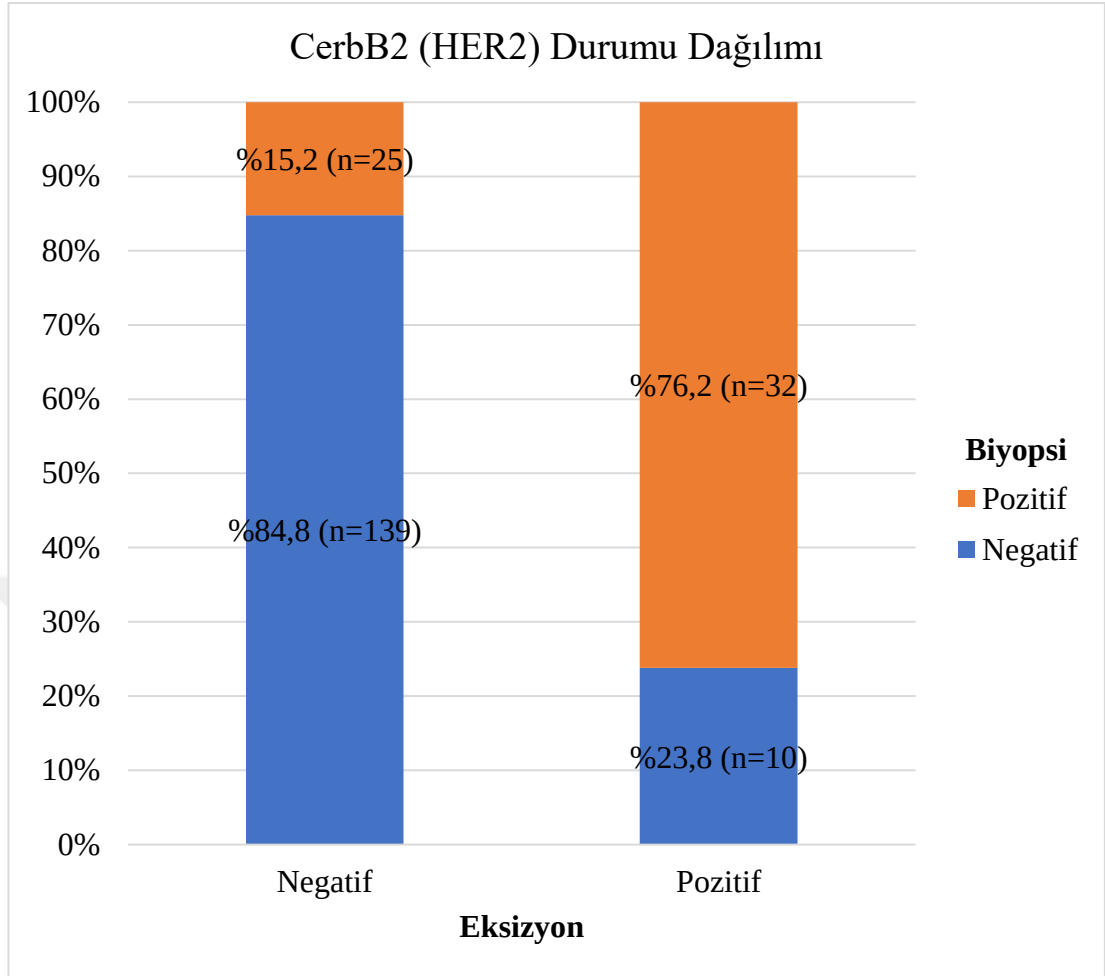
**Şekil 19. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER Durumu Dağılımı**

Eksizyon materyalinde ER negatif olarak değerlendirilen 38 olgunun %84,2'sinde (n=32) tru-cut biyopsi de negatif, %15,8'inde (n=6) ise tru-cut biyopsi pozitif bulunmuştur. Eksizyon materyalinde ER pozitif olarak değerlendirilen 168 olgunun %97'sinde (n=163) tru-cut biyopsi de pozitif, %3'ünde (n=5) ise tru-cut biyopsi negatif olarak saptanmıştır (Şekil 19).



**Şekil 20. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin PR Durumu Dağılımı**

Eksizyon materyalinde PR negatif olarak değerlendirilen 67 olgunun %77,6'sında (n=52) tru-cut biyopsi de negatif, %22,4'ünde (n=15) ise tru-cut biyopsi pozitif bulunmuştur. Eksizyon materyalinde PR pozitif olarak değerlendirilen 139 olgunun %89,2'sinde (n=124) tru-cut biyopsi de pozitif, %10,8'inde (n=15) ise tru-cut biyopsi negatif olarak saptanmıştır (Şekil 20).



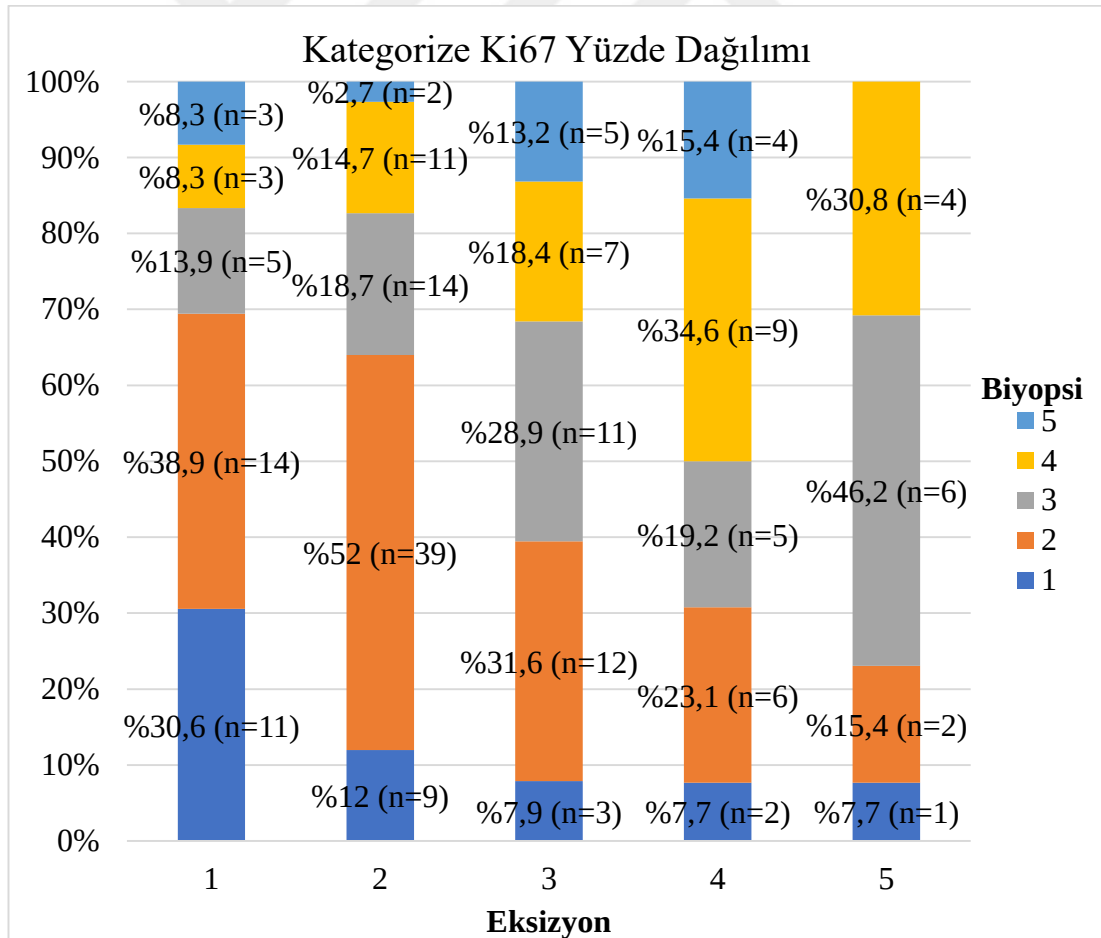
**Şekil 21. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin CerbB2 (HER2) Durumu Dağılımı**

Eksizyon materyalinde HER2 negatif olarak değerlendirilen 164 olgunun %84,8'inde (n=139) tru-cut biyopsi de negatif, %15,2'sinde (n=25) ise tru-cut biyopsi pozitif olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde HER2 pozitif olarak değerlendirilen 42 olgunun %76,2'sinde (n=32) tru-cut biyopsi de pozitif, %23,8'inde (n=10) ise tru-cut biyopsi negatif saptanmıştır (Şekil 21).

**Tablo 19. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin ER-PR-CERBB2(HER2) Durumunun Karşılaştırması**

|         |                  |         | Eksizyon   |            |            | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|------------------|---------|------------|------------|------------|---------------------|-----------------------|
|         |                  |         | Negatif    | Pozitif    | Toplam     |                     |                       |
| Biyopsi | ER               | Negatif | 32 (84,2)  | 5 (3)      | 37 (18)    | 138,788<br><0,001   | 0,821<br><0,001       |
|         |                  | Pozitif | 6 (15,8)   | 163 (97)   | 169 (82)   |                     |                       |
|         |                  | Toplam  | 38 (100)   | 168 (100)  | 206 (100)  |                     |                       |
|         | PR               | Negatif | 52 (77,6)  | 15 (10,8)  | 67 (32,5)  | 91,979<br><0,001    | 0,668<br><0,001       |
|         |                  | Pozitif | 15 (22,4)  | 124 (89,2) | 139 (67,5) |                     |                       |
|         |                  | Toplam  | 67 (100)   | 139 (100)  | 206 (100)  |                     |                       |
|         | CerbB2<br>(HER2) | Negatif | 139 (84,8) | 10 (23,8)  | 149 (72,3) | 62,058<br><0,001    | 0,538<br><0,001       |
|         |                  | Pozitif | 25 (15,2)  | 32 (76,2)  | 57 (27,7)  |                     |                       |
|         |                  | Toplam  | 164 (100)  | 42 (100)   | 206 (100)  |                     |                       |

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında ER durumu için %94,6 oranında uyum ve  $\kappa=0,821$  kappa değeri saptanmıştır. PR durumu için %85,4 oranında uyum ve  $\kappa=0,668$  kappa katsayısı hesaplanmıştır. CerbB2 (HER2) durumu için ise %83 oranında uyum ve  $\kappa=0,538$  kappa katsayısı saptanmıştır (Tablo 19).



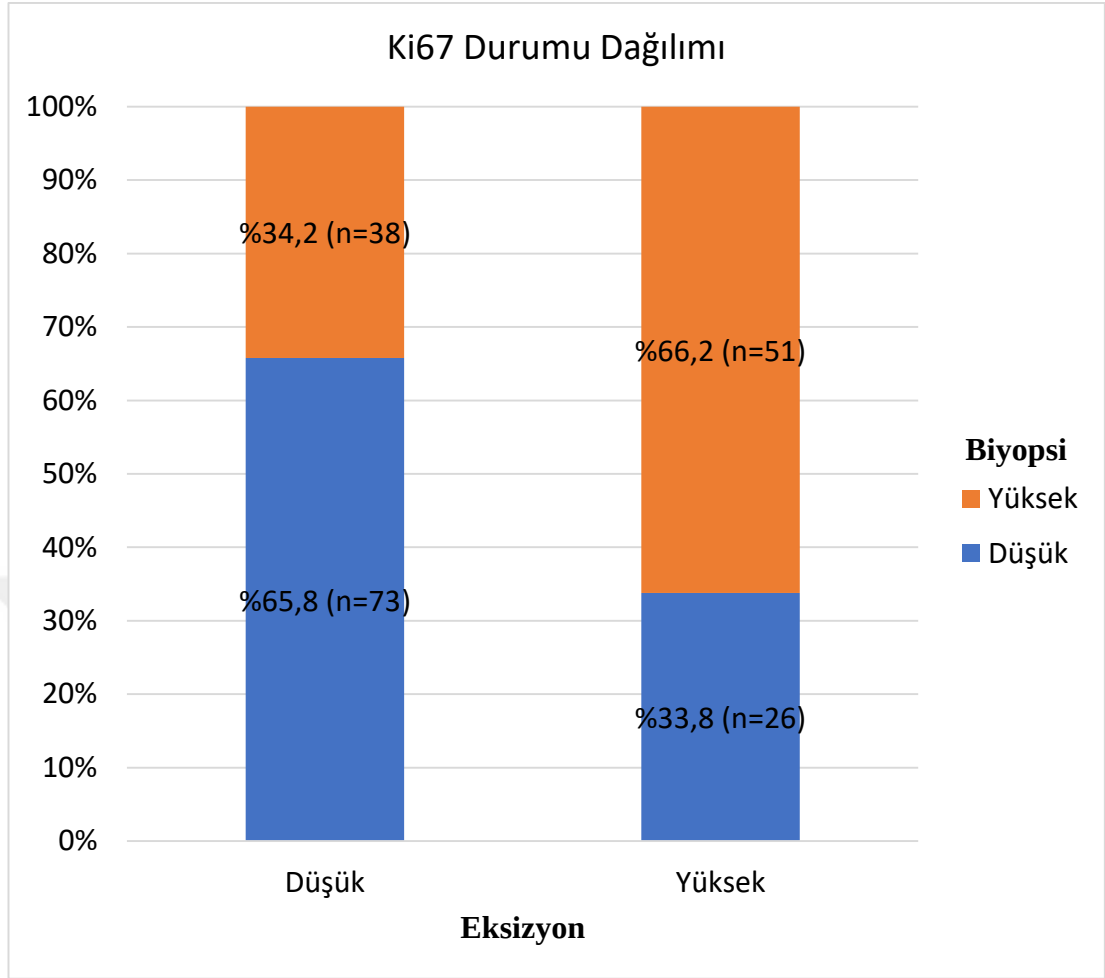
**Şekil 22. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Kategorize Ki67 Yüzde Dağılımı**

Eksizyon materyalinde Ki67 grup 1 olan olguların %30,6'sının biyopside de grup 1, %38,9'unun ise biyopside grup 2 olarak değerlendirildiği görülmektedir. Eksizyon grup 2 olan olguların %52'si biyopside de grup 2, %18,7'si grup 3, %14,7'si grup 4 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon grup 3 olan olguların biyopside en sık grup 2 (%31,6) ve grup 3 (%28,9) ile temsil edildiği; eksizyon grup 4 olan olguların ise biyopside en sık grup 3 (%34,6) ve grup 2 (%23,1) olarak saptandığı görülmektedir. Eksizyon grup 5 olan olguların biyopside en sık grup 3 (%46,2) ve grup 4 (%30,8) ile temsil edildiği izlenmiştir (Şekil 22).

**Tablo 20. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Kategorize Ki67 Yüzdesine Göre Karşılaştırması**

|         |        | Eksizyon                  |                           |                           |                          |                          |                | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|--------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|-----------------------|
|         |        | 1                         | 2                         | 3                         | 4                        | 5                        | Toplam         |                     |                       |
| Biyopsi | 1      | 11 <sup>a</sup><br>(30,6) | 9 <sup>a</sup><br>(12,0)  | 3 <sup>a</sup><br>(7,9)   | 2 <sup>a</sup><br>(7,7)  | 1 <sup>a</sup><br>(7,7)  | 26<br>(13,8)   | 37,372<br>0,002     | 0,157<br><0,001       |
|         | 2      | 14 <sup>a</sup><br>(38,9) | 39 <sup>a</sup><br>(52,0) | 12 <sup>a</sup><br>(31,6) | 6 <sup>a</sup><br>(23,1) | 2 <sup>a</sup><br>(15,4) | 73<br>(38,8)   |                     |                       |
|         | 3      | 5 <sup>a</sup><br>(13,9)  | 14 <sup>a</sup><br>(18,7) | 11 <sup>a</sup><br>(28,9) | 5 <sup>a</sup><br>(19,2) | 6 <sup>a</sup><br>(46,2) | 41<br>(21,8)   |                     |                       |
|         | 4      | 3 <sup>a</sup><br>(8,3)   | 11 <sup>a</sup><br>(14,7) | 7 <sup>a</sup><br>(18,4)  | 9 <sup>a</sup><br>(34,6) | 4 <sup>a</sup><br>(30,8) | 34<br>(18,1)   |                     |                       |
|         | 5      | 3 <sup>a</sup><br>(8,3)   | 2 <sup>a</sup><br>(2,7)   | 5 <sup>a</sup><br>(13,2)  | 4 <sup>a</sup><br>(15,4) | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 14<br>(7,4)    |                     |                       |
|         | Toplam | 36<br>(100,0)             | 75<br>(100,0)             | 38<br>(100,0)             | 26<br>(100,0)            | 13<br>(100,0)            | 188<br>(100,0) |                     |                       |

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında kategorize Ki67 yüzdesi açısından önemsiz bir uyum ( $\kappa=0,157$ ) saptandı (Tablo 20).



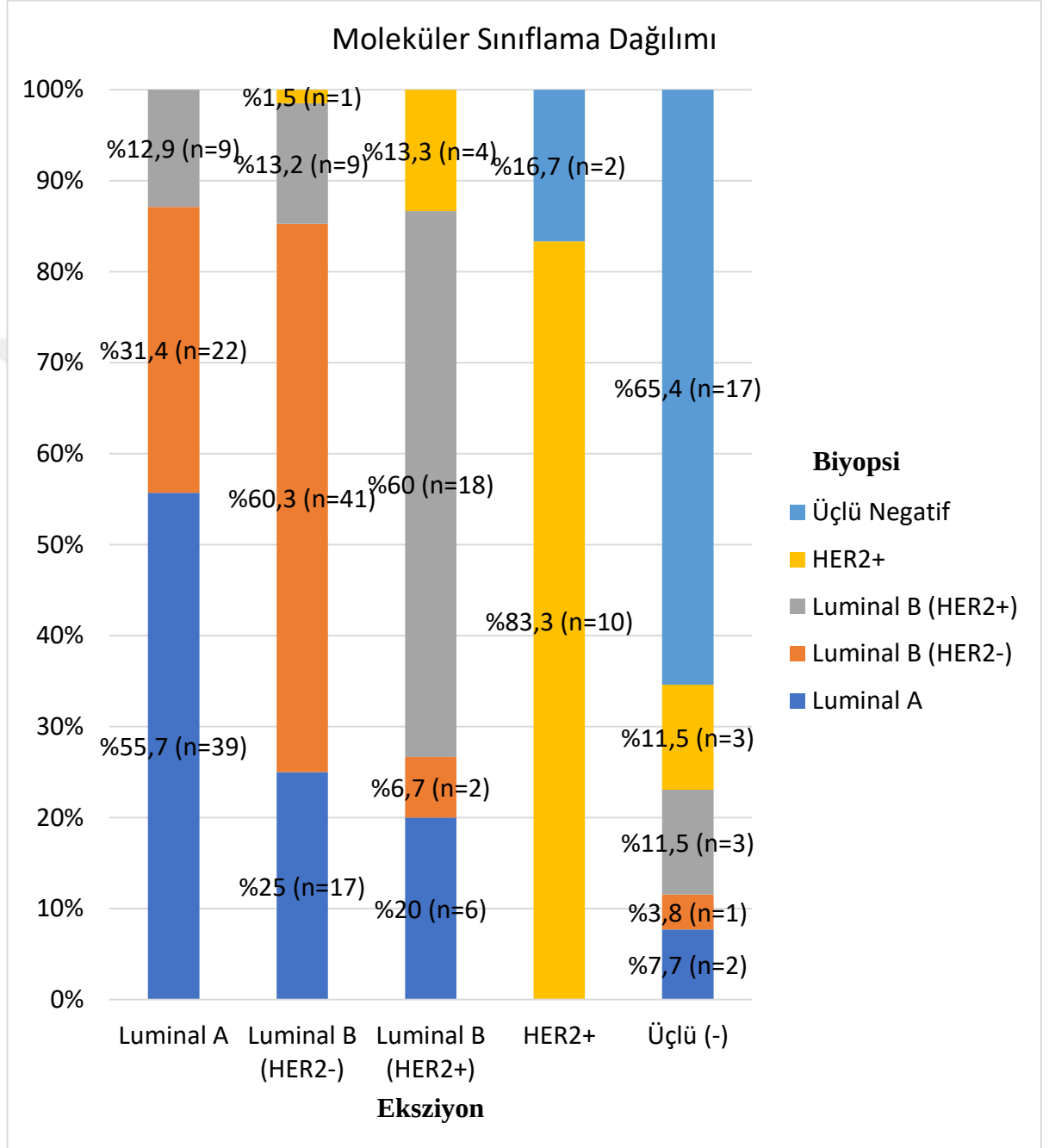
**Şekil 23. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Ki67 Durumu Dağılımı**

Grafik 23'te  $\leq 14$  cut-off değerine göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırılan Ki67 proliferasyon indeksine ait dağılım gösterilmiştir. Eksizyon materyalinde Ki67 durumu düşük olan olguların %65,8'i (n=73) biyopsi örneğinde de düşük olarak değerlendirilmişken, %34,2'si (n=38) biyopside yüksek olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde Ki67 durumu yüksek olan olguların ise %66,2'si (n=51) biyopsi örneğinde de yüksek, %33,8'i (n=26) ise düşük olarak değerlendirilmiştir (Şekil 23).

**Tablo 21. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Ki67 Grubu Karşılaştırması**

|         |        | Eksizyon               |                        |           | $\chi^2$<br>P    | Cohen's<br>Kappa<br>P |
|---------|--------|------------------------|------------------------|-----------|------------------|-----------------------|
|         |        | Düşük                  | Yüksek                 | Toplam    |                  |                       |
| Biyopsi | Düşük  | 73 <sup>a</sup> (65,8) | 26 <sup>b</sup> (33,8) | 99 (52,7) | 18,674<br><0,001 | 0,313<br><0,001       |
|         | Yüksek | 38 <sup>a</sup> (34,2) | 51 <sup>b</sup> (66,2) | 89 (47,3) |                  |                       |
|         | Toplam | 111 (100)              | 77 (100)               | 188 (100) |                  |                       |

Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında %14 cut-off değeri esas alınarak oluşturulan Ki67 düşük/yüksek gruplaması açısından orta düzeyde bir uyum ( $\kappa = 313$ ) saptanmış olup uyum oranı %65,9 olarak hesaplanmıştır (Tablo 21).



**Şekil 24. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Moleküler Sınıflama Dağılımı**

Eksizyon materyalinde Luminal A olarak sınıflanan olguların %55,7'si (n=39) tru-cut biyopside de Luminal A, %31,4'ü (n=22) Luminal B (HER2-), %12,9'u (n=9) Luminal B (HER2+) olarak değerlendirilmiştir. Luminal B (HER2-) olan olguların tru-cut biyopside %60,3'ü (n=41) Luminal B (HER2-), %25'i (n=17) Luminal A, %13,2'si

(n=9) Luminal B (HER2+), %1,5'i (n=1) ise HER2+ olarak sınıflandırılmıştır. Eksizyonda Luminal B (HER2+) olan olguların %60'ı (n=18) tru-cut biyopside de aynı şekilde, %20'si (n=6) Luminal A, %13,3'ü (n=4) Luminal B (HER2-), %6,7'si (n=2) ise Üçlü Negatif olarak değerlendirilmiştir. HER2+ olan eksizyon örneklerinin %83,3'ü (n=10) biyopside de HER2+, %16,7'si (n=2) ise Luminal B (HER2+) olarak saptanmıştır. Üçlü negatif olan eksizyon örneklerinin ise %65,4'ü (n=17) biyopside de üçlü negatif, %11,5'i (n=3) HER2+, %11,5'i (n=3) Luminal B (HER2+), %7,7'si (n=2) Luminal A ve %3,8'i (n=1) Luminal B (HER2-) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 24).

**Tablo 22. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Moleküler Sınıflama Karşılaştırması**

|                |                                | Eksizyon                  |                            |                            |                             |                           |                            | $X^2$<br>p                  | Cohen's<br>Kappa<br>p     |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                |                                | Luminal<br>A              | Luminal<br>B (HER2<br>(-)) | Luminal<br>B (HER2<br>(+)) | HER2<br>pozitif             | Üçlü<br>(-)               | Toplam                     |                             |                           |
| <b>Biyopsi</b> | Luminal A                      | 39 <sup>a</sup><br>(55,7) | 17 <sup>b</sup><br>(25)    | 6 <sup>b</sup><br>(20)     | 0 <sup>b</sup><br>(0)       | 2 <sup>b</sup><br>(7,7)   | <b>64</b><br><b>(31,1)</b> | 282,262<br><b>&lt;0,001</b> | 0,472<br><b>&lt;0,001</b> |
|                | Luminal B<br>(HER2<br>negatif) | 22 <sup>a</sup><br>(31,4) | 41 <sup>b</sup><br>(60,3)  | 2 <sup>a, c</sup><br>(6,7) | 0 <sup>a, c</sup><br>(0)    | 1 <sup>c</sup><br>(3,8)   | <b>66</b><br><b>(32)</b>   |                             |                           |
|                | Luminal B<br>(HER2<br>pozitif) | 9 <sup>a</sup><br>(12,9)  | 9 <sup>a</sup><br>(13,2)   | 18 <sup>b</sup><br>(60)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 3 <sup>a</sup><br>(11,5)  | <b>39</b><br><b>(18,9)</b> |                             |                           |
|                | HER2<br>pozitif                | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 1 <sup>a, b</sup><br>(1,5) | 4 <sup>b</sup><br>(13,3)   | 10 <sup>c</sup><br>(83,3)   | 3 <sup>b</sup><br>(11,5)  | <b>18</b><br><b>(8,7)</b>  |                             |                           |
|                | Üçlü (-)                       | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 2 <sup>b, c</sup><br>(16,7) | 17 <sup>c</sup><br>(65,4) | <b>19</b><br><b>(9,2)</b>  |                             |                           |
|                | <b>Toplam</b>                  | <b>70</b><br><b>(100)</b> | <b>68</b><br><b>(100)</b>  | <b>30</b><br><b>(100)</b>  | <b>12</b><br><b>(100)</b>   | <b>26</b><br><b>(100)</b> | <b>206</b><br><b>(100)</b> |                             |                           |

Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında moleküler alt tip açısından anlamlı bir fark bulunmayıp orta-yüksek düzeyde uyum ( $\kappa=0,472$ ) saptanmıştır (Tablo 22).

#### 4.3 Neoadjuvan Tedavinin Uyum Üzerine Etkisi

**Tablo 23. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Histolojik Tümör Tipi**

|         |         |               | Eksizyon                  |                         |                          |                            |                      | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------|---------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
|         |         |               | İMK                       | İLK                     | MK                       | Diğer                      | Toplam               |                     |                       |
| Biyopsi | Neo (-) | İMK           | 132 <sup>a</sup><br>(100) | 0 <sup>b</sup><br>(0)   | 1 <sup>b</sup><br>(12,5) | 5 <sup>a</sup><br>(100)    | 138<br>(90,8)        | 284,036<br><0,001   | 0,809<br><0,001       |
|         |         | İLK           | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 7 <sup>b</sup><br>(100) | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 7<br>(4,6)           |                     |                       |
|         |         | MK            | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 0 <sup>a</sup><br>(0)   | 7 <sup>b</sup><br>(87,5) | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 7<br>(4,6)           |                     |                       |
|         |         | Diğer         | 0<br>(0)                  | 0<br>(0)                | 0<br>(0)                 | 0<br>(0)                   | 0<br>(0)             |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>132<br/>(100)</b>      | <b>7<br/>(100)</b>      | <b>8<br/>(100)</b>       | <b>5<br/>(100)</b>         | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | Neo (+) | İMK           | 48 <sup>a</sup><br>(98)   | 0<br>(0)                | 2 <sup>b</sup><br>(50)   | 1 <sup>a, b</sup><br>(100) | 51<br>(94,4)         | 26,006<br><0,001    | 0,472<br><0,001       |
|         |         | İLK           | 1 <sup>a</sup><br>(2)     | 0<br>(0)                | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 1<br>(1,9)           |                     |                       |
|         |         | MK            | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 0<br>(0)                | 2 <sup>b</sup><br>(50)   | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 2<br>(3,7)           |                     |                       |
|         |         | Diğer         | 0<br>(0)                  | 0<br>(0)                | 0<br>(0)                 | 0<br>(0)                   | 0<br>(0)             |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>49<br/>(100)</b>       | <b>0<br/>(0)</b>        | <b>4<br/>(100)</b>       | <b>1<br/>(100)</b>         | <b>54<br/>(100)</b>  |                     |                       |

Neoadjuvan tedavi almayan vakalarda histolojik tümör tipi uyumu  $\kappa=0,809$  olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi alan olgularda  $\kappa=0,472$  olarak saptandı (Tablo 23).

**Tablo 24. Olguların Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Histolojik Grade**

|         |         |               | Eksizyonda Histolojik Grade |                 |                 |                  | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------|---------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------------|-----------------------|
|         |         |               | 1                           | 2               | 3               | Toplam           |                     |                       |
| Biyopsi | Neo (-) | 1             | 56 (94,9)                   | 51 (62,2)       | 3 (27,3)        | 110 (72,4)       | 30,43<br><0,001     | 0,250<br><0,001       |
|         |         | 2             | 3 (5,1)                     | 31 (37,8)       | 8 (72,7)        | 42 (27,6)        |                     |                       |
|         |         | 3             | 0 (0)                       | 0 (0)           | 0 (0)           | 0 (0)            |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>59 (100)</b>             | <b>82 (100)</b> | <b>11 (100)</b> | <b>152 (100)</b> |                     |                       |
|         | Neo (+) | 1             | 23 (74,2)                   | 12 (60)         | 2 (66,7)        | 37 (68,5)        | 1,14<br>0,565       | 0,131<br>0,286        |
|         |         | 2             | 8 (25,8)                    | 8 (40)          | 1 (33,3)        | 17 (31,5)        |                     |                       |
|         |         | 3             | 0 (0)                       | 0 (0)           | 0 (0)           | 0 (0)            |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>31 (100)</b>             | <b>20 (100)</b> | <b>3 (100)</b>  | <b>54 (100)</b>  |                     |                       |

Neoadjuvan tedavi almayan vakalarda histolojik grade uyumu 0,250 olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi alan grupta ise elde edilen 0,131 değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 24).

**Tablo 25. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tubül Formasyonu ve Nükleer Pleomorfizm**

|         |         |   |               | EKSİZYON        |                 |                 |                  | $X^2$<br>P       | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|---------|---|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------|
|         |         |   |               | 1               | 2               | 3               | Toplam           |                  |                       |
| BİYOPSİ | Neo(-)  | T | 1             | 5 (83,3)        | 3 (5,6)         | 1 (1,1)         | 9 (5,9)          | 87,79<br><0,001  | 0,373<br><0,001       |
|         |         |   | 2             | 1 (16,7)        | 40 (74,1)       | 37 (40,2)       | 78 (51,3)        |                  |                       |
|         |         |   | 3             | 0 (0)           | 11 (20,4)       | 54 (58,7)       | 65 (42,8)        |                  |                       |
|         |         |   | <b>Toplam</b> | <b>6 (100)</b>  | <b>54 (100)</b> | <b>92 (100)</b> | <b>152 (100)</b> |                  |                       |
|         |         | P | 1             | 23 (92)         | 44 (46,8)       | 7 (21,2)        | 74 (48,7)        | 29,569<br><0,001 | 0,152<br>0,003        |
|         |         |   | 2             | 2 (8)           | 48 (51,1)       | 24 (72,7)       | 74 (48,7)        |                  |                       |
|         |         |   | 3             | 0 (0)           | 2 (2,1)         | 2 (6,1)         | 4 (2,6)          |                  |                       |
|         |         |   | <b>Toplam</b> | <b>25 (100)</b> | <b>94 (100)</b> | <b>33 (100)</b> | <b>152 (100)</b> |                  |                       |
|         | Neo (+) | T | 1             | 4 (100)         | 1 (3,7)         | 1 (4,3)         | 6 (11,1)         | 44,513<br><0,001 | 0,494<br><0,001       |
|         |         |   | 2             | 0 (0)           | 16 (59,3)       | 4 (17,4)        | 20 (37)          |                  |                       |
|         |         |   | 3             | 0 (0)           | 10 (37)         | 18 (78,3)       | 28 (51,9)        |                  |                       |
|         |         |   | <b>Toplam</b> | <b>4 (100)</b>  | <b>27 (100)</b> | <b>23 (100)</b> | <b>54 (100)</b>  |                  |                       |
|         |         | P | 1             | 10 (71,4)       | 18 (56,3)       | 1 (12,5)        | 29 (53,7)        | 11,614<br>0,02   | 0,097<br>0,325        |
|         |         |   | 2             | 4 (28,6)        | 14 (43,8)       | 6 (75)          | 24 (44,4)        |                  |                       |
|         |         |   | 3             | 0 (0)           | 0 (0)           | 1 (12,5)        | 1 (1,9)          |                  |                       |
|         |         |   | <b>Toplam</b> | <b>14 (100)</b> | <b>32 (100)</b> | <b>8 (100)</b>  | <b>54 (100)</b>  |                  |                       |

T: Tubül Formasyon Skoru ; P: Nükleer Pleomorfizm Skoru

Neoadjuvan tedavi almayan vakalarda biyopsi-eksizyon materyalleri arasında tubül formasyon skoru açısından düşük-orta düzeyde uyum ( $\kappa=0,373$ ) saptanırken, neoadjuvan tedavi alan grupta ise orta düzeyde uyum ( $\kappa=0,494$ ) elde edildi. Neoadjuvan tedavi almayan olgularda biyopsi-eksizyon materyalleri arasında nükleer pleomorfizm skoru için kappa değeri  $\kappa=0,152$  elde edildi. Neoadjuvan tedavi alan grupta ise nükleer pleomorfizm skoru için saptanan  $\kappa=0,09$  kappa değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 25).

**Tablo 26. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tubül Formasyonu ve Nükleer Pleomorfizm**

|         |                           |               | EKSİZYON                    |                             |                             |                             |                      | X <sup>2</sup><br>P | Cohen's<br>Kappa<br>P |
|---------|---------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
|         |                           |               | 0                           | 1                           | 2                           | 3                           | Topl<br>am           |                     |                       |
| BİYOPSİ | ER<br>Şiddeti<br>Skoru    | 0             | 24 <sup>a</sup><br>(85,7)   | 1 <sup>a, b</sup><br>(3,6)  | 1 <sup>b, c</sup><br>(3,6)  | 2 <sup>c</sup><br>(7,1)     | 28<br>(100)          | 111,583<br><0,001   | 0,702<br><0,001       |
|         |                           | 1             | 0 (0)                       | 0 (0)                       | 0 (0)                       | 0 (0)                       | 0 (0)                |                     |                       |
|         |                           | 2             | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 3 <sup>a</sup><br>(100)     | 3<br>(100)           |                     |                       |
|         |                           | 3             | 3 <sup>a</sup><br>(2,5)     | 2 <sup>a, b</sup><br>(1,7)  | 4 <sup>b</sup><br>(3,3)     | 112 <sup>b</sup><br>(92,6)  | 121<br>(100)         |                     |                       |
|         |                           | <b>Toplam</b> | <b>27<br/>(17,8)</b>        | <b>3<br/>(2)</b>            | <b>5<br/>(3,3)</b>          | <b>117<br/>(77)</b>         | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | ER<br>Yoğunluk<br>Skoru   | 0             | 24 <sup>a</sup><br>(85,7)   | 2 <sup>b</sup><br>(7,1)     | 0 <sup>b, c</sup><br>(0)    | 2 <sup>c</sup><br>(7,1)     | 28<br>(100)          | 122,854<br><0,001   | 0,556<br><0,001       |
|         |                           | 1             | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 1 <sup>a</sup><br>(100)     | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 1<br>(100)           |                     |                       |
|         |                           | 2             | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 2 <sup>a</sup><br>(28,6)    | 5 <sup>a</sup><br>(71,4)    | 7<br>(100)           |                     |                       |
|         |                           | 3             | 3 <sup>a</sup><br>(2,6)     | 4 <sup>b</sup><br>(3,4)     | 13 <sup>b</sup><br>(11,2)   | 96 <sup>b</sup><br>(82,8)   | 116<br>(100)         |                     |                       |
|         |                           | <b>Toplam</b> | <b>27<br/>(17,8)</b>        | <b>6<br/>(3,9)</b>          | <b>16<br/>(10,5)</b>        | <b>103<br/>(67,8)</b>       | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | PR<br>Şiddeti<br>Skoru    | 0             | 38 <sup>a</sup><br>(77,6)   | 3 <sup>b</sup><br>(6,1)     | 2 <sup>b</sup><br>(4,1)     | 6 <sup>b</sup><br>(12,2)    | 49<br>(100)          | 97,363<br><0,001    | 0,493<br><0,001       |
|         |                           | 1             | 3 <sup>a, b</sup><br>(21,4) | 3 <sup>a, b</sup><br>(21,4) | 5 <sup>b</sup><br>(35,7)    | 3 <sup>a</sup><br>(21,4)    | 14<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 2             | 2 <sup>a</sup><br>(13,3)    | 3 <sup>a</sup><br>(20)      | 4 <sup>a</sup><br>(26,7)    | 6 <sup>a</sup><br>(40)      | 15<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 3             | 4 <sup>a</sup><br>(5,4)     | 6 <sup>b</sup><br>(8,1)     | 7 <sup>b</sup><br>(9,5)     | 57 <sup>c</sup><br>(77)     | 74<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | <b>Toplam</b> | <b>47<br/>(30,9)</b>        | <b>15<br/>(9,9)</b>         | <b>18<br/>(11,8)</b>        | <b>72<br/>(47,4)</b>        | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | PR<br>Yoğunluk<br>Skoru   | 0             | 38 <sup>a</sup><br>(77,6)   | 8 <sup>b</sup><br>(16,3)    | 1 <sup>b</sup><br>(2)       | 2 <sup>b</sup><br>(4,1)     | 49<br>(100)          | 122,541<br><0,001   | 0,491<br><0,001       |
|         |                           | 1             | 6 <sup>a, b</sup><br>(18,8) | 18 <sup>c</sup><br>(56,3)   | 7 <sup>b, c</sup><br>(21,9) | 1 <sup>a</sup><br>(3,1)     | 32<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 2             | 1 <sup>a</sup><br>(4,3)     | 3 <sup>a, b</sup><br>(13)   | 10 <sup>c</sup><br>(43,5)   | 9 <sup>b, c</sup><br>(39,1) | 23<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 3             | 2 <sup>a</sup><br>(4,2)     | 8 <sup>a, b</sup><br>(16,7) | 9 <sup>b</sup><br>(18,8)    | 29 <sup>c</sup><br>(60,4)   | 48<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | <b>Toplam</b> | <b>47<br/>(30,9)</b>        | <b>37<br/>(24,3)</b>        | <b>27<br/>(17,8)</b>        | <b>41<br/>(27)</b>          | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | CERBB2<br>(HER2)<br>Skoru | 0             | 89 <sup>a</sup><br>(90,8)   | 4 <sup>a, b</sup><br>(4,1)  | 5 <sup>b</sup><br>(5,1)     | 0 <sup>c</sup><br>(0)       | 98<br>(100)          | 85,976<br><0,001    | 0,371<br><0,001       |
|         |                           | 1             | 8 <sup>a</sup><br>(80)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 2 <sup>a</sup><br>(20)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 10<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 2             | 6 <sup>a</sup><br>(50)      | 3 <sup>b</sup><br>(25)      | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)    | 3 <sup>a, b</sup><br>(25)   | 12<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | 3             | 8 <sup>a</sup><br>(25)      | 1 <sup>a, b</sup><br>(3,1)  | 7 <sup>b, c</sup><br>(21,9) | 16 <sup>c</sup><br>(50)     | 32<br>(100)          |                     |                       |
|         |                           | <b>Toplam</b> | <b>111<br/>(73)</b>         | <b>8<br/>(5,3)</b>          | <b>14<br/>(9,2)</b>         | <b>19<br/>(12,5)</b>        | <b>152<br/>(100)</b> |                     |                       |

**Tablo 27. Neoadjuvan Tedavi Alan Olgularda ER-PR-CERBB2 Skoru**

|         |                     |               | EKSİZYON                    |                             |                            |                           |                     | X <sup>2</sup><br>P | Cohen's<br>Kappa<br>P |
|---------|---------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
|         |                     |               | 0                           | 1                           | 2                          | 3                         | Toplam              |                     |                       |
| BİYOPSİ | ER Şiddet Skoru     | 0             | 8 <sup>a</sup><br>(88,9)    | 1 <sup>a</sup><br>(11,1)    | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 0 <sup>b</sup><br>(0)     | 9<br>(100)          | 58,769<br><0,001    | 0,634<br><0,001       |
|         |                     | 1             | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)    | 1 <sup>b</sup><br>(100)     | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 1<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 2             | 2 <sup>a, b</sup><br>(66,7) | 1 <sup>b</sup><br>(33,3)    | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 3<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 3             | 1 <sup>a</sup><br>(2,4)     | 1 <sup>a, b</sup><br>(2,4)  | 3 <sup>b, c</sup><br>(7,3) | 36 <sup>c</sup><br>(87,8) | 41<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | <b>Toplam</b> | <b>11<br/>(20,4)</b>        | <b>4<br/>(7,4)</b>          | <b>3<br/>(5,6)</b>         | <b>36<br/>(66,7)</b>      | <b>54<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | ER Yoğunluk Skoru   | 0             | 8 <sup>a</sup><br>(88,9)    | 1 <sup>a, b</sup><br>(11,1) | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 0 <sup>b</sup><br>(0)     | 9<br>(100)          | 45,609<br><0,001    | 0,499<br><0,001       |
|         |                     | 1             | 2 <sup>a, b</sup><br>(50)   | 2 <sup>b</sup><br>(50)      | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 4<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 2             | 1 <sup>a</sup><br>(20)      | 1 <sup>a</sup><br>(20)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 3 <sup>a</sup><br>(60)    | 5<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 3             | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 4 <sup>b</sup><br>(11,1)    | 3 <sup>b, c</sup><br>(8,3) | 29 <sup>c</sup><br>(80,6) | 36<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | <b>Toplam</b> | <b>11<br/>(20,4)</b>        | <b>8<br/>(14,8)</b>         | <b>3<br/>(5,6)</b>         | <b>32<br/>(59,3)</b>      | <b>54<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | PR Şiddet Skoru     | 0             | 14 <sup>a</sup><br>(77,8)   | 2 <sup>b</sup><br>(11,1)    | 1 <sup>a, b</sup><br>(5,6) | 1 <sup>b</sup><br>(5,6)   | 18<br>(100)         | 32,043<br><0,001    | 0,426<br><0,001       |
|         |                     | 1             | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 4 <sup>a</sup><br>(80)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 1 <sup>a</sup><br>(20)    | 5<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 2             | 1 <sup>a</sup><br>(12,5)    | 4 <sup>a</sup><br>(50)      | 1 <sup>a</sup><br>(12,5)   | 2 <sup>a</sup><br>(25)    | 8<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 3             | 5 <sup>a</sup><br>(21,7)    | 4 <sup>a</sup><br>(17,4)    | 1 <sup>a, b</sup><br>(4,3) | 13 <sup>b</sup><br>(56,5) | 23<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | <b>Toplam</b> | <b>20<br/>(37)</b>          | <b>14<br/>(25,9)</b>        | <b>3<br/>(5,6)</b>         | <b>17<br/>(31,5)</b>      | <b>54<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | PR Yoğunluk Skoru   | 0             | 14 <sup>a</sup><br>(77,8)   | 2 <sup>b</sup><br>(11,1)    | 1 <sup>a, b</sup><br>(5,6) | 1 <sup>b</sup><br>(5,6)   | 18<br>(100)         | 26,921<br><0,001    | 0,359<br><0,001       |
|         |                     | 1             | 2 <sup>a</sup><br>(13,3)    | 8 <sup>a</sup><br>(53,3)    | 2 <sup>a</sup><br>(13,3)   | 3 <sup>a</sup><br>(20)    | 15<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | 2             | 3 <sup>a</sup><br>(50)      | 2 <sup>a</sup><br>(33,3)    | 1 <sup>a</sup><br>(16,7)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 6<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 3             | 1 <sup>a</sup><br>(6,7)     | 5 <sup>a, b</sup><br>(33,3) | 3 <sup>a, b</sup><br>(20)  | 6 <sup>b</sup><br>(40)    | 15<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | <b>Toplam</b> | <b>20<br/>(37)</b>          | <b>17<br/>(31,5)</b>        | <b>7<br/>(13)</b>          | <b>10<br/>(18,5)</b>      | <b>54<br/>(100)</b> |                     |                       |
|         | CERBB2 (HER2) Skoru | 0             | 32 <sup>a</sup><br>(91,4)   | 2 <sup>a, b</sup><br>(5,7)  | 1 <sup>a, b</sup><br>(2,9) | 0 <sup>b</sup><br>(0)     | 35<br>(100)         | 23,088<br>0,006     | 0,321<br><0,001       |
|         |                     | 1             | 4 <sup>a</sup><br>(66,7)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 1 <sup>a</sup><br>(16,7)   | 1 <sup>a</sup><br>(16,7)  | 6<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 2             | 2 <sup>a</sup><br>(66,7)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 1 <sup>a</sup><br>(33,3)  | 3<br>(100)          |                     |                       |
|         |                     | 3             | 4 <sup>a</sup><br>(40)      | 1 <sup>a, b</sup><br>(10)   | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)   | 5 <sup>b</sup><br>(50)    | 10<br>(100)         |                     |                       |
|         |                     | <b>Toplam</b> | <b>42<br/>(77,8)</b>        | <b>3<br/>(5,6)</b>          | <b>2<br/>(3,7)</b>         | <b>7<br/>(13)</b>         | <b>54<br/>(100)</b> |                     |                       |

Neoadjuvan tedavi uygulanmayan vakalarda ER şiddeti, ER yoğunluk, PR şiddet, PR yoğunluk, HER2 skoru uyumu sırasıyla  $\kappa=0,702$ ,  $\kappa=0,556$ ,  $\kappa=0,493$ ,  $\kappa=0,491$ ,  $\kappa=0,371$  olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan grupta ise aynı parametreler için sırasıyla  $\kappa=0,634$ ,  $\kappa=0,499$ ,  $\kappa=0,426$ ,  $\kappa=0,359$ ,  $\kappa=0,321$  kappa değerleri elde edildi (Tablo 26 ve Tablo 27).

**Tablo 28. Neoadjuvan Alma Durumuna Göre ER, PR, HER2 Durumu**

|         |         |      |         | Eksizyon   |             |             | $X^2$             | Cohen's Kappa   |
|---------|---------|------|---------|------------|-------------|-------------|-------------------|-----------------|
|         |         |      |         | Negatif    | Pozitif     | Toplam      | P                 | P               |
| Biyopsi | Neo (-) | ER   | Negatif | 24 (88,9)  | 4 (3,2)     | 28 (18,4)   | 108,489<br><0,001 | 0,845<br><0,001 |
|         |         |      | Pozitif | 3 (11,1)   | 121 (96,8)  | 124 (81,6)  |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 27 (100,0) | 125 (100,0) | 152 (100,0) |                   |                 |
|         |         | PR   | Negatif | 38 (80,9)  | 11 (10,5)   | 49 (32,2)   | 73,609<br><0,001  | 0,696<br><0,001 |
|         |         |      | Pozitif | 9 (19,1)   | 94 (89,5)   | 103 (67,8)  |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 47 (100,0) | 105 (100,0) | 152 (100,0) |                   |                 |
|         |         | HER2 | Negatif | 101 (84,9) | 7 (21,2)    | 108 (71,1)  | 50,908<br><0,001  | 0,568<br><0,001 |
|         |         |      | Pozitif | 18 (15,1)  | 26 (78,8)   | 44 (28,9)   |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 119 (100)  | 33 (100)    | 152 (100)   |                   |                 |
|         | Neo (+) | ER   | Negatif | 8 (72,7)   | 1 (2,3)     | 9 (16,7)    | 31,258<br><0,001  | 0,755<br><0,001 |
|         |         |      | Pozitif | 3 (27,3)   | 42 (97,7)   | 45 (83,3)   |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 11 (100,0) | 43 (100,0)  | 54 (100,0)  |                   |                 |
|         |         | PR   | Negatif | 14 (70,0)  | 4 (11,8)    | 18 (33,3)   | 19,218<br><0,001  | 0,595<br><0,001 |
|         |         |      | Pozitif | 6 (30,0)   | 30 (88,2)   | 36 (66,7)   |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 20 (100,0) | 34 (100,0)  | 54 (100,0)  |                   |                 |
|         |         | HER2 | Negatif | 38 (84,4)  | 3 (33,3)    | 41 (75,9)   | 10,719<br>0,001   | 0,434<br>0,001  |
|         |         |      | Pozitif | 7 (15,6)   | 6 (66,7)    | 13 (24,1)   |                   |                 |
|         |         |      | Toplam  | 45 (100)   | 9 (100)     | 54 (100)    |                   |                 |

Neoadjuvan tedavi uygulanmayan vakalarda ER, PR, HER2 pozitiflik/negatiflik durumu açısından sırasıyla  $\kappa=0,845$ ,  $\kappa=0,696$ ,  $\kappa=0,568$  kappa değerleri saptandı. Neoadjuvan tedavi alan grupta ise aynı parametreler için sırasıyla  $\kappa=0,755$ ,  $\kappa=0,595$ ,  $\kappa=0,434$  kappa değerleri elde edildi (Tablo 28).

**Tablo 29. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Kategorize Ki67 Yüzdesi**

|         |         |               | Eksizyon                  |                           |                           |                            |                          |                      | X <sup>2</sup>   | Cohen's Kappa   |
|---------|---------|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
|         |         |               | 1                         | 2                         | 3                         | 4                          | 5                        | Toplam               | P                | P               |
| Biyopsi | Neo (-) | 1             | 10 <sup>a</sup><br>(47,6) | 7 <sup>b</sup><br>(33,3)  | 2 <sup>b</sup><br>(9,5)   | 2 <sup>a, b</sup><br>(9,5) | 0 <sup>a, b</sup><br>(0) | 21<br>(100)          | 39,886<br><0,001 | 0,208<br><0,001 |
|         |         | 2             | 7 <sup>a</sup><br>(12,5)  | 30 <sup>a</sup><br>(53,6) | 11 <sup>a</sup><br>(19,6) | 6 <sup>a</sup><br>(10,7)   | 2 <sup>a</sup><br>(3,6)  | 56<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | 3             | 2 <sup>a</sup><br>(7,1)   | 8 <sup>a</sup><br>(28,6)  | 11 <sup>a</sup><br>(39,3) | 3 <sup>a</sup><br>(10,7)   | 4 <sup>a</sup><br>(14,3) | 28<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | 4             | 3 <sup>a</sup><br>(10,3)  | 8 <sup>a</sup><br>(27,6)  | 7 <sup>a</sup><br>(24,1)  | 8 <sup>a</sup><br>(27,6)   | 3 <sup>a</sup><br>(10,3) | 29<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | 5             | 1 <sup>a</sup><br>(10)    | 2 <sup>a</sup><br>(20)    | 4 <sup>a</sup><br>(40)    | 3 <sup>a</sup><br>(30)     | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 10<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>23<br/>(16)</b>        | <b>55<br/>(38,2)</b>      | <b>35<br/>(24,3)</b>      | <b>22<br/>(15,3)</b>       | <b>9<br/>(6,3)</b>       | <b>144<br/>(100)</b> |                  |                 |
|         | Neo (+) | 1             | 1 <sup>a</sup><br>(20)    | 2 <sup>a</sup><br>(40)    | 1 <sup>a</sup><br>(20)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 1 <sup>a</sup><br>(20)   | 5<br>(100)           | 18,037<br>0,32   | 0,002<br>0,97   |
|         |         | 2             | 7 <sup>a</sup><br>(41,2)  | 9 <sup>a</sup><br>(52,9)  | 1 <sup>a</sup><br>(5,9)   | 0 <sup>a</sup><br>(0)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 17<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | 3             | 3 <sup>a</sup><br>(23,1)  | 6 <sup>a</sup><br>(46,2)  | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 2 <sup>a</sup><br>(15,4)   | 2 <sup>a</sup><br>(15,4) | 13<br>(100)          |                  |                 |
|         |         | 4             | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 3 <sup>a</sup><br>(60)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 1 <sup>a</sup><br>(20)     | 1 <sup>a</sup><br>(20)   | 5<br>(100)           |                  |                 |
|         |         | 5             | 2 <sup>a</sup><br>(50)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)     | 1 <sup>a</sup><br>(25)    | 1 <sup>a</sup><br>(25)     | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 4<br>(100)           |                  |                 |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>13<br/>(29,5)</b>      | <b>20<br/>(45,5)</b>      | <b>3<br/>(6,8)</b>        | <b>4<br/>(9,1)</b>         | <b>4<br/>(9,1)</b>       | <b>44<br/>(100)</b>  |                  |                 |

<%5:1, %5-%14:2, %14-24:3, %24-35:4, >%35:5

Neoadjuvan tedavi uygulanmayan olgularda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında kategorize Ki67 yüzdesi açısından çok düşük düzeyde uyum ( $\kappa=0,208$ ) elde edilmiştir. Neoadjuvan tedavi alan grupta ise biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 29).

**Tablo 30. Olguların Neoadjuvan Alma Durumuna Göre Ki67 Durumu**

|         |         |               | Eksizyon          |                   |                    | X <sup>2</sup><br>P | Cohen's<br>Kappa<br>P |
|---------|---------|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
|         |         |               | Düşük             | Yüksek            | Toplam             |                     |                       |
| Biyopsi | Neo (-) | Düşük         | 54 (69,2)         | 23 (34,8)         | 77 (53,5)          | 16,987<br><0,001    | 0,343<br><0,001       |
|         |         | Yüksek        | 24 (30,8)         | 43 (65,2)         | 67 (46,5)          |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>78 (100,0)</b> | <b>66 (100,0)</b> | <b>144 (100,0)</b> |                     |                       |
|         | Neo (+) | Düşük         | 19 (57,6)         | 3 (27,3)          | 22 (50,0)          | 3,03<br>0,0817      | 0,227<br>0,0817       |
|         |         | Yüksek        | 14 (42,4)         | 8 (72,7)          | 22 (50,0)          |                     |                       |
|         |         | <b>Toplam</b> | <b>33 (100,0)</b> | <b>11 (100,0)</b> | <b>44 (100,0)</b>  |                     |                       |

Neoadjuvan tedavi uygulanmayan olgularda Ki67 düşük/yüksek sınıflamasında  $\kappa=0,343$  kappa değeri elde edilmiştir. Neoadjuvan tedavi alan grupta ise saptanan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 30).

**Tablo 31. Neoadjuvan Tedavi Alma Göre Moleküler Alt Tip Karşılaştırması**

|         |            |                                | EKSİZYON                    |                                |                                |                          |                             |              | X <sup>2</sup><br>p | Cohen's<br>Kappa<br>p |
|---------|------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------|---------------------|-----------------------|
|         |            |                                | Luminal<br>A                | Luminal<br>B (HER2<br>negatif) | Luminal<br>B (HER2<br>pozitif) | HER2<br>Zengin           | Üçlü<br>negatif             | Toplam       |                     |                       |
| BİYOPSİ | Neo<br>(-) | Luminal<br>A                   | 30 <sup>a</sup><br>(56,6)   | 12 <sup>b</sup> (24,5)         | 3 <sup>b</sup><br>(13)         | 0 <sup>b</sup><br>(0)    | 1 <sup>b</sup><br>(5,9)     | 46<br>(30,3) | 230,679<br><0,001   | 0,498<br><0,001       |
|         |            | Luminal<br>B (HER2<br>Negatif) | 16 <sup>a</sup><br>(30,2)   | 29 <sup>b</sup> (59,2)         | 2 <sup>a</sup><br>(8,7)        | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 47<br>(30,9) |                     |                       |
|         |            | Luminal<br>B (HER2<br>Pozitif) | 7 <sup>a</sup><br>(13,2)    | 7 <sup>a</sup><br>(14,3)       | 15 <sup>b</sup><br>(65,2)      | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 2 <sup>a</sup><br>(11,8)    | 31<br>(20,4) |                     |                       |
|         |            | HER2<br>Pozitif                | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 1 <sup>a</sup><br>(2)          | 3 <sup>a</sup><br>(13)         | 8 <sup>b</sup><br>(80)   | 1 <sup>a</sup><br>(5,9)     | 13<br>(8,6)  |                     |                       |
|         |            | Üçlü<br>negatif                | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)          | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)       | 2 <sup>b</sup><br>(20)   | 13 <sup>c</sup><br>(76,5)   | 15<br>(9,9)  |                     |                       |
|         |            | Toplam                         | 53<br>(100)                 | 49<br>(100)                    | 23<br>(100)                    | 10<br>(100)              | 17<br>(100)                 | 152<br>(100) |                     |                       |
|         | Neo<br>(+) | Luminal<br>A                   | 9 <sup>a</sup><br>(52,9)    | 5 <sup>a</sup><br>(26,3)       | 3 <sup>a</sup><br>(42,9)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 1 <sup>a</sup><br>(11,1)    | 18<br>(33,3) | 60,687<br><0,001    | 0,396<br><0,001       |
|         |            | Luminal<br>B (HER2<br>negatif) | 6 <sup>a, b</sup><br>(35,3) | 12 <sup>b</sup> (63,2)         | 0 <sup>a</sup><br>(0)          | 0 <sup>a, b</sup><br>(0) | 1 <sup>a, b</sup><br>(11,1) | 19<br>(35,2) |                     |                       |
|         |            | Luminal<br>B (HER2<br>pozitif) | 2 <sup>a</sup><br>(11,8)    | 2 <sup>a</sup><br>(10,5)       | 3 <sup>a</sup><br>(42,9)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)    | 1 <sup>a</sup><br>(11,1)    | 8<br>(14,8)  |                     |                       |
|         |            | HER2<br>pozitif                | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)          | 1 <sup>a, b</sup><br>(14,3)    | 2 <sup>b</sup><br>(100)  | 2 <sup>a, b</sup><br>(22,2) | 5<br>(9,3)   |                     |                       |
|         |            | Triple<br>negatif              | 0 <sup>a</sup><br>(0)       | 0 <sup>a</sup><br>(0)          | 0 <sup>a, b</sup><br>(0)       | 0 <sup>a, b</sup><br>(0) | 4 <sup>b</sup><br>(44,4)    | 4<br>(7,4)   |                     |                       |
|         |            | Toplam                         | 17<br>(100)                 | 19<br>(100)                    | 7<br>(100)                     | 2<br>(100)               | 9<br>(100)                  | 54<br>(100)  |                     |                       |

Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında moleküler alt tip sınıflaması karşılaştırmasında; neoadjuvan tedavi uygulanan olgularda  $\kappa=0,498$ , neoadjuvan alan vakalarda  $\kappa=0,396$  kappa değerleri saptanmıştır (Tablo 31).

**Tablo 32. Neoadjuvan Tedavinin Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Analiz**

| Değişkenler           | Genel  | Neoadjuvan (+) | Neoadjuvan (-) |
|-----------------------|--------|----------------|----------------|
| Histolojik Tümör Tipi | 0,74   | 0,47           | 0,8            |
| Histolojik Grade      | 0,21   | 0,13ns         | 0,25           |
| Tübül Formasyonu      | 0,39   | 0,49           | 0,37           |
| Nükleer Pleomorfizm   | 0,14   | 0,09ns         | 0,15ns         |
| Mitotik indeks        | 0,04ns | -              | -              |
| ER Şiddet             | 0,68   | 0,63           | 0,7            |
| ER Yoğunluk           | 0,54   | 0,49           | 0,55           |
| PR Şiddet             | 0,47   | 0,42           | 0,49           |
| PR Yoğunluk           | 0,45   | 0,35           | 0,49           |
| HER2 Skor             | 0,35   | 0,32           | 0,37           |
| ER Durumu (+/-)       | 0,82   | 0,75           | 0,84           |
| PR Durumu (+/-)       | 0,66   | 0,59           | 0,69           |
| HER2 Durumu (+/-)     | 0,53   | 0,43           | 0,56           |
| Ki67 Kategorize       | 0,15   | 0,004ns        | 0,20           |
| Ki67 (Düşük/Yüksek)   | 0,31   | 0,22ns         | 0,34           |
| Moleküler Sınıflama   | 0,47   | 0,39           | 0,49           |

ns: (not significant = istatistiksel olarak anlamlı değil)

#### 4.4 Diğer Klinik Değişkenlerin Uyum Üzerine Etkisi

**Tablo 33. Tümör Fokalitesinin Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Bir Analiz (Unifokal Olgular)**

| Değişkenler            | Genel  | Unifokal |
|------------------------|--------|----------|
| Histolojik Tümör Tipi  | 0,74   | 0,742    |
| Histolojik Grade       | 0,21   | 0,215    |
| Tübül/Gland Formasyonu | 0,39   | 0,401    |
| Nükleer Pleomorfizm    | 0,14   | 0,12     |
| Mitotik indeks         | 0,04ns | 0,042ns  |
| ER Şiddet              | 0,68   | 0,699    |
| ER Yoğunluk            | 0,54   | 0,567    |
| PR Şiddet              | 0,47   | 0,486    |
| PR Yoğunluk            | 0,45   | 0,464    |
| HER2 Skor              | 0,35   | 0,335    |
| ER Durumu (+/-)        | 0,82   | 0,827    |
| PR Durumu (+/-)        | 0,66   | 0,68     |
| HER2 Durumu (+/-)      | 0,53   | 0,51     |
| Ki67 Kategorize        | 0,15   | 0,152    |
| Ki67 (Düşük/Yüksek)    | 0,31   | 0,334    |
| Moleküler Sınıflama    | 0,47   | 0,463    |

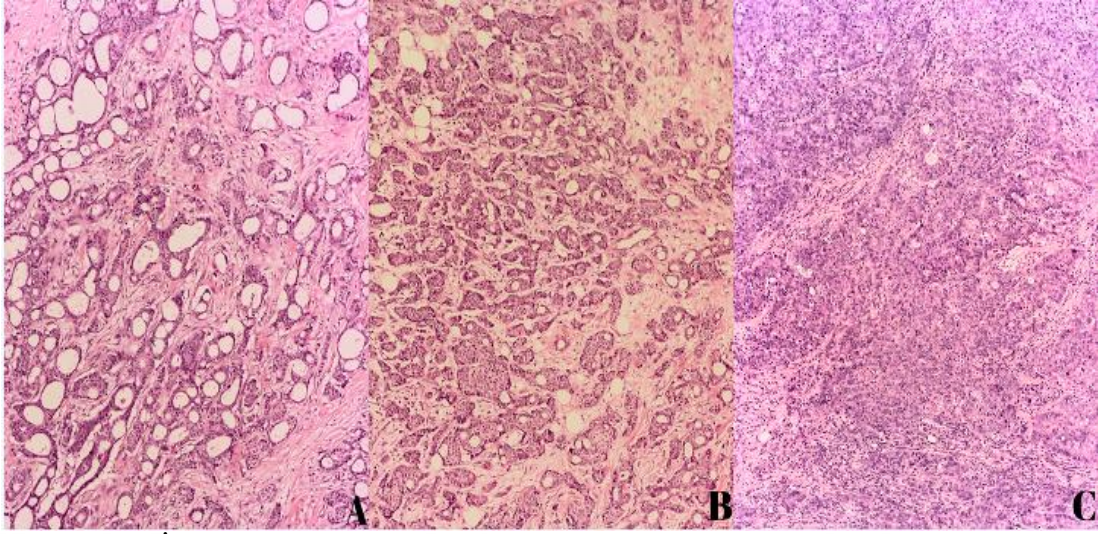
ns: (not significant = istatistiksel olarak anlamlı değil)

**Tablo 34. Biyopsi Tümör Boyutunun Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Uyum Üzerindeki Etkisi: Kappa Değeri Temelli Bir Analiz**

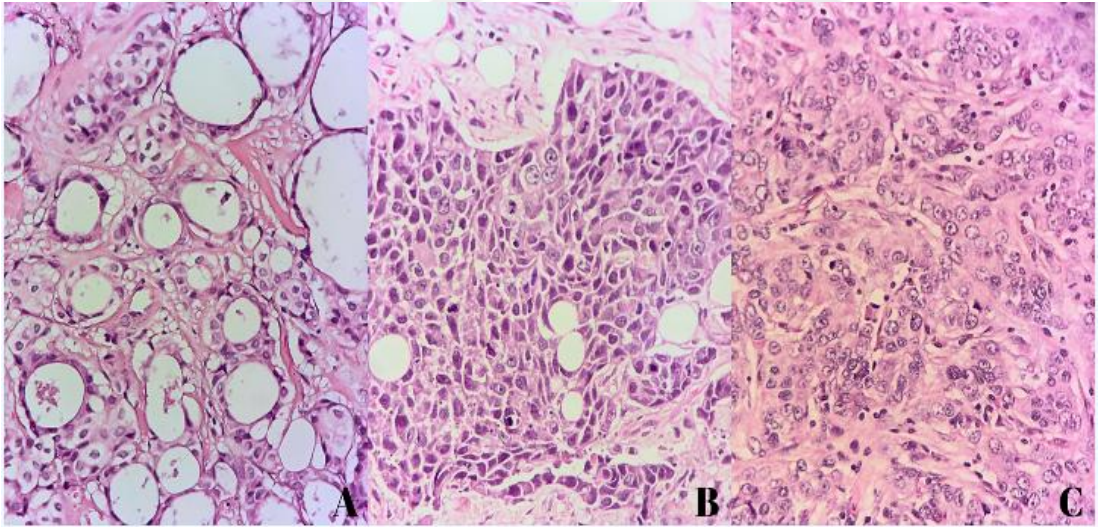
| Değişkenler            | Genel  | Ortalama Altı | Ortalama Üstü |
|------------------------|--------|---------------|---------------|
| Histolojik Tümör Tipi  | 0,74   | 0,737         | 0,747         |
| Histolojik Grade       | 0,21   | 0,183         | 0,243         |
| Tübül/Gland Formasyonu | 0,39   | 0,472         | 0,352         |
| Nükleer Pleomorfizm    | 0,14   | 0,203         | 0,082ns       |
| Mitotik indeks         | 0,04ns | -             | 0,059ns       |
| ER Şiddet              | 0,68   | 0,71          | 0,665         |
| ER Yoğunluk            | 0,54   | 0,572         | 0,522         |
| PR Şiddet              | 0,47   | 0,509         | 0,453         |
| PR Yoğunluk            | 0,45   | 0,505         | 0,428         |
| HER2 Skor              | 0,35   | 0,282         | 0,417         |
| ER Durumu (+/-)        | 0,82   | 0,779         | 0,845         |
| PR Durumu (+/-)        | 0,66   | 0,633         | 0,691         |
| HER2 Durumu (+/-)      | 0,53   | 0,411         | 0,624         |
| Ki67 Kategorize        | 0,15   | 0,067ns       | 0,22          |
| Ki67 (Düşük/Yüksek)    | 0,31   | 0,255         | 0,352         |
| Moleküler Sınıflama    | 0,47   | 0,382         | 0,528         |

ns: (not significant = istatistiksel olarak anlamlı değil)

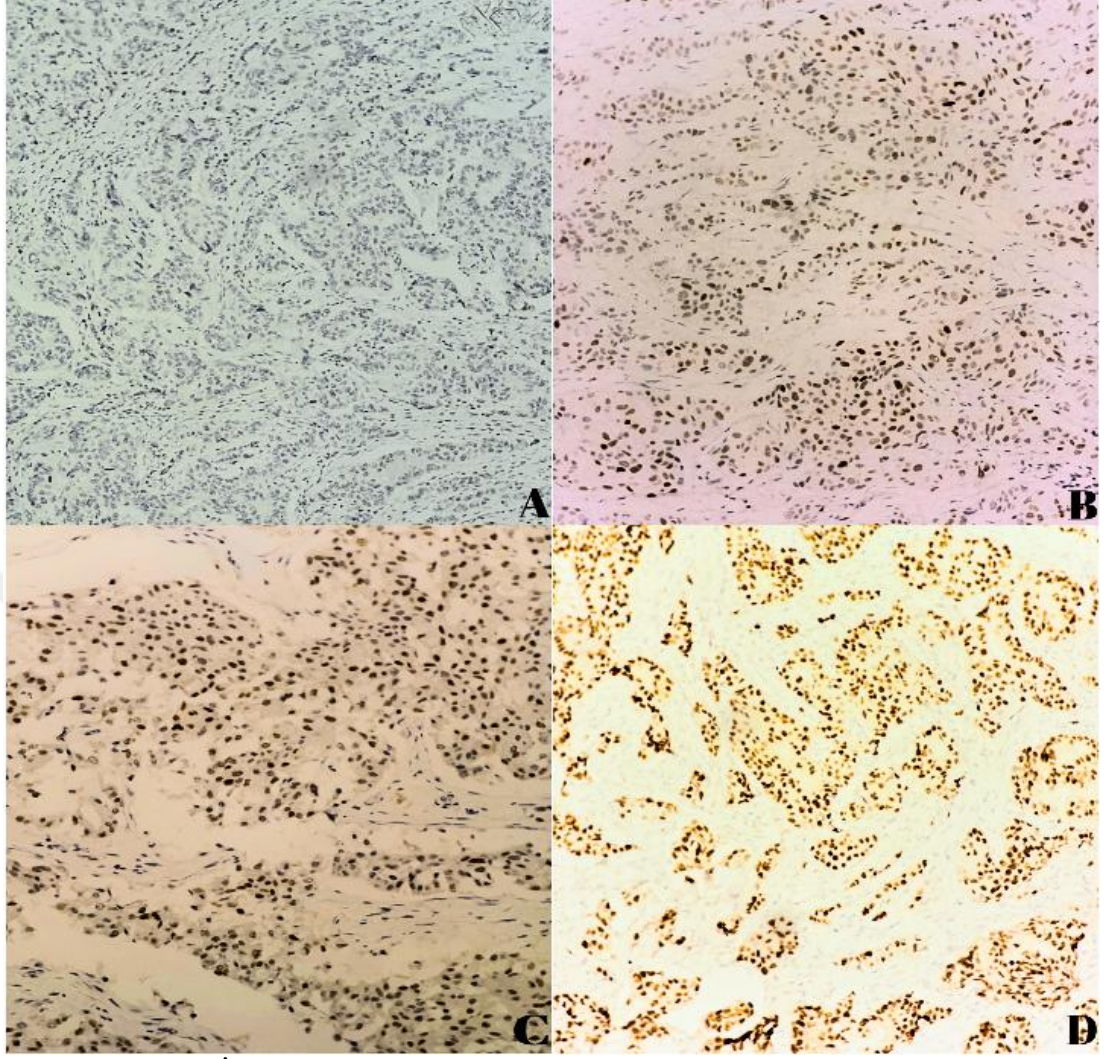
Tru-cut Biyopsi Cut-off: 15 mm olarak alınmıştır.



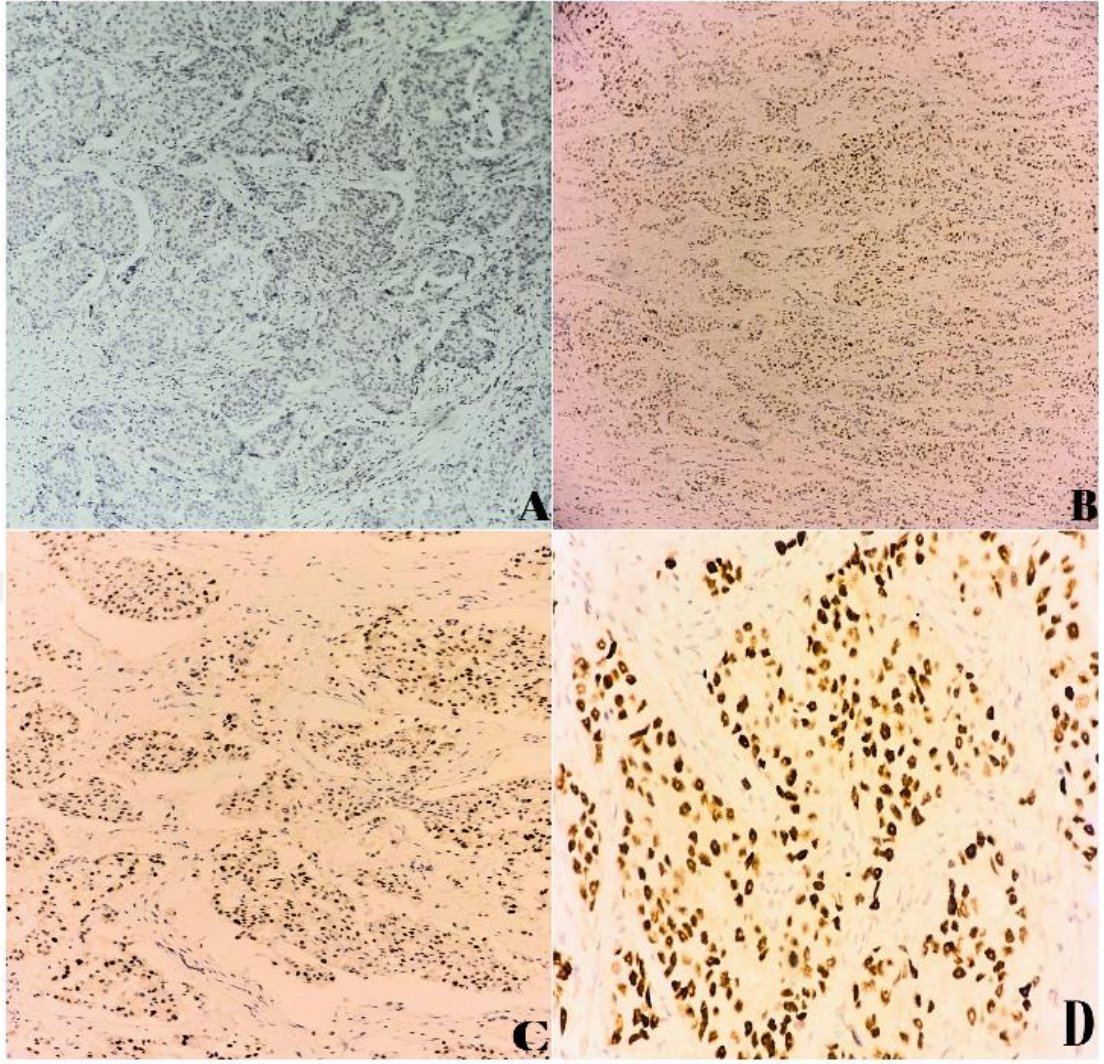
**Resim 1.** İnvaziv Meme Karsinomu Tubül/Gland Formasyonu Değerlendirmesi. (A) Tümöral lezyon tubüller, asiniler halinde gelişim paterni göstermekte (Skor 1), (B) Tümöral lezyon yer yer glandüler yer yer tabakalar halinde gelişim paterni göstermekte (Skor 2), (C) Tümöral lezyon tabakalar, solid yapılar halinde gelişim paterni göstermekte (Skor 3) (H&E,x100).



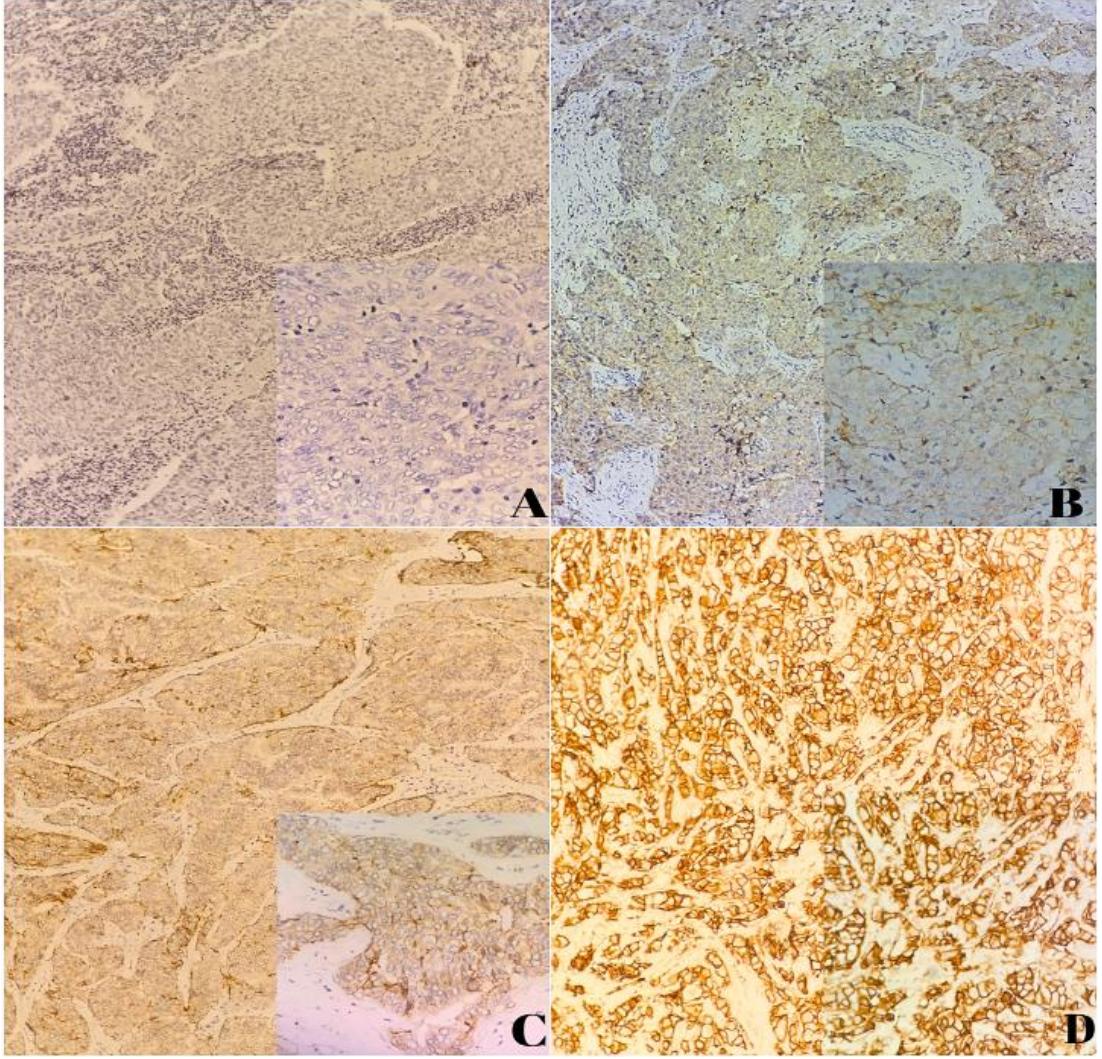
**Resim 2.** İnvaziv Meme Karsinomu Nükleer Pleomorfizm Değerlendirilmesi. (A) Tümör hücre nükleusları benign meme epitel hücrelerinin nükleuslarına çok benzer görünümde, minimal pleomorfizm mevcut, nükleol izlenmemekte (Skor 1), (B) Tümör hücre nükleusları benign meme epitelyal hücre nükleuslarında daha büyük görünümde, hafif-orta derecede pleomorfizm mevcut, bazı hücrelerde nükleoller seçilebilmekte (Skor 2), (C) Tümör hücre nükleusları veziküler kromatin içermekte ve boyutları belirgin şekilde büyük ve nükleoller kolayca dikkati çekmekte (Skor 3) (H&E,x400).



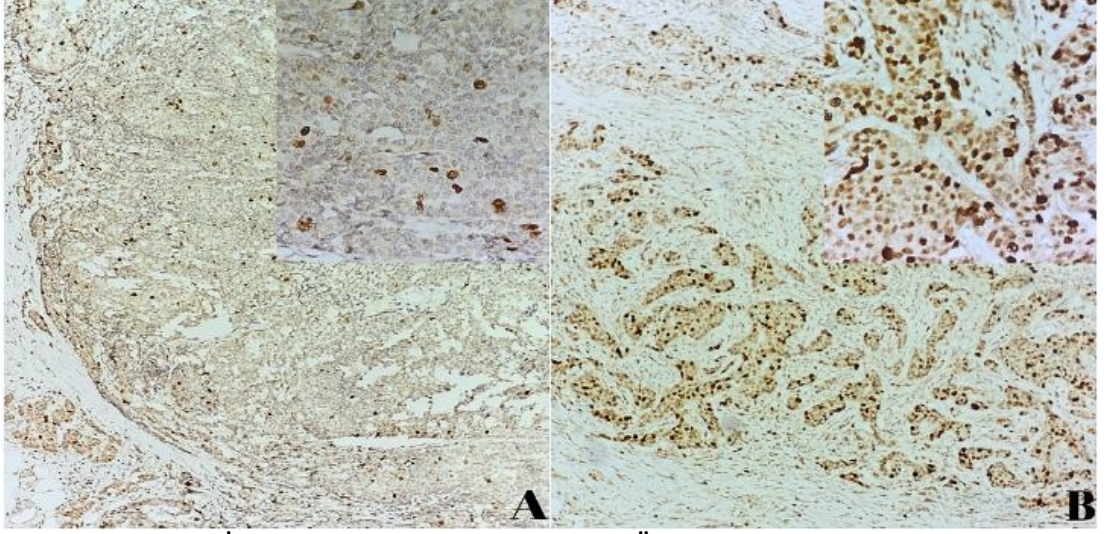
**Resim 3.** ER İmmünohistokimyasal boyama örnekleri. **(A)** Tümör hücrelerinin <%1'ında boyanma (negatif) (H&E,x100), **(B)** Tümör hücrelerinin %1-33'inde boyanma (pozitif) (H&E,x100), **(C)** Tümör hücrelerinin %33-65'inde boyanma (pozitif) (H&E,x200), **(D)** Tümör hücrelerinin >%65'inde boyanma (pozitif) (H&E,x100).



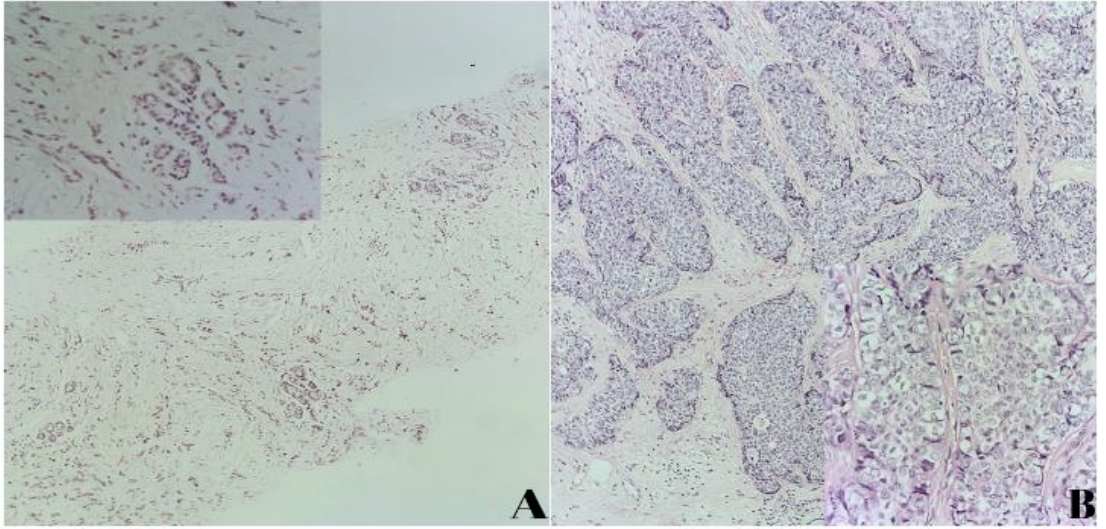
**Resim 4.** PR İmmünohistokimyasal Boyama Örnekleri. **(A)** Tümör hücrelerinin <%1'ında boyanma (negatif) (H&E,x100), **(B)** Tümör hücrelerinin %1-33'ünde boyanma (pozitif) (H&E,x100), **(C)** Tümör hücrelerinin %33-65'inde boyanma (pozitif) (H&E,x200), **(D)** Tümör hücrelerinin >%65 boyanma (pozitif) (H&E,x400).



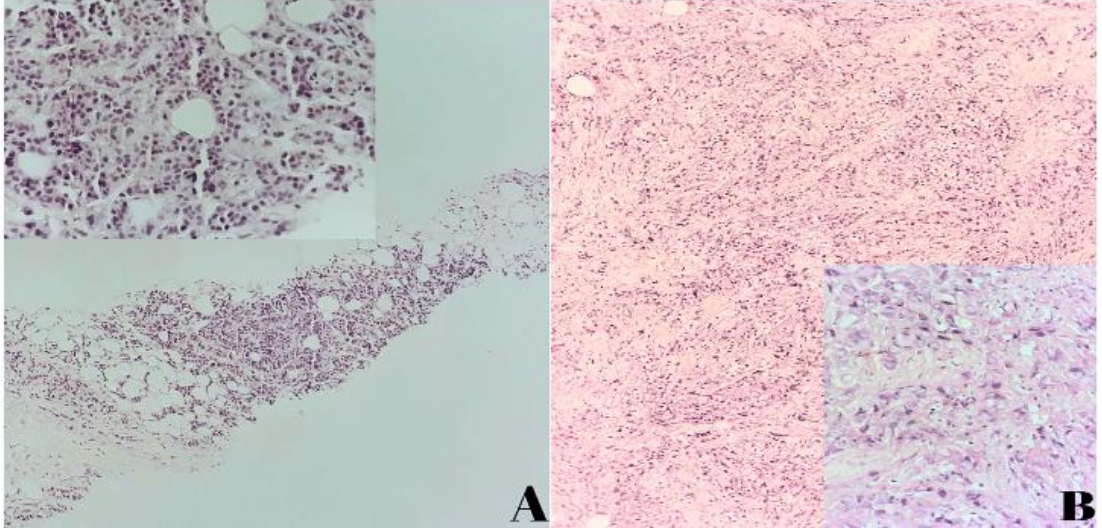
**Resim 5.** CerbB2 (HER2) İmmünohistokimyasal Boyama Örnekleri. **(A)** Tümör hücrelerinde boyanma yok (Skor 0), **(B)** Tümör hücrelerinin %10'undan azında inkomplet boyanma mevcut (Skor 1), **(C)** Tümör hücrelerinin %10'undan azında komplet boyanma (Skor 2), **(D)** Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında komplet boyanma (Skor 3) (H&E,x100), (küçük resimler H&E,x400).



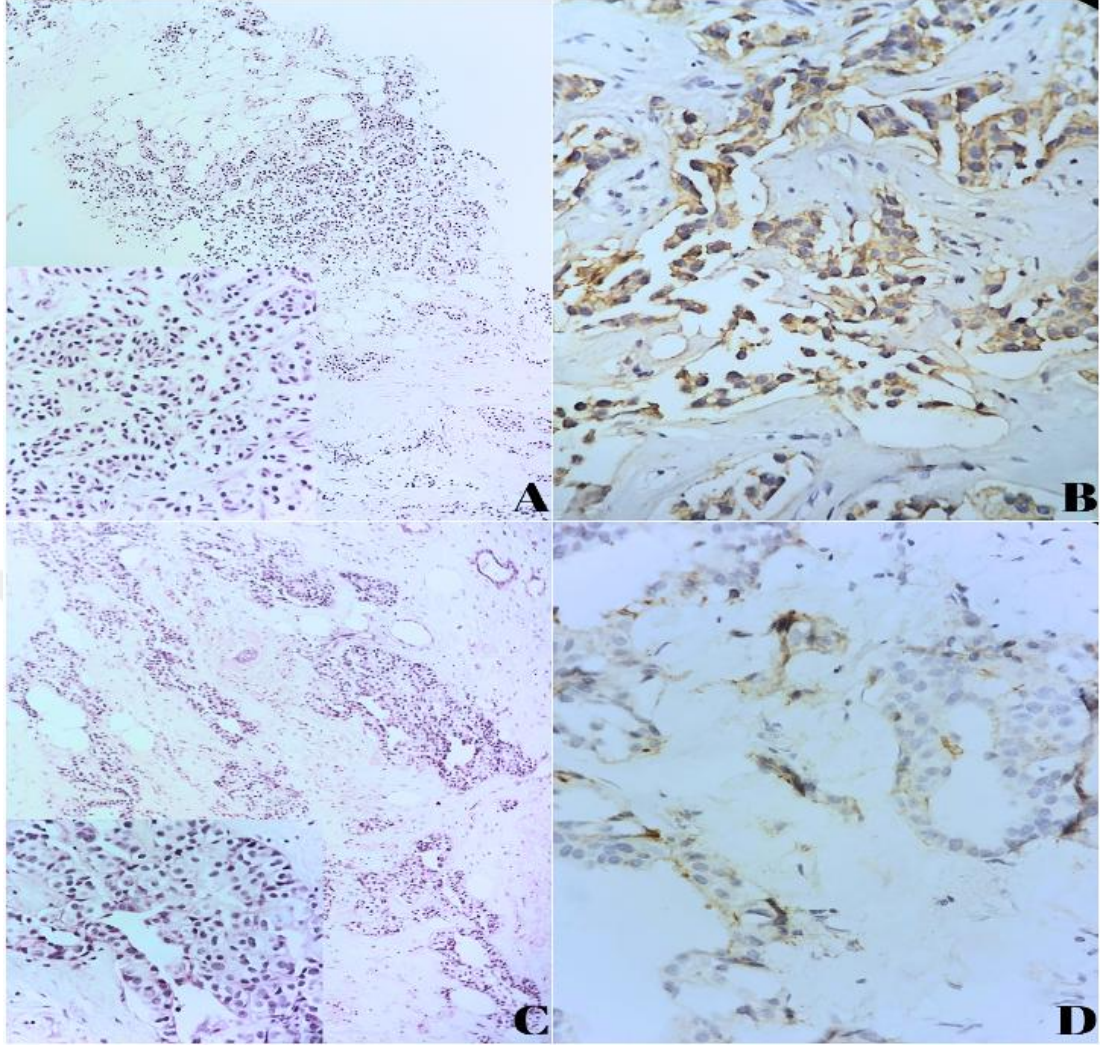
**Resim 6.** Ki67 İmmünohistokimyasal Boyama Örnekleri. **(A)** Tümör hücrelerinin %8’inde nükleer boyanma (Düşük), **(B)** Tümör hücrelerinin %30’unda nükleer boyanma (Yüksek) (H&E,x100)(küçük resimler H&E,x400).



**Resim 7.** **(A)** Tru-cut biyopsi örneğinde gland formasyonları kolayca seçilebilen, minimal pleomorfizm izlenen tümörün **(B)** eksizyon materyalinde tabakalar halinde gelişim paterni, nükleollerin kolayca seçilebildiği tümör hücre nükleusları (H&E,x100) (küçük resimler H&E,x400).



**Resim 8. (A)** Tru-cut biyopsi örneğinde yer yer glandüler yer yer tabakalar halinde gelişim paterni gösterdiği izlenen, minimal pleomorfizm gözlenen nükleuslara sahip tümörün **(B)** eksizyon materyalinde solid tabakalar halinde gelişim paterni gözlenmekte, bazı tümör hücre nükleuslarının normal meme epitelyal hücre nükleuslarının iki katı büyüklükte olduğu görülmekte (H&E,x100) (küçük resimler H&E,x400).



**Resim 9. (A)** Tru-cut biyopsi örneğinde glandüler gelişim paterni gözlenen minimal pleomorfizme sahip tümöral lezyon (H&E,x100) (küçük resim H&E, x400), **(B)** CerbB2 (HER2) İmmünohistokimyasal boyamada tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında inkomplet boyanma (skor 2) (x400), **(C)** Neoadjuvan tedaviden sonraki eksizyon materyalinde rezidü tümör hücreleri (H&E,x100) (küçük resim H&E,x400) **(D)** Neoadjuvan tedaviden sonra CerbB2 ekspresyonunda azalma gözlenmekte (x400).

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri, Türkiye’de de dünyada olduğu gibi kadınlarda en sık görülen malignite olup morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Tanı ve tedavi sürecinde, biyopsi ile elde edilen ön bilgiler ve cerrahi rezeksiyon materyalinden elde edilen nihai patolojik bulgular arasındaki uyum, tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada, invaziv meme kanseri olgularında tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon materyallerinde incelenen histomorfolojik özellikler ve bu materyallere uygulanan rutin immünohistokimyasal analizler arasında karşılaştırma yapılarak bu özelliklerin ne ölçüde tutarlılık gösterdiği değerlendirilmiştir. Klinik pratiğe doğrudan yansıyan bu konu, tedavi süreci henüz başlamadan önce verilen kararların, örneğin neoadjuvan tedavi kararı gibi, büyük ölçüde biyopsi bulgularına dayandığını ve bu bulguların güvenilirliğinin değerlendirilmesinin ne kadar kritik olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış 206 olgunun biyopsi ve eksizyon materyalleri hem histomorfolojik hem de immünohistokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Literatürde bu iki alan genellikle ayrı ayrı ele alınmakta ya da sınırlı sayıda parametre beraber incelenmektedir. Özellikle biyopsi-eksizyon uyumunun neoadjuvan tedavi almış olgularda nasıl değiştiğini gösteren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamız hem histolojik alt tip, grade, histomorfolojik skorlamalar hem de ER, PR, HER2 ve Ki67 immünohistokimyasal belirteçlerin karşılaştırmalı analizini içermesi bakımından kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır. Ayrıca biyopsi ve eksizyon materyallerinden ayrı ayrı yapılan moleküler sınıflamalar karşılaştırılarak bu iki yöntem arasında ne düzeyde uyum olduğu araştırılmıştır. Bunun yanı sıra neoadjuvan tedavi uygulanmış ve uygulanmamış olgular arasındaki uyum farklılıkları ayrı ayrı ele alınmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen 206 olgunun %99’u kadın, %1’i ise erkekti. Bu dağılım, meme kanserinin neredeyse tamamının kadınlarda görüldüğünü ortaya koyan mevcut literatürle örtüşmektedir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olup, erkeklerde meme kanseri oranı ise toplam meme kanseri vakalarının yaklaşık %1’ini oluşturmaktadır(1).

Çalışmamızdaki olguların yaşları 32 ila 97 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60,5 ( $\pm 13,6$ ) olarak tespit edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğunu %73,8 (n=152)

ile 50 yaş üzerindeki hastalar oluşturmaktadır. Literatürde de meme kanseri insidansı ve mortalitesinin özellikle 50 yaş ve üzeri, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanı yaşı genellikle daha yüksek olup; vakaların çoğu 60 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise tanı yaşı biraz daha genç olmakla birlikte; vakaların büyük çoğunluğu yine 50 yaş ve üzerindedir(1,149).

Türkiye’de yapılan geniş çaplı çalışmalarda meme kanseri tanı yaşı ortalaması 51 olarak bildirilmiştir. Türk Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonun Ulusal Meme Kanseri Veri tabanına kayıtlı 13.240 hastanın analizinde ortalama tanı yaşı 51,6 ( $\pm 12,6$ ) olarak bildirilmiştir(150). Özmen ve ark.’nın 20.000’den fazla hastayı değerlendirdiği bir başka çalışmada toplum temelli tarama programında ise tanı yaşı 52,9 olarak bulunmuştur(151).

Literatür verileri ile çalışmamız karşılaştırıldığında, çalışmamızda saptanan ortalama tanı yaşının Türkiye ortalamasından yaklaşık 9-10 yıl daha yüksek olduğu, buna karşılık gelişmiş ülkelerde bildirilen ortalama tanı yaşı ile benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Tanı yaşının bölgesel ve kurumsal farklılıklar göstermesi, meme kanserinde erken tanının önemini göstermektedir. Türkiye’de tanı yaşı ortalamasının Batı ülkelerine kıyasla daha genç olmasına rağmen, çalışmamızda tespit edilen yüksek yaş ortalama yaşı; bölgesel popülasyon yapısı, başvurudaki gecikmeler, tarama programlarının yeterince etkin olmaması veya ileri yaşta başvurma eğilimi gibi nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda tümör çapı ortalaması  $2,9 \pm 1,8$  cm olarak hesaplanmıştır. Olguların %25,7’sinde tümör çapı 2 cm ve altında, %62,6’sında 2–5 cm arasında, %11,7’sinde ise 5 cm üzerinde saptanmıştır. Bu dağılım, T evrelemesi açısından değerlendirildiğinde olguların büyük çoğunluğunun T2 kategorisinde yer aldığını göstermektedir. Literatürde meme kanseri hastalarının ortalama tümör çapı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda tümör çapı genellikle 2,5-3,0 cm arasında bildirilmektedir(150,152).

Gelişmiş ülkelerde ise mamografi taramalarının yaygınlığı nedeniyle meme kanseri daha küçük boyutlarda teşhis edilmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada düzenli mamografi taraması yapılan kadınlarda tanı anındaki ortalama tümör boyutu 15,7 mm, düzensiz tarama yapılanlarda 17,4 ve hiç tarama yapılmayanlarda 24,4

olarak bulunmuştur(153). Bu verilerle çalışmamız karşılaştırıldığında, saptanan ortalama tümör çapının Türkiye ortalamasıyla benzerlik gösterdiği, ancak ABD gibi gelişmiş ülkelerde bildirilen ortalama tanı boyutlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, tarama programlarının etkinliği ile ilişkili olabilir. Toplum temelli taramaların yaygınlaştırılması ve bireylerin düzenli mamografi kontrolleri için teşvik edilmesi tümör boyutunun küçülmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen 206 olgunun %53,4'ünde aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu oran invaziv meme kanseri vakalarındaki lenf nodu tutulum sıklığını ortaya koyması açısından önemlidir. Literatürde aksiller lenf nodu metastaz oranı; tanı anındaki evre, tümör boyutu, histolojik tip gibi pek çok prognostik faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak %30-50 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de yapılan Özmen ve ark. 20.000'i aşkın hastayı değerlendirdiği çalışmada %46,8 olarak saptanan aksiller lenf nodu metastazı oranı, ABD kaynaklı SEER verilerine göre evre 1 hastalarda %10'un altında, evre 2 hastalarda %40-50 civarındadır(152,154,155). Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan %53,4'lük oranın, literatüre göre kısmen yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmaya dahil edilen olguların tümör boyutlarının nispeten büyük olması (%74,3'ü >2 cm) ile ilişkili olabilir. Ayrıca aksiller metastaz oranındaki yükseklik, tanıda geç başvuru ya da mamografi tarama farkındalığının sınırlı olması gibi sistemik nedenlerle de açıklanabilir.

Çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı saptanan 110 olgunun %62,7'sinde (n=69) 1-3 arası, %18,2'sinde (n=20) 4-9 arası, %19,1'ünde (n=21) ise  $\geq 10$  pozitif lenf nodu mevcuttu. Türkiye'deki geniş çaplı çalışmalardan biri olan Özmen ve ark. çalışmasında aksiller lenf nodu sayısı  $\geq 4$  olan olguların oranı %20,5 olarak verilmiştir(152). Çalışmamızda  $\geq 4$  lenf nodu pozitifliği saptanan olgular, tüm olguların %19,9'u (n=41) olup bu oran literatür ortalamalarıyla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 206 olgunun %1,5'inde (n=3) tanı anı uzak metastaz (M1) saptanmıştır. Meme kanserinde tanı anında uzak metastaz oranı ülkeden ülkeye ve sağlık sisteminin tarama etkinliğine göre değişiklik göstermektedir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü SEER verilerine göre meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %6'sında, Türkiye'de yapılan Özmen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında

ise %4,1 oranında tanı anında metastaz (M1) saptanmıştır(150,155). Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan %1,5'lik tanı anı metastaz oranı düşüktür. Bu durum, hasta grubumuzun genellikle semptomatik evrede başvurduğunu ancak uzak metastaz gelişmeden tanı almış olabileceklerini göstermektedir.

Çalışmamızda multifokalite oranı %11,2 (n=23) olarak saptanmıştır. Literatürde bildirilen multifokal tümör oranları çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte genellikle %8 ila %12 arasında bildirilmektedir. Örneğin, Karakaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu oran %8,3 verilmiştir, Coombs ve ark.'nın analizinde ise multifokalite oranı %11,1 olarak bulunmuştur(156,157). Bu bağlamda, çalışmamızdaki %11,2'lik oran literatürdeki verilerle uyumludur.

Çalışmamızda yer alan olguların %26,2'sinin neoadjuvan tedavi aldığı, %73,8'inin ise bu tedaviyi almadığı belirlenmiştir. Literatürde yer alan geniş ölçekli çalışmalarda da neoadjuvan tedavi oranlarının benzer düzeylerde seyrettiği görülmektedir. Örneğin, 14.459 meme kanseri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada olguların %14,4'ünün neoadjuvan kemoterapi aldığı bildirilmiştir. Waks ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada ise neoadjuvan tedavi uygulanan hasta oranı %22 olarak saptanmış ve özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif tümör alt tiplerinde neoadjuvan tedavinin daha yaygın bir şekilde tercih edildiği belirtilmiştir. Almanya'da yapılan ve 124.084 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada ise 2008–2017 yılları arasında neoadjuvan tedavi oranlarında belirgin bir artış saptanmış; %20'den %57,7'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir(158–160). Bu veriler değerlendirildiğinde; çalışmamızda elde edilen %26,2'lik neoadjuvan tedavi oranı, uluslararası literatürde bildirilen oranlarla büyük ölçüde uyumludur ve bu oranın hasta popülasyonu ve tümör özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızdaki olguların histolojik tümör tipi dağılımına bakıldığında tru-cut biyopsi materyallerinin %91,7 (n=189) invaziv meme karsinomu, NOS (IMK, NOS), %3,9 (n=8) invaziv lobüler karsinoma, %4,4 (n=9) müsinöz karsinom tanısı almıştı. Diğer kategorisinde değerlendirilen bir tru-cut biyopsi materyali bulunmamaktaydı. Eksizyon materyallerinin %87,9 (n=181) IMK, NOS, %3,4 (n=7) ILK, %5,8 (n=12) MK tanısı almıştı. Eksizyon materyallerinde diğer kategorisinde sınıflandırılan 6 (%2,9) olgu bulunmaktaydı. Bu 6 olgunun 2'si metaplastik karsinom, 1'i invaziv

mikropapiller karsinom, 1'i kribriform karsinom, 1'i mikst invaziv kribriform karsinom, 1'i mikst duktal ve myoepitelyal diferansiyasyon gösteren karsinom idi. 6 olgunun tamamının tru-cut biyopsi materyalindeki tanıları invaziv meme karsinomu,NOS idi. Çalışmamızda, histolojik tümör tipleri değerlendirildiğinde invaziv meme karsinomu,NOS oranı biyopsi örneklerinde %91,7; eksizyon materyallerinde ise %87 olarak saptanmıştır ve bu bulgu IMK,NOS'un meme kanserlerinde en sık gözlenen histolojik tip olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Literatürde IMK,NOS'un invaziv meme kanserleri içinde görülme sıklığı genellikle %70 ila %80 arasında bildirilmektedir. Budzik ve ark. yayınladıkları 776 olguluk kapsamlı bir çalışmada, IMK oranı %76,3 olarak bildirilmiş, IMK,NOS'un meme kanserinde baskın histolojik tip olduğu vurgulanırken, daha nadir görülen müsinöz karsinom oranı ise %3,09 olarak belirtilmiştir(161). Çalışmamızdaki IDK,NOS oranlarının literatür ortalamasının üzerinde seyretmesi, çeşitli nedenlere bağlanabilir. Öncelikle merkezimize başvuran hastaların yaş dağılımı ve histolojik özellikleri bu farklılığı etkilemiş olabilir. Bunun yanı sıra diğer histolojik alt tiplerin (örneğin metaplastik, mikropapiller, kribriform karsinomlar) tanısında yaşanabilecek tanı zorlukları ve bu alt tiplerin daha sonra eksizyon materyalinde farklılaşması, IMK,NOS olarak ön tanı almasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda IMK,NOS olarak raporlanan bazı olguların, eksizyon materyalinde farklı nadir histolojik tipler olarak yeniden sınıflandırılması da bu kanıyı desteklemektedir.

Çalışmamızdaki olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik tümör tipi açısından önemli derecede uyum ( $\kappa=0,745$ ) mevcuttu. Tutarlılık oranı ise %95,1 olarak hesaplandı. Literatürde biyopsi ve eksizyon materyali arasında histolojik tipte yaklaşık olarak %74-%100 oranında uyum bildirilmiştir. Badoual ve ark.'nın 110 hastayla gerçekleştirilen çalışmasında %73,6'lık bir uyum, Burge ve ark.'nın ise 87 olgu üzerinden yaptıkları çalışmada histolojik tümör tipi uyumu %100, Harris ve ark.'nın yayınladığı 500 olgudan oluşan çalışmada ise %74 olarak bildirilmiştir(162–164). Igor ve ark.'nın yaptığı çalışmada histolojik tümör tipi uyum önemli ( $\kappa=0,79$ ) olarak belirtilmiştir(165). Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur ve tru-cut biyopsi materyalinin meme kanserinin histolojik tipini belirlemede yüksek doğruluk sağladığını ve güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %71,4'ü Grade 1, %28,6'sı Grade 2 olarak değerlendirilmiş, Grade 3 olarak değerlendirilen hiçbir tru-cut materyali bulunmamıştır. Buna karşılık, eksizyon materyallerinin %43,7'si Grade 1, %49,5'i Grade 2, %6,8'i Grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Olguların biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında genel histolojik grade açısından %57,2 oranı ve düşük düzeyde uyum ( $\kappa=0,218$ ) saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik tümör tipi uyumunun genellikle çok yüksek, buna karşın tümör derecesinde ise uyumun orta düzeyde olduğuna yönelik genel bir kanı mevcuttur. Grade uyumunun tümör tipi uyumundan az olması yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur. Uyum düzeylerine bakıldığında ise çeşitli çalışmalarda, biyopsi ve eksizyon arasında histolojik grade uyumu %67-77 arasında bildirilmiştir. Kappa değerleri ise genellikle orta düzeyde olup 0,45-0,55 aralığındadır. Harris ve ark.'nın çalışmasında %67 oranında uyum ve  $\kappa=0,48$  değeri, Igor ve ark.'nın çalışmasında  $\kappa=0,45$  seviyesi ile orta düzeyde uyum mevcuttu. Shanmugalingam ve ark.'nın yayınladığı 504 hastanın dahil edildiği çalışmasında %72,6 ( $\kappa=0,54$ ) oranıyla orta düzeyde uyum mevcuttu. Badoual ve ark. %73,1 oranı raporlarken, Burge ve ark.'nın çalışmasında %77 uyum bildirildi. Knuttel ve ark.'nın yayınladığı 33 çalışmayı içeren toplamda 4980 hasta sayısına ulaşan geniş kapsamlı meta-analiz çalışmasında genel grade uyumu %71,1 olarak bildirilmiş ve Cohen's  $\kappa$  değeri 0,54 (orta düzey uyum) olarak saptanmıştır(162–167). Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızdaki %57'lik uyum oranı ve düşük düzeydeki kappa değeri ( $\kappa=0,21$ ), literatürde bildirilen oranların altında kalmaktadır. Bu durum çalışmamızdaki tru-cut biyopsi materyallerinin özellikle Grade 3 tümörleri yeterince temsil edememesiyle ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki tru-cut biyopsi örneklerinin hiçbirinde Grade 3 değerlendirmesi yapılmamışken, eksizyon materyallerinde %6,8 oranında Grade 3 tümör saptanması da bu kanıyı güçlendirmektedir. Literatürde Grade 3 tümörlerde biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında uyumun daha yüksek olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur. Harris ve ark.'nın yaptığı 500 olguluk seride Grade 3 tümörlerde %84 oranında, Gupta ve Phulpagar'ın 80 olguluk çalışmasında %80 uyum bildirilmiştir(162,168). Bu nedenle Grade 3 olguların biyopsi örneklerinde tespit edilememesi, çalışmamızdaki genel uyum oranını aşağı çekmiş olabilir.

Nottingham Skorlama sistemi parametrelerinden tubül/gland formasyonuna göre değerlendirildiğinde çalışmamızdaki olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %7,3'ü skor 1, %47,6'sı skor 2, %45,1'i skor 3 olarak sınıflandırılmıştır. Eksizyon materyallerinde ise bu oranlar sırasıyla %4,9, %39,3, %55,8 olarak gözlemlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında tubül/gland formasyon skoru açısından düşük-orta düzeyde uyum saptanmış olup kappa katsayısı  $\kappa=0,399$  ve mutlak uyum oranı %66,5 olarak hesaplanmıştır. Literatürde tubül formasyonu parametresine yönelik yapılan değerlendirmelerde mutlak uyum genellikle %70'in üzerinde bildirilmektedir. Örneğin Harris ve ark.'nın çalışmasında bu oran %82 olarak, Szpor ve ark.'nın çalışmasında ise %71 olarak bildirilmiştir. Knuttel ve ark. tarafından gerçekleştirilen geniş kapsamlı meta analizde ise 12 çalışmanın birleşik verileri üzerinden %74,5 uyum oranı ve  $\kappa=0,53$  kappa değeri bildirilmiştir(162,166,169). Buna karşılık, Andrade ve Gobbi'nin çalışmasında tubül/gland formasyonu açısından mutlak uyum %54,7, kappa değeri ise  $\kappa=0,30$  olarak raporlanmıştır(170). Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan %66,5'lik oran genel olarak literatürde bildirilen ortalamanın biraz altında kalmakla birlikte, bazı çalışmalarda raporlanan değerlerin üzerindedir. Özellikle Andrade ve Gobbi'nin çalışmasına göre daha yüksek bir uyum elde edilmiştir. Söz konusu farklılıklar, tru-cut biyopsi örneklerinin tümör dokusundaki glandüler yapıları yeterince temsil edememesi veya örnekleme sırasında tümör heterojenitesinin tam olarak yansıtılamaması gibi çeşitli sebepler ile açıklanabilir.

Nottingham Skorlama sistemi parametrelerinden nükleer pleomorfizme göre bakıldığında çalışmamızdaki olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %50'si skor 1, %47,6'sı skor 2, %2,4'ü skor 3 olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşılık eksizyon materyallerinde %18,9 skor 1, %61,2 skor 2, %19,9 skor 3 şeklinde bir dağılım gözlenmiştir. Bu dağılımlar doğrultusunda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında nükleer pleomorfizm açısından düşük düzeyde bir uyum saptanmış olup kappa katsayısı  $\kappa=0,140$  ve mutlak uyum ise %47,5 olarak hesaplanmıştır. Literatürde nükleer pleomorfizm açısından core biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında genellikle orta düzeyde uyum bildirilmektedir. Örneğin, Harris ve ark. tarafından 500 hastayla gerçekleştirilen çalışmada bu parametre için %73 oranında uyum saptanmıştır. Usami ve ark. ise daha düşük bir oran (%61) raporlamış ve kappa değeri  $\kappa=0,26$  (düşük-orta

düzey) olarak bildirmiştir. Andrade ve Gobbi'nin çalışmasında %58,9 uyum oranı ve  $\kappa=0,36$  kappa değeri saptanmıştır. Daha geniş çaplı bir değerlendirme sunan Knuttel ve ark.'nın meta analizinde ise 14 çalışmanın birleşik verileriyle %70,2 uyum ve  $\kappa=0,47$  düzeyinde kappa değeri rapor edilmiştir(162,166,170,171). Bu verilerle kıyaslandığında çalışmamızda elde edilen %47,5'lik uyum oranı ve  $\kappa=0,14$  kappa değeri literatürde bildirilen değerlerin altında kalmaktadır. Bu bulgu, nükleer pleomorfizmin değerlendirilmesinin büyük ölçüde gözlemciye bağlı olması, core biyopsi örneklerinin tümörün genel morfolojik özelliklerini yeterince yansıtamaması ve tümör içi hücrel çeşitliliğin sınırlı bir şekilde temsil edilmesiyle ilişkili olabilir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen düşük uyum düzeyi, nükleer pleomorfizmin biyopsi materyallerinde doğru şekilde değerlendirilmesinin güç olduğunu ve core biyopsi örneklerinin bu konuda güvenilirliğinin sınırlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu parametrenin daha doğru sınıflandırılabilmesi için cerrahi eksizyon materyallerinin kritik bir tamamlayıcı unsur olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Nottingham Skorlama sistemi parametrelerinden mitotik indeks skor dağılımına göre olguların tru-cut biyopsi materyallerinin %99,5'i skor 1, %0,5'i skor 2 olarak değerlendirilirken, skor 3 olarak değerlendirilen tru-cut biyopsi materyali bulunmamaktaydı. Buna karşın eksizyon materyallerinin %90,8'i skor 1, %6,3'ü skor 2, %2,9'u skor 3 olarak değerlendirildi. Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında mitotik indeks parametresi açısından çok düşük (zayıf) bir uyum saptanmış olup kappa katsayısı  $\kappa=0,043$  olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak bu kappa değeri anlamlı değildir. Literatürde mitotik indeks değerlendirmesi biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında genellikle düşük-orta düzey uyum bildirilmektedir. Örneğin, Harris ve ark. tarafından yapılan çalışmada %58, Badoual ve ark.'nın çalışmasında ise %32 oranında uyum saptanmıştır. Andrade ve Gobbi'nin çalışmasında ise %62,1 uyum oranı ve  $\kappa=0,28$  kappa değeri bildirilmiştir. Daha kapsamlı bir analiz sunan Knuttel ve ark.'nın meta analizinde ise 13 çalışmanın verileri birleştirilerek %62,4 uyum oranı ve  $\kappa=0,36$  kappa değeri rapor edilmiştir(162,164,166,170). Bu bulgularla karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan  $\kappa=0,043$  kappa değeri, literatürde bildirilen değerlerin önemli ölçüde altında kalmakta ve istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir uyuma işaret etmektedir. Bu durum, mitotik

aktivitenin değerlendirilmesinin özellikle tru-cut biyopsi örneklerinde, sınırlı miktarda tümör hücresi içermesi nedeniyle güvenilirliğinin düşük olabileceğini göstermektedir. Mitotik figürlerin tümör dokusunda heterojen dağılım göstermesi, küçük hacimli biyopsi örneklerinde bu aktivitenin yeterince temsil edilememesine yol açmakta ve değerlendirme doğruluğunu düşürmektedir. Literatürde mitotik indeks, Nottingham skorlama sistemi parametreleri arasında en düşük uyuma sahip bileşen olarak öne çıkmaktadır. Bu yönüyle çalışmamız da literatürle örtüşmektedir. Çalışmamızda en yüksek uyum tubül formasyonu parametresinde, en düşük uyum ise mitotik indeks parametresinde gözlenmiştir. Bu dağılım sıralaması, Knuttel ve ark. tarafından gerçekleştirilen meta analiz bulgularıyla da örtüşmektedir(166).

Nottingham histolojik derecelendirme sistemi, meme kanserinde tümör agresifliğini belirlemesi ve tedavi planlamasında yol gösterici olması açısından önemli bir prognostik araçtır. Ancak bu sistemin tru-cut biyopsi materyalleri üzerinden uygulanabilirliği konusunda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik grade açısından sınırlı düzeyde uyum elde edilmiş olması, bu yöntemin preoperatif kullanımıyla ilgili bazı çekinceleri öne çıkarmaktadır. Nottingham derecelendirme sistemi, tru-cut biyopsi örneklerinde mutlak bir doğruluk sağlamasa da preoperatif dönemde prognostik bir öngörü sunması açısından yararlı bir araç olarak değerlendirilebilir, ancak en güvenilir sonuçlara ulaşmak ve tedavi kararını desteklemek amacıyla cerrahi eksizyon materyalleri üzerinden yapılacak histolojik derecelendirme esas alınmalıdır. Benzer şekilde Andrade ve Gobi'nin çalışmasında da core biyopsiye dayalı derecelendirmenin o kadar doğru olmadığı ve değerlendirmenin cerrahi numunenin incelenene dek ertelenmesi gerektiği belirtilmiştir(170).

Çalışmamızda yer alan hastaların %26,2'si neoadjuvan tedavi almış olup bu durumun histolojik grade uyumu üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde genel popülasyonda histolojik grade uyumu kappa katsayısı  $\kappa=0,21$  olarak hesaplanmıştır. Ancak gruplar ayrıştırıldığında, neoadjuvan tedavi almayan hastalarda kappa değeri  $\kappa=0,25$  ile görece daha yüksek bir uyum saptanırken, neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu değer  $\kappa=0,13$ 'e düşmüştür. Bu sonuçlar, neoadjuvan tedavinin tümör hücrelerinde histomorfolojik değişikliklere yol açarak özellikle mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm gibi parametrelerin

değerlendirilmesini zorlaştırabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer bulgular mevcuttur; örneğin Ferenczi ve Cserni, neoadjuvan tedavi gören hastalarda mitotik indeks ve genel grade uyumunun tedavi almayanlara kıyasla belirgin şekilde azaldığını bildirmiş ve özellikle neoadjuvan tedavi alan hastalarda Nottingham derecelendirme sisteminin güvenilirliğinin azaldığını vurgulamışlardır(172).

Çalışmamızdaki olguların tru-cut biyopsi materyallerindeki histolojik grade dağılımında eksizyon materyallerine kıyasla daha düşük skorlar saptanmış. Bu durum literatürde de yaygın olarak bildirilmiş olup Nottingham skorlama sistemi parametrelerinin tru-cut biyopsi örneklerinde yeterince temsil edilememesi nedeniyle histolojik grade'in sıklıkla daha düşük değerlendirildiği (underestimation/undergrading) belirtilmiştir. Özellikle mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm gibi parametrelerin, sınırlı miktarda tümör hücresi içeren biyopsi örneklerinde doğru biçimde değerlendirilememesi, bu uyumsuzluğun başlıca nedenlerinden biridir. Knuttel ark. tarafından yapılan meta-analizde, biyopsi ve eksizyon materyali arasında genel uyum oranı %71,1 olarak saptanırken, biyopsinin histolojik grade'i %19,1 oranında daha düşük değerlendirdiği (underestimation/undergrading) ve yalnızca %9,3 oranında fazla değerlendirdiği (overestimation/overgrading) belirtilmiştir. Benzer şekilde Ferenczi ve Cserni'nin çalışmasında da core biyopsi örneklerinde mitoz sayısı ve genel histolojik grade açısından eksizyon materyaline kıyasla daha düşük skorlar saptandığı raporlanmıştır. Monticciolo'nun çalışmasında core biyopsi ile eksizyon arasında %74,3 oranında uyum bildirilmiş ancak uyumsuzluk görülen olguların yaklaşık üçte ikisinde değişikliğin grade artışı yönünde olduğu, yani core biyopsilerin grade'i olduğundan düşük raporlama eğiliminde olduğu gösterilmiştir(166,172,173). Bu bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda gözlenen tru-cut biyopside düşük skor verme eğilimi, literatürde bildirilen sonuçlarla örtüşmekte olup Nottingham skorlama sisteminin tru-cut biyopsi materyali üzerinde uygulanmasının sınırlılıklarını bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında östrojen reseptörü (ER) değerlendirmesinde yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. ER şiddeti skoru için  $\kappa=0,682$ , yoğunluk skoru için  $\kappa=0,541$  düzeyinde kappa değerleri elde edilmiştir. Pozitiflik/negatiflik durumu temelinde yapılan değerlendirmede ise %94,6

oranında mutlak uyum ve  $\kappa=0,821$  düzeyinde istatistiksel olarak mükemmel uyum mevcuttur. Literatürde benzer şekilde, Arnedos ve ark.'nın çalışmasında 336 olguda ER uyumu %98,2 olarak bildirilmiş ve core biyopsinin ER değerlendirilmesinde güvenilir olduğu vurgulanmıştır. Benzer şekilde Fujita ve ark. 228 hastadan oluşan çalışmasında ultrason eşliğinde yapılan vakum destekli biyopsi örnekleriyle cerrahi eksizyon materyali arasında %96,4 uyum ve  $\kappa=0,90$  kappa değeri raporlanmış ve core biyopsinin ER durumu için oldukça güvenilir olduğu belirtilmiştir. Shanmugalingam ve ark. 504 olgudan oluşan çalışmasında ER için %96,7 oranında uyum ve  $\kappa=0,687$  kappa değeri raporlanmıştır. Bu bulguları destekleyen bir diğer çalışma da Li ve ark. tarafından yapılan meta analizdir; toplamda 2450 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede, ER uyumu için ortalama %92,8 oran ve  $\kappa=0,78$  kappa değeri rapor edilmiştir(167,174–176) Tüm bu veriler değerlendirildiğinde çalışmamızda saptanan yüksek düzeydeki ER uyumu ve kappa değeri, tru-cut biyopsi örneklerinin ER değerlendirmesinde güçlü bir tanısal güvenilirliğe sahip olduğunu ve mevcut literatürle yüksek ölçüde örtüştüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında progesteron reseptörü (PR) değerlendirmesinde orta-yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. PR şiddet skoru için  $\kappa=0,476$ , yoğunluk skoru için  $\kappa=0,450$  kappa değerleri elde edilmiştir. Pozitiflik/negatiflik durumu açısından yapılan değerlendirmede ise %85,4 oranında mutlak uyum ve  $\kappa=0,668$  düzeyinde uyum mevcuttur. Bu yönüyle çalışmamız literatür verileriyle de örtüşmektedir. Örneğin, Shanmugalingam ve ark. tarafından yapılan çalışmada PR durumu için %93,2 uyum ve 0,69 kappa değeri bildirilmiştir. Burge ve ark. çalışmasında %89 uyum oranı tespit edilmiştir, Arnedos ve ark. çalışmasında %85,1 uyum oranı ve  $\kappa=0,72$  kappa değeri saptanmıştır. Li ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise 2448 hasta verisi üzerinden yapılan değerlendirmede PR için genel uyum oranı %85,2 ve kappa değeri  $\kappa=0,66$  olarak bildirilmiştir(163,167,174,176) Bu bulgular doğrultusunda çalışmamızda saptanan %85,4 uyum oranı ve  $\kappa=0,668$  kappa değeri mevcut literatürle yüksek düzeyde paralellik göstermekte ve PR durumunun tru-cut biyopsi materyalinden değerlendirilmesinin güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında HER2 immünohistokimyasal skorlaması açısından  $\kappa=0,35$  düzeyinde orta derecede bir uyum saptanmıştır. HER2'nin pozitiflik-negatiflik durumu esas alındığında ise %83

oranında uyum ve  $\kappa=0,538$  kappa katsayısı elde edilmiştir. Bu veriler, HER2 değerlendirmesinde skorlamaya dayalı analizlerin daha sınırlı tutarlılık gösterdiğini, ancak pozitiflik-negatiflik sınıflamasının klinik açıdan daha güvenilir sonuçlar sunduğunu göstermektedir. Bu orta düzeydeki uyum aynı zamanda literatürdeki birçok nitelikli çalışmayla örtüşmektedir. Usami ve ark.'nın 112 hastalık çalışmasında HER2 durumu açısından %88 uyum ve  $\kappa=0,65$  kappa değeri bildirilmiş ve core biyopsinin HER2 değerlendirilmesinde güvenilir olduğunu ifade edilmiştir. Arnedos ve ark.'nın 336 hastalık serisinde HER2 durumu için %93,5 uyum oranı ve  $\kappa=0,76$  kappa değeri bildirilerek core biyopsilerinin HER2 durumunu eksizyon materyalleriyle oldukça yakın doğrulukta yansıttığını belirtilmiştir. Buna karşın, Robertson ve ark.'nın 526 hastalık çalışmasında  $\kappa=0,462$  kappa değeri bildirilmiş ve core biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında yalnızca orta düzeyde bir uyum olduğu gösterilmiştir. Daha geniş bir örnekleme yapılan Lu ve ark. çalışmasında ise 5610 hastada HER2 uyumu %82,4 olarak saptanmış ve  $\kappa=0,684$  kappa değeri elde edilmiştir; bu sonuç çalışmamızda elde edilen değerlerle büyük ölçüde örtüşmektedir(171,174,177–179). Sonuç olarak çalışmamızda saptanan %83 uyum oranı ve  $\kappa=0,53$  kappa değeri; HER2 durumunun tru-cut biyopsi örnekleri üzerinden değerlendirilmesinin genel olarak geçerli ve pratik yaklaşım olduğunu ortaya koymakta ve literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon materyalleri arasında Ki67 proliferasyon indeksi açısından yapılan karşılaştırmada, yüzdelik gruplara göre yapılan değerlendirmede önemsiz bir uyum ( $\kappa=0,157$ ) görülmüştür. %14 cut-off değerine göre yapılan düşük/yüksek gruplamasında ise orta düzeyde bir uyum ( $\kappa=0,313$ ) ve %65,9 uyum oranı saptanmıştır. Bu kappa değerleri, literatürde bildirilen geniş uyum aralığının alt sınırlarında yer almakta ve Ki67 değerlendirmesinde karşılaşılan analiz biçimindeki değişkenleri yansıtmaktadır. Kalvala ve ark. tarafından yayınlanan geniş kapsamlı makalede, 22 çalışma ve 5982 örnek incelenmiş; Ki-67 için raporlanan kappa değerlerinin 0,261 ile 0,712 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, farklı analiz yöntemleri, boyama protokolleri ve yorumlama eşiklerinin Ki67 değerlendirmesi üzerinde büyük ölçüde etkili olduğu vurgulanmış ve bu durumun ölçümler arası heterojenliğe sebebiyet verdiği belirtilmiştir(180). Çalışmamızda saptanan düşük kappa değerleri Kalvala ve ark.'nın da belirttiği şekilde, Ki67 yüksek duyarlılığını ortaya koymaktadır. Shanmugalingam ve ark. tarafından

yapılan 504 hastayı içeren çalışmada Ki67 için %70,5 uyum oranı ve 0,453 kappa değeri bildirilmiş ve Ki67 ölçümlerinin core biyopsi örneklerinde yalnızca orta düzeyde bir güvenilirliğe sahip olduğu belirtilmiştir(167). Ayrıca literatürde dikkat çeken bir diğer unsur Ki67 ile ilgili biyopsi-eksizyon karşılaştırmalı çalışmaların ER, PR ve HER2 immün belirteçlere kıyasla belirgin şekilde daha az sayıda olmasıdır. Bunun başlıca nedenleri arasında, Ki67 değerlendirmesinin standardize edilmemiş olması, cut-off değerlerinin çalışmalara göre değişkenlik göstermesi ve gözlemciye yüksek oranda bağımlı olması yer almaktadır. Bu durum, araştırmalar arasında karşılaştırılabilirliği kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, çalışmamız tru-cut biyopsi materyalinde Ki67 değerlendirmenin sınırlı güvenilir ve ölçüm farklılıklarına açık olduğunu yansıtmakta ve prognostik açıdan daha doğru sınıflamalar için cerrahi eksizyon örneklerinin değerlendirilmesinin daha öncelikli bir yaklaşım olması gerektiğini göstermektedir.

Meme kanseri tanısında ve tedavi planlamasında immünohistokimyasal analizler kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle ER (östrojen reseptörü), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 durumu gibi belirteçlerin doğru değerlendirilmesi hem prognostik hem de prediktif açıdan büyük önem taşır. Bu değerlendirmeler genellikle önce tru-cut biyopsi örnekleri üzerinden yapılmaktadır, ardından eksizyon materyalleri ile teyit edilmektedir. Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki immünohistokimyasal uyumsuzlukların olası nedenlerinden biri de materyalin formalin içerisinde kalma süresidir. Tru-cut biyopsiler genellikle kısa sürede fiksasyona alınırken, eksizyon materyalleri cerrahi sonrası gecikmeli olarak ve daha büyük hacimli dokuya sahip olduğundan dolayı yetersiz veya aşırı fiksasyona maruz kalabilmektedir. Bu durum özellikle antijenlerin yapısal bütünlüğünü bozarak immünohistokimyasal boyanmanın kalitesini ve güvenilirliğini etkileyebilir.

Çalışmamızda elde edilen moleküler alt tip dağılımı karşılaştırıldığında, tru-cut biyopsi materyallerinde en sık görülen alt tipler sırasıyla Lüminal B (HER2 negatif) %32, Lüminal A %31,1 ve Lüminal B (HER2 pozitif) %18,9 olarak saptanmıştır. Buna karşılık eksizyon materyallerinde Lüminal A oranı artış göstererek %34'e yükselmiş, Lüminal B (HER2) oranı %33 ile benzer kalmış, ancak Lüminal B (HER2 pozitif) alt tipi %14,6'ya düşmüştür. Ayrıca HER2'den zengin tümörler tru-cut biyopside %8,7, eksizyonda ise %5,8 oranında; üçlü negatif tümörler ise tru-cut biyopside %9,2,

eksizyonda %12,6 oranında saptanmıştır. Bu dağılım genel olarak Lüminal alt tiplerin her iki materyalde de baskın olduğunu göstermekte ve bu yönüyle literatürle örtüşmektedir. Vuckovic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Lüminal A (%43,2), Lüminal B (HER2 negatif) (%29,2) alt tiplerin en sık görülen gruplar olduğu belirtilmiştir(181). Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında moleküler alt tip açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ve örneklerin orta düzeyde uyum ( $\kappa=0,472$ ) gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu tru-cut biyopsilerinin moleküler alt tip belirlenmesinde belirli bir güvenilirlik düzeyi sunduğunu ancak sınırlılıklarının da bulunduğunu göstermektedir. Literatürde benzer çalışmalar çoğunlukla core biyopsi ve cerrahi eksizyon örnekleri arasında orta-yüksek düzeyde bir uyum bildirmektedir. Kappa değerleri ise 0,57-0,78 aralığında değişmektedir. Örneğin, Meattini ve ark. 101 hastadan oluşan çalışmalarında moleküler alt tip açısından  $\kappa=0,78$  kappa değeri rapor edilmiş ve özellikle Lüminal A/B ayrımında Ki67'nin etkisine dikkat çekilmiştir. Vuckovic ve ark. çalışmasında  $\kappa=0,771$  kappa değeri bildirilmiş ve core biyopsinin bu konuda güvenilir bir tanı yöntemi olduğu ifade edilmiştir. Jeong ve ark.'nın çalışmasında 629 olguda moleküler alt tipler için  $\kappa=0,577$  olarak belirtilmiştir(181–183) Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda elde edilen  $\kappa=0,472$  kappa değeri literatürde bildirilen uyum düzeylerinin alt sınırlarında yer almakla birlikte, tru-cut biyopsinin moleküler alt tip belirlenmesinde orta düzeyde bir güvenilirlik sunduğunu desteklemektedir. Özellikle Ki67 gibi değişkenliğe açık belirteçlerin, Lüminal A ve B ayrımında sınıflama farklarına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda histolojik tümör tipi açısından genel popülasyonda oldukça yüksek bir uyum ( $\kappa=0,74$ ) saptanırken, neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu değer belirgin şekilde azalarak  $\kappa=0,47$  düzeyine gerilemiştir. Buna karşın neoadjuvan tedavi almayan grupta  $\kappa=0,80$  düzeyinde yüksek uyum devam etmiştir. Bu sonuç, tedavi sonrası tümörün histolojik yapısında meydana gelen değişimlerin tanısal tutarlılığı azaltabileceğini düşündürmektedir.

Histolojik grade açısından ise genel uyum düşük seviyede olup  $\kappa=0,21$  olarak hesaplanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu değer  $\kappa=0,13$  ile daha da azalmış, almayan grupta ise  $\kappa=0,25$  ile görece daha yüksek kalmıştır. Grade değerlendirmesindeki bu düşüklük özellikle mitotik aktivitenin tedaviyle baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tübül/gland formasyonu parametresi açısından genel popülasyonda  $\kappa=0,39$  ile düşük-orta düzeyde bir uyum görülürken, neoadjuvan tedavi alanlarda  $\kappa=0,49$  ile biraz daha yüksek bir uyum izlenmiştir. Neoadjuvan tedavi almayan grupta  $\kappa=0,37$  olarak kalmıştır. Bu durum örnekleme farklılıkları ile ilişkili olabilir.

Nükleer pleomorfizm ise tüm gruplarda düşük uyum göstermiştir; genel popülasyonda  $\kappa=0,14$ , neoadjuvan alanlarda  $\kappa=0,09$ , almayanlarda ise  $\kappa=0,15$  bulunmuştur. Bu bulgu nükleer atipi değerlendirmesinin hem gözlemciye bağımlı hem de tedaviden etkilenebilir bir parametre olduğunu göstermektedir.

Mitotik indeks parametresi açısından değerlendirildiğinde, biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında yüzeysel olarak benzer bir dağılım izlenmiş olsa da elde edilen kapa değeri yalnızca  $\kappa=0,04$  olup istatistiksel olarak anlamlı bir uyum göstermemektedir. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda ise bu kategori için olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle kapa analizi gerçekleştirilememiştir. Bu durum, mitotik aktivitenin hem tedavi sonrası baskılanmaya açık olması hem de sınırlı biyopsi örneklerinde temsil edilememesi ile ilişkili olabilir.

Bu sonuçlar literatürde yer alan çalışmalarla büyük ölçüde örtüşmektedir. Ferenczi ve Cserni'nin 237 hastadan oluşan çalışmalarında genel grade uyumu tüm hastalarda  $\kappa=0,38$  olarak bildirilmiş ancak neoadjuvan grubunda bu değer  $\kappa=0,27$ 'ye gerilemiştir. Mitotik indeks için kapa değeri tedavi alanlarda  $\kappa=0,14$  iken, tedavi almayanlarda ise  $\kappa=0,39$  olarak bildirilmiştir. Focke ve ark. neoadjuvan tedavi sonrası grade düşüşünün %28 oranında olduğunu ve özellikle mitotik indeks ve nükleer pleomorfizm skorlarının biyopsi ve eksizyon arasında en fazla farklılık gösteren parametreler olduğunu belirtmişlerdir. Xie ve ark.'nın çalışmasında ise histolojik grade değişim oranı %42 olarak saptanmış ve biyopsi ile eksizyon arasında istatistiksel olarak anlamlı uyumsuzluk bildirilmiştir. Knuttel ve ark.'nın 4980 hastayı içeren 33 çalışmalık meta analizinde neoadjuvan tedavi alan hastalarda uyumun anlamlı düzeyde azaldığı, özellikle mitotik aktivitenin tedaviyle baskılandığı ve bu nedenle eksizyon materyalinin daha güvenilir olduğu belirtilmiştir(166,172,184,185).

Sonuç olarak, çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastalarda hem histolojik tümör tipi hem de Nottingham Skorum Sistemi bileşenleri açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında saptanan daha düşük kapa değerleri, tedavinin tümör dokusunun histomorfolojik özellikleri üzerinde anlamlı değişimlere yol açtığını ortaya

koymaktadır. Bu bulgular, Ferenczi ve Cserni, Focke, Xie ve Knuttel gibi araştırmalarda bildirilen sonuçlarla büyük ölçüde örtüşmektedir.

Östrojen reseptörü (ER) boyama şiddeti ve yoğunluğu, genel popülasyonda sırasıyla  $\kappa=0,68$  ve  $\kappa=0,54$  düzeyinde uyum göstermiştir. Neoadjuvan tedavi alanlarda bu değerler düşerek  $\kappa=0,63$  ve  $\kappa=0,49$  olurken, tedavi almayanlarda  $\kappa=0,70$  ve  $\kappa=0,55$  düzeyinde kalmıştır. Benzer şekilde ER pozitiflik/negatiflik durumu açısından genel kappa değeri  $\kappa=0,82$  iken, neoadjuvan tedavi alan grupta  $\kappa=0,75$ , tedavi almayanlarda ise  $\kappa=0,84$  olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, ER ifadesinin neoadjuvan tedaviden çok sınırlı ölçüde etkilendiğini düşündürmektedir.

Progesteron reseptörü (PR) uyumu ise daha düşük düzeyde kalmıştır. Şiddet ve yoğunluk açısından genel kappa değerleri  $\kappa=0,47$  ve  $\kappa=0,45$ , neoadjuvan alanlarda  $\kappa=0,42$  ve  $\kappa=0,35$ , almayanlarda ise  $\kappa=0,49$  olarak saptanmıştır. Benzer şekilde PR'nin pozitiflik/negatiflik durumu açısından genel kappa değeri  $\kappa=0,66$  olup neoadjuvan tedavi alanlarda  $\kappa=0,59$ , almayanlarda ise  $\kappa=0,69$  olarak hesaplanmıştır. Bu veriler PR ifadesinin de neoadjuvan tedaviden, ER ile benzer şekilde, sınırlı ölçüde etkilendiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur. Maeda'nın 144 neoajuvan kemoterapi alan hastayı içeren çalışmasında PR ifadesinde %8,2 oranında kayıp bildirilirken ER ifadesinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Xie ve ark. 143 hastalık kohort çalışmalarında PR ekspresyonunun neoadjuvan kemoterapi sonrası anlamlı şekilde azaldığı ve bu azalmanın özellikle premenopozal ve Lüminal A hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Yang ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi uygulanan 113 hastada ER durumunda %12,4, PR durumunda ise %15,9 oranında değişim bildirilmiş ve bu değişimlerin istatistiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir(184,186,187). Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen kappa değerlerindeki düşüş, literatürde bildirilen eğilimlerle örtüşmekte olup ER ve PR ekspresyonlarının neoadjuvan tedavi sürecinde sınırlı düzeyde değişebildiğini göstermektedir. Bu bulgular, tedavi sonrası reseptör durumlarının yeniden değerlendirilmesinin tedavi planlamasında önemli olduğunu desteklemektedir.

HER2 immünohistokimyasal skorlaması açısından genel kappa değeri  $\kappa=0,35$  olarak saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan grupta bu değer  $\kappa=0,32$ 'ye düşerken, tedavi almayan hastalarda  $\kappa=0,37$  düzeyindedir. HER2 pozitiflik/negatiflik durumu üzerinden yapılan değerlendirmede ise genel popülasyonda  $\kappa=0,53$  oranında orta

düzeyde uyum gözlenmiştir. Bu değer neoadjuvan tedavi alan hastalarda  $\kappa=0,43$ 'e düşmüş, tedavi almayan grupta ise  $\kappa=0,56$  düzeyinde saptanmıştır. Bu bulgular, HER2 ifadesinin de neoadjuvan tedaviden bir miktar etkilenebileceğini ve bu etkinin biyopsi ile eksizyon materyali arasındaki uyumu düşürdüğünü göstermektedir. Benzer sonuçlar literatürde de ortaya konmuştur. Jeong ve ark. 443 hastayı içeren çalışmalarında, neoadjuvan tedavi almayan hastalarda HER2 durumundaki uyumsuzluk oranı %12,5 olarak bildirilirken bu oranın tedavi alan grupta %23,7'ye çıktığını belirtmişlerdir. Yang ve ark. ise neoadjuvan tedavi sonrası HER2 durumunda %15 oranında değişiklik saptanırken tedavi almayan hastalarda bu oranın yalnızca %5,9 olarak kaldığını bildirmişlerdir. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada HER2 immünohistokimyasal skorlamasında tedavi sonrası %23,4 oranında değişiklik gözlenmiş ancak FISH analizi ile değerlendirilen HER2 gen amplifikasyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır; böylece özellikle immünohistokimyasal yöntemin tedaviye bağlı değişimlerde daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda HER2 durumunun kappa değerleriyle değerlendirilen uyumunun, neoadjuvan tedavi alan hastalardaki düşüşü literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup HER2 değerlendirmesinin tedavi öncesi ve sonrası örneklerde tekrarlanmasının klinik açıdan önemini vurgulamaktadır.

Ki67 yüzdesine göre yapılan kategorik yüzde sınıflamasında genel uyum  $\kappa=0,15$  gibi oldukça düşük düzeyde kalmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda  $\kappa=0,00$  gibi belirgin şekilde uyumsuzluk görülürken, tedavi almayanlarda bu değer  $\kappa=0,20$  olmuştur. Ki67'nin  $< \%14$  cut-off değeriyle yapılan düşük/yüksek sınıflamasında ise genel kappa değeri  $\kappa=0,31$ , neoadjuvan tedavi alan grupta  $\kappa=0,20$ , almayan grupta  $\kappa=0,34$  olarak bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde, neoadjuvan tedavinin Ki67 ekspresyonunda önemli değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin, Wu ve ark.'nın 525 hastanın yer aldığı çalışmalarında neoadjuvan tedavi sonrası Ki67 ifadesinde %44,8 oranında değişiklik gözlemlenmiştir. Xie ve ark. da 143 hastalık neoadjuvan tedavi kohortlarında Ki67 ifadesinin anlamlı düzeyde azaldığını ve bu değişimin moleküler alt tip sınıflamasını etkileyebileceğini bildirmiştir(184,188). Sonuç olarak çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası Ki67 değerlendirmesinde gözlenen belirgin uyumsuzluk literatürde bildirilen verilerle uyumludur. Çalışmamızda Ki67 değerlendirmesinde tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri

arasında zaten sınırlı olan uyum, neoadjuvan tedavi alan olgularda daha da azalmıştır. Neoadjuvan tedavi, proliferatif aktiviteyi baskılayarak biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında belirgin farklılıklara yol açmaktadır.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında moleküler alt tip sınıflaması açısından orta düzeyde uyum  $\kappa=0,47$  saptanmış, neoadjuvan tedavi alan hastalarda bu değerin  $\kappa=0,39$ 'a gerilediği, almayan grupta ise  $\kappa=0,49$  seviyesinde kaldığı belirlenmiştir. Bu durum, moleküler alt tiplerin belirlenmesinde kullanılan temel parametreler olan ER, PR, HER2 ve Ki67'nin neoadjuvan tedaviden etkilenmesiyle açıklanabilir. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla da uyumludur. Örneğin, Ambrosini-Spaltro ve ark. 1067 hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmada neoadjuvan tedavi almayan grupta moleküler alt tip uyumunun orta düzeyde olduğunu ve özellikle Ki67 ve PR ekspresyonunda tedavi sonrası anlamlı düşüşler gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Xie ve ark. da neoadjuvan tedavi almış hastalarda özellikle PR ve Ki67 ekspresyonlarının anlamlı şekilde azaldığını raporlamışlardır. Ayrıca moleküler alt tip belirlemesinde core biyopsi örneklerinin cerrahi eksizyon materyaline kıyasla daha güvenilir sonuç verdiğini belirtmişler ancak tedavi sonrası yeniden test yapılmasını önermişlerdir(184,189). Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen moleküler alt tip uyumu literatürdeki verilerle büyük ölçüde örtüşmekte olup özellikle neoadjuvan tedavi sonrası bu uyumun azalması moleküler alt tip sınıflamasının neoadjuvan tedaviye duyarlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi örneklerindeki tümör boyutuna göre (cut-off: 15mm) yapılan analizlerde bazı histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin kappa uyum değerlerinde belirgin farklar gözlenmiştir. Tru-cut biyopsi örneğinde tümör boyutu  $\geq 15$  mm olan olgularda, histolojik grade uyumu genel kappa değerine göre daha yüksek ( $\kappa=0,243$ ), tümör tipi uyumu benzer, ancak nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks gibi parametrelerde düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan uyum saptanmıştır. İmmünohistokimyasal belirteçlerde ise ER, PR ve HER2 pozitiflik/negatiflik durumları açısından tümör boyutu  $\geq 15$  mm olan olgularda daha yüksek kappa değerleri elde edilmiştir. Bu bulgular, biyopsi örneğinde yer alan tümör alanı arttıkça prognostik parametrelerin daha doğru temsil edilebildiğini düşündürmektedir. Focke&Decker'in çalışmasında, tümör boyutu arttıkça histolojik grade uyumunun anlamlı biçimde arttığını bildirmiş ve özellikle

küçük lezyonlarda mitotik aktivite ve pleomorfizm gibi parametrelerin yetersiz temsil edilebildiğini vurgulamıştır. Ough ve ark.'nın 209 olguluk serilerinde, küçük lezyonlarda özellikle mitotik oran, PR ve Ki67 gibi değişkenlerde kappa uyumunun 0,6'nın altında kaldığını bildirmiştir. Bu da düşük hacimli örneklerde biyopsi temsiliyetinin azaldığını desteklemektedir. Gupta&Phulpagar büyük tümörlerde özellikle Grade 3 tümörlerde biyopsi-eksizyon uyumunun %80'e kadar çıktığını, küçük lezyonlarda ise uyumun düşük olduğunu raporlamıştır. Chen ve ark. ise Ki67 değerlendirmesinde küçük biyopsi örneklerinin sınırlı hücrel temsiliyeti nedeniyle daha düşük oranlar verdiğini ve bu durumun moleküler sınıflandırma hatalarına yol açabileceğini belirtmiştir(168,178,185,190). Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen veriler, tru-cut biyopsi örneklerinde yer alan tümör boyutunun artmasının histomorfolojik ve immünohistokimyasal uyumu artırabileceğinin göstermektedir. Bu bulgu, literatürdeki çalışmalarla uyumludur ve tümörün yeterli temsil edilmesinin sağlanmasının prognostik parametrelerin güvenilirliğini doğrudan etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, yalnızca unifokal olgular değerlendirmeye alındığında, histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametreler açısından tru-cut biyopsi ve cerrahi eksizyon örnekleri arasındaki kappa değerlerinin genel kappa değerlerine kıyasla benzer ya da hafif artmış olduğu görülmektedir. Örneğin histolojik tümör tipi uyumu genel popülasyonda 0,74 iken unifokal olgular grubunda bu değer 0,742 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde histolojik grade için genel kappa değeri 0,21 iken, unifokal olgularda 0,215 olarak saptanmıştır. Tubül formasyonu ( $\kappa=0,39 \rightarrow \kappa=0,401$ ), ER şiddeti ( $\kappa=0,68 \rightarrow \kappa=0,699$ ), PR şiddeti ( $\kappa=0,47 \rightarrow \kappa=0,486$ ) gibi parametrelerde ise hafif artış görülmektedir. Bu bulgular, tümörün tek odaktan (unifokal) gelişmesinin biyopsi örneklerinin tümörün biyolojik özelliklerini daha iyi temsil etmesini sağladığını düşündürmektedir. Tümörün multifokal olması durumunda, biyopsi örnekleme tüm tümör alanını kapsamayabilir ve bu durum heterojeniteye bağlı olarak uyumsuzluklara yol açabilir. Literatürde, tümör fokalitesinin biyopsi-eksizyon uyumu üzerindeki etkisine ilişkin doğrudan yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bazı geniş serili çalışmalarda, tümör içi heterojenitenin ve örnekleme sınırlılıklarının uyumu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Örneğin Lu ve ark. HER2-low sınıflamasında core biyopsi ve eksizyon örnekleri arasında belirgin

uyumsuzluk gözlemlenmiş ve bu uyumsuzluğun özellikle multifokal ya da heterojen tümörlerde daha belirgin olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde Nakamura ve ark. büyük hasta serileri üzerinde yapılan çalışmalarda örnekleme alanının sınırlılığı nedeniyle core biyopsinin tümör biyolojisini eksik yansıtabileceği ve bunun özellikle multifokalite durumlarında daha sık görüldüğünü bildirmiştir(179,191). Sonuç olarak, çalışmamızda sadece unifokal olgulara odaklanıldığında, biyopsi-eksizyon uyumunda genel olarak hafif artmış veya benzer kappa değerleri elde edilmiştir. Bu durum, tümör fokalitesinin tru-cut biyopsi verilerinin doğruluğu üzerinde belirleyici bir faktör olabileceğini ve multifokal tümörlerde uyumsuzluk riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, tru-cut biyopsi verilerinin yorumlanmasında tümör fokalitesinin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğinin ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Histolojik tümör tipi açısından tru-cut biyopsi ile eksizyon materyali arasında yüksek uyum gözlenmiştir. Bu durum, biyopsi örneklerinin tümör tipini belirlemede güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, histolojik tümör tipi belirlenmesinde tru-cut biyopsi verileri klinik kararlarda güvenle kullanılabilir.

Histolojik grade ve Nottingham parametreleri (tubül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks) açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında daha düşük düzeyde tutarlılık saptanmıştır. Grade değerlendirmesinde özellikle mitotik aktivite gibi parametrelerin küçük biyopsi örneklerindeki temsiliyeti sınırlı olduğu için eksizyon sonrası tekrar değerlendirme önerilir.

Hormon reseptör (ER, PR) durumları genel olarak yüksek uyum göstermiştir. Ancak PR değerlendirmesi, ER'ye kıyasla daha değişken sonuçlar vermektedir. Tedavi planlaması yapılırken özellikle PR ekspresyonunun tedaviden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

HER2 durumu orta düzeyde bir uyum göstermiştir. HER2 skoru sınırda olan veya tedavi alacak hastalarda FISH veya eksizyon sonrası tekrar değerlendirme yapılması uygun olabilir.

Ki67 proliferasyon indeksi, özellikle yüzdellik değerlendirmede düşük düzeyde uyum göstermiştir. Bu bulgu, Ki67'nin yorumlanmasındaki standardizasyon eksikliğini ve tümör heterojenitesinin etkili olduğunu göstermektedir; bu nedenle cerrahi örneklerde tekrar değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Moleküler alt tip sınıflaması, orta düzeyde bir uyum göstermiş olup uyumsuzluğun en büyük etkeni Ki67'dir. Lüминаl A/B ayrımında Ki67 kaynaklı hatalar göz önüne alınarak eksizyon sonrası tekrar sınıflama yapılması yerinde olacaktır.

Neoadjuvan tedavi uygulanan olgularda hem histolojik hem de immünohistokimyasal parametrelerde uyum düşmüştür. Bu durum, neoadjuvan tedavinin tümör morfolojisi ve biyobelirteç ekspresyonu üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tedavi sonrası reseptör durumu ve moleküler alt tip yeniden değerlendirilmelidir.

Tümörün tru-cut biyopsi örneğindeki büyüklüğü, uyum oranlarını etkilemiştir; tru-cut biyopsi örneğinde temsil edilen invaziv tümör alanının boyutu arttıkça uyum da artmaktadır.

Unifokal tümörlerde biyopsi-eksizyon uyumu multifokal olgulara göre daha tutarlıdır. Multifokalite durumlarında örneklemeden dolayı oluşabilecek yanılgılara karşı dikkatli olunmalı, eksizyon materyalinden doğrulama yapılmalıdır.

Genel olarak, tru-cut biyopsi preoperatif dönemde önemli bilgiler sağlamakla birlikte, eksizyon materyalleri ile yapılacak patolojik değerlendirme tedavi kararları açısından belirleyici olmalıdır. Özellikle tedavi sonrası değişimlerin arttığı parametrelerde (Ki67, PR, mitotik indeks gibi) eksizyon sonrası yeniden analiz yapılması önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 May 4 [cited 2024 Dec 25];74(3):229–63. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
3. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>.
4. Javed A, Lteif A. Development of the Human Breast. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2013 May 23;27(01):005–12. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1343989>
5. Lemaire V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. *Clinical Anatomy* [Internet]. 2013 Jan 19;26(1):22–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ca.22167>
6. Casoli V, Vacher Ch. Embryologie et anatomie du thorax et du sein. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* [Internet]. 2022 Nov;67(5–6):278–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0294126022001157>
7. Jesinger RA. Breast Anatomy for the Interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014 Mar;17(1):3–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089251613000887>
8. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical Embryology and Anatomy of the Breast and its Related Anatomic Structures. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. 1993 Aug;73(4):611–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610916460779>
9. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar;54(1):91–5. Available from: <https://journals.lww.com/00003081-201103000-00014>

- 10.Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A. Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Konjenital Anomalileri. In: Müslümanoğlu M, editor. Meme Hastalıkları Kitabı [Internet]. 2nd ed. İstanbul: Güneş tıp kitapevi; [cited 2025 May 30]. p. 3–16. Available from: [https://tmhdf.org.tr/uploads/content-pdf-documents/meme\\_hastaliklari\\_kitabi\\_baski2-67b5aeae65bfb-81.pdf](https://tmhdf.org.tr/uploads/content-pdf-documents/meme_hastaliklari_kitabi_baski2-67b5aeae65bfb-81.pdf)
- 11.Syed A. Hoda. Normal Breast and Developmental Disorders. In: David J. Dabbs, editor. Breast pathology. Second edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1–20.
- 12.Sarhadi NS, Dunn JS, Lee FD, Soutar DS. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. Br J Plast Surg [Internet]. 1996;49(3):156–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007122696902180>
- 13.Smeele HP, Bijkerk E, van Kuijk SMJ, Lataster A, van der Hulst RRWJ, Tuinder SMH. Innervation of the Female Breast and Nipple: A Systematic Review and Meta-Analysis of Anatomical Dissection Studies. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2022 Aug 3;150(2):243–55. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PRS.00000000000009306>
- 14.Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE, editor. Histology for pathologists. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2012. p. 67–81.
- 15.Hoda Syed A., Brogi E, Koerner Frederick C., Rosen Paul P. Anatomy and Physiologic Morphology . In: Hoda Syed A., editor. Rosen’s breast pathology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. p. 1–26.
- 16.Collins LC. Breast. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; p. 1434–527.
- 17.WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 [cited 2025 May 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). Available from:<https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32>.

- 18.Kumar V, Abbas AK, Aster JC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC., editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1043–71.
- 19.Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Dec;59(4):651–72. Available from: <https://journals.lww.com/00003081-201612000-00003>
- 20.Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In 2017. p. 1–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301126>
- 21.Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. Maturitas [Internet]. 2010 May [cited 2025 May 15];66(1):33–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512210000460>
- 22.Chen JH, Liao F, Zhang Y, Li Y, Chang CJ, Chou CP, et al. 3D MRI for Quantitative Analysis of Quadrant Percent Breast Density. Acad Radiol [Internet]. 2017 Jul;24(7):811–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633217300181>
- 23.McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. Journal of Nuclear Medicine [Internet]. 2016 Feb 1;57(Supplement 1):9S-16S. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.115.157834>
- 24.Wekking D, Porcu M, De Silva P, Saba L, Scartozzi M, Solinas C. Breast MRI: Clinical Indications, Recommendations, and Future Applications in Breast Cancer Diagnosis. Curr Oncol Rep [Internet]. 2023 Apr 7;25(4):257–67. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-023-01372-x>
- 25.Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart Schnitt, Puay Hoon Tan, Marc van de Vijver ed. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2012.
- 26.Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. In 2007. p. 1–22. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-74039-3\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-74039-3_1)

- 27.Tarighati E, Keivan H, Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer. Clin Exp Med [Internet]. 2022 Jan 15; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10238-021-00781-1>
- 28.Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, et al. İnvaziv Meme kanseri. In: Müslümanoğlu M, editor. Meme Hastalıkları Kitabı [Internet]. 2nd ed. İstanbul: Güneş tıp kitapevi; 2012 [cited 2025 May 25]. p. 281–389. Available from: [https://tmhdf.org.tr/uploads/content-pdf-documents/meme\\_hastaliklari\\_kitabi\\_baski2-67b5aeae65bfb-81.pdf](https://tmhdf.org.tr/uploads/content-pdf-documents/meme_hastaliklari_kitabi_baski2-67b5aeae65bfb-81.pdf)
- 29.Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. Curr Treat Options Oncol. 2005 Apr;6(2):147–59.
- 30.Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Research [Internet]. 2010 Aug 30;12(4):207. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2607>
- 31.Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology [Internet]. 1991 Nov 3;19(5):403–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- 32.Bloom HJG, Richardson WW. Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer. Br J Cancer [Internet]. 1957 Sep;11(3):359–77. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc195743>
- 33.<http://www.nottingham.ac.uk/~mrzarg/nott.htm> [Internet]. [cited 2025 Jan 21]. Available from: <http://www.nottingham.ac.uk/~mrzarg/nott.htm>
- 34.Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. Journal of Breast Health [Internet]. 2015 Apr 7;11(2):59–66. Available from: <https://www.eurjbreasthealth.com/en/molecular-classification-of-breast-carcinoma-from-traditional-old-fashioned-way-to-a-new-age-and-a-new-way-13447>

35. Duffy MJ, O'Donovan N, McDermott E, Crown J. Validated biomarkers: The key to precision treatment in patients with breast cancer. *The Breast* [Internet]. 2016 Oct;29:192–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977616301187>
36. Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Dec 1;143(12):1444–9. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/143/12/1444/433832/Breast-Cancer-Biomarkers-Challenges-in-Routine>
37. Bhargava R, Dabbs DJ. Predictive and Prognostic Marker Testing in Breast Pathology: Immunophenotypic Subclasses of Disease. In: Dabbs DJ., editor. *Breast Pathology*. Second Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 159–84.
38. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018 Oct;52:56–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X17300524>
39. Ibrahim M, Bartlett JM, Keith Miller, Bharat J. Breast Cancer Biomarkers: Prognostic and Predictive Value and External Quality Assurance. In: O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM, editors. *Breast Pathology*. 2nd ed. Elsevier; 2011. p. 306–17.
40. Petersen OW, Høyer PE, van Deurs B. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue. *Cancer Res* [Internet]. 1987 Nov 1;47(21):5748–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3664479>
41. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Apr 20;38(12):1346–66. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02309>
42. Barros FFT, Powe DG, Ellis IO, Green AR. Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments.

- Histopathology [Internet]. 2010 Apr 30;56(5):560–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2010.03494.x>
- 43.Xu B, Shen J, Guo W, Zhao W, Zhuang Y, Wang L. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 guidelines update for HER2 testing by FISH in breast cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2019 Feb;215(2):251–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033818311993>
- 44.Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* [Internet]. 1983 Jan 15;31(1):13–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910310104>
- 45.Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Jun 16;139(2):539–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-013-2560-8>
- 46.Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* [Internet]. 2013 Sep;24(9):2206–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419369649>
- 47.Harris GC, O'Malley FP, Pinder SE. Invasive Carcinoma: Special Types. In: O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan Anna Marie, editors. *Breast pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 227–59.
- 48.Emad A. Rakha IE. Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade. In: David J. Dabbs, editor. *Breast pathology*. 2nd ed. 2017. p. 491–507.
- 49.Schnitt Stuart J., Collins Laura C. Invasive Breast Cancer. In: Schnitt Stuart J., Collins Laura C., editors. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Wolters Kluwer; 2013. p. 282–362.
- 50.Zhao J, Lang R, Guo X, Chen L, Gu F, Fan Y, et al. Clinicopathologic characteristics of pleomorphic carcinoma of the breast. *Virchows Archiv*

[Internet]. 2010 Jan 16;456(1):31–7. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s00428-009-0862-3>

51.Tang H, Liu F, Li H, Huang X, Zhao T. Pleomorphic carcinoma of breast: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet].

2014;7(8):5215–20. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197400>

52.Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* [Internet]. 2020

Mar;112(01):25–41. Available from: <https://old.pathologica.it/article/view/96>

53.Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora V, Lyndina Y, Soroka Y, Romaniuk A.

Invasive breast carcinoma of no special type with medullary pattern: morphological and immunohistochemical features. *Turkish Journal of Pathology* [Internet]. 2021; Available from:

<http://www.turkjpath.org/doi.php?doi=10.5146/tjpath.2021.01559>

54.Jun SY, Yoon N, An S, Kang YJ, Park CS. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of and Diagnostic Dilemmas in Invasive Breast Carcinoma with Choriocarcinomatous Pattern apropos a New Case: A Literature Review with New Findings. *Pathobiology* [Internet].

2022;89(6):359–69. Available from:

<https://karger.com/article/doi/10.1159/000522621>

55.Mohammadi A, Rosa M. Carcinoma of the Breast With

Choriocarcinomatous Features. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011 Sep 1;135(9):1097–100. Available from:

<http://meridian.allenpress.com/aplm/article/135/9/1097/65139/Carcinoma-of-the-Breast-With-Choriocarcinomatous>

56.Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms:

an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* [Internet].

2018 Dec;31(12):1770–86. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222011322>

57. Veekmans T, Weynand B, Floris G. Invasive Breast Cancer of No Special Type With Osteoclast-Like Giant Cells: A Cytological Clue Providing the Final Diagnosis for Histology. *Cureus* [Internet]. 2024 Apr 18; Available from: <https://www.cureus.com/articles/241207-invasive-breast-cancer-of-no-special-type-with-osteoclast-like-giant-cells-a-cytological-clue-providing-the-final-diagnosis-for-histology>
58. Gjerdrum LM, Lauridsen MC, Sørensen FB. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: morphological and ultrastructural studies of a case with review of the literature. *The Breast* [Internet]. 2001 Jun;10(3):231–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977600902443>
59. Santoro A, Angelico G, Fiorentino V, Zhang Q, Spadola S, Carlino A, et al. Melanocyte Colonization and Pigmentation of Breast Carcinoma: Description of Two Pathological Cases and Review of Literature. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Apr 15;11(4):709. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/4/709>
60. Kurul S, Taş F, Büyükbabani N, Mudun A, Baykal C, Çamlıca H. Different Manifestations of Malignant Melanoma in the Breast: a Report of 12 Cases and a Review of the Literature. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Apr 1;35(4):202–6. Available from: <http://academic.oup.com/jjco/article/35/4/202/817574/Different-Manifestations-of-Malignant-Melanoma-in>
61. Drueppel D, Schultheis B, Solass W, Ergonenc H, Tempfer CB. Primary malignant melanoma of the breast: case report and review of the literature. *Anticancer Res* [Internet]. 2015 Mar;35(3):1709–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750332>
62. Azzopardi JG, Eusebi V. Melanocyte colonization and pigmentation of breast carcinoma. *Histopathology* [Internet]. 1977 Jan 3;1(1):21–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.1977.tb01641.x>
63. Strbac M, Popović L, Jović M, Ilić S, Dimitrijević J. [Breast carcinoma with melanocytic differentiation]. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2002;59(6

Suppl):99–102. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852152>

64.Damiani S, Eusebi V, Losi L, D’Adda T, Rosai J. Oncocytic Carcinoma (Malignant Oncocytoma) of the Breast. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1998 Feb;22(2):221–30. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-199802000-00011>

65.Foschini MP, Morandi L, Asioli S, Giove G, Corradini AG, Eusebi V. The morphological spectrum of salivary gland type tumours of the breast. *Pathology* [Internet]. 2017 Feb;49(2):215–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516403430>

66.Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021 May 23;23(5):54. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-021-01048-4>

67.Ragazzi M, de Biase D, Betts CM, Farnedi A, Ramadan SS, Tallini G, et al. Oncocytic carcinoma of the breast: frequency, morphology and follow-up. *Hum Pathol* [Internet]. 2011 Feb;42(2):166–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817710002790>

68.Reis-Filho JS, Fulford LG, Lakhani SR, Schmitt FC. Pathologic Quiz Case: A 62-Year-Old Woman With a 4.5-cm Nodule in the Right Breast. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2003 Sep 1;127(9):e396–8. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/127/9/e396/454692/Pathologic-Quiz-Case-A-62-Year-Old-Woman-With-a-4>

69.Guan B, Wang H, Cao S, Rao Q, Wang Y, Zhu Y, et al. Lipid-rich carcinoma of the breast clinicopathologic analysis of 17 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2011 Aug;15(4):225–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913410001905>

70.Lakhani .S., R. RE, Simpson PT. Special subtypes. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. 4th ed. p. 41–76.

71.Švajdler M, Baník P, Poliaková K, Straka Ľ, Hríbková Z, Kinkor Z, et al. Original paper Sebaceous carcinoma of the breast: report of four cases and

review of the literature. Polish Journal of Pathology [Internet]. 2015;2(2):142–8. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pjp.2015.53010>

72.Hisaoka M, Takamatsu Y, Hirano Y, Maeda H, Hamada T. Sebaceous carcinoma of the breast: case report and review of the literature. Virchows Archiv [Internet]. 2006 Sep 19;449(4):484–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-006-0264-8>

73.Acosta AM, Al Rasheed MRH, Xu H, Salibay C, Pins MR. Sebaceous carcinoma of the breast in a patient with a pathogenic BRCA2 (886delGT) mutation – focus on histopathologic and immunohistochemical features. APMIS [Internet]. 2018 Apr 25;126(4):353–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apm.12826>

74.Markopoulos C, Mantas D, Philipidis T, Kouskos E, Antonopoulou Z, Hatzinikolaou M, et al. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. World J Surg Oncol [Internet]. 2008 Dec 29;6(1):44. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-6-44>

75.Sanjeeviah RC, Bandimegal M, Ramaswamy V, Telkar KG, Patil D. Excellent long term oncological outcome in a patient with rare glycogen rich clear cell carcinoma of breast following breast conservation surgery. Int J Surg Case Rep [Internet]. 2022 Oct;99:107640. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210261222008860>

76.Kim SE, Koo JS, Jung WH. Immunophenotypes of Glycogen Rich Clear Cell Carcinoma. Yonsei Med J [Internet]. 2012 Nov 1;53(6):1142. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2012.53.6.1142>

77.Michael M, Garzoli E, Reiner CS. Mammography, Sonography and MRI for Detection and Characterization of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Pestalozzi BC, editor. Breast Dis [Internet]. 2009 Sep 27;30(1):21–30. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/BD-2009-0279>

78.Ishikawa MK, Pinsky RW, Smith LB, Jorns JM. Morphologic Mimics of Invasive Lobular Carcinoma. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015 Oct 1;139(10):1253–7. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/139/10/1253/172875/Morphologic-Mimics-of-Invasive-Lobular-Carcinoma>

- 79.Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2016 Jul;212(7):583–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033816300826>
- 80.Butler D, Rosa M. Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: A Morphologically and Clinically Distinct Variant of Lobular Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2013 Nov 1;137(11):1688–92. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/137/11/1688/185915/Pleomorphic-Lobular-Carcinoma-of-the-Breast-A>
- 81.Rasbridge SA, Gillett CE, Sampson SA, Walsh FS, Millis RR. Epithelial (E-) and placenta (P-) cadherin cell adhesion molecule expression in breast carcinoma. *J Pathol* [Internet]. 1993 Feb 15;169(2):245–50. Available from: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711690211>
- 82.Reed AEM, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2015 Jan 30;17(1):12. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0519-x>
83. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic Lobular Carcinoma of The Breast: Molecular Pathology and Clinical Impact. *Future Oncology* [Internet]. 2009 Mar 31;5(2):233–43. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/14796694.5.2.233>
- 84.Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2004 Jul;13(7):1128–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247123>
- 85.McBoyle MF, Razek HA, Carter JL, Helmer SD. Tubular carcinoma of the breast: an institutional review. *Am Surg* [Internet]. 1997 Jul;63(7):639–44; discussion 644-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202540>
- 86.Sahoo S, Hissong E, Shin SJ. Special Types of Invasive Breast Carcinoma: Tubular Carcinoma, Mucinous Carcinoma, Cribriform

Carcinoma, Micropapillary Carcinoma, Carcinoma with Medullary Features. In: Dabbs DJ, editor. Breast pathology. Second. p. 597–638.

87. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Tubular and Mucinous Breast Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1999 May;17(5):1442–1442. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.5.1442>

88. Berg JW, Hutter R V. Breast cancer. *Cancer* [Internet]. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):257–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8001000>

89. Yamane S, Matsui A, Nakashoji A, Sasahara M, Murata Y, Kinoshita T. Tubular Carcinoma of the Breast: The Possibility to Omit Sentinel Lymph Node Biopsy. *Cancer Diagnosis & Prognosis* [Internet]. 2024 Jul 1;4(4):434–40. Available from:

<https://www.cancerdiagnosisprognosis.org/article/359/tubular-carcinoma-of-the-breast-the-possibility-to-omit-sentinel-lymph-node-biopsy>

90. Weigelt B, Horlings H, Kreike B, Hayes M, Hauptmann M, Wessels L, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* [Internet]. 2008 Oct 21;216(2):141–50.

Available from:

<https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2407>

91. Branca G, Ieni A, Barresi V, Tuccari G, Caruso RA. An updated review of cribriform carcinomas with emphasis on histopathological diagnosis and prognostic significance. *Oncol Rev* [Internet]. 2017 Mar 10;11(1):317.

Available from:

<https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.4081/oncol.2017.317>

92. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Invasive Cribriform Carcinoma of Breast. *Medicine* [Internet]. 2015 Aug;94(31):e1309. Available from:

<https://journals.lww.com/00005792-201508010-00046>

93. Louwman MWJ, Vriezen M, Beek MWPM van, Nolthenius-Puylaert MCBJET, Sangen MJC van der, Roumen RM, et al. Uncommon breast tumors in perspective: Incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J*

- Cancer [Internet]. 2007 Jul;121(1):127–35. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22625>
94. Mo CH, Ackbarkhan Z, Gu YY, Chen G, Pang YY, Dang YW, et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2017 Sep 1;10(9):9917–24. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31966881>
95. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast†. *Histopathology* [Internet]. 1983 Jul 3;7(4):525–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.1983.tb02265.x>
96. Joneja U, Palazzo J. The Spectrum of Mucinous Lesions of the Breast. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2023 Jan 1;147(1):19–29. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/147/1/19/489678/The-Spectrum-of-Mucinous-Lesions-of-the-Breast>
97. Kuzmiak CM, Calhoun BC. Pure Mucinous Carcinoma of the Breast: Radiologic-Pathologic Correlation. *J Breast Imaging* [Internet]. 2023 Mar 20;5(2):180–7. Available from:  
<https://academic.oup.com/jbi/article/5/2/180/6982885>
98. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2008 Oct 18;111(3):541–7. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10549-007-9809-z>
99. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology* [Internet]. 1980 Nov 3;4(6):613–30. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.1980.tb02957.x>
100. Liu F, Yang M, Li Z, Guo X, Lin Y, Lang R, et al. Invasive micropapillary mucinous carcinoma of the breast is associated with poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Jun 8;151(2):443–51. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10549-015-3413-4>

101. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Modern Pathology* [Internet]. 2011 Jul;24(7):924–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222028435>
102. Nayak A, Bleiweiss IJ, Dumoff K, Bhuiya TA. Mucinous Cystadenocarcinoma of the Breast: Report of 2 Cases Including One With Long-Term Local Recurrence. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2018 Dec 10;26(8):749–57. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1066896918775810>
103. Koenig C, Tavassoli FA. Mucinous Cystadenocarcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1998 Jun;22(6):698–703. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-199806000-00006>
104. Koufopoulos N, Goudeli C, Syrios J, Filopoulos E, Khaldi L. Mucinous Cystadenocarcinoma of the Breast: The Challenge of Diagnosing a Rare Entity. *Rare Tumors* [Internet]. 2017 Oct 3;9(3):98–100. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4081/rt.2017.7016>
105. Chen W, Chen C, Chen H, Hung Y, Chu J. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast coexisting with infiltrating ductal carcinoma. *Pathol Int* [Internet]. 2004 Oct 7;54(10):781–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1827.2004.01755.x>
106. Yang YL, Liu BB, Zhang X, Fu L. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: An Update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2016 Aug 1;140(8):799–805. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/140/8/799/194306/Invasive-Micropapillary-Carcinoma-of-the-Breast-An>
107. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* [Internet]. 1993 Nov;6(6):660–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302807>
108. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022 Jan 3;480(1):65–84. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00428-021-03182-7>

- 109.Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Invasive micropapillary carcinoma of the breast has a better long-term survival than invasive ductal carcinoma of the breast in spite of its aggressive clinical presentations: a comparison based on large population database and case–control analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2017 Dec 26;6(12):2775–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1227>
- 110.Mills AM, E. Gottlieb C, M. Wendroth S, M. Brenin C, Atkins KA. Pure Apocrine Carcinomas Represent a Clinicopathologically Distinct Androgen Receptor–Positive Subset of Triple-Negative Breast Cancers. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2016 Aug;40(8):1109–16. Available from: <https://journals.lww.com/00000478-201608000-00013>
- 111.OMalley FP, Bane AL. The Spectrum of Apocrine Lesions of the Breast. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2004 Jan;11(1):1–9. Available from: <http://journals.lww.com/00125480-200401000-00001>
- 112.Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* [Internet]. 1986 Jun;123(3):532–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3717305>
- 113.Quinn CM, D’Arcy C, Wells C. Apocrine lesions of the breast. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022 Jan 18;480(1):177–89. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00428-021-03185-4>
- 114.Rungta S, Kleer CG. Metaplastic Carcinomas of the Breast: Diagnostic Challenges and New Translational Insights. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Aug 1;136(8):896–900. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/136/8/896/185807/Metaplastic-Carcinomas-of-the-Breast-Diagnostic>
- 115.McKinnon E, Xiao P. Metaplastic Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015 Jun 1;139(6):819–22. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/139/6/819/65591/Metaplastic-Carcinoma-of-the-Breast>
- 116.McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Arch Pathol Lab Med*

[Internet]. 2019 Dec 1;143(12):1492–6. Available from:  
<http://meridian.allenpress.com/aplm/article/143/12/1492/433835/Metaplastic-Breast-Carcinoma-Update-on>

117.Drudis T, Arroyo C, Van Hoeven K, Cordon-Cardo C, Rosen PP. The pathology of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. An immunohistochemical study. *Pathol Annu* [Internet]. 1994;29 ( Pt 2)(Pt 2):181–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936747>

118.Dwyer JB, Clark BZ. Low-Grade Fibromatosis-like Spindle Cell Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015 Apr 1;139(4):552–7. Available from:  
<http://meridian.allenpress.com/aplm/article/139/4/552/194067/LowGrade-Fibromatosislike-Spindle-Cell-Carcinoma>

119.Gersell DJ, Katzenstein ALA. Spindle cell carcinoma of the breast. *Hum Pathol* [Internet]. 1981 Jun;12(6):550–61. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004681778180069X>

120.Wargotz ES, Does PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 1989 Aug;20(8):732–40. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0046817789900658>

121.Tse GMK, Tan PH, Lui PCW, Putti TC. Spindle cell lesions of the breast—the pathologic differential diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2008 May 18;109(2):199–207. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s10549-007-9652-2>

122.Rakha EA, Brogi E, Castellano I, Quinn C. Spindle cell lesions of the breast: a diagnostic approach. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022 Jan 29;480(1):127–45. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00428-021-03162-x>

123.Menes T, Schachter J, Morgenstern S, Fenig E, Lurie H, Gutman H. Primary Squamous Cell Carcinoma (SqCC) of the Breast. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Dec;26(6):571–3. Available from:  
<https://journals.lww.com/00000421-200312000-00008>

- 124.Lei R, Miao L. Primary squamous cell carcinoma of the breast: report of two cases with HER2 overexpression. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2020 Dec 1;21(12):1081–6. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2020.1838033>
- 125.Seddik Y, Brahmi SA, Afqir S. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of literature. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2015 Feb 18;20:152. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/152/full/>
- 126.Salemis NS. Metaplastic carcinoma of the breast with mesenchymal differentiation (carcinosarcoma). A unique presentation of an aggressive malignancy and literature review. *Breast Dis* [Internet]. 2018 Mar 19;37(3):169–75. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/BD-170313>
- 127.Downs-Kelly E, Nayeemuddin KM, Albarracin C, Wu Y, Hunt KK, Gilcrease MZ. Matrix-producing Carcinoma of the Breast. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2009 Apr;33(4):534–41. Available from:  
<https://journals.lww.com/00000478-200904000-00007>
- 128.Denley, Pinder, Tan, Sim, Brown, Barker, et al. Metaplastic carcinoma of the breast arising within complex sclerosing lesion: a report of five cases. *Histopathology* [Internet]. 2000 Mar 25;36(3):203–9. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2559.2000.00849.x>
- 129.Zhao Y, Li W, Lang R, Yang Y, Gao X, Zheng Y, et al. Primary Acinic Cell Carcinoma of the Breast. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2014 Apr 5;22(2):177–81. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1066896913483898>
- 130.Ajkunic A, Skenderi F, Shaker N, Akhtar S, Lamovec J, Gatalica Z, et al. Acinic cell carcinoma of the breast: A comprehensive review. *The Breast* [Internet]. 2022 Dec;66:208–16. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977622001771>
- 131.Foschini MP, Morandi L, Asioli S, Giove G, Corradini AG, Eusebi V. The morphological spectrum of salivary gland type tumours of the breast.

Pathology [Internet]. 2017 Feb;49(2):215–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516403430>

132.Conlon N, Sadri N, Corben AD, Tan LK. Acinic cell carcinoma of breast: morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype. Hum Pathol [Internet]. 2016 May;51:16–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817716000034>

133.Damiani S, Pasquinelli G, Lamovec J, Peterse JL, Eusebi V. Acinic cell carcinoma of the breast: an immunohistochemical and ultrastructural study. Virchows Archiv [Internet]. 2000 Jul 7;437(1):74–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004280000206>

134.Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. Hum Pathol [Internet]. 2013 Mar;44(3):301–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004681771200007X>

135.Schwartz CJ, Krings G. Salivary gland-like tumors of the breast: Histopathologic and genetic features with clinical implications. Semin Diagn Pathol [Internet]. 2024 Nov;41(6):272–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740257024000881>

136.Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Secretory Breast Carcinoma. American Journal of Surgical Pathology [Internet]. 2015 Nov;39(11):1458–67. Available from: <https://journals.lww.com/00000478-201511000-00002>

137.Krings G, Joseph NM, Bean GR, Solomon D, Onodera C, Talevich E, et al. Genomic profiling of breast secretory carcinomas reveals distinct genetics from other breast cancers and similarity to mammary analog secretory carcinomas. Modern Pathology [Internet]. 2017 Aug;30(8):1086–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222007451>

138.Pia-Foschini M. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. J Clin Pathol [Internet]. 2003 Jul 1;56(7):497–506. Available from: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.56.7.497>

139. Tay TKY, Tan PH. Papillary neoplasms of the breast—reviewing the spectrum. *Modern Pathology* [Internet]. 2021 Jun;34(6):1044–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893395222005968>
140. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, et al. Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2017 Jul;41(7):887–95. Available from: <https://journals.lww.com/00000478-201707000-00003>
141. Visscher DW, Yasir S. Neuroendocrine Tumors of the Breast. *Endocr Pathol* [Internet]. 2017 Jun 8;28(2):121–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12022-017-9477-4>
142. Uccella S. The classification of neuroendocrine neoplasms of the breast and its clinical relevance. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022 Jul 26;481(1):3–12. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00428-021-03223-1>
143. Sapino A, Papotti M, Righi L, Cassoni P, Chiusa L, Bussolati G. Clinical significance of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Annals of Oncology* [Internet]. 2001;12:S115–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419544799>
144. Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L, Marconi M, Sommaggio M, et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology* [Internet]. 2016 Feb 17;68(3):422–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.12766>
145. Singh V, Kaur N, Mandal S, Mallya V, Tomar R, Khurana N, et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast: Case series with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2020;63(4):559. Available from: [https://journals.lww.com/10.4103/IJPM.IJPM\\_908\\_19](https://journals.lww.com/10.4103/IJPM.IJPM_908_19)
146. Kelten Talu C, Leblebici C, Kilicaslan Ozturk T, Hacıhasanoglu E, Baykal Koca S, Gucin Z. Primary breast carcinomas with neuroendocrine features: Clinicopathological features and analysis of tumor growth patterns in 36 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2018 Jun;34:122–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913418300893>

147. Trevisi E, La Salvia A, Daniele L, Brizzi MP, De Rosa G, Scagliotti G V, et al. Neuroendocrine breast carcinoma: a rare but challenging entity. *Medical Oncology* [Internet]. 2020 Aug 25;37(8):70. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12032-020-01396-4>
148. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17;406(6797):747–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/35021093>
149. Fu M, Peng Z, Wu M, Lv D, Li Y, Lyu S. Current and future burden of breast cancer in Asia: A GLOBOCAN data analysis for 2022 and 2050. *The Breast* [Internet]. 2025 Feb;79:103835. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977624001668>
150. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health* [Internet]. 2014 May 3;10(2):98–105. Available from: <https://www.eurjbreasthealth.com/en/breast-cancer-in-turkey-clinical-and-histopathological-characteristics-analysis-of-13-240-patients-13405>
151. Ozcinar B, Aribal E, Cabioglu N, Gurdal SO, Varol G, Akyurt N, et al. Long-term outcomes of Türkiye's first population-based mammography screening program: a decade of breast cancer detection and survival analysis in Bahçeşehir. *BMC Womens Health* [Internet]. 2025 Jan 4;25(1):5. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-024-03521-1>
152. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *European Journal of Breast Health* [Internet]. 2019 Jul 2;15(3):141–6. Available from: <https://eurjbreasthealth.com/articles/doi/ejbh.2019.4890>
153. Lai S, Molnar K, Huang L, Garimella S, Enko M, Pordell P, et al. Patterns of Mammography Screening in Women with Breast Cancer in a Kansas Community. *Prev Med Community Health* [Internet]. 2023 Feb 12;5:1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37206957>

154. Giuliano AE, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–75.
155. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute.
156. Karakas Y, Dizdar O, Aksoy S, Hayran M, Altundag K. The Effect of Total Size of Lesions in Multifocal/Multicentric Breast Cancer on Survival. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Aug;18(4):320–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820917304494>
157. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 Oct 20;23(30):7497–502. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.1147>
158. Riedel F, Hoffmann AS, Moderow M, Heublein S, Deutsch TM, Golatta M, et al. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Cancer*. 2020 Dec 13;147(11):3049–58.
159. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288.
160. Hosseini-Mellner S, Wickberg Å, Karakatsanis A, Valachis A. Impact of neoadjuvant compared to adjuvant chemotherapy on prognosis in patients with hormone-receptor positive / HER2-negative breast cancer: A propensity score matching population-based study. *The Breast*. 2024 Aug;76:103741.
161. Budzik MP, Fudalej MM, Badowska-Kozakiewicz AM. Histopathological analysis of mucinous breast cancer subtypes and comparison with invasive carcinoma of no special type. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Mar 11;11(1):5770. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85309-z>
162. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO, Elston CW, et al. Correlation of Histologic Prognostic Factors in Core Biopsies and Therapeutic Excisions of Invasive Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2003 Jan;27(1):11–5. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-200301000-00002>

163. Burge CN, Chang HR, Apple SK. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *The Breast* [Internet]. 2006 Apr;15(2):167–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977605001360>
164. Badoual C, Maruani A, Ghorra C, Lebas P, Avigdor S, Michenet P. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies—correlation with subsequent surgical excisions. *The Breast* [Internet]. 2005 Feb;14(1):22–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977604001183>
165. Igor MKU, Balde S, Ndiaye M, Mamadou N, Sidy K, Ahmadou D. The accuracy of core needle biopsy in determining histological type and Scarf-Bloom-Richardson grade in invasive breast cancer. *Indian Journal of Pathology and Oncology* [Internet]. 2023 Dec 28;10(4):371–5. Available from: <https://ijpo.co.in/article-details/20513>
166. Knuttel FM, Menezes GLG, van Diest PJ, Witkamp AJ, van den Bosch MAAJ, Verkooijen HM. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2016 Apr 13;103(6):644–55. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/103/6/644-655/6136695>
167. Shanmugalingam A, Hitos K, Hegde S, Al-Mashat A, Pathmanathan N, Edirimmane S, et al. Concordance between core needle biopsy and surgical excision for breast cancer tumor grade and biomarkers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 May 28;193(1):151–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-022-06548-w>
168. Gupta R, Phulpagar B. Core needle biopsy and final surgical excision specimen in breast cancers: How often does histological grading change? *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2019;13(7):EC01–5. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/40727>
169. Szpor J, Witczak K, Storman M, Streb-Smoleń A, Krzemień A, Okoń K, et al. Breast carcinoma grading on core needle biopsy – to grade or not to grade? *Polish Journal of Pathology* [Internet]. 2023;74(3):203–10. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/pjp.2023.132225>

- 170.de Andrade VP, Gobbi H. Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Archiv* [Internet]. 2004 Dec 8;445(6):597–602. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-004-1110-5>
- 171.Usami S, Moriya T, Amari M, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Reliability of Prognostic Factors in Breast Carcinoma Determined by Core Needle Biopsy. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Apr 1;37(4):250–5. Available from: <http://academic.oup.com/jjco/article/37/4/250/969701/Reliability-of-Prognostic-Factors-in-Breast>
- 172.Ferenczi Á, Cserni G. Changes in breast cancer grade from biopsy to excision following surgery or primary chemotherapy. *Pathologica* [Internet]. 2024 Feb;116(1):22–31. Available from: <https://old.pathologica.it/article/view/958>
- 173.Monticciolo DL. Histologic Grading at Breast Core Needle Biopsy: Comparison with Results from the Excised Breast Specimen. *Breast J* [Internet]. 2005 Jan;11(1):9–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1075-122X.2005.21485.x>
- 174.Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* [Internet]. 2009 Dec;20(12):1948–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419398655>
- 175.Kamei K, Fujita T, Ito T, Yagata H, Ono M, Watanabe R, et al. The accuracy of preoperative U.S.-guided vacuum-assisted breast biopsy (VABB) in determining ER, PgR, HER2, and Ki67 status in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Sep 10;31(26\_suppl):37–37. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.26\\_suppl.37](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.26_suppl.37)
- 176.Li S, Yang X, Zhang Y, Fan L, Zhang F, Chen L, et al. Assessment accuracy of core needle biopsy for hormone receptors in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Sep 22;135(2):325–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-2063-z>

177. Robertson S, Rönnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Apr 18;174(3):795–805. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-018-05119-2>
178. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Aug 28;134(3):957–67. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-1990-z>
179. Lu Y, Zhu S, Tong Y, Fei X, Jiang W, Shen K, et al. HER2-Low Status Is Not Accurate in Breast Cancer Core Needle Biopsy Samples: An Analysis of 5610 Consecutive Patients. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Dec 15;14(24):6200. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/24/6200>
180. Kalvala J, Parks RM, Green AR, Cheung K. Concordance between core needle biopsy and surgical excision specimens for Ki-67 in breast cancer – a systematic review of the literature. *Histopathology* [Internet]. 2022 Feb 13;80(3):468–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.14555>
181. Vučković L, Klisic A, Raonić J, Vučinić J. Comparative study of immunohistochemical determination of breast cancer molecular subtypes on core biopsy and surgical specimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 Jun;25(11):3990–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34156676>
182. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, De Benedetto D, Desideri I, Becherini C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [Internet]. 2017 Apr;43(4):642–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316309659>

183. Jeong YS, Kang J, Lee J, Yoo TK, Kim SH, Lee A. Analysis of the molecular subtypes of preoperative core needle biopsy and surgical specimens in invasive breast cancer. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2020 Jan 15;54(1):87–94. Available from: <http://jpatholtm.org/journal/view.php?doi=10.4132/jptm.2019.10.14>
184. Xie L, Li X, Wang Q, Zhou J, Shen J, Luo L, et al. Effects of core needle biopsy and subsequent neoadjuvant chemotherapy on molecular alterations and outcome in breast cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 Feb 1;Volume 11:677–85. Available from: <https://www.dovepress.com/effects-of-core-needle-biopsy-and-subsequent-neoadjuvant-chemotherapy--peer-reviewed-article-OTT>
185. Focke CM, Decker T, van Diest PJ. The reliability of histological grade in breast cancer core needle biopsies depends on biopsy size: a comparative study with subsequent surgical excisions. *Histopathology* [Internet]. 2016 Dec 23;69(6):1047–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13036>
186. Maeda S. Changes of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 expression in breast cancer with/without neoadjuvant chemotherapy or endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20;37(15\_suppl):e14699–e14699. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e14699](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14699)
187. Yang YF, Liao YY, Li LQ, Xie SR, Xie YF, Peng NF. Changes in ER, PR and HER2 receptors status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2013 Dec;209(12):797–802. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033813002598>
188. Yu-tuan W, Xin L, Lin-jie L, Lu G, Wei D, Yan-ling S, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients. *The Journal of Biomedical Research* [Internet]. 2018 Nov 1;32(3):191. Available from: <http://www.jbr-pub.org.cn/article/doi/10.7555/JBR.32.20170059?viewType=HTML>

189. Ambrosini-Spaltro A, Zunarelli E, Bettelli S, Lupi M, Bernardelli G, Milani M, et al. Surrogate Molecular Classification of Invasive Breast Carcinoma: A Comparison Between Core Needle Biopsy and Surgical Excision, With and Without Neoadjuvant Therapy. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* [Internet]. 2020 Aug;28(7):551–7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PAI.0000000000000797>
190. Ough M, Velasco J, Hieken TJ. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *The American Journal of Surgery* [Internet]. 2011 May;201(5):692–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961010002710>
191. Nakamura R, Yamamoto N, Shiina N, Miyaki T, Ikebe D, Itami M, et al. Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors. *The Breast* [Internet]. 2016 Apr;26:141–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977615002465>