



T.C.

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

**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA MOLEKÜLER
SINIFLANDIRMA İLE PROGNOSTİK KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERİN KORELASYONU**

Dr. Satınur ATEŞER KALKAN

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2021**



T.C.

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

**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA MOLEKÜLER
SINIFLANDIRMA İLE PROGNOSTİK KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELERİN KORELASYONU**

Dr. Satınur ATEŞER KALKAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr.Üyesi. Akgül ARICI**

**TOKAT
2021**

TEŞEKKÜR

Hekimlik meseleğinin en önemli aşamalarından biri olan asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan, hoşgörü ve sabır ile asistanlık sürecini en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, saygı değer Prof.Dr.Reşit Doğan KÖSEOĞLU hocama, iyi bir patolog olmam konusunda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık tezimi hazırlamamda emeği geçen saygı değer Dr.Öğr.Üyesi Akgül ARICI hocama, iyi bir asistanlık eğitimi almam konusunda elinden gelen yardımı gösteren saygı değer Dr.Öğr.Üyesi Elif AKÇAY ve Dr.Öğr.Üyesi Faik ALEV DERESÖY hocalarıma, uzmanlık tezimin istatistik analizlerini hesaplarken yardımlarını esirgemeyen Öğr.Gör.Yunus Emre KUYUCU hocama, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, asistanlık sürecini mutlu huzurlu geçirmemi sağlayan her zaman yanımda olan labaratuvar görevlilerimiz ve sekreteryamıza, asistanlık sürecimin her aşamasında desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve eşime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA İLE PROGNOSTİK KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN KORELASYONU

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Klinik seyrini ve biyolojik yapısını anlamak ve kişiye özel tedavinin belirlenmesi için prognostik/prediktif parametrelerin belirlenmesi patologlar ve klinisyenler için önemlidir. Tümörde heterojenitenin farkedilmesi genetik temelli moleküler sınıflandırmanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu sınıflandırmanın prognostik değeri merak konusu olmuştur.

Çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2005-2018 yılları arasında ‘invaziv duktal karsinom, NOS’ tanısı almış 232 olgu immünohistokimyasal olarak moleküler alt tiplerine ayrıldı. Prognostik/ prediktif parametrelerin kendi içinde ve bu alt tiplerle korelasyonunun ve sağ kalım analizlerinin tayini amaçlandı. Çalışmamızda yaş ortalaması 56,13 ($\pm 13,37$) olup, ortalama tümör çapı 29 mm (± 17) idi. Olguların 182’si (%78,4) ER pozitif, 153’ü (%65,9) PR pozitif ve 97’si (%41,8) HER-2 pozitif. Analizlerde tümör çapı ile grade ve PNI, grade ile ER ve PR durumu, LVI ile PNI, LN metastazı ve metastatik LN sayısı, ER ile PR ve HER-2 durumu, PR ile HER-2 durumu arasında literatürle uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sağ kalım analizlerinde ortalama sağ kalım süresini anlamlı olarak değiştiren parametreler arasında hasta yaşı, tümör çapı, LVI, PNI, aksiller diseksiyon durumu, LN metastaz durumu bulundu. Olgularımızın 124’ü (%53,4) luminal A, 72’si (%31,0) luminal B, 25’i (%10,8) HER-2’den zengin, 11’i (%4,7) triple negatif alt tipte idi. Moleküler alt tip ile tümör çapı, LVI, PNI, LN durumu, metastatik LN sayısı literatürle uyumlu bulundu. Moleküler alt tipler ile grade arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

Moleküler çalışmalar ile sınıflandırılmanın geliştirilmesinin, moleküler alt tiplerin daha geniş serilerde çalışılarak prognostik/prediktif önemleri olup olmadığının tespitinin ve rutin kullanılan prognostik parametreler ile beraber kullanımının hasta izleminde yararlar sağlayacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler; invaziv meme kanseri, moleküler sınıflandırma, moleküler alt tipler, prognostik faktörler, prediktif faktörler



ABSTRACT

CORRELATION OF PROGNOSTIC CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS VIA MOLECULAR CLASSIFICATION IN INVASIVE BREAST CARCINOMAS

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Determining the prognostic/predictive parameters of breast cancer is important for pathologists and clinicians to understand the clinical course and biological structure of cancer and to decide a personalized treatment approach. The identification of heterogeneity in the tumours led to the urgency of genetic-based molecular classification. Prognostic value of this classification has been a curiosity in last decades.

In current study, 232 cases that diagnosed as "Invasive ductal carcinoma, NOS" in Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Hospital dates between 2005-2018 were divided into molecular subtypes by using immunohistochemistry methods. We aimed to determine the prognostic/predictive parameters in itself and the correlation of these subtypes and survival analysis determination. Average age of the cases was 56.13 (± 13.37) and the mean tumour diameter was 29 mm (± 17) in the current study. Amount of 182 of the cases (78.4 %) were ER positive, 153 (65.9 %) were PR positive, and 97 (41.8 %) were HER-2 positive. A statistically significant correlation was found between tumour diameter and grade and PNI, grade and ER and PR status, LVI with PNI, LN metastasis and metastatic LN count, ER with PR and HER-2 status, PR and HER-2 status. All the data from analyses were consistent with the literature. Among the parameters that significantly changed the mean survival rate in survival analysis were found as the patient age, tumour size, LVI, PNI, axillary dissection status, LN metastasis status. Amount of 124 patients from our cases (53.4 %) were luminal A, 72 (31.0 %) were luminal B, 25 (10.8 %) were rich in HER-2, 11 (4.7 %) were detected as triple negative subtype. Molecular subtype, tumour diameter, LVI, PNI, LN status, and metastatic LN number were found to be consistent with the literature. A statistically significant relationship was found between the molecular subtypes and grade parameters.

In conclusion improving the classification with molecular studies, determining whether molecular subtypes have prognostic/predictive significance by performing in larger series of cases, and their use with routine prognostic parameters will provide benefits in long term patient follow-up.

Keywords: invasive breast cancer, molecular classification, molecular subtypes, prognostic factors, predictive factors



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme embriyolojisi	3
2.2. Meme anatomisi	5
2.3. Meme histolojisi.....	6
2.4. Meme dokusunun immünprofili.....	7
2.5. Meme kanserleri.....	8
2.5.1. Epidemiyoloji	8
2.5.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	9
2.5.3. Meme karsinomlarında klinik.....	11
2.5.4. Meme karsinomlarında görüntüleme.....	11
2.5.5. Meme karsinomlarında prognostik ve prediktif faktörler	12
2.5.5.1. Meme karsinomlarında hasta yaşı.....	13
2.5.5.2. Meme karsinomlarında tümör çapı	13
2.5.5.3. Meme karsinomlarında grade (derece)	13
2.5.5.4. Meme karsinomlarında stage (evre)	15
2.5.5.5. Meme karsinomlarında lenfovasküler ve perinöral invazyon.....	18
2.5.5.6. Meme karsinomlarında kullanılan biyobelirteçler	20
2.5.5.7. Meme karsinomlarında histolojik sınıflandırma.....	25
2.5.5.7.1.İnvaziv duktal karsinoma, NOS (İnvaziv karsinoma, spesifiye edilemeyen tip)	27
2.5.5.7.2. Invaziv duktal karsinom özel paternleri.....	28
2.5.5.7.3.İnvaziv lobüler karsinoma, NOS	32

2.5.5.7.4. Tübüler karsinom.....	33
2.5.5.7.5. İnvaziv kribriform karsinom.....	34
2.5.5.7.6. Müsinöz (kolloid) karsinom.....	34
2.5.5.7.7. Müsinöz kistadenokarsinoma, NOS	35
2.5.5.7.8. İnvaziv mikropapiller karsinom.....	35
2.5.5.7.9. Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom	36
2.5.5.7.10. Metaplastik karsinom.....	37
2.5.5.7.11. Asinik hücreli karsinom.....	39
2.5.5.7.12. Adenoid Kistik Karsinom	39
2.5.5.7.13. Sekretuar karsinom	39
2.5.5.7.14. Mukoepidermoid karsinom.....	40
2.5. 5.7.15. Polimorföz adenokarsinom	41
2.5.5.7.16. Ters polariteli uzun hücreli karsinoma	41
2.5. 5.7.17. Nöroendokrin neoplazmlar-. Nöroendokrin karsinom.....	42
2.5.6. Meme kanserinin karsinogenezisi, moleküler temelleri ve moleküler sınıflaması.....	43
2.5.6.1. Meme kanserinin karsinogenezisi ve moleküler temelleri	43
2.5.6.2. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması	47
3.MATERYAL-METOT	55
4.BULGULAR.....	57
1.Olguların klinik ve histopatolojik özellikleri	57
2.Klinikopatolojik konvasiyonel parametrelerin ve moleküler belirteçlerin analizi...	68
3.Klinikopatolojik parametrelerin moleküler sınıflandırmaya göre analizi	86
4.Klinikopatolojik parametrelerin ve moleküler sınıflandırmanın sağ kalım analizi .	95
5.TARTIŞMA	127
6.SONUÇLAR.....	146
7.KAYNAKÇA.....	150

KISALTMALAR

ADH:	Atipik duktal hiperplazi,
AJCC:	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALH:	Atipik lobüler hiperplazi,
APH:	Atipik apokrin hiperplazi
ASCO:	Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu
CAP:	Collage of American Pathologists
CCH:	Kolumnar hücre hiperplazisi
CCL:	Kolumnar hücre lezyonu
DKIS:	Duktal karsinoma in situ
EMA:	Epitel membran antijeni
ER:	Östrojen reseptörü
FEA:	Flat epiteliyal atipi
FISH:	Floresan İn Situ Hibridizasyon
GCDFP:	Gross cystic disease fluid protein
HCG:	İnsan koryonik gonadotropini
HER-1:	Epidermal growth factor receptor 1
HER-2:	Human epidermal growth factor receptor 2
HMWCK:	Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
HPL:	İnsan plasental laktojeni
HR:	Hormon reseptörleri
HT:	Horomonoterapi
HUT:	Hiperplazi-usual tip
IARC:	Uluslararası kanser ajansı
IDK,NOS:	İnvaziv duktal karsinom, spesifiye edilemeyen tip
IDK:	İnvaziv duktal karsinom
ILK:	İnvaziv lobüler karsinom
ITC:	İzole tümör hücreleri
İHK:	İmmünohistokimyasal

İMK:	İnvaziv meme karsinomu
KT:	Kemoterapi
LCIS:	Lobular karsinoma in situ
LMWCK:	Düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerle
LN:	Lenf nodu
LND:	Lenf nodu disseksiyonu
LVİ:	Lenfovasküler invazyon
MBR:	Modifiye Bloom Richerdson Sistemi
MGA:	Mikroglandüler adenozis
MPMM:	Memenin primer malign melanomu
MRI:	Magnetik rezonans görüntüleme
OKS:	Oral kontraseptif haplar
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLCIS:	Pleomorfik lobüler karsinom in situ.
PNİ:	Perinöral invazyon
PR:	Progesteron reseptörü
RT:	Radyoterapi
SCC:	Skvamöz hücreli karsinom
SMA:	Düz kas aktini
SMM:	Düz kas myozini
TDLU:	Terminal dukt- lobüler unit
TIL:	Tümörü infiltre eden lenfositler
TNM:	Tumor-Nodes-Metastases
UICC:	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
USG:	Ultrasonografi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo- 1:Memenin embriyonik gelişim evreleri (20)	4
Tablo- 2: Meme kanseri gelişiminde risk faktörleri (36).....	9
Tablo- 3:Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme- Modifiye Bloom Richerdson (52).....	14
Tablo- 4: Meme tümörü TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T) (56).....	16
Tablo- 5:Meme tümörü TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu(N) ve uzak metastaz durumu (M) (56).	17
Tablo- 6: Meme tümörü TNM evre grupları (56).....	18
Tablo- 7:İmmünohistokimyasal olarak HER-2 durumunun değerlendirilmesi (93).	23
Tablo- 8:HER-2 sinyal sayısı ve HER-2/CEP17 oranına göre in situ hibridizasyon grupları (97).	25
Tablo- 9:HER-2 in situ hibridizasyon tanı kriterleri (97).	25
Tablo- 10:WHO 2019 meme karsinomları histolojik sınıflandırması (13)	27
Tablo- 11: 2013 St. Gallen Konsensusuna göre Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması..	52
Tablo- 12:Tüm popülasyon ortalama sağ kalım süresi analizi	95
Tablo- 13:Yaş durumuna göre sağ kalım süresi analizi.....	96
Tablo- 14:Yaş durumuna göre sağ kalım süresi testleri	96
Tablo- 15: Tümör çapına göre sağ kalım süresi analizi.....	97
Tablo- 16:Tümör çapına göre sağ kalım süresi testleri.....	97
Tablo- 17: Grade durumuna göre sağ kalım süresi analizi	98
Tablo- 18:Grade durumuna göre sağ kalım süresi testleri	98
Tablo- 19:Lenfovasküler invazyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi	99
Tablo- 20:Lenfovasküler invazyona göre sağ kalım süresi testleri	99
Tablo- 21:Perinöral invazyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi.....	100
Tablo- 22:Perinöral invazyona göre sağ kalım süresi testleri.....	100
Tablo- 23:Duktal karsinoma in situ durumuna göre sağ kalım süresi analizi	101
Tablo- 24:Duktal karsinoma in situ durumuna göre sağ kalım süresi testleri	101
Tablo- 25:Aksiller diseksiyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi	102
Tablo- 26:Aksiller diseksiyon durumuna göre sağ kalım süresi testleri.....	102
Tablo- 27:Aksilla durumuna göre sağ kalım süresi analizi	103
Tablo- 28:Aksilla durumuna göre sağ kalım süresi testleri	103
Tablo- 29:Metastatik lenf nodu sayısı durumuna göre sağ kalım süresi analizi.....	104
Tablo- 30: Metastatik lenf nodu sayısına göre sağ kalım süresi testleri.....	104
Tablo- 31:ER durumuna göre sağ kalım süresi analizi.....	105
Tablo- 32:ER durumuna göre sağ kalım süresi testleri.....	105
Tablo- 33:PR durumuna göre sağ kalım süresi analizi	106
Tablo- 34:PR durumuna göre sağ kalım süresi testleri.....	106

Tablo- 35:HER-2 durumuna göre sağ kalım süresi analizi.....	107
Tablo- 36:HER-2 durumuna göre sağ kalım süresi testleri	107
Tablo- 37:Moleküler alt tipe göre sağ kalım süresi analizi	108
Tablo- 38:Moleküler alt tipe göre sağ kalım süresi testleri	108
Tablo- 39: Yaş durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi	109
Tablo- 40: Tümör çapı ile klinikopatolojik verilerin analizi	110
Tablo- 41: Grade ile klinikopatolojik verilerin analizi	111
Tablo- 42: Lenfovasküler invazyon ile klinikopatolojik verilerin analizi	112
Tablo- 43:Perinöral invazyon ile klinikopatolojik verilerin analizi.....	113
Tablo- 44:Duktal karsinoma in situ ile klinikopatolojik verilerin analizi	114
Tablo- 45: Aksilla durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi	115
Tablo- 46: Pozitif lenf nodu sayısı ile klinikopatolojik verilerin analizi.....	116
Tablo- 47: ER durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi	117
Tablo- 48: PR durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi.....	118
Tablo- 49: HER-2 durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi	119
Tablo- 50: Exitus durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi	120
Tablo- 51: Moleküler alt tipler ile klinikopatolojik verilerin analizi.....	121

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
Grafik- 1:Olguların cinsiyet dağılımı	57
Grafik- 2:Olguların yaş dağılımı.....	57
Grafik- 3: Olguların lateralizasyonu	58
Grafik- 4: Olguların tümör çapı dağılımı.....	58
Grafik- 5: Olguların histolojik grade dağılımı	59
Grafik- 6:Olguların lenfovasküler invazyon durumu	59
Grafik- 7:Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı	60
Grafik- 8: Olguların duktal karsinoma in situ durumuna göre dağılımı	60
Grafik- 9: Olguların aksiller diseksiyon durumuna göre dağılımı.....	61
Grafik- 10: Olguların lenf nodu metastaz durumu.....	61
Grafik- 11: Olguların metastatik aksiller lenf nodu sayısına göre dağılımı	62
Grafik- 12:Olguların ER durumuna göre dağılımı	62
Grafik- 13: Olguların PR durumuna göre dağılımı.....	63
Grafik- 14: Olguların HER-2 durumuna göre dağılımı	63
Grafik- 15: Olguların moleküler sınıflandırmaya göre dağılımı	64
Grafik- 16: Olguların nüks durumunun dağılımı	64
Grafik- 17: Olguların uzak metastaz durumunun dağılımı	65
Grafik- 18: Olgularda ikinci primer tümör bulunma durumunun dağılımı	65
Grafik- 19: Olguların exitus durumunun dağılımı	66
Grafik- 20: Olguların neoadjuvan tedavi durumunun dağılımı	66
Grafik- 21: Olguların cerrahi sonrası aldığı tedavilerin dağılımı	67
Grafik- 22: Yaş ile exitus durumunun analizi.....	68
Grafik- 23:Tümör çapı ile grade analizi	69
Grafik- 24: Tümör çapı ile perinöral invazyon durumu analizi.....	70
Grafik- 25:Tümör çapı ile exitus durumu analizi	71
Grafik- 26:Grade ile ER durumu analizi.....	72
Grafik- 27:Grade ile PR durumu analizi.....	73
Grafik- 28: Grade ile moleküler alt tiplerin analizi	74
Grafik- 29: Grade ile exitus durumu analizi	75
Grafik- 30: Lenfovasküler invazyon durumu ile perinöral invazyon durumu analizi	76
Grafik- 31:Lenfovasküler invazyon ile aksilla durumu analizi	77
Grafik- 32: Lenfovasküler invazyon durumu ile pozitif lenf nodu sayısı durumu analizi	78
Grafik- 33:Lenfovasküler invazyon ile exitus durumu analizi	79
Grafik- 34:Perinöral invazyon ile exitus durumu analizi.....	80
Grafik- 35:Aksilla durumu ile exitus durumu analizi	81
Grafik- 36:Exitus durumu ile aksiller diseksiyon durumu analizi.....	82
Grafik- 37: ER durumu ile PR durumu analizi	83

Grafik- 38: ER durumu ile HER-2 durumu analizi.....	84
Grafik- 39:PR durumu ile HER-2 durumu analizi.....	85
Grafik- 40:Moleküler alt tip ile grade analizi	86
Grafik- 41:Moleküler alt tip ile yaş analizi.....	87
Grafik- 42:Moleküler alt tip ile tümör çapı analizi.....	88
Grafik- 43:Moleküler alt tip ile lenfovasküler invazyon analizi.....	89
Grafik- 44:Moleküler alt tip ile perinöral invazyon analizi	90
Grafik- 45:Moleküler alt tip ile duktal karsinoma in situ analizi	91
Grafik- 46: Moleküler alt tip ile aksilla durumu analizi	92
Grafik- 47: Moleküler alt tip ile metastatik lenf nodu sayısı analizi	93
Grafik- 48:Moleküler alt tip ile exitus durumu analizi	94
Grafik- 49:Tüm popülasyon Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği	95
Grafik- 50:Yaş durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği	96
Grafik- 51: Tümör çapına göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	97
Grafik- 52:Grade durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	98
Grafik- 53: Lenfovasküler ivazyona göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	99
Grafik- 54:Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	100
Grafik- 55: Duktal karsinoma in situ durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	101
Grafik- 56:Aksiller diseksiyon durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	102
Grafik- 57:Aksiller metastaz durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	103
Grafik- 58: Metastatik lenf nodu sayısına göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	104
Grafik- 59:ER durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	105
Grafik- 60:PR durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği.....	106
Grafik- 61:HER-2 durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği	107
Grafik- 62:Moleküler alt tipe göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği	108

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2018 verilerine göre, Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseridir (1). Dünyada her yıl 1,38 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmekte olup, her yıl meme kanserinden 458.000 ölüm gerçekleşmektedir (2).

Meme kanseri tarihsel süreçte histopatolojik özellikleri ve sistemik tedaviye yanıtları farklı olan tek bir hastalık olarak düşünülmüştür (2). Tümörün biyolojik davranışını anlayabilmek için, meme karsinomlarının değerlendirilmesinde morfolojik sınıflandırma (histolojik özellik ve evreleme) yapıldı (3,4). Histolojik sınıflandırmada meme karsinomlarının % 60-75’ ini invaziv duktal karsinom, spesifiye edilemeyen tip (IDK,NOS) oluşturduğu görülmektedir (5). Ancak her ne kadar IDK,NOS tek bir antite gibi isimlendirilse de meme epitelinden kaynaklanan biyolojik ve klinik olarak değişken davranış gösteren ve farklı tümörlerin koleksiyonundan oluşan heterojen hastalıklar grubu olduğu görülmüştür (6,7). Son zamanlarda gelişen genomik teknolojiler, meme kanserlerinin sınıflandırmasında yeni bir sınıflandırma olan moleküler sınıflandırılmayı mümkün kılmıştır (7).

Meme kanserlerinde moleküler sınıflandırma, ilk olarak 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından, meme kanserinde gen ekspresyon farklılıkları üzerine yapılan bir çalışma sonucunda önerilmiştir (8). Gen ekspresyonları üzerine yapılan çalışmaların yaygınlaşması ile birlikte meme karsinomlarında yüzlerce intrinsik gen keşfedelmiştir. Moleküler sınıflandırma yapılırken, yüzlerce intrinsik gen kullanımı yerine, temel olarak yalnızca östrojen reseptörü (ER) ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) fenotipleri ile ilişkili genlerin kullanımı anlamlı bulunmuştur. Moleküler sınıflandırma için en temel haliyle; luminal (ER+, HER-2-/HER-2+), HER-2’den zengin (ER-, HER-2+) ve triple negatif/bazal benzeri (ER-, HER-2-) olmak üzere üç alt tip tanımlanmıştır (9). Sorlie ve arkadaşları tarafından

yapılan moleküler çalışmalar sonucunda, luminal grubun, luminal A ve luminal B olarak iki ayrı alt tipe ayrılması önerilmiştir. Bu iki grup hormon reseptörlerini (ER, PR) eksprese etmesine rağmen, luminal B tipin luminal A' ya göre daha yüksek proliferasyon hızı gösterdiği ve ER ilişkili genleri daha az eksprese ettiği görülmüştür. Bazı luminal B alt tip tümörlerin HER-2 ekspresyonu göstermesi ve HER-2 eksprese eden tümörlerin büyük çoğunluğunun ER+ olması nedeni ile ER+, HER-2+ tümörler luminal B alt tip olarak adlandırılmıştır (10,11).

Meme karsinomlarında prognostik ve prediktif özelliklerin belirlenmesi hasta takibinde ve tedavi stratejilerinin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir (12). Collage of American Pathologists (CAP) tarafından ideal bir patoloji raporunda bulunması gereken prediktif ve prognostik önemi bulunan bazı standart histolojik parametreler belirlenmiştir. Bu parametreler: hastanın yaşı, tümör çapı, grade, tümör evresi, lenfovasküler invazyon (LVİ), aksiler lenf nodu (LN) metastazı, tümörün histolojik tipi, hormon reseptörleri (ER ve PR), tümör proliferasyon hızı, moleküler prognostik faktörler (enzimler, HER-2, onkosüpresör genler) olarak sıralanmaktadır (13).

Meme karsinomlarında moleküler sınıflandırma üzerine yapılan çok sayıda çalışmada, moleküler sınıflama ile klinikopatolojik davranış ve sistemik tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (7). Moleküler teknolojiler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak sınıflandırılması yanında, neoplastik hücrelerin proliferasyonu ve hayatta kalmasında önemli olan sinyal moleküllerinin tanımlanması mümkün kılınmıştır. Bu sayede tedavi için yeni seçenekler oluşturulmaktadır. Böylelikle kanser tedavisinde geleneksel "herkese uyan tek beden" yaklaşımından ziyade tümörün moleküler alt tipine göre hastaya uygun, spesifik ve hedefe yönelik tedavi programları düzenlenebileceği öngörülmüştür (14,15).

Çalışmamızda, invaziv duktal karsinoma, NOS tanılı hastalarda moleküler alt tiplerin (luminal A, luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif), prognostik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve böylelikle literatüre kişiye yönelik tedavi için katkı sağlanması hedeflemektedir.

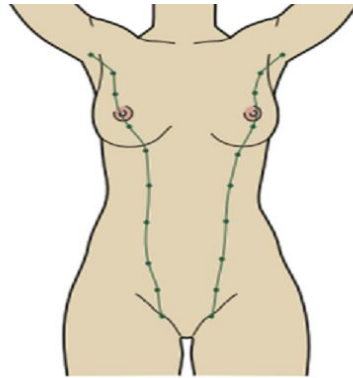
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme embriyolojisi

Meme; memelilerin başlıca ortak özelliği olup, yavruların beslenmesinin sağlanabilmesi için süt üreten organlar olarak gelişmiştir. Memeli kelimesi, latince terim olan ‘mamma’ dan gelişmiştir (16).

Memenin embriyolojik gelişimi büyüme faktörleri, hormonlar ve bazı lokal faktörler tarafından düzenlenen, çok sayıda hücre arasındaki yüksek dereceli etkileşimin sonucunda oluşur. Her iki cinsiyet için memenin embriyolojik gelişiminin başlangıcı benzerdir ve puberteye kadar benzer şekilde gelişim gösterir (16). Kadınlarda son olgun görünüm puberteden sonra 3-4 yıl içerisinde oluşur. Memenin anatomik ve histolojik görünümü, prepubertal, pubertal, repredüktif dönem, gebelik, laktasyon ve menopoza ile değişkenlik gösterir(17).

Embriyolojik gelişim intrauterin 5-6.haftalarda embriyonun ventral yüzeyinde aksilladan, medial uyluğun orta hattına doğru doğrusal şekilde uzanım gösteren meme çıkıntıları veya süt hatları olarak adlandırılan eşleştirilmiş ektodermal kalınlaşmalar ile başlar (16) (Resim 1).



Resim- 1:Süt hatlarının gelişimi (16)

7-9. hafta arasında, bu tomurcuklar insan embriyosunda apoptoza uğrar ve pektoral bölgenin her iki tarafında primer meme tomurcuklarından birer tane kalacak şekilde devam eder (18).

12. haftada, birincil meme tomurcukları, meme lobüllerini oluşturacak olan ikincil tomurcuklara dönüşür (18).

20. haftada, meme tomurcuklarında laktifer duktusları oluşturmak için birleşen ve uzayan küçük lümina gelişir (19). Gebeliğin ikinci trimesterında sonunda montgomery bezlerini oluşturacak olan ter bezleri, yağ bezleri ve apokrin bezlerinin oluşumu ile gelişim devam etmektedir (18).

5.ayda ektodermin içe doğru büyümesiyle oluşan uyarı, bu bölgedeki mesodermin çoğalmasına sebep olur ve devam eden süreçte önce meme areolası, terme yakın bir dönemde de meme çukurlarının oluşmasıyla beraber meme başı meydana gelir (19) (Tablo-1).

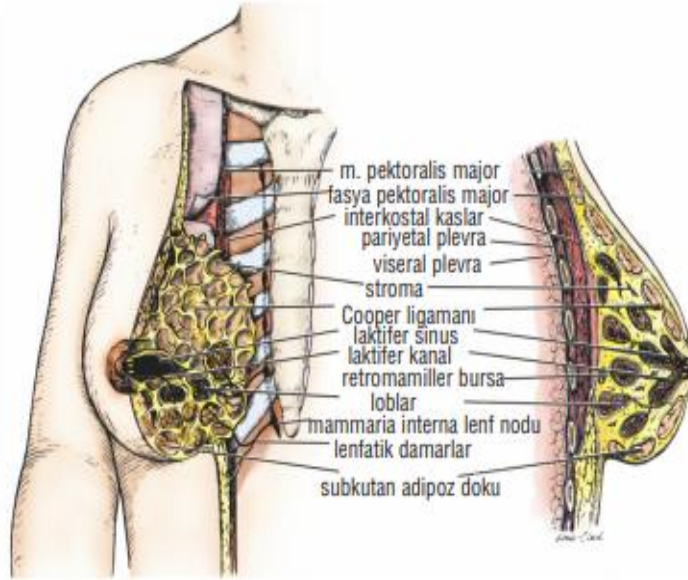
Tablo- 1:Memenin embriyonik gelişim evreleri (20)

Kabartı evresi (<5 mm embriyo)	Ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanır.
Galaktik bant evresi (7.-8. hafta, 5-10 mm embriyo)	- Fetal yaşamın 5.-6. haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanan bir süt çizgisi (=galaktik bant) şeklinde belirir. 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki kısımlar atrofiye uğrar.
Meme diski evresi (10 mm embriyo)	Göğüs duvarı mezenkimine invajinasyon
Lobül evresi (11-25 mm embriyo)	Üç boyutlu büyüme
Koni evresi (10-14 hafta, 25-30 mm embriyo)	Kabartının düzleşmesi
Tomurcuklanma evresi (12.-16. hafta, 3-7 cm embriyo)	- Mezenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşırlar. - Epitelyal tomurcuklar gelişir.
Çukurlaşma evresi (7 cm'den 10 cm'e)	
Dallanma evresi (16. hafta, 10 cm fetus)	- Epitelyal tomurcuklar 15-25 epitelyal şerite dallanır. - Kıl foliküllerinin, sebace bez ve ter bezlerinin farklılaşması - Apokrin bezler memebaşı etrafındaki Montgomery bezlerini oluşturuyor.
Kanal formasyonu evresi (gebeliğin 20-32. haftaları arası)	Plasental seks hormonlarının etkisiyle dallanmış epitelyal dokuların kanalizasyonu
Olgun vezikül evresi (yenidoğan)	Kolostrum içeren lobüloalveoler yapıların gelişmesi

2.2. Meme anatomisi

Memeler, insanlarda göğüs ön duvarında, pektoralis majör kasının üzerinde, 2. interkostal aralık ve 6. interkostal aralık hizasında, medialde sternumun lateral kenarıyla, lateralde midaksiller çizgi arasında uzanım gösteren modifiye edilmiş bir ter bezidir. Meme kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasyası arasında konumlanmıştır (21) (Resim-2).

Meme dokusunun fibrodipö/ glandüler doku oranı, bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Meme dokusu, fibröadipö yağ dokusu ve bunun içerisinde yer alan glandüler ve duktal elemanlardan oluşur (22).



Resim- 2: Memenin anatomisi, tanjansiyal ve sagital kesimi (20).

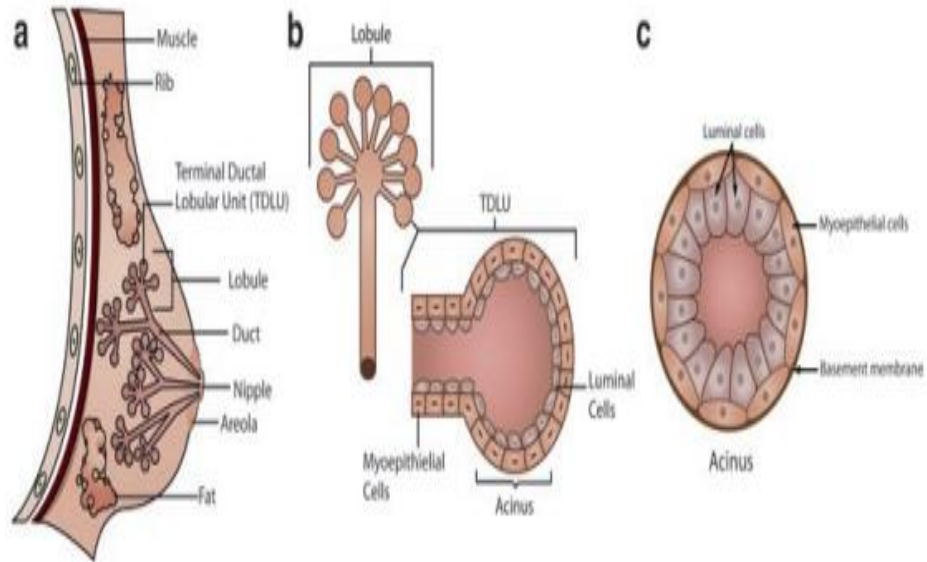
Başlıca arteriyel kaynak iç torasik arterdir. Kanlanmada interkostal ve lateral torasik arterler de görev almaktadır. Venöz direnaja arteriyel sistemi takip etmektedir. Bazı çeşitlilikler olmakla birlikte genel olarak derin ve yüzeysel venöz ve lenfatik kanallar arasındaki iletişim venöz anatomiyi ve lenfatik drenajı oluşturmaktadır (23).

Lenfatik direnajın %90' ından fazlasının akışı, temel olarak aksillanın drenaj havzasına olmaktadır. Bir kısım lenfatik drenaj akışı ise; internal

thorasik ve posterior interkostal lenfatikler aracılığı ile internal mammarial ve posterior interkostal LN'e doğru gerçekleşmektedir (24).

2.3. Meme histolojisi

Bir yetişkin memesi anatomik olarak net şekilde ayırt edilemeyen, yaşa ve kişiye göre değişkenlik gösteren segment ve loblardan oluşmaktadır (25). Memedeki segment sayısı ve bu segmentlerin ilişkisi, halen tartışma konusu olup memede bulunan 15 - 20 adet duktal deliğin duktal sistem, segment veya lob sayısını temsil ettiği düşünülmektedir (26). Memenin en küçük fonksiyonel yapısal birimi, terminal dukt- lobüler unit (TDLU) olup, asinüsler ve bunların açıldığı terminal duktuslardan oluşmaktadır. Her lob içerisinde 20-40 adet TDLU yapısı yer almaktadır (24)(Resim-3).

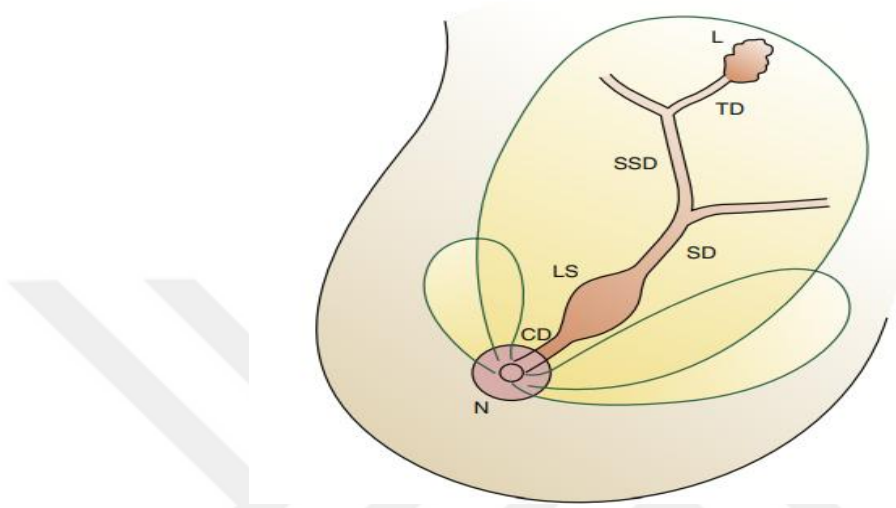


Resim- 3:Meme, terminal dukt-lobüler unite ve asinusun enine kesitinin şematik çizimleri. (25).

(a) Meme ve içeriğinin bir kesitini gösterir. (b) Terminal dukt-lobüler unite ve bunun lobül ile ilişkisini gösterir. Terminal dukt- lobüler birimin dairesel çıkıntıları, aynı zamanda lobülü de içeren asinin temsilleridir. (c) Tek bir asinin ayrıntılı görünümü

Memenin her bir segmenti, dallanan bir yapıda olup, çiçekli bir ağaca benzetilmektedir. Bu yapıdaki çiçekler, terminal duktul ve asinilerden oluşan lobülleri temsil eder. Terminal duktul yapıları, ağacın büyük ve küçük dallarını temsil eden, 'duktul ve duktus 'yapıları ile bağlantılıdır. Son olarak, ağacın

gövdesi olarak temsil edilen, ‘laktifer sinüs’ ve ‘kollektör duktus’ yapıları yer almaktadır. Bu yapılar ise, meme başına açılan, ‘konkav appuller bölge’de sonlanmaktadır (24) (Resim-4).



Resim- 4:Erişkin kadın memesi sagital kesiti.

N: Nipple, CD: Kollektör duktus, LS: Laktifer sinüs, SD:Segmental duktus, SSD: Subsegmental duktus, TD: Terminal duktus, L: Lobüle (27).

Duktusların ve lobüllerin epitelini iki tip hücre oluşturmaktadır. Bu iki hücreden basal membran boyunca uzanım gösteren daha alt tabakada yerleşmiş ve emzirme döneminde kasılarak süt ejeksiyonunda görev alan, yıldızsı-ığsi şekilli hücreler myoepitelial hücrelerdir. Diğer bir hücre tipi, süt salınımında görev alan, luminal hücrelerdir. Bu hücreler myoepitel hücrelerin üzerine dikey olarak uzanım gösteren, küboidal ve kolumnar şekilli hücrelerdir (25).

2.4. Meme dokusunun immünprofili

Memenin basal membranı; Laminin, Tip IV kollogen ve retikulin ile pozitif boyanma göstermektedir (28).

Luminal epitel hücreleri; Düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerle (LMWCK) ile boyanma gösterirler. Bu hücreler, bazal keratinler (Sitokeratin14 (CK14), Sitokeratin5/6 (CK5/6) ve yüksek molekül ağırlıklı

sitokeratin (HMWCK)) ile de heterojen bir boyanma izlenebilir. Ayrıca bu hücrelerde, E-cadherin, laktoalbumin, mammaglobin, milk flat globune membrane antigen ile de ekspresyon izlenebilmektedir (28–30) GCDFP (gross cystic disease fluid protein) ile özellikle apokrin metaplazinin görüldüğü alanlarda ekspresyon görülür (31). Bu hücreler ER, PR ve androjen reseptörü (AR) ile sporadik olarak genelde pozitif boyanırlar (32).

Miyoepteliyal hücreler; bazal keratinlerle ile boyanma gösterirken, çoğunluğu LMWCK ile boyanma göstermez. Düz kas aktini (SMA), düz kas myosini (SMM), calponin, caldesmon, p63, CD10, P-cadherin ve S100 gibi miyoepteliyal belirteçler ile boyanırlar (29), (30). Bu hücrelerde ER, PR ve AR ile ekspresyon genellikle görülmez (32).

2.5. Meme kanserleri

2.5.1. Epidemiyoloji

Meme kanserleri, dünyada tüm kanserlerin %25' ini oluşturmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Her iki cinsiyette en sık görülen 2. kanserdir (tüm kanserlerin %11,6'sı) (13,15). 2018 yılında dünya çapında 2,1 milyon yeni meme kanseri vakası ve 627.000 meme kanserinden ölüm gerçekleşmiştir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde, meme kanserleri ilk sırada yer almaktadır (13).

Meme kanserinin insidansı, çoğu epitelial tümörde olduğu gibi yaşla birlikte artmaktadır. Ükeler arasında insidans 10 kata kadar değişiklik göstermektedir (33).

Meme kanserlerinin prevalansı %22- 26 olarak tespit edilmiştir. Mortalite riski ise yaklaşık %18' dir (3).

Amerikada meme kanseri gelişme riski özellikle genç yaştaki kadınlarda % 12 olarak hesaplanmış olup ilerleyen 10 yıllık süreç içerisinde 30' lu yaşlarındaki her 250 kadından birinde meme kanseri gelişeceği düşünülmektedir (15).

Türkiye’de meme kanseri insidansı yüz binde 46,8 olarak tespit edilmiş olup en sık görülen kanser tipi meme kanseridir. Her yıl yapılan taramalarda yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri tanısı konulmaktadır (34,35).

2.5.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Meme kanseri risk faktörleri; değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Tablo-2)

Tablo- 2: Meme kanseri gelişiminde risk faktörleri (36).

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Cinsiyet	Çocuk sahibi olmama veya geç yaşlarda doğum yapmak
Yaş	Emzirmemek
Genetik (Hereditör meme kanseri)	Hormon replasman tedavisi
Aile öyküsü veya kişisel öykü	Doğum kontrol hapları
İrk/Etnik köken	Coğrafya
Dens meme dokusu	Alkol
Genç yaşlarda menstrual perioda giriş/ geç yaşlarda menopoza girmek	Postmenopozal obezite
Hayatın erken dönemlerinde göğüse radyasyon almak	Hareketsiz yaşam

Cinsiyet: Meme kanseri ile ilişkili durumlar ve risk faktörleri içinde en önemli faktör cinsiyettir. Meme kanseri tanısı alan hastaların sadece %1’ ini erkekler oluştururken, çoğunluğu kadınlar oluşturmaktadır (36).

Yaş: Özellikle ER pozitif kanserler için 40 yaş üstünde insidans artmaktadır. Ortalama meme kanseri yaşı 61 olarak tespit edilmiştir (37).

Genetik, aile öyküsü ve kişisel öykü: İnsanlarda görülen diğer karsinomlardan daha fazla oranda meme kanserinde ailesel geçiş görülmektedir. Ailesel geçiş riskini arttıran iki gen tanımlanmıştır. Bunlar; BRCA1 ve BRCA2 genleridir (33).

40 yaşının altında meme kanseri tanısı veya prekürsör lezyon tanısı alan hastalarda, tekrar meme kanseri gelişme riski artmaktadır (38).

Etnik köken: Avrupa kökenli kadınlar, afrika kökenli kadınlara ve asyalı pasifik adalı kadınlara göre daha yüksek kanser insidansına sahiptir(37).

Östrojen maruziyeti, gebelik, emzirme: Östrojen maruziyet miktarı ve süresi meme kanseri gelişim riskini arttıran başlıca faktördür (36). Östrojen uyarısı, hücrel proliferasyon döngüsünü artırmaktadır ve sonrasında gelişen kontrol edilemeyen mutasyonlar sonucunda meme kanseri gelişmektedir. Termde gebelik, emzirme ve adet görme süresine bağlı olarak değişen östrojen miktarıyla ilişkili olarak, 20 yaşın altında gebelik öyküsü olan kadınların, 30 yaşından sonra gebelik öyküsü olan veya hiç gebeliği olamayan kadınlara göre meme kanseri gelişme riski büyük ölçüde azalmaktadır (25,36). Hormon replasman ilaçları ve oral kontraseptif haplar (OKS) ile östrojen maruziyetinin, meme kanseri riskini arttırdığı görülmüştür. OKS kullanımının bırakılmasıyla bu risk neredeyse sıfırlanmaktadır (25,36). Postmenopozal obez kadınlarda, muhtemel yağ dokusunda üretilen östrojen maruziyetiyle birlikte, risk artışı izlenmiştir (25,36). Geç menarş, erken doğal menopoz veya ooferektomi meme kanseri riskini azaltmaktadır (37).

Dens meme dokusu: Meme dokusunun yoğunluğu yaş, parite, vücut kitle indeksi ve menopozdan etkilenmekte olup, meme dansitesinin oranı % 75’ den fazla olduğu kadınlarda risk 4-5 kat artmaktadır (37). Meme dokusunun dansitesi arttıkça, görüntüleme yöntemleriyle lezyonların tespiti zorlaşmakta ve bu da meme kanseri riskini arttırmaktadır (38).

Radyasyon maruziyeti: Özellikle ergenlik döneminde göğüs bölgesine radyasyon alınması, radyasyonun dozu (> 40 Gy) ile orantılı olarak meme kanser riski artmaktadır (37).

Egzersiz, beslenme, alkol ve sigara: Düzenli fiziksel aktivite yapmamak, sebze ve meyveden zengin beslenmek ve alkol kullanmamak meme kanseri riskini azaltmaktadır (33,38). Obezitenin, premenopozal dönem meme kanseri gelişiminde koruyucu bir etkisi olmasına rağmen, perimenopozal ve postmenopozal dönemde, meme kanseri gelişme riski ile bağlantılı olduğu görülmüştür (38). Sigaranın meme kanseri gelişimi ile ilişkisi tartışmalı olup, bazı çalışmalarda, pasif içicilik ile premenopozal dönemde meme kanseri gelişim riskinde artış saptanmıştır (13).

2.5.3. Meme karsinomlarında klinik

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %25'ini premenopozal kadınlar oluşturmaktadır (39). Meme kanserli kadınlar en sık 55-64 yaş aralığında tanı almaktadır. Tanı anında ortalama yaşları ise; 61 olarak tespit edilmiştir (40). Meme kanserli kadınların %80' i klinik bulgu verirken, %20'si tarama ile farkedilmektedir (41). Hastalardan bazıları, mamografideki mikrokalsifikasyon bulgusu nedeniyle, duktal karsinom in situ gibi başka bir lezyon için yapılan biyopside insidental olarak tanı almaktadır (42). Klinik semptomlar genellikle ele gelen ağrısız kitle şeklindedir ve diğer izlenen bulgular: cilt bulguları (kızarıklık, sıcaklık, düzensizlik, egzama, retraksiyon, asimetrik kalınlaşma, peau d'orange bulgusu vb.), meme başı inversiyonu, meme başı akıntısı, iltihaplanma, göğüs distorsiyonu, aksiller kitle, supraklavikuler kitle şeklinde sıralanabilir (33,41). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, sol tarafta daha yaygın malign tümöral lezyon görülmektedir (42). Meme kanseri üst dış kadranda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bu durum Lee ve ark'nın çalışması ile ortaya konulmuş ve bu bölgede daha fazla meme dokusu bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir (43).

Kesin tanı koymak için memedeki kitlenin önce görüntüleme yöntemleri ile tespit edilip, sonrasında kor biyopsi veya ince iğne aspirasyon sitolojisi ile histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (33).

2.5.4. Meme karsinomlarında görüntüleme

Meme tümörlerine tanı koymada görüntülemenin çok önemli bir yeri olup, sıklıkla kullanılan yöntemler mamografi ve ultrasonografi (USG) olmakla birlikte bazı durumlarda magnetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılmaktadır (44). Mamografi, yüksek duyarlılık ve özgüllük, ucuz ve iyi tolere edilen bir yöntem olması bakımından meme kanseri görüntülemesi için altın standart olarak kabul edilir (45).

Görüntüleme yöntemlerinin çeşitli kullanım amaçları olup başlıca kullanım amaçları; kanser taraması yapmak, semptomatik meme lezyonlarını teşhis etmek, biyopsileri ve işaret lokalizasyonlarını yönlendirmektir (44). Bazı

alışmalar özellikle 50 yaş üzerindeki kadınların taranmasının sağkalımı arttırdığını göstermiştir (46). Çoğu tarama kılavuzu, semptomu olmayan kadınlarda 40 yaşında taramanın başlatılması gerektiğini belirtmektedir (46). 40 yaş üstündeki kadınlarda temel görüntüleme yöntemi mamografi iken, 40 yaş altı, hamile, emziren ve yüksek dansiteli memesi olan kadınlarda USG nerilmektedir (33,45). Bunun sebebi, dansitesi yoğun olan memelerde azalan hassasiyet ve maskaleme ile birlikte mamografinin duyarlılığının azalması olarak belirtilmiştir (47).

Tedavi ncesi, mamografi ve USG işlemleri sayesinde meme kanserinin boyutu, yayılımı ve multifokalitesi hakkında bilgi edinilmektedir. Meme kanserlerinde genelde cerrahi eksizyon gerekmeksizin görüntüleme yöntemi ile yapılan kor biyopsi sayesinde memedeki lezyonun tanısı konulmakta ve aksiller LN değerlendirilmektedir (33).

Meme kanseri, mamografik görüntülemede en sık sipekle olmuş kötü sınırlı kitle şeklinde görülmekte olup, fokal dansite artışı, kalsifikasyonlar veya yapısal düzensizlikler de meme karsinomunun bir bulgusu olabilmektedir (33).

MRI, meme kanserinin tespitinde en hassas yöntemdir ve tedaviye yanıt takibi, yüksek riskli hastaların izlenmesi, meme kanseri metastazının değerlendirilmesi ve tümör nüksü takibi gibi amaçlar için klavuzluk etmektedir (33,45). Ayrıca lobüler kanserlerde hastalığın yaygınlığından emin olmak için tedavi öncesi kullanılabilir (33).

2.5.5. Meme karsinomlarında prognostik ve prediktif faktörler

Meme kanserleri heterojendir ve birbirlerinden oldukça farklı biyolojik davranış gösterir. Meme kanserinin biyolojik davranışı ile ilgili tedaviden bağımsız, tanı anından itibaren klinik gidiş ile ilgili bilgi veren faktörler prognostik faktrlerken, belirli bir tedaviye verilecek yanıtın öngörülmesini sağlayan faktörler prediktif faktörler olarak sınıflandırılmaktadır (15,48).

Meme kanserinde standart klinikopatolojik prognostik faktörler: hastanın yaşı, tümör çapı, grade, tümör evresi, LVİ varlığı, aksiler LN metastazı, tümörün histolojik tipi, ER, PR, tümör proliferasyon hızı, moleküler

prognostik faktörler (enzimler, HER-2, onkosüpresör genler) olarak sıralanmaktadır (13,17).

Standart prognostik/prediktif faktörler: Hormon reseptör durumları (ER ve PR) ve HER-2 durumudur (13).

Ek olarak tanımlanan prognostik/ prediktif faktörler: Ki-67, AR durumu, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tümörü infiltrate eden lenfositlerdir (TIL) (13).

2.5.5.1. Meme karsinomlarında hasta yaşı

35 yaş altı meme kanseri daha nadir görülmesine rağmen bu hastalarda kanser daha agresif seyir göstermektedir. Buna rağmen daha geç yaşlarda tanı alan hastalarda kansere bağlı ölüm daha fazla görülmektedir (13).

2.5.5.2. Meme karsinomlarında tümör çapı

Tümör çapı en önemli bağımsız prognostik faktörlerden biridir. Bu faktör evrelemede kullanılan üç özellikten biridir. Artan tümör çapı ile aksiller LN metastazı arasında bir ilişki mevcuttur. Artan tümör çapıyla birlikte LN metastaz oranı artmakta ve 10 yıllık sağkalım oranı azalmaktadır (17,49).

2.5.5.3. Meme karsinomlarında grade (derece)

Meme karsinomlarında klinik seyri ön görmede en önemli prognostik parametrelerden biri gradedir (50).

Meme karsinomunun histolojik derecelendirilmesi için, Bloom ve Richardson, ilk olarak 1957 yılında yaptıkları bir çalışmada, aynı yaştaki hastalarda, aynı semptom süresine sahip ve benzer klinik boyutta tümörlerde bile meme kanseri vakalarının ilerlemesinde büyük farklılıklar olduğunu göstererek gradeleme sistemini önermiştir (51).

Gradeleme sistemi, diferansiyasyon derecesinin morfolojik değerlendirmesine dayanmaktadır. Günümüzde tüm meme karsiom tiplerinde gradeleme sistemi olarak ‘Modifiye Bloom Richerdson Sistemi (MBR)’ kullanılmaktadır. Bu gradeleme sitemi Elston ve Ellis tarafından, Patey, Scarff,

Bloom ve Richardson' ın gradeleme yöntemleri modifiye edilerek oluşturulmuştur (33,49).

Bu gradeleme sisteminde üç parametre göz önünde bulundurulmaktadır. Bunlar: tümördeki gland ve tübül oluşumu, mitotik figür sayısı ve nükleer pleomorfizmdir (52)(Tablo-3).

Tablo- 3:Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme- Modifiye Bloom Richerdson (52).

Özellik	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün büyük çoğunluğu (>%75)	1
Orta derecede (10-75%)	2
Az veya hiç (<10%)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, regüler uniform hücreler	1
Orta derecede boyut artışı ve değişkenlik	2
Belirgin değişkenlik	3
Mitoz sayısı (mitoz sayısı mikroskop alanına bağlı olup burada 0,50 mm için kullanılan eşik değerler verilmiştir.)	
≤8	1
9-17	2
≥18	3
Final derecelendirme: tüm skorlar toplanarak elde edilir	
Derece 1 Total skor: 3-5 Derece 2 Total skor: 6 veya 7 Derece 3 Total skor: 8 veya 9	

Pek çok çalışma, histolojik gradein sağkalım üzerinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir ve tümör boyutundan daha çok hatta LN durumu ile eşdeğer bir prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (50,53).

Yüksek gradeli meme kanserleri, tipik olarak ilk 8 yıl içinde nüks ve metastaz yapma eğilimindeyken, düşük gradeli tümörler oldukça iyi seyir göstermektedir (50). Ayrıca grade neoadjuvan tedavi kararının verilmesinde kullanılan elementlerden biridir (54).

Yapılan genomik çalışmalarda, tümörlerdeki grade değıştikçe genomik, transkriptomik ve immünohistokimyasal (İHK) düzeylerde farklı moleküler profiller izlenmektedir. Bu çalışmalar, yüksek gradeli tümörlerin düşük gradeli tümörlerden gelişmediğini belirtmiş olup bu tümörlerin farklı moleküler köken, davranış ve patogeneze sahip olduğunu öne sürmüştür (33,49).

2.5.5.4. Meme karsinomlarında stage (evre)

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tarafından yayınlanan Tumor-Nodes-Metastases (TNM) sistemi meme karsinomu evrelemesinde en yaygın kullanılan sistemdir (55). Bu evreleme sistemi primer bölgedeki tümörün yaygınlığı (tümör veya T), bölgesel lenf nodları (nodlar veya N) ve uzak metastatik bölgelere yayılım (metastaz veya M) olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (56) (Tablo-4, Tablo-5, Tablo-6).

T ve N' nin patolojik sınıflandırması, öncelikle cerrahi olarak eksize edilen örneklerin brüt ve mikroskopik incelemesine bağlı olarak değerlendirilir. M sınıflandırması ise; radyolojik görüntülemelere dayalı değerlendirilmektedir (56).

Tablo- 4: Meme tümörü TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T) (56).

Tablo: Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T)	
Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör saptanamamaktadır.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	In situ karsinom (DKIS veya meme başının Paget hastalığı)
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mi	0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon odağı varlığı
T1a	Tümör $> 0,1$ cm fakat $\leq 0,5$ cm
T1b	Tümör $> 0,5$ cm fakat ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm
T4	Boyuttan bağımsız olarak tümörün göğüs duvarına ve/veya deriye direkt yayılımı (ülserasyon veya deri nodülleri)
T4a	Göğüs duvarına yayılım var. (Tek başına pektoral kas invazyonu bulunması hariç)
T4b	Deride ülserasyon, ipsilateral meme derisinde satellit nodül veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b'nin birlikteliği
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo- 5:Meme tümörü TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu(N) ve uzak metastaz durumu (M) (56).

Klinik Lenf Nodu Durumu (cN)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarında klinik olarak fikse metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
N2a	Birbirlerine ya da çevre dokulara fikse ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodları
N2b	İpsilateral level 1, 2 aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazları
N3	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın, ipsilateral infraklaviküler (level 3) lenf nodlarında ya da level 1, 2 aksiller lenf nodu ile ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumunun birlikte olması veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Patolojik Lenf Nodu Durumu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Histolojik olarak saptanmış bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında en büyük çapı 0,2mm'i geçmeyen kümelenmiş izole tümör hücreleri
pN0(mol+)	İzole tümör hücresi tespit edilmeyen RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular
pN1mi	Mikrometastazlar (0,2 mm'den büyükve/veya 200 hücreden fazla ancak 2 mm'den küçük)
pN1a	En az bir metastazın >2 mm olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İnternal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanamayan fakat SLNB ile saptanan makro ya da mikro metastaz varlığı
pN1c	Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanamayan fakat SLNB ile makro ya da mikro metastazlı internal mammarian lenf nodu metastaz varlığı
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodunda metastaz olmadan klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazları
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri >2 mm) pN2b Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3	Aşağıda tanımlanan mikrometastazlar
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri >2 mm) ya da infraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3b	Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; ya da 3 ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro ya da mikro metastaz saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazları
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
M0:Uzak metastaz yok. M1: Uzak metastaz var	

Tablo- 6: Meme tümörü TNM evre grupları (56).

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

Bland ve arkadaşlarının, 1985-1996 yılları arasında, yaptıkları bir çalışmaya göre meme kanserlerinde evre arttıkça 10 yıllık sağkalım oranları anlamlı şekilde azalmaktadır (57).

Meme kanseri hastalarında tedavi seyrinin belirlenmesinde, neoadjuvan tedavi, cerrahi tedavi ve cerrahi sonrası adjuvant tedavinin kararlaştırılmasında evreleme büyük önem taşır (58,59). Kesin tedaviyi belirlemeden önce TNM evrelemesinin yapılması ve tedavi sonrası yT ve yN sınıflandırılmasının yapılması, prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır (33).

2.5.5.5. Meme karsinomlarında lenfovasküler ve perinöral invazyon

Lenfovasküler veya anjopatik invazyon: ana kitle dışında, özellikle çevrede yerleşmiş küçük damarlarda görülen tümöral invazyon olarak tanımlanmaktadır. LVİ, LN metastazı ile ilişkilendirilmiştir (33,49).

Peritümöral lenfatik ve vasküler invazyon, lokal rekkürrens ve uzak metastaz riskini artırmasından dolayı prognostik öneme sahiptir. Birçok

çalışma, lenfatik invazyonun LN metastazı bulunmayan hastalarda kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir (60–62).

LVİ, cerrahi tedavi sonrası çıkarılamayan tümöral hücre rezervuarı olarak da rol almaktadır. Ayrıca neoadjuvan tedaviden sonra yapılan değerlendirmelerde, intravasküler tümörlerin tedaviye daha dirençli olduğu görülmüştür (33,49)

Triple negatif kanserler gibi bazı meme kanserleri lenfatik invazyon yapmaksızın, vasküler invazyon ile uzak metastaz yapabilmektedir. Vasküler invazyon genelde kapiller damarlarda görülmektedir. İHK boyalarla lenfatik ve kapiller damarlar ayırt edilebilmekte olup, damar tipi ayrımı yapılması prognostik açıdan önemli değildir (33,49).

Perinöral invazyon (PNİ), malign epitelial tümör hücreleri tarafından periferik sinir hücrelerinin invazyonudur. LVİ'den daha nadir görülen bir histolojik özelliktir. Bu özellik, yüksek T-evresi, yüksek tümör derecesi ve LVİ ile ilişkilendirilmiştir. Ancak PNİ'nin bağımsız kötü prognostik bir faktör olarak rolü halen tartışmalıdır (63,64).

2.5.5.6. Meme karsinomlarında lenf nodu durumu

Meme kanseri hastalarında LN durumu, hastalığın şiddetini göstermek, adjuvan tedavi için klavuz oluşturmak ve prognostik değeri açısından önemli bir faktördür (65,66) Metastatik LN sayısı, TNM evreleme sisteminin mevcut pN kategorisinin temelini oluşturmaktadır. Metastatik LN sayısı ile sağkalım süresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (65). Metastaz alanının boyutu ve metastatik hücre sayısı, bir LN değerlendirmesinde önemli kavramlardır. Buna göre metastaz durumu invazyon alanının boyutu ve hücre sayısına göre, makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör hücreleri (ITC) şeklinde isimlendirilmektedir (49). 2mm'den büyük çapta tümöral odaklar makrometastazları tanımlasa da yapılan çalışmalara göre, 2mm veya daha küçük çaptaki tümöral odakların varlığı dahi hastalıksız ve genel sağkalımı değiştirdiği gösterilmiştir (67).

Aksiller LN metastazı olan hastalarda, LN metastazı olmayan hastalara göre 10 yıllık hastalıksız sağkalım süresi daha kısadır (17).

LN takibi, neoadjuvan tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır. Tedavi sonrası LN metastazlarındaki tam yanıt, primer tümör kitlesindeki tam yanıtla göre, daha fazla prediktif değere sahiptir. LN metastazı, uzak metastazları öngörebilmek için önemli bir faktör olmasına rağmen, triple negatif karsinomları da içeren küçük bir karsinom grubunda LN tutulumu olmaksızın uzak metastaz gerçekleşebilmektedir (33). Ayrıca bölgesel LN metastaz sayısı arttıkça, tedavide başarısızlık ve nüks oranları artmaktadır (17).

2.5.5.6. Meme karsinomlarında kullanılan biyobelirteçler

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), meme kanseri biyobelirteçlerinin klinik açıdan önemini değerlendirmiştir. Meme kanseri için 200’den fazla biyobelirteç tanımlanmıştır. Ancak bunlardan üç tanesi progresif ve prediktif değeri açısından temel biyobelirteç olarak klinikte kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler; PR (Progesteron reseptörü), ER (Östrojen reseptörü), HER-2’ dir (68).

2.5.5.6.1.Östrojen ve Progesteron Reseptör Durumları

ER ve PR, epitelial hücrelerin nükleuslarında yer alan, steroid reseptör süper ailesine ait nükleer transkripsiyon faktörleridir. Normal memede, epitelial hücrelerin yaklaşık %7’si ER için immünreaktiftir. Lobüllerde ER için heterojenite belirgin olup, duktuslardan daha yüksek oranda immünreaktivasyon izlenmektedir (68,69). ER, normal, hiperplastik ve neoplastik meme epitel hücrelerinin gelişiminin ve farklılaşmasının kontrol edilmesinde görev almaktadır. ER’ nin ESR1 geni tarafından kodlanan baskın olan ER-alfa ve ESR2 geni tarafından kodlanan ER-beta olmak üzere iki formu mevcuttur. İki ER formunun seviyelerindeki değişikliğin, meme karsinomu gelişimindeki etkisi henüz belirsiz olmakla birlikte, ER-alfa ekspresyonunun, benign lezyonlardan malignite gelişimini teşvik eden önemli bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (70–73). PR’ nin aynı gen üzerinde eksprese edilen PR-A ve PR-B olmak üzere iki formu mevcuttur (74). Richer

ve ark'nın yaptığı çalışmada, PR-A ve PR-B formlarının profillerinin meme kanserlerinde örtüşmediği görülmüştür. Bu durum, bu iki formun birbirlerini tamamlayıcı etki ortaya koyduğunu düşündürmektedir (75). ER ve PR için rutin uygulamada kullanılan referanslar ER-alfa ve PR-A formlarını içermektedir (68).

Meme karsinomlarının yaklaşık %50-%80' inde ER pozitifliği izlenmektedir (70). Hormon reseptörleri (HR) pozitif olan tümörlerin orjinleri lümen epitel hücreleri iken; HR negatif olan tümörlerin orjinleri, bazal/miyoepitelyal hücreleridir (76). HR pozitifliği: etnik gruplar, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak, erkeklerde, kadınlara göre ER pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. 50 yaş üzerindeki kadınlarda, 50 yaş altındaki kadınlara göre, daha yüksek oranda ER pozitif meme karsinomu görülmektedir (77-79). HR pozitifliği ile tümörün histolojik derecesi, tümör çapının büyüklüğü, LN metastaz riski azalmaktadır. HR pozitifliği olumlu bir prognostik öngörücüdür (68). ER durumu bir tümörün metastatik potansiyelini tahmin etmekte kullanılmamaktadır. Ancak ER pozitif malignitelerin düşük nüks riski ve daha iyi bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. ER-pozitif tümörler kemiğe, yumuşak dokulara ve genitoüriner organlara metastaz yapma eğilimindeyken, ER-negatif tümörler tercihen iç organlara ve beyine metastaz yapmaktadır (70,79,80).

Hem ER hem de PR durumu endokrin tedaviye yanıt için güçlü bir prediktif faktördür (81,82). ER pozitif meme kanseri, endokrin tedaviden önemli ölçüde fayda görmektedir. Bu hastalarda nüks ve ölüm oranlarında yaklaşık % 40-50 civarında düşüş izlenmektedir (68).

PR, östrojen ile ilişkili bir gen olup, fonksiyonel bir ER yolağının göstergesidir. PR' nin prognostik bir faktör olarak faydası üzerinde daha az durulmaktadır, ancak PR negatifliğinin daha agresif bir alt tipin göstergesi olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. ER negatif olsa bile PR pozitifliği mevcut ise hormonal tedaviye yanıt izlenebilmektedir (63).

ASCO ve CAP, meme kanserinde ER ve PR durumunun tespiti için, İHK testlere dayandırılan bir kılavuz oluşturmuştur (83). Bu klavuzda bütün invaziv meme karsinomlarında (İMK) ER ve PR bakılması önerilmektedir. ER

ve PR nükleer boyanma oranının, en az %1 olması durumunda reseptör durumu pozitif kabul edilmektedir. Değerlendirme aşamasında, normal meme epiteli bulunduran bir iç kontrol bulundurulması önerilmektedir (84).

İn situ hibridizasyon tekniği ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle de ER ve PR durumu değerlendirilmektedir (85).

2.5.5.6.2. HER-2 Durumu

HER-2 geni, kromozom 17 üzerinde bulunmaktadır. HER-2 normal meme epitel hücrelerinin membranlarının dış yüzeyinde lokalize bir büyüme faktörü reseptörü ailesine aittir. Bu gen, p185 olarak da bilinen, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteinini kodlamaktadır (86,87). Meme kanserleri üzerinde yapılan çalışmalar, meme kanserlerinin %15' inde HER-2 amplifikasyonu olduğu ve bu amplifikasyonun sonucunda aşırı p185 protein ekspresyonu izlenmektedir (13).

HER-2, kanserleşme yollarında; büyüme sinyallerinin arttırılmasında, anjiyogenezin kolaylaşmasında, mitozun kolaylaşmasında ve invazyon kabiliyetinin gelişmesinde rol almaktadır (88). HER-2 ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek grade, ER ve PR negatif, LN pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde daha fazla HER-2 ekspresyonu görülmektedir (86,89) Ayrıca HER-2 ekspresyonu izlenen karsinomlarda, lokal nüks oranları daha fazla görülürken, sağkalım oranları da daha düşük izlenmektedir (90,91) HER-2 durumunun belirlenmesi, sistemik kemoterapi (KT) ve anti-HER-2 hedefli tedavilerin kullanımına karar verilebilmekte büyük öneme sahiptir (92).

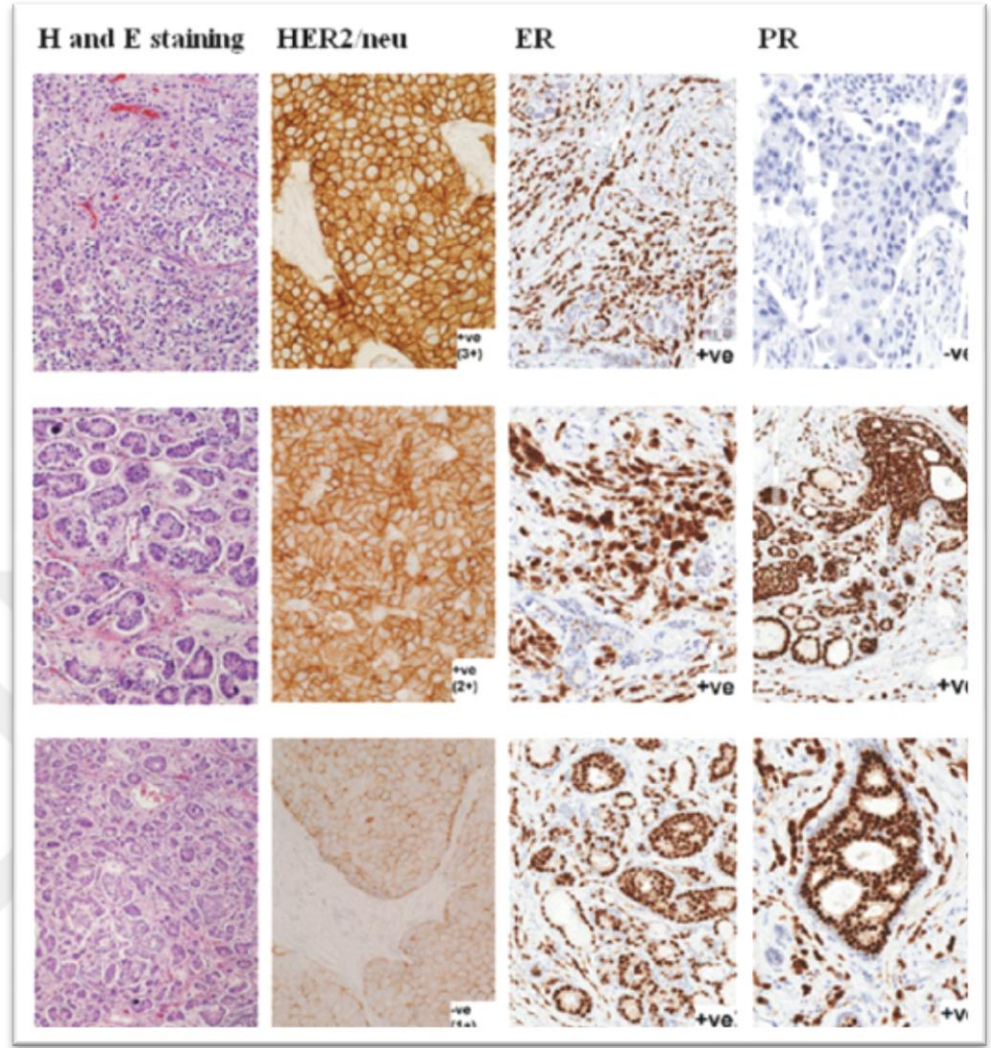
Günümüzde HER-2 durumu, İHK veya Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) (ya da onun kromojenik eş değeri) yöntemleri ile değerlendirilmektedir (93). İHK ve FISH yöntemleri %80 benzer sonuçlar vermektedir. İHK, ulaşılabilirlik ve ücretlendirme açısından daha çok tercih edilmektedir (94,95). İHK ile HER-2 durumunun değerlendirilmesi için dokuların %10' luk tamponlu formalinde en az 6 saat fiks edilmesi CAP tarafından önerilmektedir. Tümöral hücrelerin membran boyanma durumuna göre

sonuçlar: negatif, şüpheli ve pozitif şeklinde raporlanmaktadır (96). (Tablo-7), (Resim-5).

Negatif değerlendirilen vakalar ve pozitif vakaların çoğu için FISH önerilmez. Şüpheli vakalarda ise, HER-2 alt tip klasifikasyonuna karar vermek için hem gen amplifikasyonunun hem de protein ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (97).

Tablo- 7:İmmünohistokimyasal olarak HER-2 durumunun değerlendirilmesi (93).

Sonuç	Kriter
Negatif: Skor; 0	Hiç boyanma yok veya invaziv tümör hücrelerinin %10 ve daha azında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması
Negatif: Skor; 1+	İnvaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması
Şüpheli:Skor; 2+	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
Pozitif:Skor; 3+	İnvaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında komplet kuvvetli membran boyanması



Resim- 5:Meme karsinomunun hemotoksilen-eozin, hormon reseptörleri ve HER-2 ile boyanması (98).

ASCO ve CAP'in oluşturduğu 2018 güncel klavuza göre; HER-2/Kromozom 17 sentromer (CEP17) oranı ve hücre başına düşen HER-2 sinyaline göre 5 grup tanımlanmaktadır(99) (Tablo-8).

Tablo- 8:HER-2 sinyal sayısı ve HER-2/CEP17 oranına göre in situ hibridizasyon grupları (97).

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Oran ≥ 2.0	Oran ≥ 2.0	Oran < 2.0	Oran < 2.0	Oran < 2.0
≥ 4.0	>4	≥ 6.0	≥ 4.0 ve <6.0	>4
sinyal/hücre	sinyal/hücre	sinyal/hücre	sinyal/hücre	sinyal/hücre

2018 ASCO/CAP tarafından bu gruplar baz alınarak güncellenen HER-2 in situ hibridizasyon tanı kriterleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo- 9:HER-2 in situ hibridizasyon tanı kriterleri (97).

HER-2 Pozitif	HER-2 Negatif
-İkili prob-	
Grup 1	Grup 2 ve eşlik eden İHK 0-1+ veya 2+
Grup 2 ve eşlik eden İHK 3+	Grup 3 ve eşlik eden İHK 0-1+
Grup 3 ve eşlik eden İHK 2+ veya 3+	Grup 4 ve eşlik eden İHK 0-1+ veya 2+
Grup 4 ve eşlik eden İHK 3+	Grup 5
-Tekli prob-	
HER-2 kopya sayısı ≥ 6.0 sinyal/hücre	HER-2 kopya sayısı <4.0 sinyal/hücre
HER-2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve <6.0 sinyal/hücre ve eşlik eden İHK 3+	HER-2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve <6.0 sinyal/hücre ve eşlik eden İHK 0 veya 1+
HER-2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve <6.0 sinyal/hücre ve eşlik eden ikili prob grup1	HER-2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve <6.0 sinyal/hücre ve eşlik eden ikili prob grup5

İHK: İmmünohistokimya, HER-2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2

2.5.5.7. Meme karsinomlarında histolojik sınıflandırma

Meme karsinomlarının histolojik sınıflandırması yapılırken Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yapmış olduğu meme karsinomu sınıflandırması baz

alınmaktadır. Meme karsinomlarında WHO'nun 2012 yılı 4.basımında yer alan histolojik sınıflandırmaya, WHO'nun 2019 yılı 5.basımında bazı güncellemeler getirilmiştir (Tablo- 10) (100).

Lobüler, müsinöz ve tübüler karsinomlar gibi tümörün %90'ından fazlasını özel bir histolojik paternin oluşturduğu meme kanserleri spesifik tip meme karsinomları olarak adlandırılmaktadır. Bu tür spesifik özelliklere sahip olmayan tümörler, invaziv karsinoma, spesifiye edilemeyen tip veya invaziv duktal karsinom, NOS olarak adlandırılmaktadır ve bu tümörler meme kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır (13).

Meme karsinom tipleri içerisinde invaziv duktal karsinom (IDK), lobuler karsinom ve metaplastik karsinomun bazı tiplerinin prognozu daha kötüdür. Buna rağmen IDK ve lobuler karsinomun bazı tipleri, tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, müsinöz karsinom, adenoid kistik karsinom, fibromatozis benzeri içsi hücreli metaplastik karsinom, içsi hücreli metaplastik karsinom, düşük dereceli adenoskuamöz karsinom ve sekretuar karsinomun prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir (101).

Memenin histolojik tipleri moleküler olarak sınıflandırıldığında IDK, NOS farklı moleküler alt tipleri göstermektedir. Spesifik tiplerin moleküler bakımdan daha homojen oldukları görülmüştür. Spesifik tiplerden klasik lobüler karsinom, tübüler karsinom ve kribriform karsinom luminal A alt tip içerisinde, mikropapiller karsinom luminal B alt tip içerisinde, medüller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom ve sekretuar karsinom triple negatif alt tip içerisinde, apokrin karsinom ve pleomorfik lobüler karsinom moleküler apokrin tip içerisinde, metaplastik karsinomun bazı tipleri klaudin düşük alt tip içerisinde sınıflandırılmıştır (102).

Tablo- 10:WHO 2019 meme karsinomları histolojik sınıflandırması (13)

Meme Karsinomlarının Histolojik Sınıflandırması	
İnvaziv meme karsinomları • İnvaziv duktal karsinoma, NOS • İnvaziv lobüler karsinom, NOS • Tübüler karsinom • Kribriform karsinom, NOS • Müsinöz adenokarsinom • Müsinöz kistadenokarsinom, NOS • Apokrin adenokarsinom • İnvaziv mikropapiller karsinom • Metaplastik karsinom, NOS	Nadir ve tükrük bezi tipi tümörler • Asinik hücreli karsinom • Adenoid kistik karsinom • Sekretuar karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Polimorfik adenokarsinom • Ters polariteli uzun hücreli karsinom
	Nöroendokrin Neoplaziler • Nöroendokrin tümör • Nöroendokrin karsinom

2.5.5.7.1.İnvaziv duktal karsinoma, NOS (İnvaziv karsinoma, spesifik edilemeyen tip)

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipi IDK, NOS' dur. Meme karsinomlarının yaklaşık %60-75'ini bu tümörler oluşturmaktadır (103). Bu tümör grubu, hacminin yüzde ellisi veya daha fazlası, özel olmayan tipte bir paternden oluşmuş, patolojik özellikleri ve klinik gidişlerine göre oldukça heterojen bir gruptur (104).

IDK, NOS memede palpe edilebilen kitle olarak bulgu verir veya kontroller sırasında mammografik taramalar sırasında mikrokalsifikasyonlu veya mikrokalsifikasyonsuz dikensi uzantıları olan kitle olarak görülmektedir (105).

Makroskopik olarak bu tümör; sınırları genelde düzensiz, satellite uzantıları olan, kesit yüzü gri, beyaz, ten rengi gibi değişen renklerde ve kumsu özellikte, oldukça sert kıvamlı, solid nodüler karakterde kitleler şeklinde görülmektedir (103,104).

Mikroskopik olarak oldukça heterojendir ve büyüme paterni, sitolojik özellikleri, mitotik aktivitesi, stromal desmoplazi varlığı ve duktal karsinoma in situ (DKIS) varlığı açısından farklılıklar göstermektedir. Tümör hücreleri iyi

gelişmiş glandüler yapı, yuva, kordon, trabeküler yapı veya solid ada paterninde organize olmaktadır (106). Geniş tabaka oluşturmuş tümör odaklarında nekroz izlenmektedir. Tümör odakları bazen psödokist oluşturacak kadar büyük tabakalar oluşturabilir. Tümör hücreleri farklı dercelerde atipi ve pleomorfizm göstermekte ve stromada farklı özellikler izlenmektedir. Stromada ödematöz, miksoid, elastotik değişiklikler veya daha sık olarak, lenfosit infiltrasyonlu veya infiltrasyonsuz hipersellüler ve desmoplastik değişiklikler görülür. Epitelial komponentte ve stroma içerisinde kalsifikasyon görülebilir. Genelde fokal olarak epitelde skuamöz ve apokrin metaplazi odakları izlenmektedir. Bu tümörde mitotik aktivite değişik oranlarda izlenmektedir. (105,107,108)

Bu tümör tipi heterojen bir grup olduğu için prognozu ve klinik seyri oldukça değişkenlik göstermektedir. LN durumu, tümör çapı, histolojik derece, LVİ, PNİ, DKIS varlığı, cerrahi sınır durumu, TNM evresi, moleküler ve İHK belirteçler gibi prognozu değiştirecek faktörlerin klinik seyir açısından patoloji raporlarında bulunması önerilmektedir (105,106).

2.5.5.7.2. Invaziv duktal karsinom özel paternleri

2.5.5.7.2.1. Plemorfik patern

Bu tümör paterni oldukça nadir görülmektedir. Mikrposkopik olarak incelendiğinde zeminde adenokarsinoma veya adenokarsinomanın skuamöz veya metaplastik iğsi hücreli metaplazisi görülmektedir. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasını pleomorfik, bizaar veya multinükleer dev hücreler oluşturmaktadır. Bu tümörler yüksek derecelidir. Mitotik indeks yüksek olup, nekroz görülmektedir. İHK olarak HR ile ekspresyon göstermezken, HER-2 ile pozitifdir (109,110).

2.5.5.7.2.2. Osteoklast benzeri stromal dev hücreli patern

Bu paterne sahip tümörler, nadir görülmektedir. Kemikte bulunan histiyositik osteoklastların morfolojisine ve fonksiyonuna benzer, büyük çok çekirdekli dev hücreler ve stromal anjiogenez öne çıkan temel özellikleridir. Bu özelliklere ek bu tümörün diğer özellikleri; makroskopik olarak iyi sınırlı

olması, kahve renkli tümöral kitle oluşturmaları, mamografide yuvarlak tümör gölgesinin varlığı, histopatolojik incelemede adenokistik paternde invaziv tümöral gelişim göstermeleridir (107).

Dev hücreler İHK olarak CD68 ile ekspresyon gösterirken, S100 proteini, aktin, keratin, epitel membran antijeni (EMA), ER ve PR ile ekspresyon göstermez (103). Bu paternin 5 yıllık sağkalım oranı %70 civarında olup, sağkalım oranı klasik IDK'a benzer veya daha iyidir (111).

2.5.5.7.2.3. Koryokarsinomatöz patern

Koryokarsinomatöz patern gösteren tümör memede çok nadir görülmektedir. Bu tümör karakteristik olarak koryokarsinom hücrelerine benzeyen malign hücrelerin proliferasyonundan meydana gelmektedir. Bu tümörleri oluşturan tümöral hücreler İHK olarak insan plasental laktojeni (HPL) ve insan koryonik gonadotropini (HCG) ile ekspresyon göstermektedir (112).

Literatürde bildirilen vakalara göre; bu tümör ER ve PR ile ekspresyon göstermezken, sitokeratin, HER-2, p53 ve Ki-67 ile değişken oranlarda ekspresyon göstermektedir (112). Koryokarsinomatöz karsinomun kötü prognozlu seyrettiği görülmüştür ve hastalar bir kaç ay içerisinde kaybedilmiştir (113).

2.5.5.7.2.4. Melanotik patern

Memenin melanomatöz lezyonları, kutanöz bir melanomun metastazı olabileceği gibi memenin primer malign melanomu (MPMM) olarak da ortaya çıkabilir. Memenin primer melanotik tümörleri oldukça nadir görülmektedir. MPMM, tüm malign meme tümörlerinin %3-5' ini oluşturmaktadır (114). Birkaç olgu sunumunda, IDK ve melanom birlikteliği tanımlanmıştır. Bu vakaların bazıları incelendiğinde bir hücre tipinden diğerine geçiş olduğu görülmüştür (13).

İHK olarak S100 ve melan-A gibi belirteçler kullanılabilir. Ancak bir çalışmada, melan-A' nın tüm meme kanserlerinin %18' inde fokal olarak ekspresyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu tümörün prognozu kötüdür (103,114).

2.5.5.7.2.5. Onkositik patern

Onkositik özellik gösteren tümörler, içerisinde memenin de bulunduğu endokrin organlar, yumuşak doku, gastrointestinal trakt, koroid pleksus gibi pek çok anatomik bölgede izlenmektedir (115,116) Onkositik özellikli tümörler memede çok nadir görülmektedir (117).

Mikroskopik olarak bu tümörler incelendiğinde ekspansil tarzda büyüme gösteren ve fibroelastik stroma ile ayrılan genelde solid patternde nadiren papiller, pleksiform, glandüler patern gibi farklı paternlerde de proliferasyon göstermiş tümöral odaklar izlenmektedir (118,119). Tümör hücreleri geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, santral yerleşimli nükleuslu, kaba kromatinli ve belirgin nükleole sahip hücrelerdir (117). Ultrastrüktürel inceleme ile bu tümörlerde, neredeyse sitoplazmayı tamamen dolduran çok sayıda mitokondri görülmektedir (116). Bu tümörleri oluşturan hücrelerin %50' sinden fazlası mitokondriyal antikorlar ile ekspresyon göstermektedir (13). Bu tümör hormon reseptörleri ve HER-2 ile farklı oranlarda ekspresyon göstermektedir (117).

Literatüre göre bu tümörler iyi prognoza sahiptir ancak bu veriler yeterli değildir (116).

2.5.5.7.2.6. Medüller patern

Tarihsel olarak medüller özellikler gösteren karsinomlar "medüller özellikli invaziv karsinomlar, "atipik medüller karsinomlar" ve "medüller özelliklere sahip invaziv duktal karsinomlar" olarak isimlendirilmişlerdir (120). WHO 2012 meme tümörleri sınıflandırmasında geçen bu kategori gözlemciler arasında tekrarlanabilirliği kısıtlı özellikler içermektedir. Bu tümörlerin BRCA1 mutasyonları göstermesi, bazal benzeri moleküler özellikler göstermesi ve belirgin TIL içeriği sebebiyle morfolojik olarak farklı değerlendirilen bu tümörlerin ayrı ayrı sınıflandırması yerine WHO' nun 2019 meme tümörleri sınıflandırmasında IDK'un özel bir paterni olarak tek başlık altında toplanmıştır (13,100).

Medüller özellikli karsinomlar histolojik olarak düzgün sınırlı, ekspansil tarzda büyüme gösteren, yüksek dereceli, genelde glandüler yapılar olmaksızın sinsityal büyüme paterni gösteren, nekroz odakları bulunduran, yaygın lenfoid infiltrasyonun görüldüğü tümöral lezyonlardır (120,121).

Medüller özelliklere sahip karsinomlar İHK olarak triple negatif tümörlerdir ve ER, PR ve HER-2 ile ekspresyon göstermez. Tümör hücreleri CK5/6, CK14, epidermal growth factor receptor 1 (HER1) ve p53 gibi çeşitli bazal belirteçler ile pozitif ekspresyon göstermektedir (122,123).

Medüller özellik gösteren karsinomların prognozları iyidir (124,125).

2.5.5.7.2.7. Nöroendokrin diferansiasyon gösteren invaziv karsinom:

Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom histokimyasal ve İHK'sal olarak solid papiller karsinomlarda %72 oranında, müsinöz karsinomlarda %20 oranında görülürken IDK, NOS da %10-30 oranında görülmektedir. Nöroendokrin özellikler gösteren invaziv karsinom ile diğer nöroendokrin neoplazmların ayrımı, nöroendokrin farklılaşmasının karakteristik histolojik özelliklerinin varlığına ve yaygınlığına dayanmaktadır (13). Bu kanserler tipik olarak İHK olarak HR pozitif, HER-2 negatiftir (126).

2.5.5.7.2.8. Lipitten zengin patern

Bu tümörler tüm meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturmaktadır (127). Mikroskopik olarak incelendiğinde yuva ve kordonlar şeklinde proliferasyon olmuş geniş, köpüksü ve berrak vakuollü sitoplazmalı, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu, nükleoli belirgin, büyük poligonal şekilli pleomorfik neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Mitotik indeksi yüksektir. Bu karsinomların karakteristik olarak, sitoplazmaları nötral lipid ile doludur (158–160).

Tümöral hücrelerde hormon reseptörleri ve HER-2 ile değişken oranlarda ekspresyon görülmektedir (127,130,131).

2.5.5.7.2.9. Glikojenden zengin berrak hücreli patern

Bu tümör çok nadir görülmektedir ve tüm meme karsinomlarının %0,1'inden azını oluşturmaktadır (132). Berrak sitoplazmalı karsinomlar en sık

glikojen birikimi ile meydana gelen karsinomlardır (133). Bu tümörler, solid, tübüler, trabeküler büyüme paterni gösterebileceği gibi, kribriform, papiller, mikropapiller, alveolar ve lobüler gibi farklı patternlerde de gelişebilmektedir (132,134,135). Sitolojik olarak tümöral hücreler; geniş, berrak, granüler sitoplazmalı, poligonal şekilli, santral veya egzantrik yerleşimli hiperkromatik, yuvarlak nükleuslu, nükleolleri belirgin, genellikle orta- yüksek dereceli hücrelerdir (128,136,137). Tümör hücrelerinde yüksek PAS-pozitif, diastaz-labile glikojen içeriği bulunmaktadır (132,138). Büyük çaplı tümörlerde genelde nekroz izlenmektedir ve mitotik figürler kolayca ayırt edilebilmektedir (136,138).

İHK olarak ER ile pozitifken, PR ile genellikle ekspresyon göstermemektedir. HER-2 ile ekspresyon oranları değişkenlik göstermektedir (13).

2.5.5.7.2.10. Sebaceöz patern

Çok nadir görülen bir meme tümörüdür (139). Bu tümörleri meme başı ve meme derisi ile ilişkisi olmayan sebaceöz farklılaşma göstermiş tümöral hücreler oluşturmaktadır. Tümör kollojenöz ve miksoid stroma içerisinde ince fibrovasküler septalarla ayrılmış solid, yuva ve nodüler paternde proliferen olan yuvarlak hiperkromatik veya veziküler nükleuslu, küçük belirgin nükleollü ve eozinofilik, berrak, köpüksü ince granüler sitoplazmalı poligonal atipik epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Sebaceöz tümör hücrelerinin sitoplazmasında bol miktarda Oil Red O pozitif boyanan lipid damlacıkları bulunur ve bunlar PAS veya müsikarmen ile boyanma göstermez. Bu tümörlerde düşük - orta şiddette mitotik aktivite izlenmektedir (140,141).

Bu tümörü oluşturan hücreler ER, PR, AR ve HER-2 ile pozitif ekspresyon göstermektedir (142).

2.5.5.7.3.İnvaziv lobüler karsinoma, NOS

Tüm invaziv meme tümörlerinin %5-15' ini invaziv lobüler karsinomlar (ILK) oluşturduğu düşünülmektedir (143).

Mikroskopik olarak incelendiğinde, bu tümörde küçük, monomorfik, genelde intrasitoplazmik vakuelleri bulunan tümöral hücrelerin tek hücre şeklinde, bir hücre dizisi (Indian file) veya gevşek gruplar halinde infiltrasyonu izlenmektedir (36,144). Neoplastik hücrelerin nükleusları küçük, sıklıkla egzantrik yerleşimlidir ve bu tümörlerde minimal atipi görülmektedir (105).

E-kadherin ekspresyon kaybının gösterilmesi lobüler karsinomu, IDK, NOS' dan ayırmada yardımcı olur (105). ILK genelde ER ve PR ile pozitif iken, HER-2 ile ekspresyon göstermez. Belirgin pleomorfizm ve daha yüksek mitotik oranlara sahip ILK, daha düşük seviyelerde ER ve PR ekspresyonu ve bazen HER-2 ekspresyonu göstermektedir. ILK' ların yaklaşık %1' i triple negatiftir (145,146). Bu tümörün prognozu IDK ile benzerdir. ILK klasik varyant iyi prognozla ilişkilendirilirken pleomorfik varyant kötü prognoza sahiptir (105).

2.5.5.7.4. Tübüler karsinom

Tübüler karsinom tüm meme karsinomlarının %20'sinden azını oluşturur (15). Bu karsinom tipi iyi prognozlu meme karsinomlarından. Metastaz kapasitesi oldukça sınırlıdır (105).

Bu tümör, bening lezyonlarla karıştırılabilecek bazı histolojik özelliklere sahiptir. Bu özellikler: iyi diferansiye glandların varlığı, nekroz bulunmaması, pleomorfizm ve mitozun düşük oranlarda görülmesidir (147). Tanı için önemli histopatolojik ipuçları; tümör hücrelerinin oluşturduğu glandların stroma içerisinde herhangi bir organoid patern göstermeden gelişigüzel dağılması, lezyon periferindeki çevre yağ dokuya invazyon yapması, stromanın sellüler oluşu, irregüler ve sıklıkla köşeli kontürleri olan glandların varlığı, gland lümenlerinde bazofilik sekresyon varlığı, apokrin tümsekcikler, myoepitelyal hücre tabakası ve bazal membranın bulunmayışı şeklinde sıralanabilir.

Tübüler karsinomların İHK değerlendirmesinde ER ve PR daima pozitif saptanır. Bu tümörlerde HER-2 ekspresyonu görülmektedir (15). Tübüler karsinomun prognozu çok iyidir. Hatta bazı çalışmalarda aynı yaş grubundaki

meme karsinomu olmayan kadınlarla benzer sağkalım oranlarının olduğu gösterilmiştir. LN metastazı nadir görülür (15,105).

2.5.5.7.5. İnvaziv kribriform karsinom

Tüm karsinomların % 1-3,5' ini invaziv kribriform karsinomlar oluşturur (15). Genellikle daha küçük tümör boyutları, daha az LN metastazı, daha düşük tümör evresi ve mikst invaziv kribriform karsinoma göre daha iyi prognoz ile ilişkilidir (148,149).

İnvaziv kribriform karsinom, histolojik olarak kribriform DKIS ile benzer bir kribriform büyüme paternine sahip iyi diferansiye bir karsinomdur. İnvaziv kribriform karsinomda stromadan yarık benzeri boşluklarla ayrılan birbirinden boyut ve şekil olarak farklı ve düzensiz ana hatlara sahip tümöral adalar izlenmektedir (150). Bu adaları oluşturan tümör hücreleri küçük, orta büyüklükte nükleuslu, kısmen dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Kribriform yapılara yer yer tübüler yapılar eşlik edebilir (101,151).

İnvaziv kribriform karsinom yüksek oranda ER ve PR ile pozitif ekspresyon göstermektedir (152). Bu tümör iyi prognozlu karsinomlar içerisinde yer almaktadır (105).

2.5.5.7.6. Müsinöz (kolloid) karsinom

Tüm müsinöz karsinomların insidansı %5 ve saf müsinöz karsinomlarını insidansı %2 olarak saptanmıştır. Daha önce mukoid, kolloid veya jelatinöz karsinomlar olarak bilinen, invaziv müsinöz karsinom genellikle iyi bir prognozla ilişkilendirilmektedir (84).

Müsinöz karsinom makroskopik olarak değişken yumuşaklıkta, düzgün veya düzensiz sınırlı, jelatinöz kıvamda ve parlak kesit yüzeyli kitleler şeklinde izlenir (105). Bu tümörün karakteristik özelliği fibröz septalarla ayrılmış, bol miktarda hücre dışı müsin içermesidir. Müsin havuzlarında küçük kümeler, solid yuvalar, glandüler, tarbeküler, papiller, mikropapiller veya kribriform paternde prolifer olmuş tümör hücreleri izlenmektedir (105,153)

Tümöral hücreler soluk eozinofilik sitoplazmalı, hafif- orta derecede sitolojik atipi göstermektedir. Bu tümör düşük mitotik indekse sahiptir

(84,154). Müsinöz karsinomlar Tip A ve Tip B olmak üzere iki tipe ayrılır. Tip A müsinöz karsinomda hücreler trabekül, halka ve kurdela şeklinde dizilim gösterir ve intrasitoplazmik müsin miktarı minimal olarak izlenir. Tip B misinöz karsinomda hafif pleomorfik tümör hücre kümeleri ve tabakaları görülür. Genellikle hücreler arjirofiliktir ve abondan intrasitoplazmik müsin izlenmektedir (84,155,156). Tip B karsinomlar nöroendokrin diferansiyasyon gösterdikleri için endokrin belirteçler olan kromogranin ve sinaptofizin ile immünreaktivite gösterir (155). Müsinöz karsinomların DKIS ile olan birliktelikleri sıktır ve bu tümörlerde nadiren komedonekroz görülebilir (105).

Saf müsinöz karsinomlar genelde ER ve PR ile pozitif ekspresyon gösterirken, HER-2 ile genelde ekspresyon göstermemektedir (157). Özellikle saf müsinöz karsinomların prognozu oldukça iyidir (158).

2.5.5.7.7. Müsinöz kistadenokarsinoma, NOS

Memenin müsinöz kistadenokarsinomu WHO 2019 meme tümörlerinin sınıflandırmasında yer alan yeni bir antitedir (100). Memede bulunan bu karsinom tipi pankreatobiliyer sistemin ve overin müsinöz kistadenokarsinomuna morfolojik olarak benzemektedir (159). Bu tümörde bol intrasitoplazmik müsin varlığı ve kistik yapılar görülmektedir. Kistin döşeyici epiteli değişken oranda hücresel atipi gösteren, bazal yereleşimli nükleuslu, uzun kolumnar hücrelerden oluşmaktadır (13).

Bu tümörlerde CK7 ile pozitif ekspresyon izlenirken, CK20 ve CDX2 ile ekspresyon izlenmez (160). ER, PR ve HER-2 ile ekspresyon görülmemektedir (13).

Literatüre göre bu tümörlerde nadiren aksiller LN metastazı izlenmektedir ve nispeten iyi prognoz göstermektedir (13).

2.5.5.7.8. İnvaziv mikropapiller karsinom

Klinik olarak agresif seyir gösteren memenin saf invaziv mikropapiller karsinomu, tüm invaziv karsinomların %2' den azını oluşturmaktadır (105).

İnvaziv mikropapiller karsinom gerçek fibrovasküler kordan yoksun küçük mikropapiller ve tubuloalveolar paternde hücre proliferasyonu ile

oluşmaktadır. Bazen LVİ'a benzer şekilde tümör hücre grupları boşlukta duruyormuş izlenimi verebilmektedir. Bu boşlukların vasküler yapı olmadıkları endotelial belirteçler ile gösterilebilir (161,162)

Tümöral hücreleri orta ile yüksek derecede atipi gösteren, ince granüler eozinofilik geniş sitoplazmalı ve yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip hücrelerdir (161). Bu tümörlerde mitotik aktivite oranları değişken olmakla beraber, stromada desmoplastik yanıt az veya hiç yoktur. Stroma karakteristik olarak spongiotik görünümündedir. Tümörlerin %70'i kribriform ve mikropapiller paternli DKIS ile ilişkilendirilmiştir ve tümörle ilişkili mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir (105,163). İnvaziv mikropapiller karsinomun en önemli özelliği lenfovasküler yayılımı meğilli olup yüksek oranda lenf nodu metastazı yapmasıdır (162).

Bu tümör ER ve PR ile yüksek oranda pozitif ekspresyon gösterirken, HER-2 ile ekspresyon durumu değişkenlik göstermektedir (164).

Meme karsinomunda mikropapiller büyüme paterninin tanınması, küçük bir bileşen olsa bile, yaygın LVİ ve agresif tümör davranışı ile ilişkisi nedeniyle önemlidir (161,162)

2.5.5.7.9. Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom

Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom nadir görülen meme karsinomlarından (165).

Bu karsinomlar köpüksü, granüler, geniş, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belirgin multiple nükleollü hücreler ile karakterizedir. Hücrelerdeki intrasitoplazmik granüller, PAS ile pozitif boyanır ve diyastaza dirençlidir. Tümörün büyüme paternleri, IDK, NOS' a benzemektedir (166). İnvaziv apokrin karsinomların zemininde sıklıkla atipik apokrin metaplazi ve/veya apokrin DKIS olduğu bilinmektedir (167). Bu tümör nükleer pleomorfizm ve solid büyüme paterninden kaynaklı olarak grade-2 ve grade-3 olarak sınıflandırılmaktadır (168).

Bu tümör ER ve PR ile ekspresyon göstermezken, AR ile kuvvetli pozitif ekspresyon göstermektedir. Ayrıca bu tümörde diffüz GCDFP-15 ekspresyonu izlenmektedir (169).

2.5.5.7.10. Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinomlar, değişen insidans oranları göstermektedir ve meme karsinomlarının %5' inden daha azını oluşturmaktadır (7). Bu tümör grubu heterojen morfolojidedir. Farklı oranlarda yer alan glandüler epiteliyal komponent ile farklı hücre tiplerine diferansiye olmuş hücrelerden oluşan monofazik veya bifazik gelişim gösteren tümörlerdir (105).

Mikroskopik değerlendirmede WHO' nun meme tümörleri sınıflandırmasında metaplastik karsinomlar; düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom, mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinom ve mikst metaplastik karsinom olarak sınıflandırılmıştır (103). Bu tümörlerin histolojik derecesi ve mitotik indeksi histolojik tipe göre değişkenlik göstermektedir (170,171).

-Düşük Dereceli Adenoskuamöz Karsinom: Bu tümörler histolojik olarak mikrokistik deri eki karsinomları ile minör tükrük bezlerinin sringomatöz tümörlerine benzemektedir (84). Bu tümörlerde iğisi hücrelerden oluşmuş bir zeminde, yuvarlak glandular, tubular oluşumlar ve skuamöz hücrelerden oluşan solid adalarla birlikte karışık halde bulunmaktadır. Karsinomatöz oluşum normal meme glandlarının arasına infiltre olur ve çevrede lenfositler gülle paterninde yerleşim gösterir (172).

-Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom: Bu karsinom histopatolojik olarak meme lobülleri arasında uzanan, değişken oranda kollajenöz ve miksoid bir zemin üzerinde yer alan, kesişen fasiküller şeklinde organize olmuş düşük dereceli, ince, uzun çekirdekli, iğsi hücrelerden oluşan bir tümördür (7).

-Skuamöz Hücreli Karsinom; Memede saf skuamöz hücreli karsinom (SCC) demek için çeşitli patolojik kriterler gereklidir: tümör, üstteki deri ve meme ucu ile ilişkisiz olmalı, invaziv bileşenin %90' ından fazlası skuamöz tipte olmalı, saf SCC için tümörde duktal, mezenkimal veya başka herhangi bir invaziv neoplastik eleman bulunmamalıdır. Ayrıca SCC için başka primer bölge şüphesi olmamalıdır. Bu tümör triple negatif tümörler içerisinde. (174,175).

-İğsi Hücreli Karsinom; Bu tümör, ağırlıklı olarak belirgin nükleer pleomorfizmi olan ve kesişen fasiküller ve storiform paternleri şeklinde düzenlenmiş, belirgin mitozları olan malign iğsi hücrelerden oluşmaktadır. İğsi hücreli karsinom diyebilmek için tümörün yarısından fazlası iğsi hücrelerden oluşmalıdır. İğsi hücreli karsinom, histolojik olarak miyoepitelyal karsinomdan ayırt edilemez ve her iki tümör de aynı kategoride sınıflandırılmaktadır (84,176,177). Malign iğsi hücreli tümörler, bu tümörlerin ayrıcı tanısına girmektedir DKIS varlığı ve İHK olarak p63 ile diffüz ekspresyon ve iğsi hücrelerin keratin ile ekspresyon göstermesi metaplastik karsinomu desteklemektedir (177,178).

-Mezenşimal Diferansiyasyonlu Metaplastik Karsinom: Bu tümör çoğunluğunu karsinom bileşenin oluşturduğu ve kondroid, osteoid, rabdomyoid ve nöroglial elementlerin birlikte görüldüğü, malign mezenşimal birleşen içeren karsinomlardır (7). Diğer mezenşimal tümörler gibi triple negatiftir ve p63 ile bazal keratin ekspresyonu göstermektedir. Bu tümörlerin prognozu kötüdür. IDK ve ILK ile karşılaştırıldığında, bu tümörler daha büyük tümör çapı, daha az lenfatik metastaz ve daha çok hematojen yayılım ile ilişkilidir. Lokal nüks oranları diğer karsinomlarla kıyaslandığında daha fazla görülmüştür (179,180)

-Mikst Metaplastik Karsinom; Bu tümör birden fazla histolojik tipin özelliklerinin bir arada bulunduğu bir metaplastik karsinom türüdür. Kompleks sklerozan lezyonlar ve papillomlar ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (142).

Metaplastik karsinomların için prognoz değişkenlik göstermektedir (84). Yapılan bazı çalışmalarda düşük dereceli adenoskuamoz karsinom, düşük dereceli fibromatozis benzeri metaplastik karsinomun iyi prognozlu oldukları ancak diğer metaplastik karsinomların kötü prognozlu oldukları görülmüştür (179,181) Metaplastik karsinomlar, eşit boyut ve derecedeki IDK'a göre daha sık aksiller LN metastazı yapmaktadır (105).

2.5.5.7.11. Asinik hücreli karsinom

Mememenin tükruk bezi benzeri tümörleri içerisinde sınıflandırılmakta olup insidansı bilinmemektedir (182).

Solid, mikrokistik veya mikroglandüler paternde, malign tümöral hücrelerin proliferasyonundan oluşan düşük dereceli bir tümördür (183). Tümör hücreleri yuvarlak, oval, sakin nükleuslu, bol amfofilik, eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. İntrasitoplazmik granüller paneth hücrelerine benzer şekilde iri ve parlak kırmızı renklerde izlenmektedir (184,185)

Bu tümör ER, PR, AR ve HER-2 ile ekspresyon göstermez. Moleküler olarak triple negatif alt tip içerisinde yer almaktadır (186). Bu tümörlerde hücrelerin hemen tamamı yüksek düzeyde alfa-1-antikimotripsin, tükruk bezi amilazı, lizozim, EMA ve S100 eksprese etmektedir (187).

2.5.5.7.12. Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid kistik karsinom tüm meme kanserlerinin %0,1' inden azını oluşturmaktadır (188).

Bu tümörler histomorfolojik olarak tükruk bezinde görülen adenoid kistik karsinom ile eşdeğerdir ve bifazik gelişim göstermektedir. Adenoid kistik karsinom, değişken derecelerde glandüler, skuamöz ve sebaseöz farklılaşma gösteren epitel hücreleri ile psödokistleri döşeyen miyoepitelyal hücreleri ve asellüler bazal membran materyalinin birikiminden meydana gelmektedir (189,190) Malign hücre proliferasyonları tübüler, kribriform ve solid olmak üzere üç farklı paternde veya mikst paternde gelişim göstermektedir Bu tümörler ER, PR ve HER-2 ile negatiftir. Aksiller LN ve uzak metastaz potansiyelleri düşüktür (188).

2.5.5.7.13. Sekretuar karsinom

Sekretuar karsinom, tüm meme karsinomların %0,15'inden azını oluşturmaktadır. Çocuklarda ve adölesanlarda en sık görülen karsinom tipi

sekretuar karsinomdur (191,192). Genellikle iyi sınırlı, subareolar yerleşimli, ağrısız, yavaş büyüyen kitle ve meme başı akıntısı ile klinik bulgu verir (193).

Mikroskopik incelemede mikrokistik, solid ve tübüler patern oluşturan poligonal şekilli, eozinofilik granüler, bazen köpüksü sitoplazmalı, nükleolleri belirsiz düşük oranda atipi gösteren hücrelerden oluşan karsinomlardır. Bu tümörün karakteristik özelliği bol miktarda intrasellüler ve ekstrasellüler sekresyon üretimi yapmasıdır. Bu sekresyonlar histokimyasal olarak PAS, Alcian Blue ile pozitif boyanırken, diyastaza dirençlidir. Tümörü çevreleyen stroma, fibrotik veya miksoid özellikte izlenmektedir. Stroma içerisinde değişken miktarlarda kronik inflamatuvar infiltrasyon görülebilir. Bazı durumlarda, DKIS, mikrokalsifikasyon ve komedonekroz görülebilir (194).

Sekretuar karsinom, ER, PR ve HER-2 ile ekspresyon göstermez. Bu tümörün prognozu genelde iyidir (193).

2.5.5.7.14. Mukoepidermoid karsinom

Bu tümör çok nadir görülen tükruk bezi benzeri meme tümörleri içerisinde (13). Bu tümörler dört hücre tipinin değişen oranlarda proliferasyon olarak solid ve kistik paternde organize olması ile oluşmaktadır. Tümörü oluşturan hücreler; bazaloid (skuamöz), intermediate, epidermoid ve müsinöz hücrelerdir (195). MEK'lerin genel olarak düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere üç formu bulunmaktadır. Derecelendirme yapılırken kistik bileşenlerinin oranı, nöral invazyon varlığı, nekroz varlığı, mitotik oran ve nükleer dereceden oluşan beş parametre kullanılmaktadır (196). Bu tümörde gerçek keratinizasyon özellikleri görülmez. Ayrıca genelde bir intraduktal bileşen görülmektedir. Yüksek dereceli MEK, aynı hücre tiplerinden oluşmaktadır, ancak daha yüksek derecede atipi gösterir ve genellikle solid yapılar halinde düzenlenmiştir. Memede yüksek dereceli MEK tanısını koymak kolay değildir. (117).

Mukoepidermoid karsinomlar CK ile boyandığında zonasyon göstermektedir. Bazaloid, epidermoid ve intermediate hücreler CK14, p63 ve HMWCK ile pozitif ekspresyon gösterir. Müsinöz hücreler; CK 7 ve MUC ile ekspresyon göstermektedir. İnsta komponent MUC1 ve MUC6 ile ekspresyon

gösterirken, invaziv komponent MUC5AC ve MUC6 ile ekspresyon göstermektedir (117,197).

Bu tümör ER, PR ve HER-2 ile negatiftir. Bu tümörün prognozu gradeine göre değişmektedir (196).

2.5. 5.7.15. Polimorföz adenokarsinom

Polimorföz adenokarsinom memenin nadir görülen tükrük bezi benzeri tümörlerindendir (13). Bu tümörde santralde solid yuvalar ve bunun çevresinde tek hücre şeklinde dizilim göstererek kordlar ve kribriform patern oluşturmuş tümöral hücre proliferasyonu izlenir. Tümör hücreleri monoton, eozinofilik sitoplazmalı, santral yerleşimli nükleuslu, nukleolü belirgin, küçük, monoton neoplastik hücreler şeklindedir. Bu tümörde mitoz sıktır ancak nekroz görülmemektedir (117,119).

Bu tümör ER, PR ve HER-2 ile ekspresyon göstermez. Tümöral hücreler CK7 ve E-kaderin ile zayıf ve fokal olarak ekspresyon gösterirken, BCL-2 ile diffüz ekspresyon göstermektedir (119)

Bu tümörün yüksek dereceli olduğu ve agresif seyir gösterdiği bilinmektedir. Bu yüzden tükrük bezinin düşük dereceli polimorföz adenokarsinomlarına morfolojik olarak benzemesine rağmen agresif davranışından dolayı ‘düşük dereceli’ ifadesi kullanılmaz (13).

2.5.5.7.16. Ters polariteli uzun hücreli karsinoma

Ters polariteli uzun hücreli karsinoma, ilk olarak 2003 yılında, Eusebi ve ark. tarafından papiller tiroid karsinomunun uzun hücreli varyantına benzeyen, çok nadir görülen, memenin papiller lezyonu olarak bildirilmiştir (198). WHO’nun 2019 meme karsinomlarının sınıflandırmasında yeni bir antite olarak yer almaktadır (100).

Histopatolojik incelemede bu karsinomlar, papiller tiroid karsinomunun uzun hücreli varyantına benzer özellikler göstermektedir. Kolloid benzeri sekresyonların izlendiği, nükleuslarda psödo-inklüzyon, oluklaşma, üst üste binme bulgularının izlendiği, oksifilik, kolumnar epitelial hücrelerin proliferasyonu ile yuva, papilla ve folikül benzeri gelişim paterni gösteren

tümörlerdir (199). Bu tümörlerin ters polariteli özelliği en çarpıcı histolojik özelliklerinden biri olup, kolumnar epitel hücrelerinin nükleuslarının bazal kutuplarından ziyade apikalde yerleşmesinden kaynaklanmaktadır (200).

Bu tümör morfolojik olarak tiroidin papiller kolumnar hücreli tümörüne benzemesine rağmen TTF-1 ve tiroglobulin dahil tiroide özgü İHK boyalar ile ekspresyon göstermez (199). Ayrıca BRAF ve RET/PTC değişikliği gibi mutasyonların izlenmemesi, bu tümörün tiroidin papiller karsinomu ile ilişkili olmadığını göstermektedir (198).

Bu karsinomlarda miyoepitelial markerlar, HR ve HER-2 ile ekspresyon izlenmemektedir. Bunun yanında bu tümörler CK5/6, E-kadherin, MUC1, Ki67, GCDFP-15, mammaglobin, IDH1/2, S100 ve kalretinin ile ekspresyon göstermektedir(201).

Literatüre göre prognozu iyidir (200).

2.5. 5.7.17. Nöroendokrin neoplazmlar-. Nöroendokrin karsinom

Nöroendokrin neoplazmlar (NEN) değişen güncellemelerle birlikte, WHO'nun 2019 meme tümörleri sınıflandırmasında, gastroenteropankreatik (GEP) organlarının nöroendokrin neoplazmlarının sınıflandırılmasına benzer şekilde sınıflandırılmıştır (202). NEN diferansiyasyonuna göre, iyi diferansiye nöroendokrin tümör (NET) ve az diferansiye nöroendokrin karsinom(NEK) olarak sınıflandırılmıştır. NET'lerin içerisinde 1. derece nöroendokrin tümör (karsinoid benzeri) ve 2. derece nöroendokrin tümör (atipik karsinoid benzeri) bulunmaktadır. NEK'lerin içerisinde ise küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom yer almaktadır(100).

Memedeki primer nöroendokrin karsinomlar meme karsinomlarının % 0,1' inden azını oluşturmaktadır. Memedeki nöroendokrin tümörler, diğer organların nöroendokrin tümörlerine benzer morfolojik özellikler göstermektedir. Morfolojik olarak fibrovasküler stromada rozet yapıları içeren ya da içermeyen insüler, yuva, trabeküler, ya da solid papiller gibi paternlerde gelişim göstermektedir (203). Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar, monoton, küçük, dar sitoplazmalı, tuz biber şeklinde ince granüler kromatinli, nükleoller belirsiz, hiperkromatik nükleuslu, nükleus/sitoplazma oranı yüksek

hücrelerin sıkı şekilde paketlenmiş şekilde prolifer olmaları ile meydana gelmektedir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar ise; belirgin sitoplazma ve değişken şekilde kaba kromatinli oldukça pleomorfik çekirdeklerin proliferasyonundan oluşmaktadır. Her iki karsinomda da mitotik indeks artmıştır ve nekroz odakları izlenmektedir (100, 204).

Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası kromagranin, sinaptofizin, S100 ve nöron spesifik enolaz ile değişken oranlarda pozitif ekspresyon göstermektedir. Ki-67 indeksi yüksek izlenmektedir. Bu tümörler ER ve PR ile değişen oranlarda pozitif ekspresyon gösterirken, genelde HER-2 ile ekspresyon göstermemektedir (205).

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom, diğer nöroendokrin tümörlerden daha kötü prognoz gösterirken, büyük hücreli karsinomun prognozunu değerlendirebilmek için literatürde yeterli veri bulunmamaktadır (13).

2.5.6. Meme kanserinin karsinogenezi, moleküler temelleri ve moleküler sınıflaması

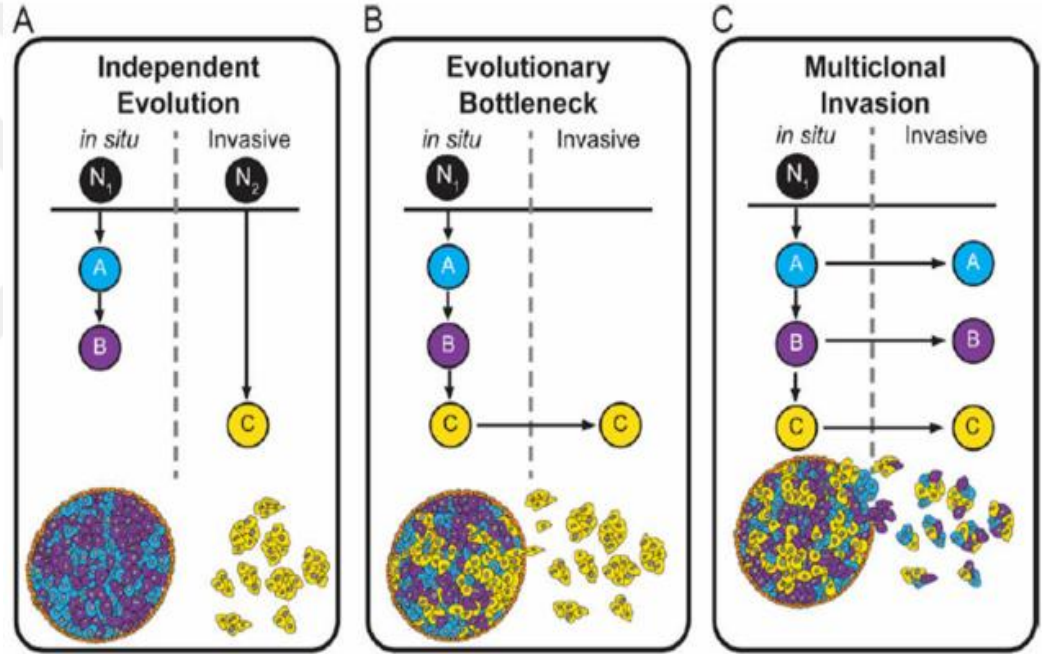
2.5.6.1. Meme kanserinin karsinogenezi ve moleküler temelleri

İnsanlarda kanserin çok aşamalı bir gelişim süreci vardır. Bu gelişim süreci döneminde, hücreler temel olarak büyüme baskılayıcılardan kaçma, proliferatif sinyalleme sürdürme, hücre ölümüne direnme, replikatif ölümsüzlüğü sağlama, anjiyogenezi indüklemeye, invazyon ve metastazı aktive etme gibi özellikler kazanırlar. Bu özelliklere ek olarak, enerji metabolizmasının yeniden programlanması ve immün yıkımdan kaçınılması gibi özellikler de karsinom gelişiminde etkili olmaktadır (206).

Meme karsinomunun oluşumu üzerine çok sayıda model ortaya atılmıştır. Bu modellerde çok basamaklı karsinogenezin temeli; genetik değişiklikler, çevresel değişiklikler, morfoloji ve hormonal etkilere dayandırılmıştır (13,15,207,208).

Meme bezinin stromal ve epitel hücreleri ekstrasellüler matriks aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurmaktadır. Epitel ve stroma arasındaki iletişimin bozulması sonucunda meme kanseri indüklenebilmektedir (209).

Casasent ve ark'ının genom evrimi üzerine yaptıkları çalışmalarında, in situ ve invaziv meme kansinomlarının gelişimini, bağımsız gelişim modeli, gelişimsel geçit modeli ve multiklonal invazyon modeli olmak üzere üç klon modeli ile açıklamaktadır (210). Bağımsız gelişim modeline göre; in situ kansinomlar ve invaziv kansinomlar farklı iki hücreden (N_1 ve N_2), birbirinden bağımsız olarak gelişmektedir. Gelişimsel geçit modeline göre; bir hücreden (N_1) in situ kansinom gelişmekte ve tek bir klon halinde proliferasyon olup invaziv kansinoma evrimleşmektedir. Multiklonal invazyon modeline göre; bir hücreden (N_1) in situ kansinom oluşmakta ve multiklonal özellik kazanmaktadır ve invaziv kansinom ise; multiklonal hücrelerce oluşturulmaktadır (210) (Resim-6).

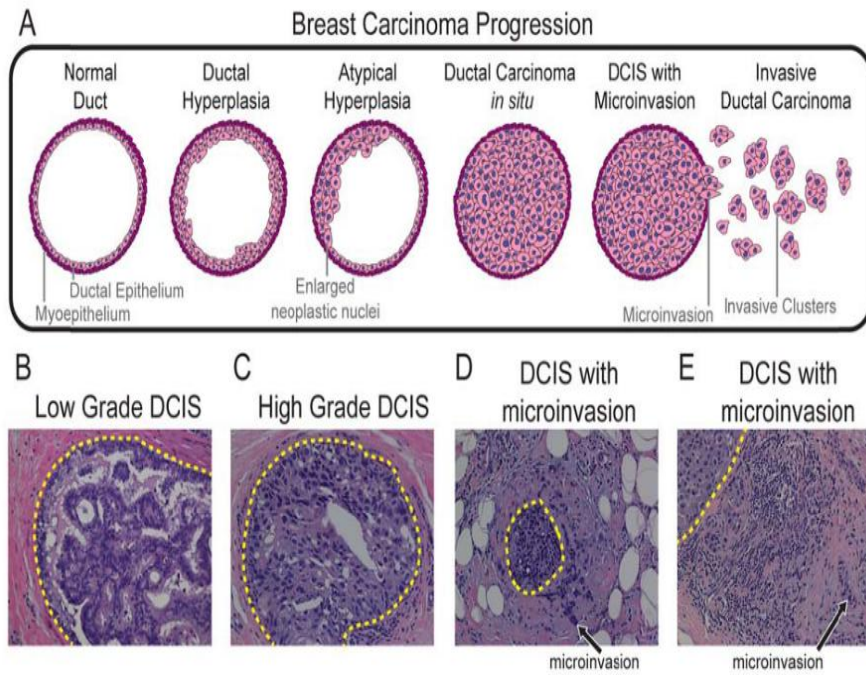


Resim- 6: İn situ ve invaziv meme kansinomlarında gelişimsel modeller.

A) Bağımsız gelişim modeli. B) Gelişimsel geçit modeli. C) Multiklonal invazyon modeli (210).

Tarihsel süreçte diğer pekçok kansinom tipinde olduğu gibi, normal epitel > hiperplastik epitel > kansinoma in situ > invaziv kansinom > metastaz şeklindeki çok adımlı ilerleyişin, meme kansinomları için de geçerli olduğu düşünülmüştür (208,211) (Resim-7). Meme kansinomlarının moleküler portresi oluşturulana kadar, bu çok adımlı ilerleyişte öncelikle düşük dereceli invaziv kansinomların olduğu, ardından ek mutasyonlar ile yüksek dereceli invaziv kansinomlara ilerlediği kabul edilmekteydi. Yapılan moleküler temelli

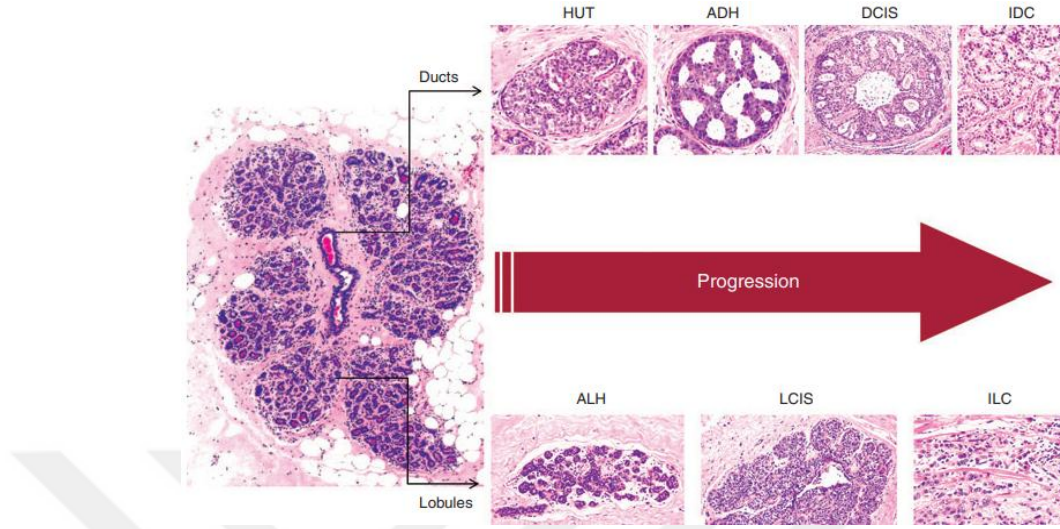
çalışmalar, bu kabulün yalnızca küçük bir grup meme karsinomu için geçerli olduğunu göstermiştir ve tek bir yol olarak değil, invaziv meme kanserine doğru farklı yollara götüren karmaşık bir dizi stokastik genetik olay sonucunda meydana geldiği anlaşılmıştır (211,212). Genellikle düşük veya yüksek dereceli karsinomlara yol açan mutasyonlar erken dönemde (prekürsör lezyon ve hatta öncesinde) kazanılmaktadır. Bu aşamadaki en önemli moleküler kanıtlardan olan 16q kaybı düşük dereceli karsinomlarda sıklıkla görülürken; yüksek dereceli karsinomlarda çok nadir saptanmıştır (213).



Resim- 7:DKIS ve invaziv meme karsinomu gelişimi.

Tübüler karsinom, kribriform karsinom ve düşük dereceli IDK gibi düşük dereceli karsinomlar, sıklıkla kolumnar hücre değişikliği, kolumnar hücreli lezyonlar, flat epiteliyal atipi, atipik duktal hiperplazi ve düşük dereceli DKIS gibi prekürsör lezyonlardan köken almaktadır. Bu grupta yer alan karsinomlarda İHK olarak, LMWCK, ER ve PR ekspresyonu gözlenir, morfolojik olarak da düşük dereceli nükleer atipiyeye sahiptirler. Ayrıca bu grup karsinomlarda, HMWCK, P63, EGFR gibi bazal belirteçler ve HER-2 ekspresyonu izlenmemektedir. Düşük dereceli karsinomlarda moleküler sekanslama çalışmalarında 16q kaybı %75 oranından fazla saptanmaktadır. 16q kaybı, ILK ve prekürsörlerinde de saptanmaktadır bu durum; düşük dereceli

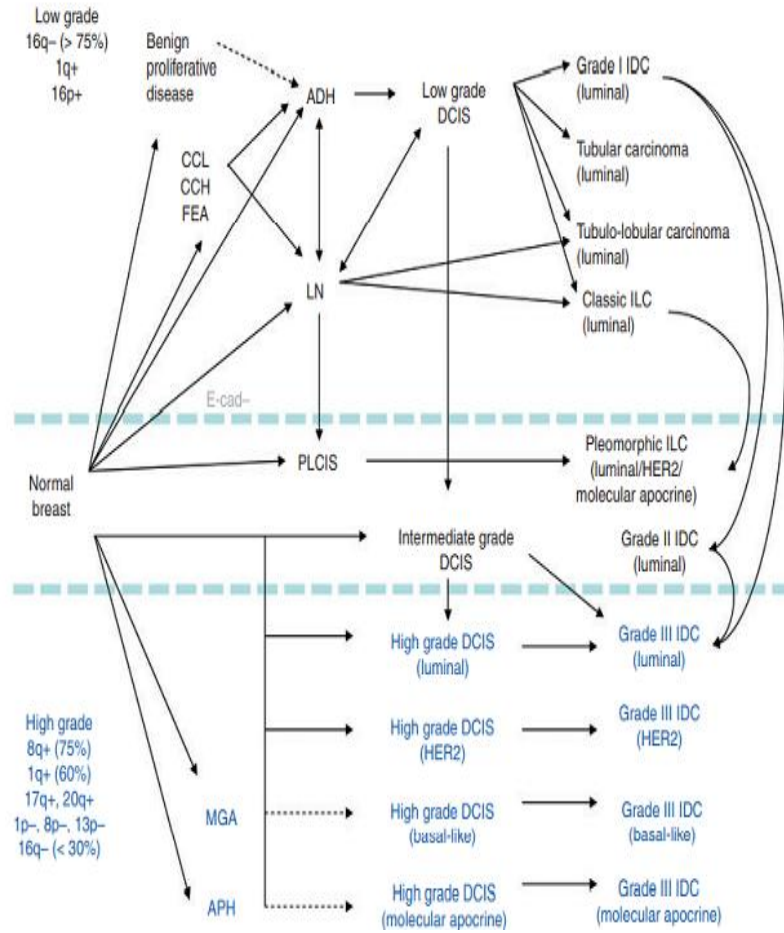
IDK ve ILK'un, erken karsinogenez döneminde ortak basamaklardan geçtiğini düşündürmektedir (211,213,214) (Resim-8).



Resim- 8: Morfolojik özelliklere ve epidemiyolojik çalışmalara dayalı meme kanseri gelişimi ve evriminin zamansal modeli.

ADH: atipik duktal hiperplazi, ALH: atipik lobüler hiperplazi, DKIS: in situ duktal karsinom, HUT: hiperplazi-usual tip, IDC: invaziv duktal karsinoma, ; ILC: invazive lobular karsinom; LCIS: lobular karsinoma in situ (213).

Yüksek dereceli IDK ve metaplastik karsinom gibi yüksek dereceli meme karsinomları, genelde yüksek dereceli karsinoma in situ ve apokrin metaplazi zemininde gelişmektedir. Bu karsinomlarda İHK olarak HMWCK, P63 ve EGFR ekspresyonu görülmektedir ve morfolojik olarak yüksek dereceli nükleer atipi izlenmektedir. Sıklıkla HER-2 ekspresyonu saptanırken; HMWCK, ER ve PR ekspresyonu izlenmemektedir. Düşük dereceli karsinomlarda izlenen basit 16q kaybının aksine, yüksek dereceli karsinomlarda oldukça kompleks moleküler değişiklikler gözlenmektedir. Bu olgularda sıklıkla 11q, 13q, 14q, 8p kayıpları; 17q, 8q, 5p kazanımları; 17q12, 17q22–24, 6q22, 8q22, 11q13 ve 20q13 amplifikasyonları izlenmektedir (211,213,214) (Resim-9)



Resim- 9: Morfolojik, immünofenotipik ve moleküler özelliklere dayanan düşük ve yüksek dereceli çok aşamalı meme kanseri gelişim modeli.

Sürekli çizgiler; moleküler verilerle gösterilen morfolojik varlıklar arasındaki bağlantıları temsil eder. Kesikli çizgiler; henüz gösterilecek varsayımsal bağlantıları temsil eder. ADH: atipik duktal hiperplazi; APH: atipik apokrin hiperplazi; CCH: kolumnar hücre hiperplazisi; CCL: kolumnar hücre lezyonu; DKIS: in situ duktal karsinom; E-cad: E-cadherin; FEA: flat epiteliyal atipi; IDC: invaziv duktal karsinom; ILC: invaziv lobüler karsinom; LN: lobüler neoplazi; MGA: mikroglandüler adenoz; PLCIS: Pleomorfik lobüler karsinom in situ.

2.5.6.2. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması

Meme kanseri 19.yüzyılın sonlarına kadar ölümcül hastalıkların içerisinde önemli bir yer edinmiştir. Bu hastalığın tedavisi için cerrahi yöntemlere yoğun bir şekilde başvurulmuştur. Son yüzyılın başlarına kadar meme kanserleri için önemli olan hastalığın malign olduğunun bilinmesiydi (102). Zamanla aynı tip kanser tanısı alan hastaların farklı prognoz göstermeleri patoloğları son 50 yıldan uzun süredir farklı morfolojik tipler ve varyantlar tanımlamaya itmiştir. Ancak sonuç olarak aslında bu tanımlanan varyantların patoloğların kendi tasarımlarının bir parçası olduğu görülmüştür

(15,102). Uzun yıllardır aslında patoloğların da farkettiğı gibi meme kanserinin tek bir hastalık olmadığı heterojen bir hastalık olduğı anlaşılmıştır. Günümüzde açık bir şekilde genetik, epigenetik ve transkriptomik değışiklikler nedeniyle meme kanserlerinin farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip olduğı görölmüş ve farklı klinik bulgu verip, tedaviye farklı yanıtlar veren, multiple antiteler içeren heterojen bir hastalık olduğı bilinmektedir (15,215).

Tarihsel süreçte hasta tedavilerini belirleyebilmek için meme kanserinin bu karmaşık yapısını aydınlatabilmek adına morfolojik sınıflamaya yönelinmiştir. Meme kanserleri histolojik olarak IDK, NOS ve spesifik tipler olarak ayrılmıştır. Spesifik tipler meme kanserlerinin %20-25'ini oluşturmaktadır. Lobüler, tübüler, papiller ve müsinöz tümörler bu tiplerin içerisinde en sık görülenleridir. IDK, NOS, bu tümörlerin %60-75'ini oluşturmakta ve spesifik tipler dışında kalan aslında pek çok tümörü ihtiva eden kompleks bir yapıdır (216). Ancak histolojik tiplerde tek bir tümör içinde (intratümöral) veya genel olarak morfolojik olarak benzer görünümlü aynı tip tümörler arasında (intertümöral) heterojenitenin keşfedilmesiyle hasta takibindeki önemini yitirmiştir (3). Bundan dolayı klinisyenler ve patoloğlar hasta takibini daha iyi yapabileceklerini düşündükleri gradeleme sistemine yönelmiştir. Bu sistemle tümörlerin tübül formasyon oranları, nükleer pleomorfizmi ve mitoz sayıları skorlanmış ve bunların toplamı ile tümörler 1-3 arası derecelendirilmiştir. Grade prognozu belirlemede güçlü bir öngörücü olmasına rağmen semikantitatif olması patoloğları diğer prognostik faktörleri (evre, hormone reseptör ekspresyonu, HER-2 amplifikasyonu) kullanmaya yönlendirmiştir (102). Bu prognostik parametrelerden Pieere Denoix tarafından tüm kanser tiplerine uygulanmak amaçlı tanımlanan TNM evreleme sistemidir. TNM sistemi, tedavi planlamada yol gösterici olması, uygulanan tedavinin etkinliğinin takibinde kullanışlı olması ve ortak bir dil haline gelmesi nedeni ile kullanışlı önemli bir prognostik faktör haline gelmiştir. Ancak gelişen teknoloji, meme kanserleri ve prognostik faktörler üzerine artan bilgi birikimi ve daha da önemlisi aynı evredeki tümörlerin farklı biyolojik davranış göstermesi alternatif arayışlarını beraberinde getirmiştir (15,102).

Meme kanserinde hasta tedavisini belirlemede histopatolojik değerlendirmenin yeri tartışılmaz olup aynı derecedeki ve aynı evredeki tümörlerin biyolojik davranışlarındaki farklılıkların farkedilmesi ve ER pozitif hastaların tamoksifen, HER-2 pozitif hastaların transuzumab tedavisine verdikleri yanıt meme kanserlerinin heterojenliğini bi kez daha desteklemiş ve biyolojik davranışı anlamının tümör yönetimindeki önemini bi kez daha vurgulamaktadır (102,215).

Yeni dönemde gelişen moleküler temelli yöntemler ve çalışmalar meme kanserinin heterojen yapısını kanıtlayan çok farklı gen ekspresyon paternini ortaya koymuştur. Bu gen ekspresyonlarının belirlenmesinin prognozun belirlenmesinde ve kişiye özel tedavi verilmesinde nispeten subjektif olan histopatolojik değerlendirmeden daha objektif olacağı apaçıktır. Bu çalışmaların tamamen aydınlatıcı olmadığı birçok varsayımı ihtiva ettiği morfolojik görünümle korele kullanıldığında daha anlamlı olacağı öngörülmektedir (15,102).

Moleküler temelli yöntemlerin günyüzüne çıkması ile meme kanserlerinin biyolojisini anlamak adına yeni bir sınıflandırma ‘moleküler sınıflandırma’ ortaya konulmuştur (15).

‘Moleküler sınıflandırma’ Perou ve arkadaşları tarafından ilk kez 2000 yılında, meme kanserinde gen ekspresyon farklılıklarını gösteren bir çalışma ile ortaya konmuştur(217).

Bu çalışmada Perou ve arkadaşları_moleküler sınıflandırma dört ana alt tipe ayırmıştır. Bu alt tipler; ‘**luminal alt tip**’ (sıklıkla iki yada üç alt tipe ayrımlaşan; ER, ER düzenleyici genlerin ve normalde luminal epitelial hücrelerden eksprese edilen genlerin ekspresyonunu yansıtan), ‘**HER-2’den zengin alt tip**’ (HER-2 amplifikasyonu ve overekspresyonu gösteren), ‘**bazal benzeri alt tip**’ (ER, PR ve HER-2 negatif olan ve memenin normal bazal/myoepitelial hücreleri tarafından eksprese edilen gen ekspresyonu gösteren), ‘**normal benzeri alt tip**’(Normal memeye benzer şekilde yağ dokusu ve diğer epitelyal olmayan hücre türleri tarafından ifade edildiği bilinen birçok genin ekspresyonu)(8).

Elde edilen yeni veriler ile yeni moleküler sınıflandırmalar eklendi. Sørlie ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışma ile bazal benzeri, HER-2'den zengin ve normal meme benzeri alt tipleri değiştirmeyerek luminal alt tipi üç alt tipe ayırdı. Bu çalışma ile moleküler sınıflandırmada altı alt tip mevcuttu Bu alt tipler; **luminal A, luminal B, luminal C, HER-2'den zengin, normal meme benzeri, bazal benzeri alt tiplerdi** (11).

Sørlie ve arkadaşları 2003 yılında iki yıl önce yaptıkları çalışmadaki 85 dizinden 84 'ünü tekrar inceledi. Yaşam süreleri ve uzak metastaz durumları değerlendirdi. **Luminal alt tipleri luminal A ve luminal B olmak üzere iki alt tipe** sınıflandırmayı doğru buldu (10).

Bu gibi moleküler alt tipler, çok sayıda intrinsik genlerin ayrımlaşmasıyla ve sonrasında hastaların, transkripsiyonel olarak farklı gruplara ayırmak üzere hiyerarşik bir düzende kümelenmesiyle meydana gelmiştir (8).

Bu method ile yalnızca, çok sayıda olgu içeren retrospektif çalışmalara ait örnekler sınıflandırılabilceği için, “Single Sample Predictor (SSP)” tanımlaması yapılmıştır. SSP ile tek bir tümörün, en yakın olduğu merkezi sınıfın kullanılmasıyla, tümörün belirli bir alt tipe alınması sağlanmıştır. İlk SSP 500 gen ile SSP2003 ile tanımlanmıştır (8,10,218).

Pusztai ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile tanımlanan SSP' ler için başlangıç setinde yapılacak küçük değişikliklerin dahi bu alt tipleri tanımlamada kullanılan hiyerarşik kümelenmede önemli değişikliğe neden olabileceğini göstermiştir. Böylece bu methodun stabilitesi tartışmalı hale gelmiştir (219) Yüzlerce intrinsik gen kullanımı yerine, yalnızca ER ve HER-2 fenotipleri ile ilişkili genlerle çok stabil, bazal benzeri, HER-2 den zengin, luminal olmak üzere üç temel alt tipin tanımlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (102).

Moleküler çalışmalar arttıkça yeni tanımlanan metodlar ve moleküler sınıflar artmakta ve değişmekte olup, son yıllarda yeni moleküler alt tipler tanımlandı. Bunlar arasında en dikkat çekici olanları moleküler apokrin, klaudin düşük ve interferon zengin alt tiptir (220).

Moleküler apokrin alt tip, Farmer ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır. Moleküler apokrin tümörler AR pozitifdir ve HER-2 amplifikasyonunu luminal ve bazal benzeri alt tiplere göre daha yaygın olarak göstermektedir. Histolojik incelemede apokrin özellikler göstermektedir ancak bu tümörler apokrin karsinomlar için kesin histopatolojik kriterleri karşılamamaktadır. Muhtemelen bu tümörlerin AR hedefine yönelik tedavilere duyarlı olacağı düşünülmektedir (221).

İnterferondan zengin alt tip, Hu ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanmıştır. Bu alt tip, interferon tarafından düzenlenen genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilir (interferon regülasyonuna aracılık etmekten sorumlu transkripsiyon faktörü olan STAT1 gibi). Bu tümörlerin, interferonlarca zengin kanserler gibi bazal benzeri kanserlerden daha iyi bir prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (220).

Klaudin düşük alt tip, Herschkowitz ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu tümörler ER, PR ve HER-2 negatif tümörler içerisinde yer almaktadır. Transkriptomik seviyede, bu tümörler E-cadherin ve klaudinlerin ekspresyonundan yoksundur. Bununla birlikte, bu tümörler orta ila güçlü E-cadherin (%55) ve / veya klaudin 3 protein ekspresyonu (%41) göstermektedir. Bu alt tipin kanseri stem-cell benzeri fenotipi olan (CD44 / CD24 ve CD2/CD24'ün yüksek ekspresyonu gibi) hücreler ve epitelden mezenkime geçiş özellikleri (vimentin, Snail-1, Snail-2, TWIST1, TWIST2, ZEB1 ve ZEB2 dahil) gösteren hücrelerden zengindir. Bu gözlemler, klaudin düşük tümörlerin, bazal benzeri ve luminal alt tiplere göre daha ilkel öncü hücrelerden kaynaklandığını düşündürmektedir (220,222).

Yeni tanımlanmış olan üç alt tipin klinikteki etkinliği ve tedavideki yeri henüz tartışmalı olduğu için patoloji raporlarında moleküler alt tip olarak belirtilmeleri önerilmemektedir (220). Normal benzeri alt tip önemi ve beraberinde getireceği sonuçlar belirsizdir ve bu alt tipin, tümör hücre içeriği az, buna karşın normal doku komponenti fazla olan örnekleri temsil ettiği düşünülmektedir. Bundan dolayı normal benzeri alt tip, moleküler sınıflandırmadan çıkarılmıştır (6).

Moleküler alt tiplerden temel olarak dört alt tip kabul edilmiştir. Bu alt tipler sağlıklı meme dokusuyla karşılaştırıldığında; Luminal A, luminal B, HER-2 den zengin (HER-2 pozitif) ve Triple negatif /bazal benzeri olarak dört ana alt grupta toplanmıştır (217,223). En son St. Gallen 2013 Konsensusu'na göre moleküler sınıflandırma belirlenmiştir (13) (Tablo-11).

Tablo- 11: 2013 St. Gallen Konsesusuna göre Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması

Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması
Luminal A benzeri • ER: (+) • PR: (+) • HER2: (-) • Ki-67 proliferasyon indeksi: düşük
Luminal B benzeri (HER2 (-)) • ER: (+) • HER2: (-) • Aşağıdakilerden en az biri: -Ki-67 proliferasyon indeksi: yüksek -PR: (-) veya zayıf (+)
Luminal B benzeri (HER2 (+)) • ER: pozitif • HER2: (+) • Ki-67 proliferasyon indeksi: herhangi biri • PR: değişken
HER2 pozitif (Non luminal) • HER2: (+) • ER: (-) • PR: (-)
Triple Negatif • ER: (-) • PR: (-) • HER2: (-)

Luminal alt tip karsinomlar, normal memenin luminal epitelyum hücrelerine benzer özellikler gösteren karsinomlardır. Luminal A ve luminal B her ikisi de ER pozitif alt tipler olup luminal A alt tipte genellikle düşük histolojik gradeli tümörlerin bulunduğu, luminal B alt tipde genellikle daha yüksek gradeli ve yüksek proliferasyon indeksli tümörlerin bulunduğu görülmektedir (220). Bu tümörlerin ayrımında proliferasyon belirteçleri çok önemlidir. Ancak, bir proliferasyon belirteci olarak Ki-67 ya da daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanımının ne kadar uygun olduğu şüphelidir. Ki-67 skorlamasında, pozitif/yüksek ya da negatif/düşük şeklinde ayrımı sağlayan bir değerin, hasta takibi ve tedavisinde kullanımı tartışmalı olmakla birlikte bu konuda bugün için tam bir konsensus sağlanmamıştır (102). Luminal A grupta genetik insitabilite düşük olup, luminal B grupta yüksektir. Luminal B grubu olgularda sıklıkla 16q heterozigotisite kaybı saptanmaktadır (11,224). Luminal B tümörler, luminal A alt tipe göre daha agresif seyir göstermekle birlikte KT'ye daha iyi yanıt vermektedir. Bu tümörlerin anti-hormonal terapiye yanıtları iyidir (220).

HER-2' den zengin grupta yer alan tümörler ER pozitif tümörlere göre daha kötü seyirlidir. Bu tümörlerde trastuzumab tedavisine yanıt oldukça iyidir. KT'ye yanıtı, luminal grup ile bazal grup arasında bir değerdedir (33,220).

Triple negatif /bazal benzeri alt tip, normal meme duktuslarında izlenen myoepitelyal/bazal hücrelere benzer özellikler taşıyan karsinomları temsil etmektedir (8). Bu kanserler sıklıkla erken yaşlardaki kadınlarda görülmekte olup herediter (BRCA ilişkili) olma ve hematojen metastaz yapma eğilimindedir. Ayrıca bu grupta sıklıkla EGFR ve c-kit mutasyonu saptanmaktadır (225–227). Triple negatif karsinomlar histolojik olarak yüksek derecelidir ve genellikle lenfoplazmasitik inflamatuvar infiltrasyon göstermektedir (228). Triple negatif karsinomlarda epitelyal-mezenkimal transizyon özelliği görülebilmektedir. Bazal karsinomlar diğer tiplere göre oldukça kötü prognoza sahiptir. Olguların KT'ye yanıtı iyi olmakla birlikte, anti-hormonal tedavilere ve HER-2 hedefleyen terapilere yanıt kötüdür (225,229).

Moleküler düzeyde, bazal benzeri ve triple negatif terminolojileri birbirinin yerine kullanılsa bile, triple negatif karsinomun, bazal benzeri karsinom ile aynı olup olmadığı konusunda literatürde bazı tartışmalar mevcuttur (228,230). Yapılan bazı çalışmalara göre bazal benzeri karsinomun aslında triple negatif tümörlerin içerisinde yer alan daha homojen ve farklı bir grup olduğunu göstermiştir (230). Bazal benzeri karsinomları ayırt edebilmek için CK 5/6, CK14, CK17, EGFR, vimentin ve p63 gibi bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır (228). Triple negatif alt tipte yer alan karsinomların insidansları, risk faktörleri, prognozları ve tedaviye duyarlılıkları açısından önemli farklılıklar gösterilmiştir (231). ER pozitif olan luminal tip karsinomlarda, anti-hormonalterapi, HER-2 pozitif meme karsinomlarında trastuzumab terapisi başlıca tedavi ajanlarıdır. Triple negatif grupta ise; spesifik tedavi ajanı bulunmamaktadır. Bu nedenle moleküler alt tip tayini tedavinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir (232).

Ayrıca bu alt tiplerin tedaviye cevaplarının yanında metastatik paternlerin de moleküler alt tipe göre değiştiğinin gösterilmiş olması moleküler sınıflamanın önemini daha da artırmıştır (233).

3.MATERYAL-METOT

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 21.07.2005- 27.12.2018 yılları arasında meme eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve mastektomi materyallerinden 'invaziv duktal karsinom, NOS' tanısı almış 232 meme kanseri olgusu çalışmaya alındı. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19-KAEK-18 kayıt numarası ile onay alınarak analizlere başlandı.

Olguların otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporları ve 15.10.2020 tarihine kadar kayıtlı onkoloji ve radyoloji takipleri tarandı.

Rutin olarak immünohistokimyasal ER, PR ve HER-2 çalışılmış invaziv duktal karsinoma, NOS olguları tekrar değerlendirilerek moleküler sınıflandırması yapıldı. Değerlendirme yapılırken ER ve PR İHK boyamaları %1 ve üstü oranda boyanma boyanma varsa pozitif kabul edildi. HER-2 skorlaması CAP/ASCO 2018 rehberinde belirtildiği şekilde skor-0-skor-3 arasında değerlendirildi. HER-2 ile tümör hücrelerinde hiç boyanma yok, tümör hücrelerinde %10 ve daha azında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması veya tümör hücrelerinde %10'dan fazlasında çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması olan, skor-0 ve skor-1 vakalar; HER-2 negatif olarak değerlendirildi. HER-2 ile tümör hücrelerinde %10'undan fazlasında inkomplet ve/veya zayıf-orta şiddette komplet membran boyanması, %10 ve daha azında komplet kuvvetli membran boyanması veya tümör hücrelerinde %10'dan fazlasında komplet kuvvetli membran boyanması olan, skor-2 ve skor-3 vakalar; HER-2 pozitif değerlendirildi. İHK değerlendirmesi yapılan olgular ER ve /veya PR pozitif, HER-2 negatif ise moleküler alt tipi; luminal A, ER ve /veya PR pozitif, HER-2 pozitif ise moleküler alt tipi; luminal B, ER ve PR negatif, HER-2 pozitif ise moleküler alt tipi; HER'den zengin ve ER, PR ve HER-2 negatif ise triple negatif olarak sınıflandırıldı. Olguların yaş, cinsiyet, tümör lateralizasyonu, tümör çapı, tümörün gradei, LVİ, PNI, DKIS, LN diseksiyon durumu, LN metastaz durumu, metatstatik LN sayısına ait bilgiler kayıtlı patoloji raporlarından tarandı. Yaş 50 yaş ve altı, 50 yaş üstü olacak şekilde kategorize edildi. Tümör

çapı pT evreleme sistemi baz alınarak 2 cm'ye eşit ve küçük, 2cm'den büyük ve 5 cm'den küçük, 5 cm'ye eşit ve büyük olacak şekilde kategorize edildi. Tümörün histolojik gradei MBR skorlama sistemine göre derecelendirildi. Lenf nodu durumu; aksiller diseksiyon durumu ve aksiller LN metastaz durumuna göre değerlendirildi. Metastatik lenf nodu sayısı pN evreleme sistemi baz alınarak 3 ve daha az, 4- 9 arası, 10 ve daha fazla olacak şekilde kategorize edildi.

Nüks, uzak metastaz, ikinci primer kanser, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası uygulanan tedavi protokollerine ait bilgiler 15.10.2020 tarihine kadar olan onkoloji ve radyoloji kayıtlarından edinildi. Uzak metastaz durumu uzak metastaz yok, tanı anında uzak metastaz, tanıdan sonra uzak metastaz şeklinde kategorize edildi. 15.10.2020 tarihi çalışmanın son günü kabul edilip hastaların ölüm tarihleri otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi.

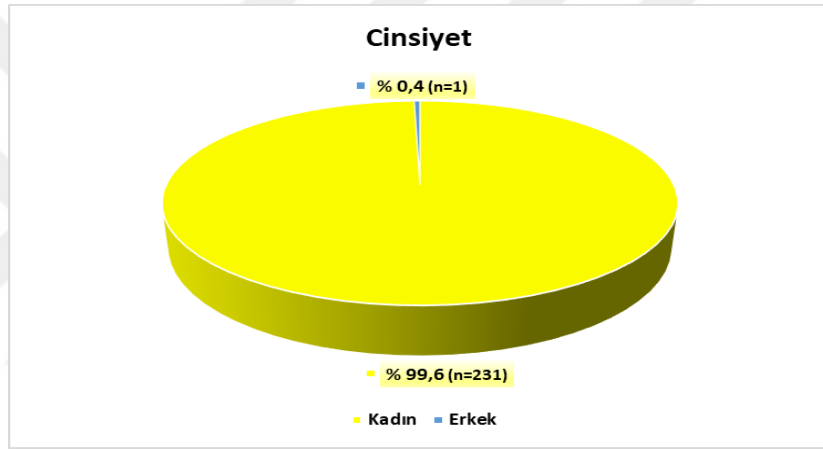
İnvaziv duktal karsinom tanılı olgularımız, moleküler alt tiplerin ve klinikopatolojik özelliklerin analizini yapmak amaçlı istatistiksel değerlendirme için veriler SPSS-22 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL, ABD, 22) paket programına girildi. İstatistiksel yöntem olarak; nicel veriler, ortalama ve standart sapma ile nitel veriler, sayı ve yüzde kullanılarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma ölçüleri verildi. Değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testlerinden yararlanıldı sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ve Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testleri ile yapıldı. Veri analizlerinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

1.Olguların klinik ve histopatolojik özellikleri

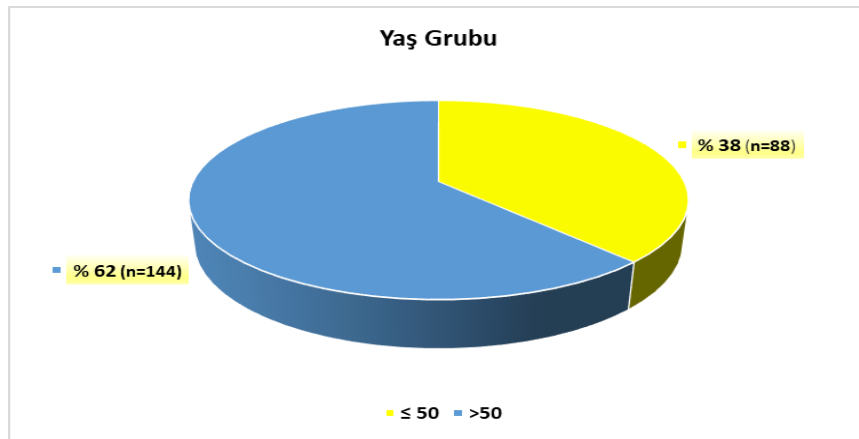
Hastanemiz otomasyon sistemi üzerindeki arşimizden yaptığımız tarama neticesinde 2005-2018 yıllarında eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve mastektomi materyallerinden ‘invaziv duktal karsinom, NOS’ tanısı almış 232 meme kanseri olgusu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 1 olgu (%0,4) erkek cinsiyette olup, 231olgu (%99,6) kadın cinsiyette idi (Grafik-1).

Grafik- 1:Olguların cinsiyet dağılımı



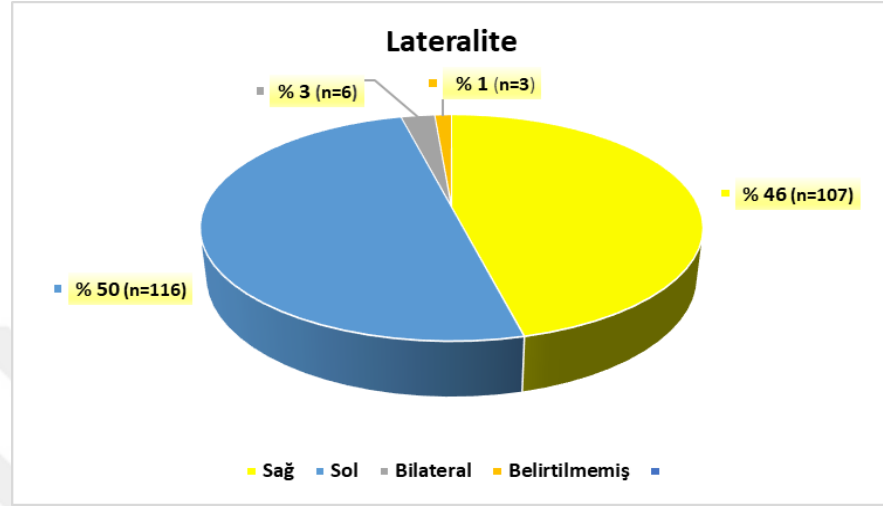
Vakaların yaşları 26 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,13 ($\pm 13,37$) olarak tespit edildi. Olguların 88’inin (%79,1) 50 yaş ve altında, 144’ünün (%20,9) ise 50 yaş üstünde olduğu görüldü. Bu olguların 14’ünü (%6) 35 yaş ve altında genç hastalar oluşturmaktaydı (Grafik-2).

Grafik- 2:Olguların yaş dağılımı



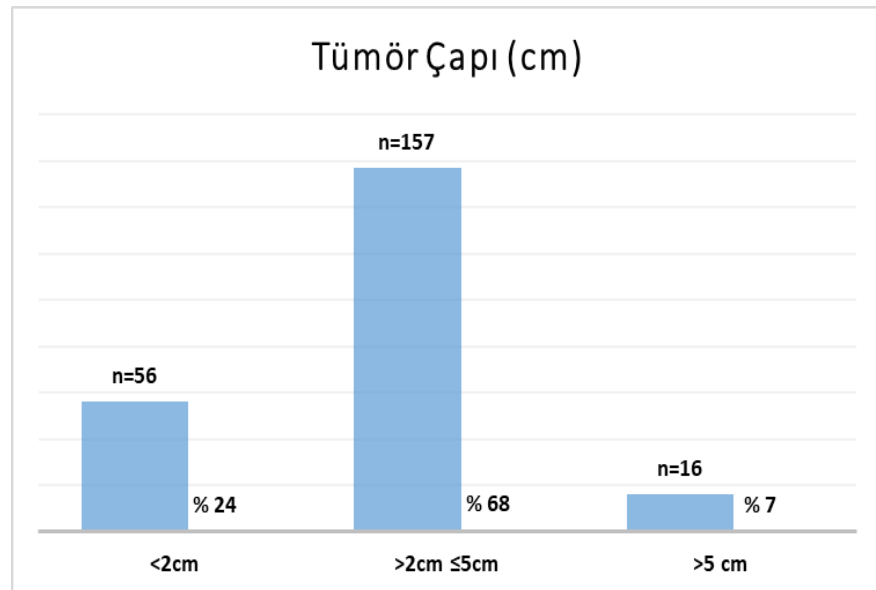
Tümörün lateralizasyon durumuna bakıldığında, 116'sı (%50) sol meme, 107'si (%46,1) sağ meme, 6'sının (%2,6) bilateral yerleşimli olduğu ve 3'ünün (%1,3) lateralizasyon durumu belirtilmemiş olduğu görüldü (Grafik-3).

Grafik- 3: Olguların lateralizasyonu



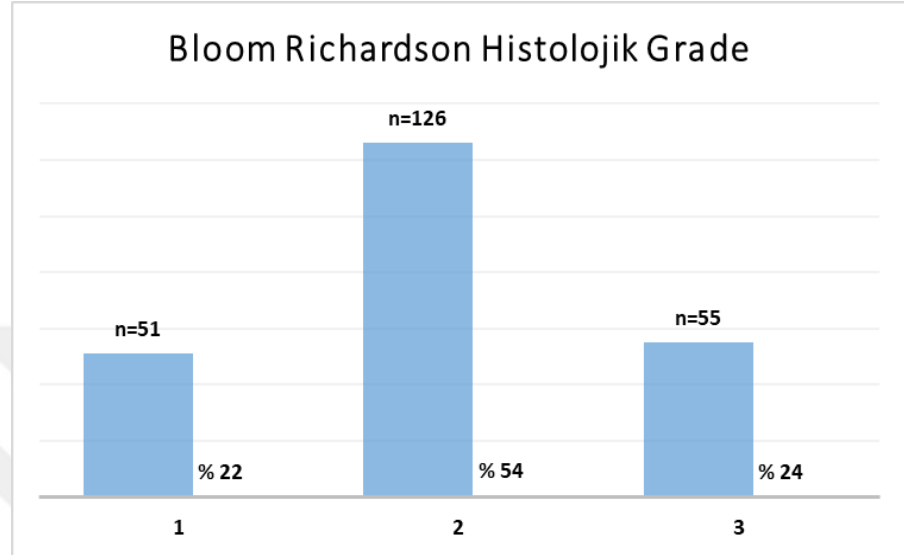
Olguların tümör çapı minimum 4mm, maksimum 100mm olup, ortalama tümör çapı 29(±17mm) olarak belirlendi. Olguların 56'sının (%24,1) tümör çapı 2cm'ye eşit ve küçük, 157'sinin (%67,7) tümör çapı 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük, 19'unun (%8,2) tümör çapı 5cm'den büyük tespit edildi (Grafik-4)

Grafik- 4: Olguların tümör çapı dağılımı



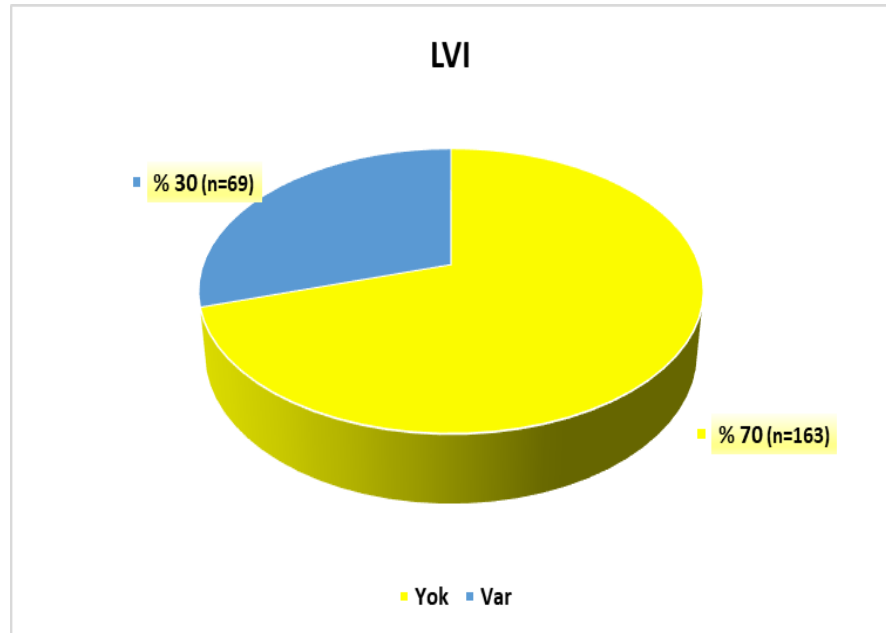
Diferansiyasyon derecesine (grade) göre olguların 51'i (%22) iyi diferansiye (grade-1), 126'sı (%54,3) orta diferansiye (grade-2), 55'i (%23,7) az diferansiye (grade-3) olarak değerlendirildi (Grafik-5).

Grafik- 5: Olguların histolojik grade dağılımı



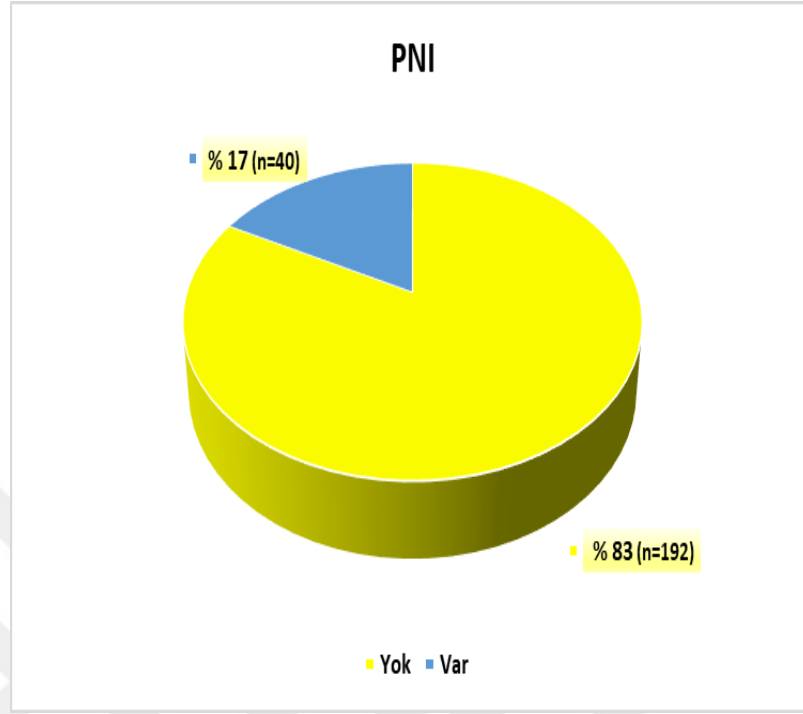
Olguların 69'unda (%29,7) LVI mevcuttu (Grafik-6).

Grafik- 6:Olguların lenfovasküler invazyon durumu



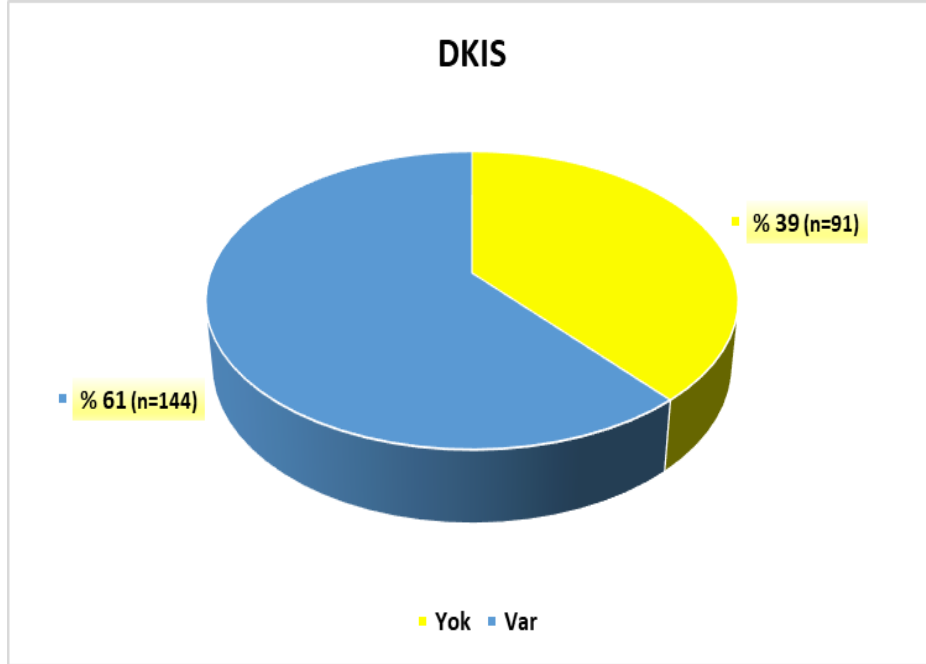
Olguların 40'ında (%17,2) PNI mevcuttu (Grafik-7).

Grafik- 7:Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı



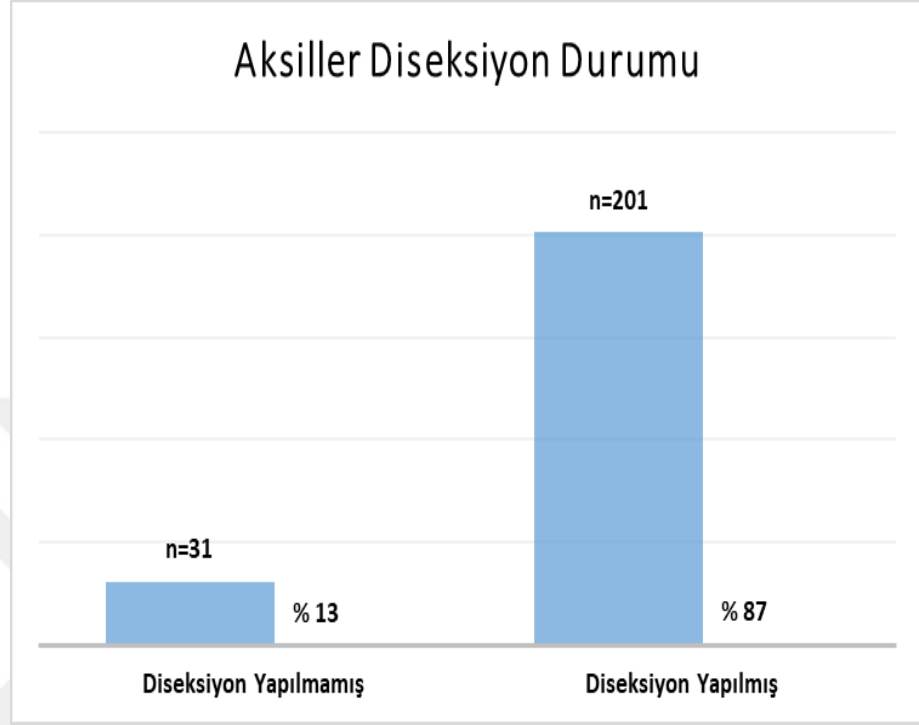
Olguların 141'inde (%60,8) DKIS odağı izlendi (Grafik-8)

Grafik- 8: Olguların duktal karsinoma in situ durumuna göre dağılımı



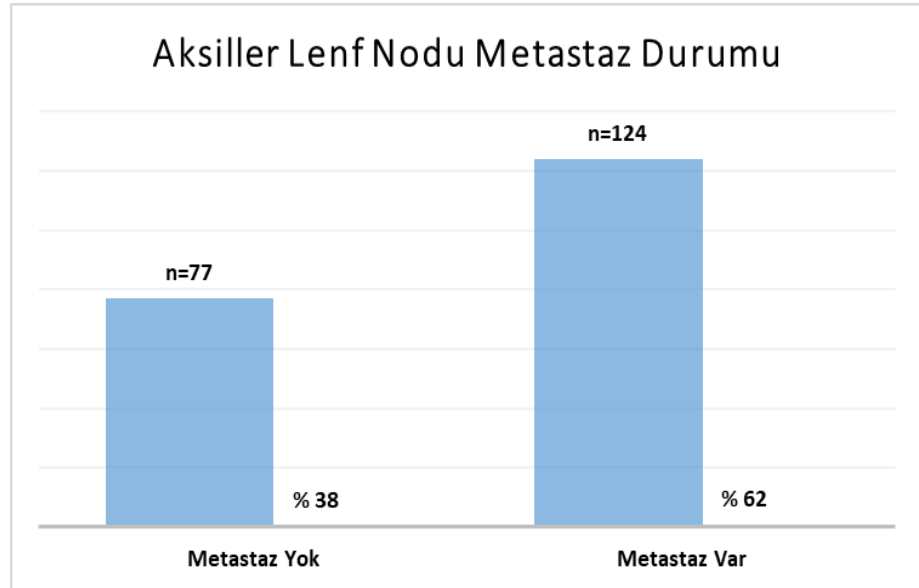
Çalışmamızda yer alan olguların 201'ine (%86,6) aksiller diseksiyon yapıldı(Grafik-9).

Grafik- 9: Olguların aksiller diseksiyon durumuna göre dağılımı



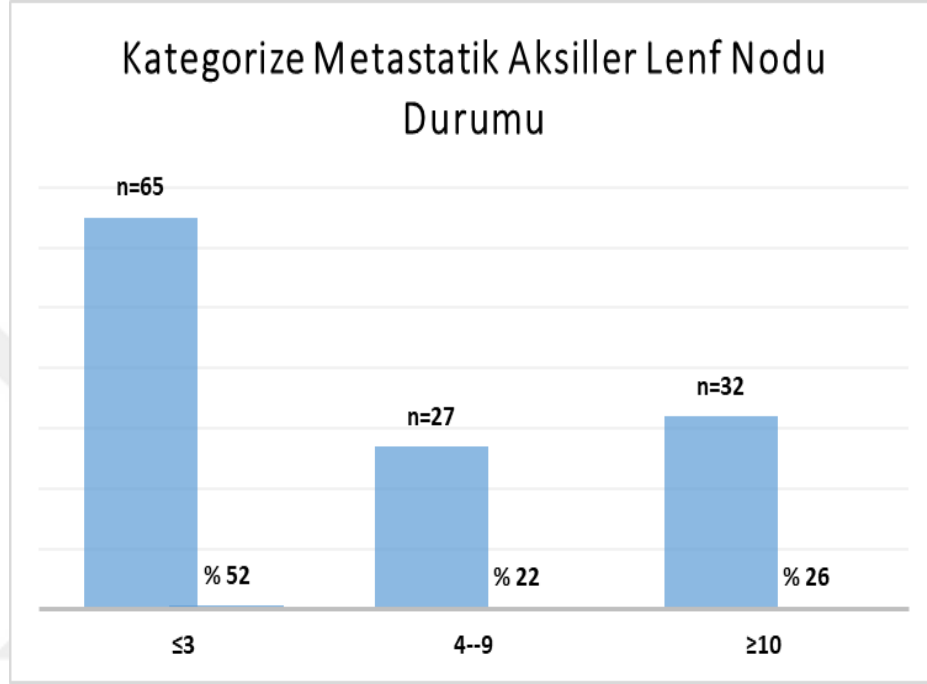
Aksiller diseksiyon yapılan 201 olgudan 124'ünde (%61,7) aksiller lenf nodu metastazı izlendi (Grafik-10).

Grafik- 10: Olguların lenf nodu metastaz durumu



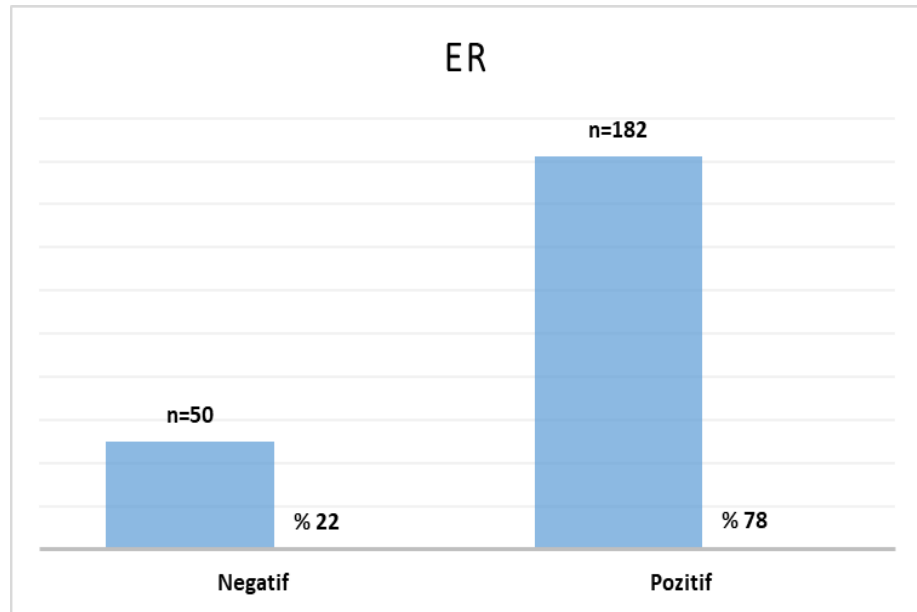
Metastatik lenf nodu sayısına bakıldığında olguların 65'inde (%52,4) 3 ve daha az sayıda metastatik lenf nodu, 27'sinde (%21,8) 4-9 arası sayıda metastatik lenf nodu, 32'sinde (%25,8) 10 ve üstü sayıda metastatik lenf nodu tespit edildi (Grafik-11).

Grafik- 11: Olguların metastatik aksiller lenf nodu sayısına göre dağılımı



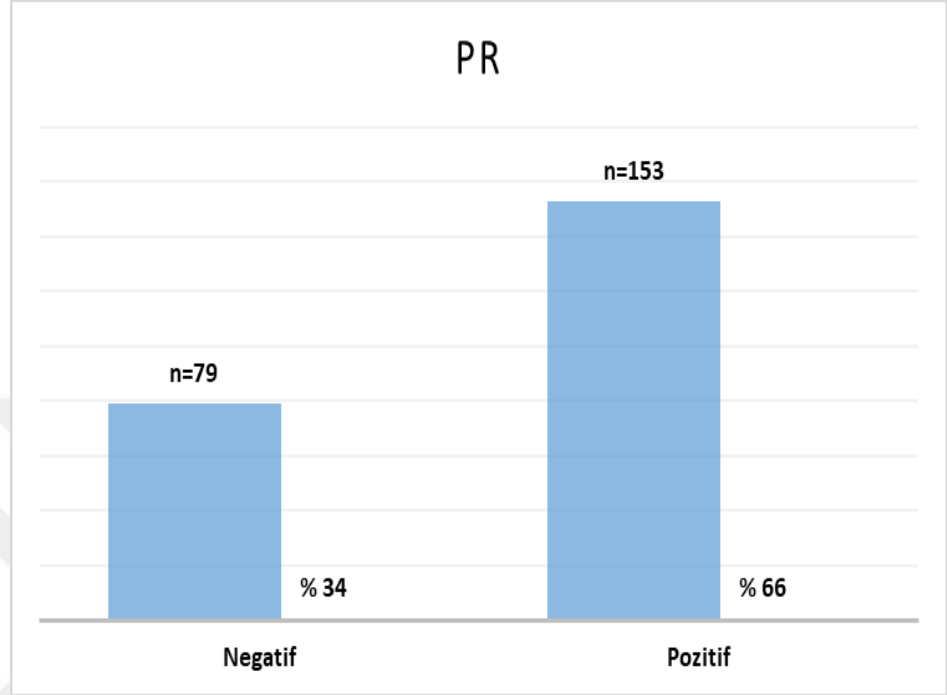
Olguların 182'si (%78,4) ER pozitif; 50'si (%21,6) ER negatif idi (Grafik-12).

Grafik- 12: Olguların ER durumuna göre dağılımı



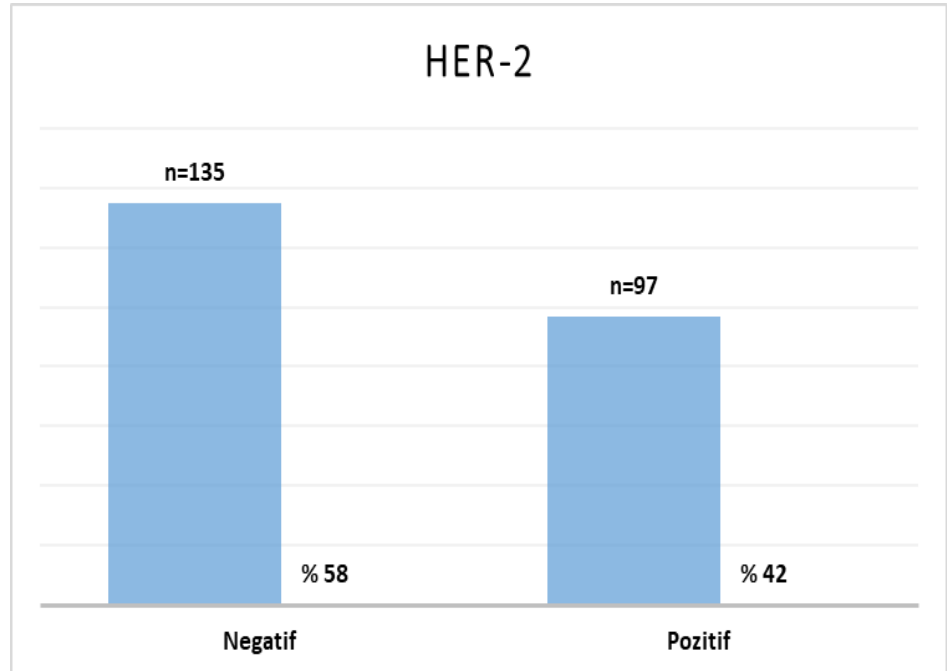
Olguların 153'ü (%65,9) PR pozitif, 79'u (%34,1) PR negatif idi (Grafik-13).

Grafik- 13: Olguların PR durumuna göre dağılımı



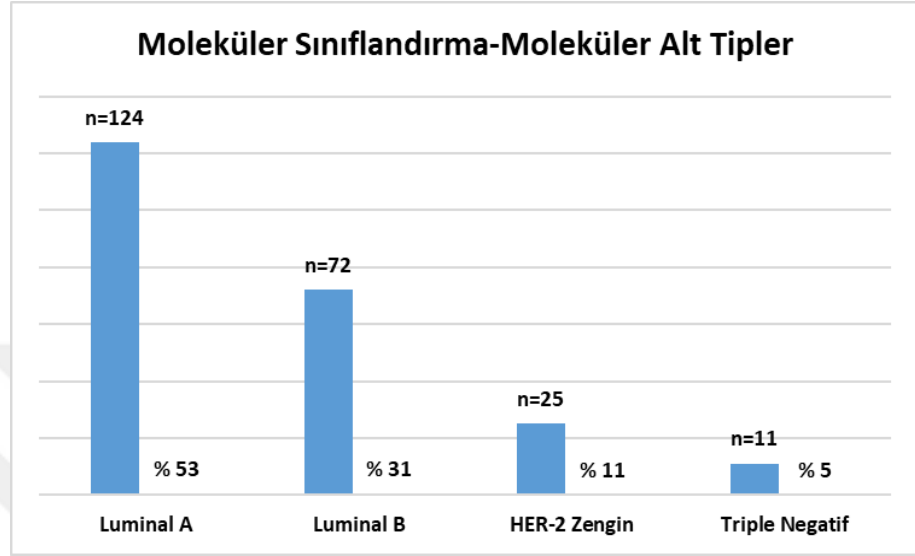
Olguların 135'i (%58,2) HER-2 negatif (skor-0,skor-1) ve 97'si (%41,8) HER-2 pozitif (skor-2 ve skor-3) idi. HER-2 pozitif olguların 43'ü (%18,6) skor-2 ve 54'ü (%23,2) skor-3 idi. (Grafik-14).

Grafik- 14: Olguların HER-2 durumuna göre dağılımı



Olgular moleküler sınıflandırmaya göre kategorize edildiğinde; 124'ü (%53,4) luminal A, 72'si (%31,0) luminal B, 25'i (%10,8) HER-2'den zengin, 11'i (%4,7) triple negatif alt tipe sınıflandırıldı (Grafik-15).

Grafik- 15: Olguların moleküler sınıflandırmaya göre dağılımı



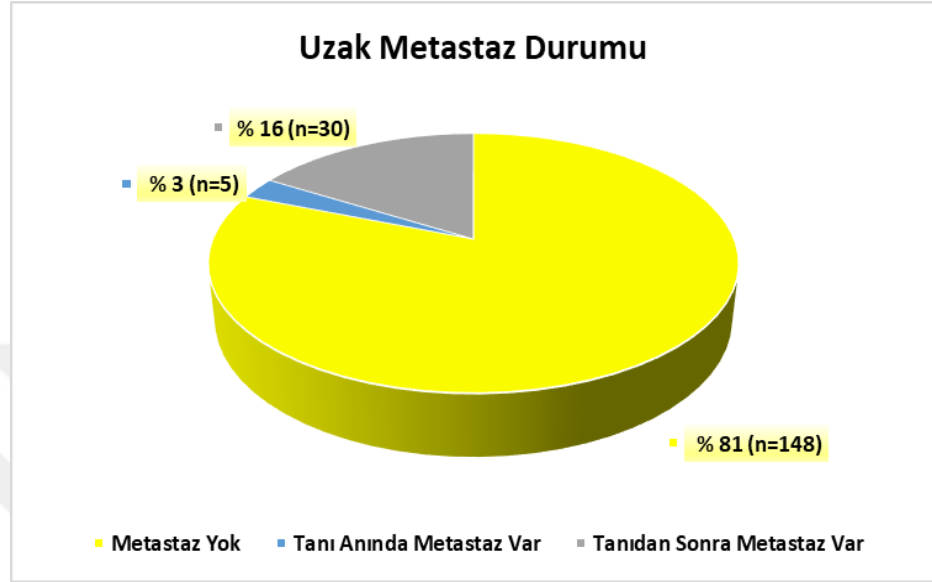
Olgulardan 49'unun onkoloji takip bilgilerine ulaşılamadı. Klinik takip bilgilerine ulaşılan 183 olgudan 8'inde (%4,4) nüks görüldü (Grafik-16).

Grafik- 16: Olguların nüks durumunun dağılımı



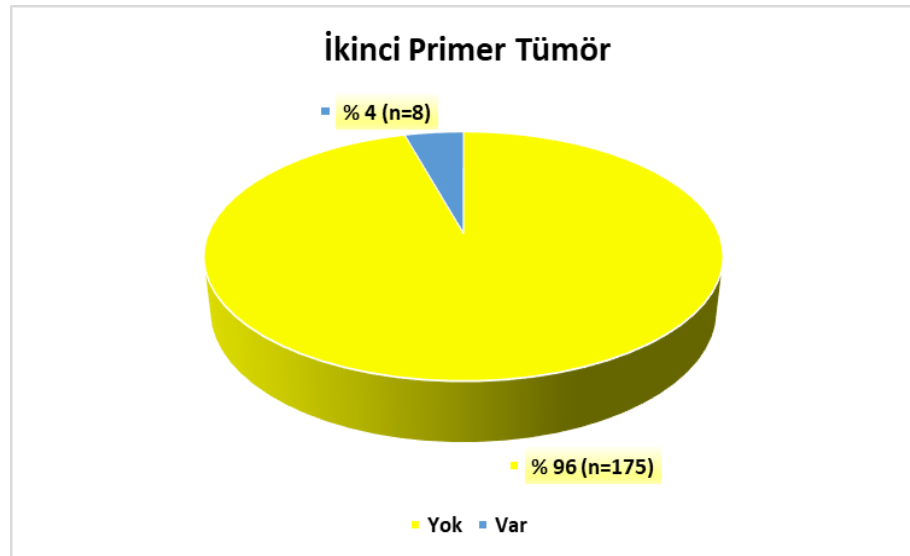
Olguların 35'inde (%19,1) uzak metastaz saptandı. Uzak metastaz saptanan olguların 5'inde (%2,7) tanı anında uzak metastaz mevcutken, 30'unda (%16,4) tanıdan sonra uzak metastaz tespit edildi (Grafik-17).

Grafik- 17: Olguların uzak metastaz durumunun dağılımı



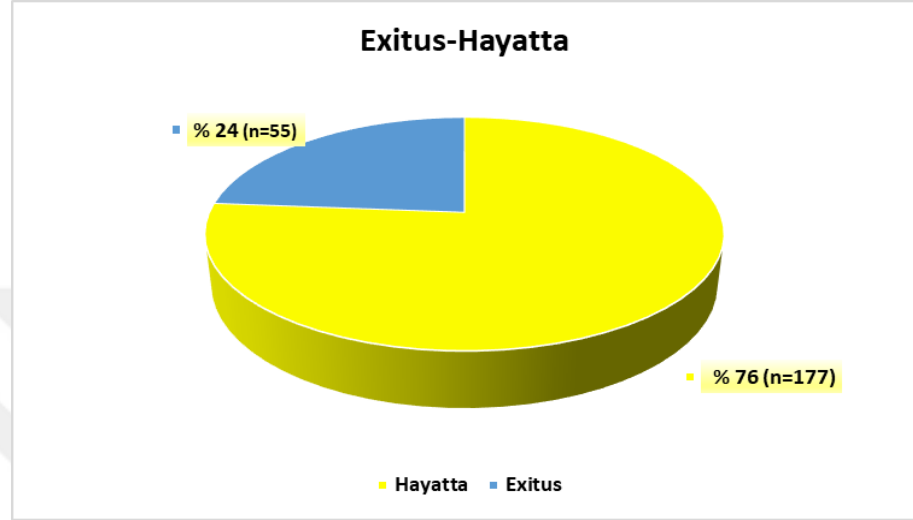
Olgulardan 8'inde (%4,4) meme kanserinin yanında ikinci bir primer kanser tanısı saptandı (Grafik-18).

Grafik- 18: Olgularda ikinci primer tümör bulunma durumunun dağılımı



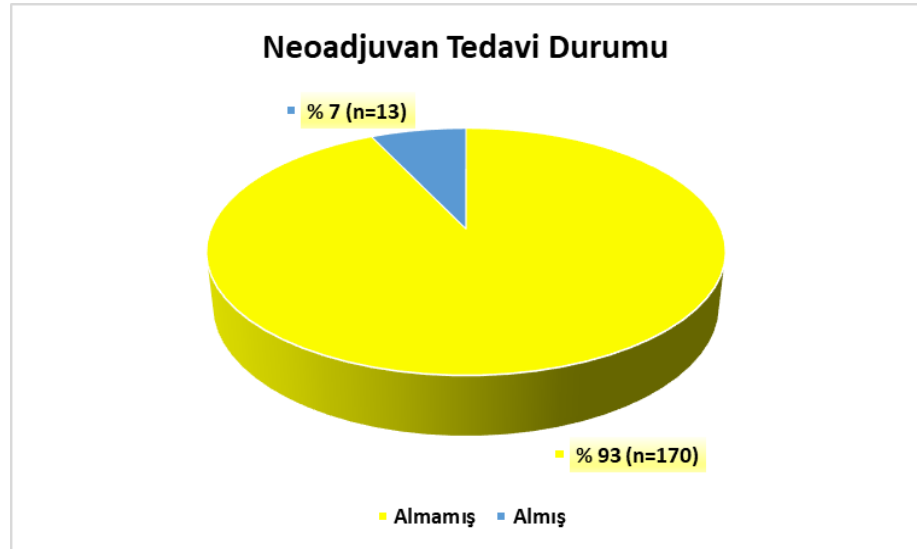
Sağ kalım durumu için 15.10.2020 tarihinde olguların klinik takibi sonuçlandırılmış olup bu tarih itibariyle 55'inin (%23,7) exitus (hastalık nedeniyle) olduğu, 177'sinin (%76,3) hayatta olduğu tespit edildi (Grafik-19).

Grafik- 19: Olguların exitus durumunun dağılımı



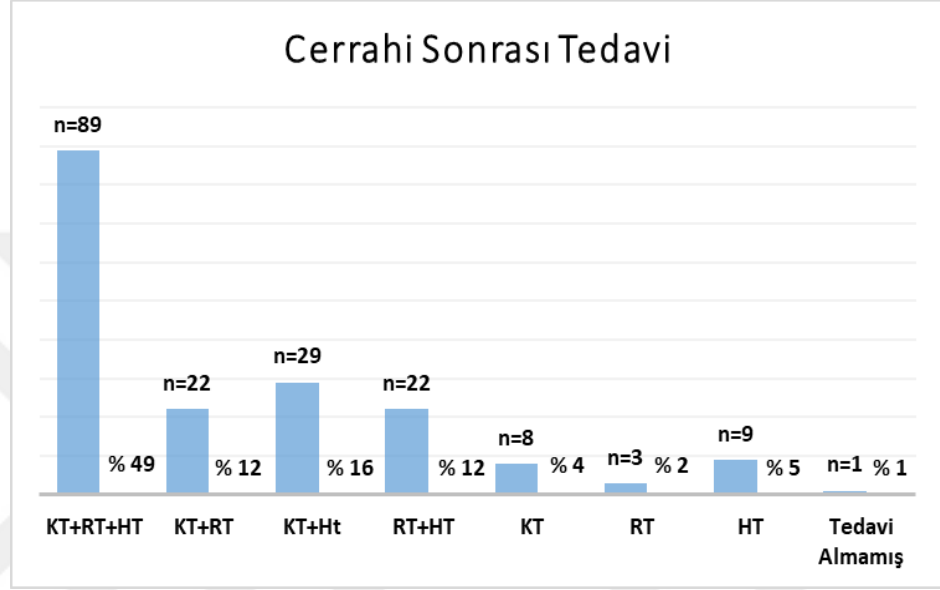
Onkoloji takip bilgilerine ulaşılan olguların 13'ünün (%7,1) neoadjuvan tedavi aldığı görüldü(Grafik-20).

Grafik- 20: Olguların neoadjuvan tedavi durumunun dağılımı



Cerrahi sonrası bu olgulardan 1'i (%0,5) tedavi almazken, 8'i (%4,4) yalnızca kemoterapi, 3'ü (%1,6) yalnızca radyoterapi, 9'u (%4,9) yalnızca hormonoterapi, 22'si (%12) kemoterapi+radyoterapi, 29'u (%15,8) kemoterapi+hormonoterapi, 22'si (%12) radyoterapi+hormonoterapi, 89'u (%89) kemoterapi+radyoterapi+hormonoterapi tedavilerini aldı (Grafik-21).

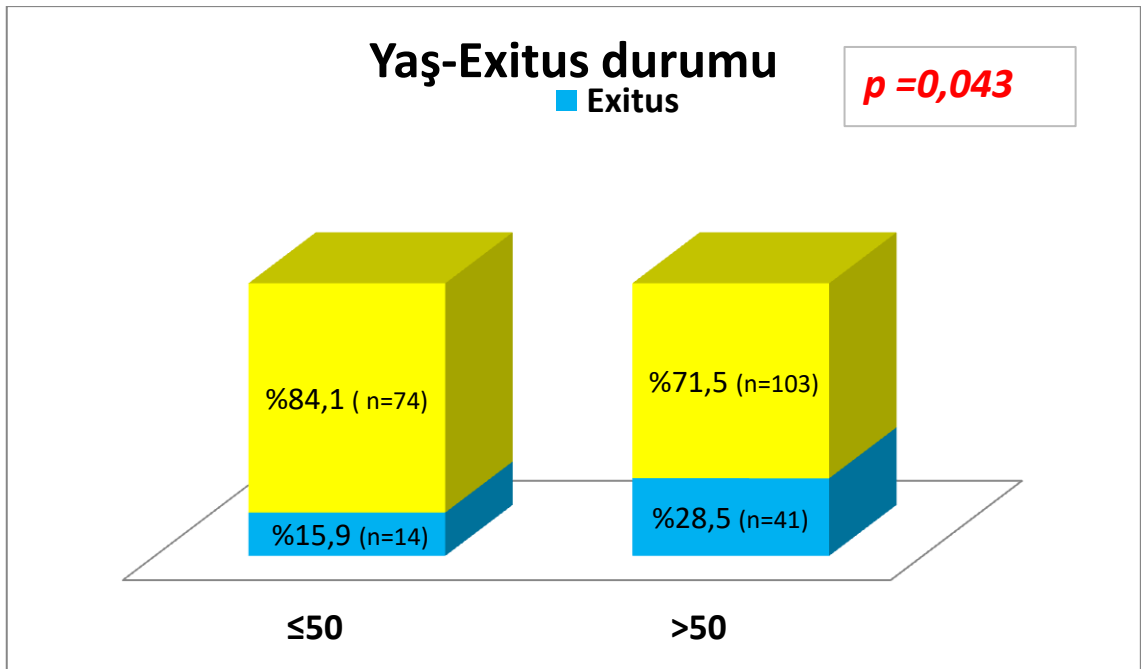
Grafik- 21: Olguların cerrahi sonrası aldığı tedavilerin dağılımı



2.Klinikopatolojik konvasiyonel parametrelerin ve moleküler belirteçlerin analizi

Kategorize yaş durumuna ile hayatta/ exitus durumu analiz edildiğinde 50 yaş ve altı olguların 14'ü (%15,9) exitus olarak tespit edilirken, 50 yaş üstü olgulardan 41'i (%28,5) exitus olarak tespit edildi. Kategorize yaş ile hayatta/ exitus olma durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=4,097$, $p=0,043$) (Grafik-22).

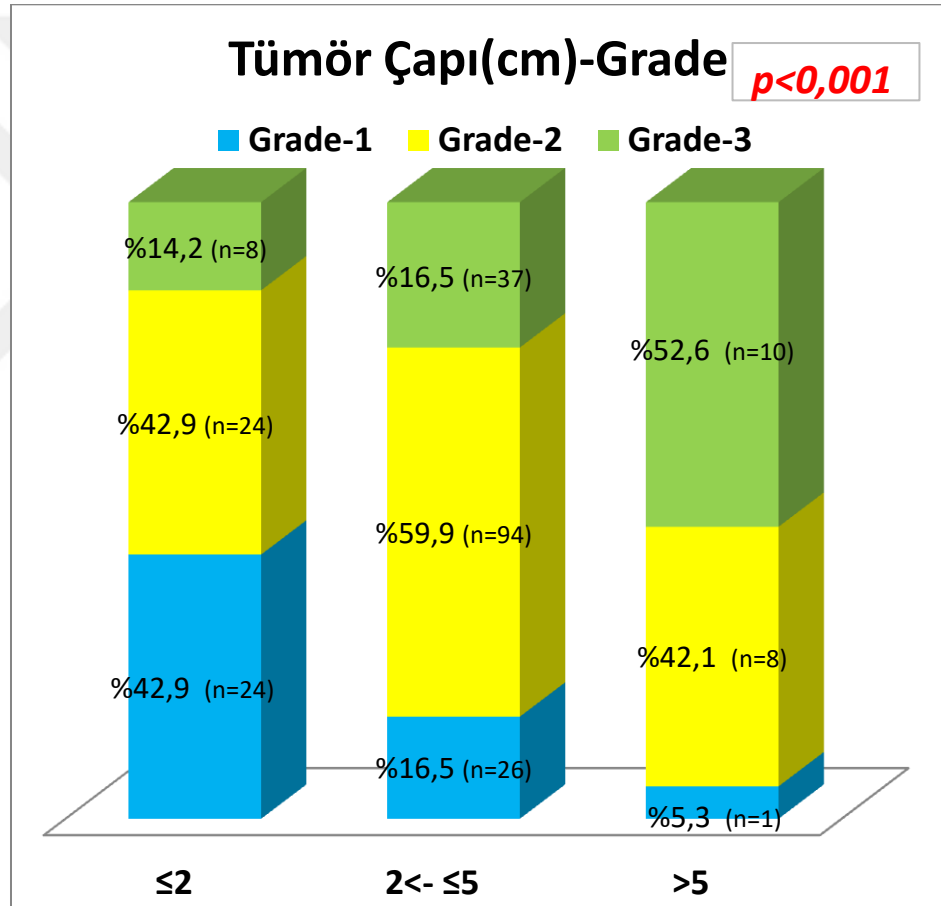
Grafik- 22: Yaş ile exitus durumunun analizi



Kategorize yaş ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-39)

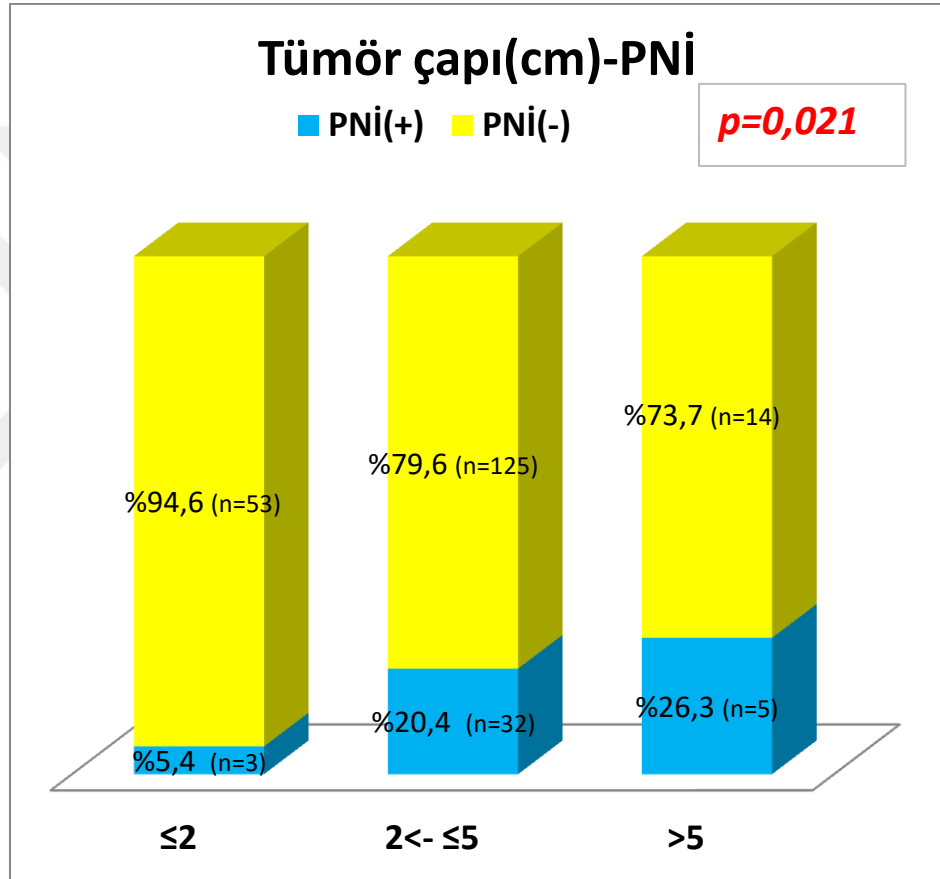
Tümör çapı ile grade arasındaki ilişki analiz edildiğinde; tümör çapı 2cm'ye eşit ve küçük olan olguların 24'ü (%42,9) grade-1, 24'ü (%42,9) grade-2, 8'i (%14,2) grade-3 olarak saptandı. Tümör çapı 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük olguların 26'sı (%16,5) grade-1, 94'ü (%59,9) grade-2, 37'si (%23,6) grade-3 olarak saptandı. Tümör çapı 5 cm'den büyük olguların 1'i (%51) grade-1, 8'i (%19) grade-2, 10'u (%6,3) grade-3 olarak saptandı. Tümör çapı ile grade arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=27,187$, $p<0,001$) (Grafik-23).

Grafik- 23:Tümör çapı ile grade analizi



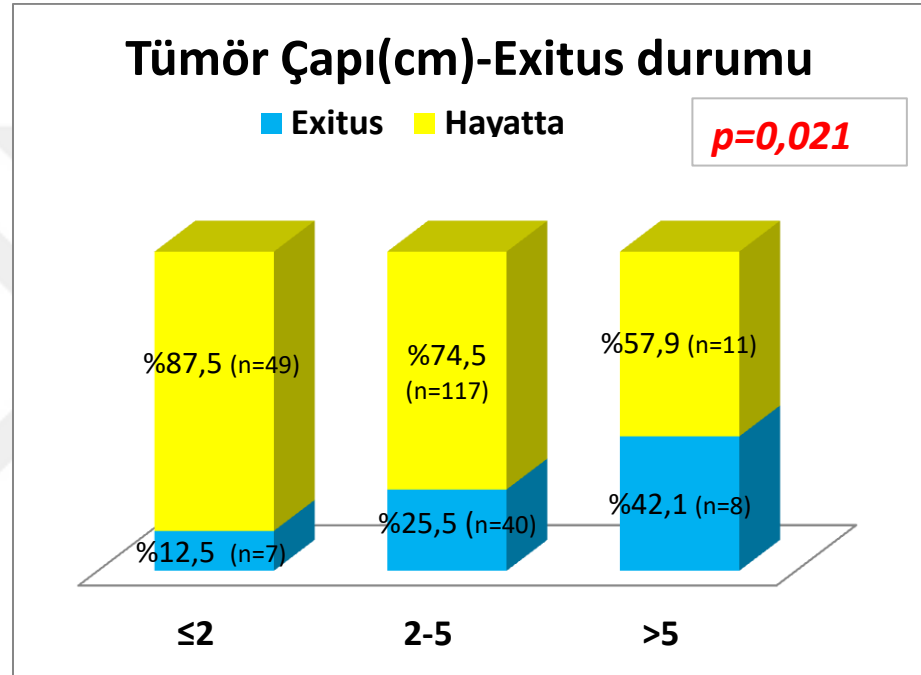
Tümör çapı ile PNi durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde 2cm'ye eşit ve küçük olan olguların 23'ünde (%5,4), tümör çapı 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük olguların 32'sinde(%20,4), tümör çapı 5 cm'den büyük olguların 5'inde (%26,3) PNi mevcuttu. Tümör çapı ile PNi durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=7,725,187$, $p=0,021$) (Grafik-24).

Grafik- 24: Tümör çapı ile perinöral invazyon durumu analizi



Tümör çapı ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde 2cm'ye eşit ve küçük olan olguların 7'si (%12,5), tümör çapı 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük olguların 40'ı(%25,5), tümör çapı 5 cm'den büyük olguların 8'i (%42,1) exitus olarak saptandı. Tümör çapı ile hayatta/ exitus olma durumu arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=7,717,187$, $p=0,021$) (Grafik-25).

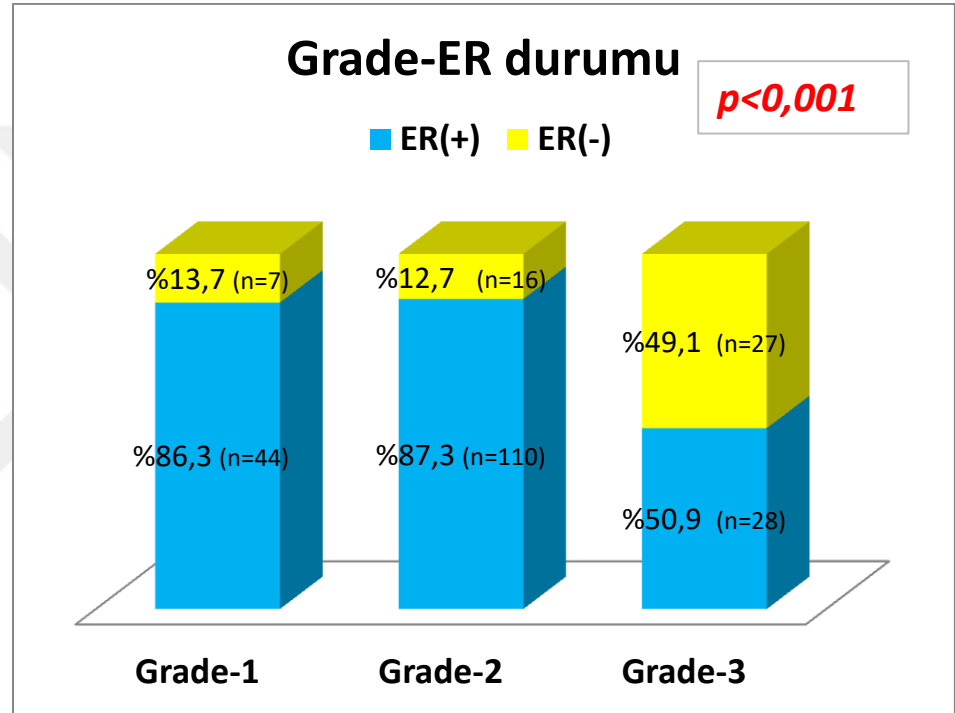
Grafik- 25:Tümör çapı ile exitus durumu analizi



Tümör çapı ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-40)

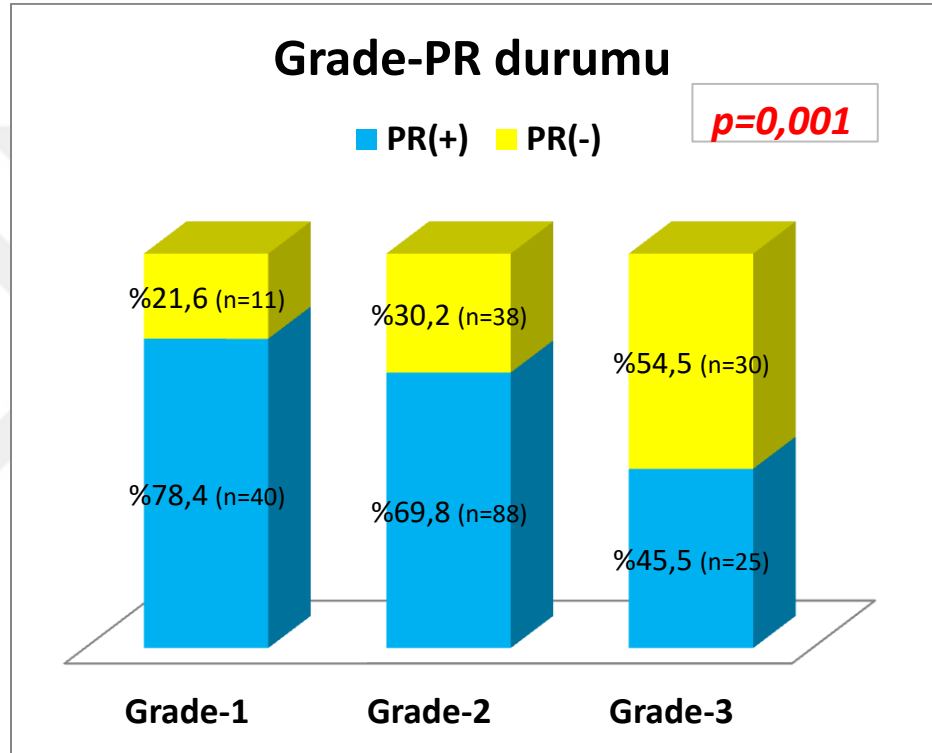
Grade ile ER durumu analiz edildiğinde grade-1 olan olguların 44'ü (%86,3) ER pozitif, 7'si (%13,7) ER negatif, grade-2 olan olguların 110'u (%87,3) ER pozitif, 16'sı (%12,7), ER negatif grade-3 olan olguların 28'i (%50,9) ER pozitif, 27'si (%49,1) ER negatif olarak saptandı. Grade ile ER durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=32,361$ $p=0,001$) (Grafik-26).

Grafik- 26:Grade ile ER durumu analizi



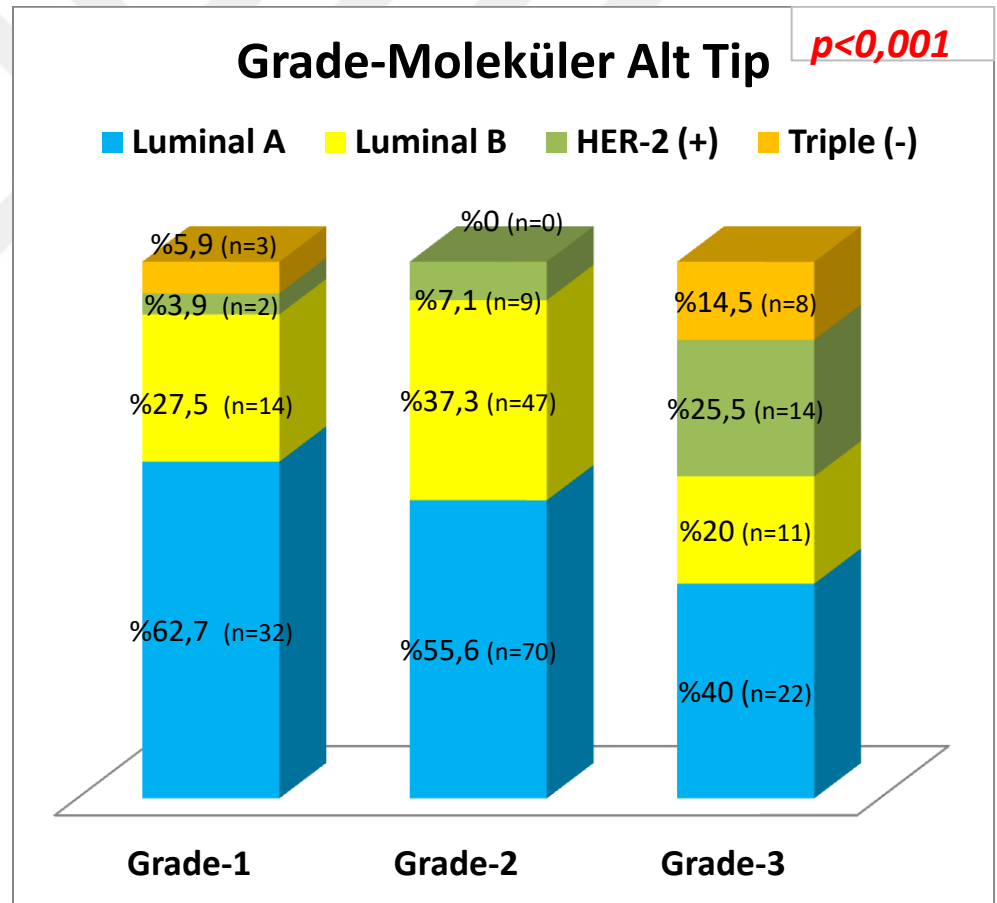
Grade ile PR durumu analiz edildiğinde grade-1 olan olguların 40'ı (%78,4) PR pozitif, 11'i (%21,6) PR negatif, grade-2 olan olguların 88'i (%69,8) PR pozitif, 38'i (%30,2), PR negatif grade-3 olan olguların 25'i (%45,5) PR pozitif, 30'u (%54,5) PR negatif olarak saptandı. Grade ile PR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=14,676$ $p=0,001$) (Grafik-27).

Grafik- 27:Grade ile PR durumu analizi



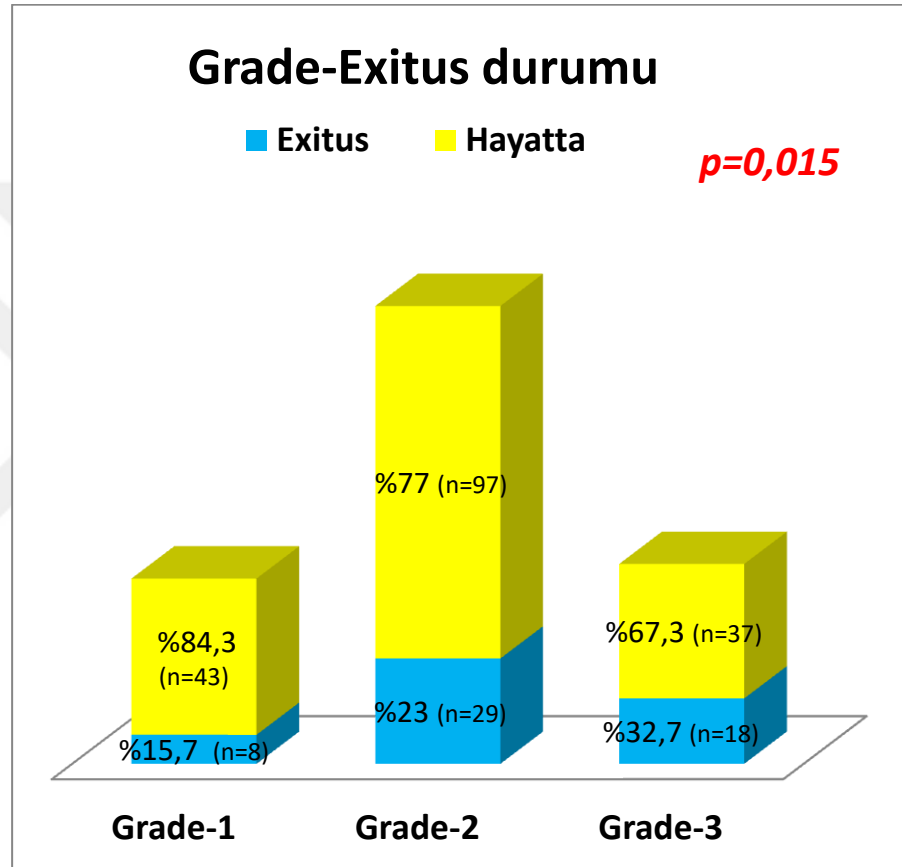
Grade ile moleküler alt tipler analiz edildiğinde; grade-1 olan olguların 32'sinin (%62,7) luminal A alt tipte, 14'ünün (%27,5) luminal B alt tipte, 2'sinin (%3,9) HER-2'den zengin alt tipte, 3'ünün (%5,9) triple negatif alt tipte olduğu tespit edildi. grade-2 olan olguların 70'inin (%55,6) luminal A alt tipte, 47'sinin (%37,3) luminal B alt tipte, 9'unun (%7,1) HER-2'den zengin alt tipte olduğu tespit edildi grade-3 olan olguların 22'sinin (%40) luminal A alt tipte, 11'inin (%20) luminal B alt tipte, 14'ünün (%25,5) HER-2'den zengin alt tipte, 8'inin (%14,5) triple negatif alt tipte olduğu tespit edildi. Tümörün gradei ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=38,782$, $p<0,001$) (Grafik-28).

Grafik- 28: Grade ile moleküler alt tiplerin analizi



Grade ile / exitus durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde grade-1 olgulardan 8 olgu (%15,7) exitus olarak saptanırken, grade-2 olgulardan 29 olgu (%23) exitus, grade-3 olgulardan 18 olgu (%32,7) exitus olarak saptandı. Grade ile exitus durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=4,322$, $p=0,015$) (Grafik-29).

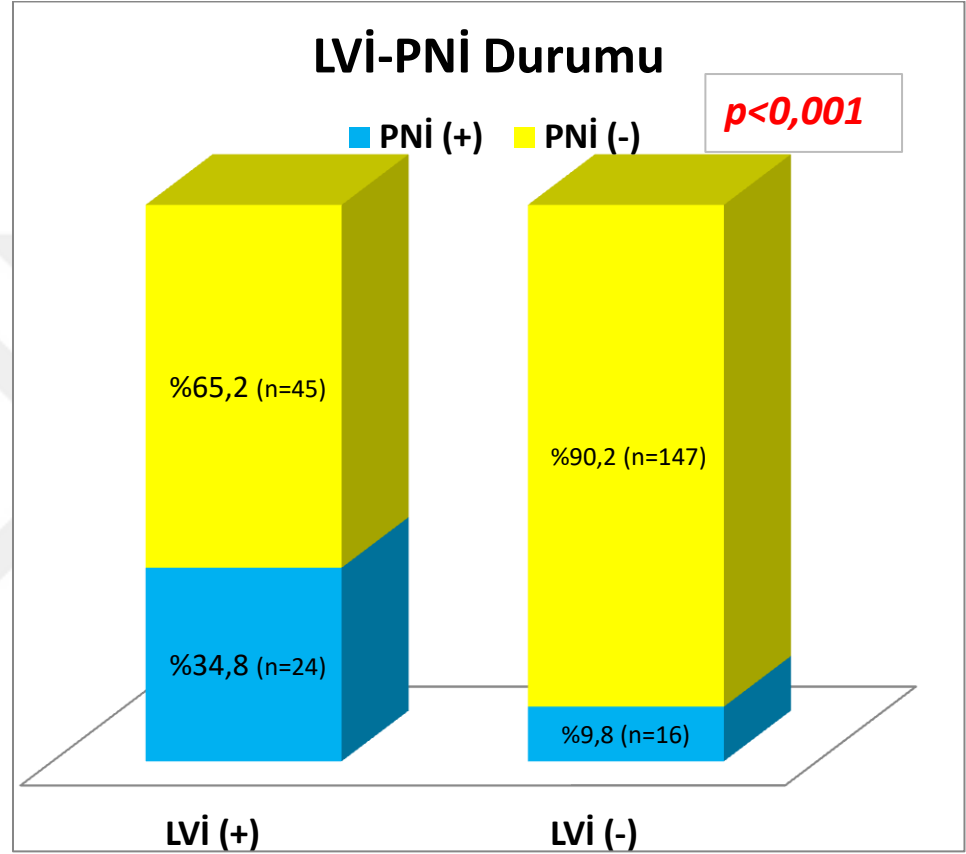
Grafik- 29: Grade ile exitus durumu analizi



Grade ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo-41).

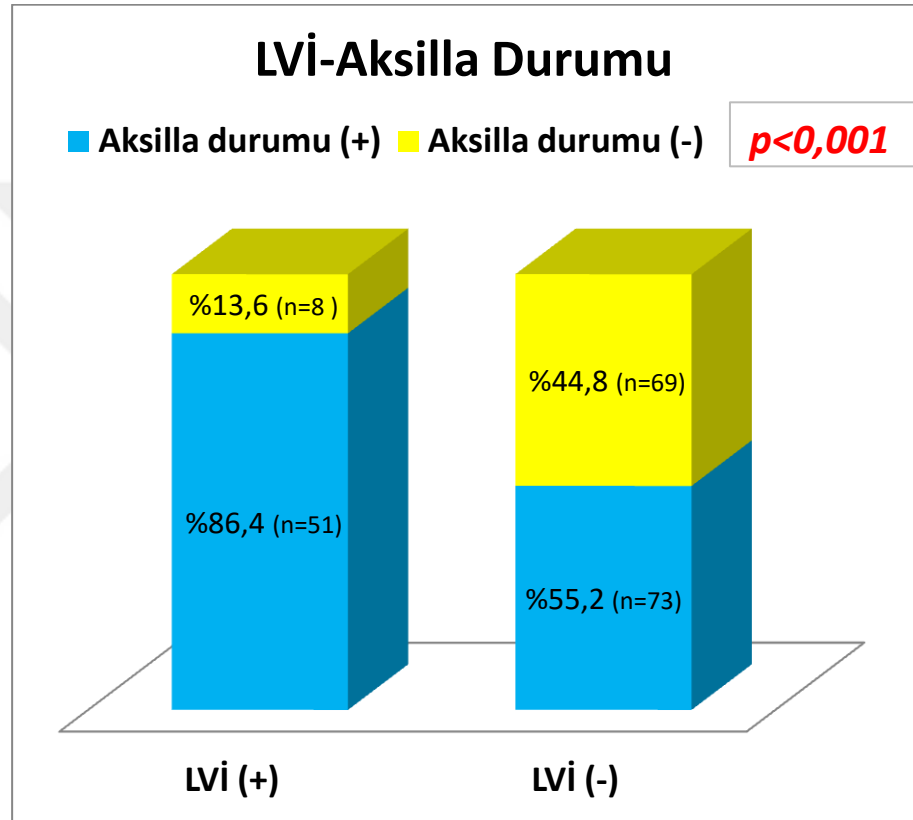
LVİ ile PNi analiz edildiğinde LVİ izlenen olguların 24'ünde (%34,8) PNi mevcutken, LVİ izlenmeyen olguların 16'sında(%9,8) PNi mevcuttu. **LVİ ile PNi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=19,464$, $p<0,001$)** (Grafik-30).

Grafik- 30: Lenfivasküler invazyon durumu ile perinöral invazyon durumu analizi



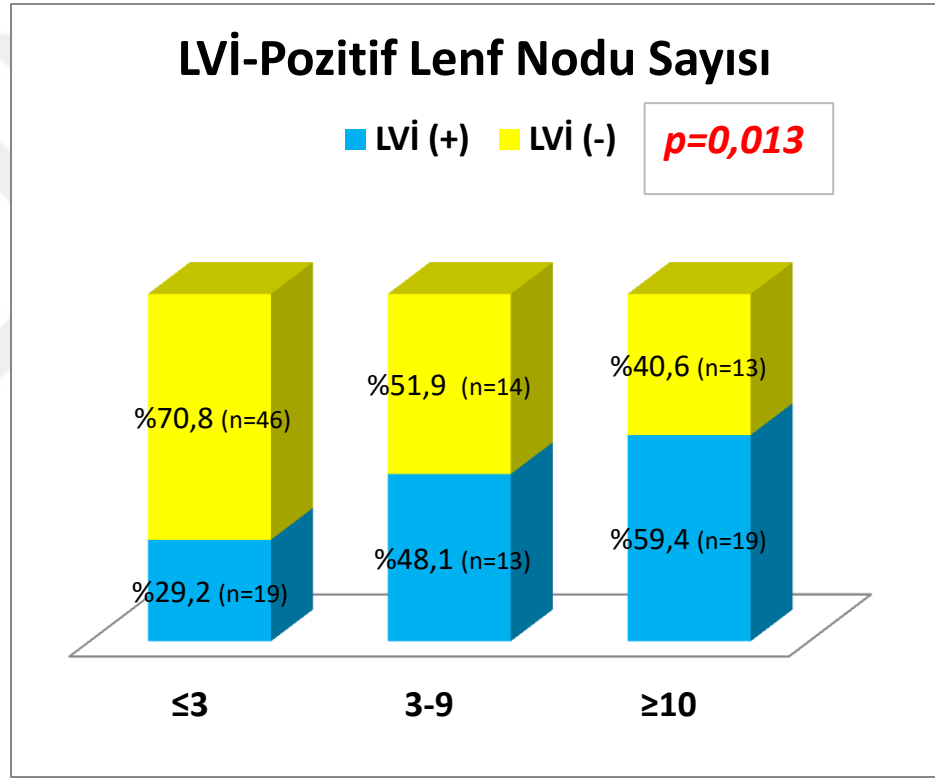
LVİ ile aksilla durumu analiz edildiğinde LVİ izlenen olguların 51'inde (%86,4) aksiller lenf nodu metastazı mevcutken, LVİ izlenmeyen olguların 73'ünde (%44,8)'inde aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. **LVİ ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=20,188$, $p<0,001$)** (Grafik-31).

Grafik- 31:Lenfovasküler invazyon ile aksilla durumu analizi



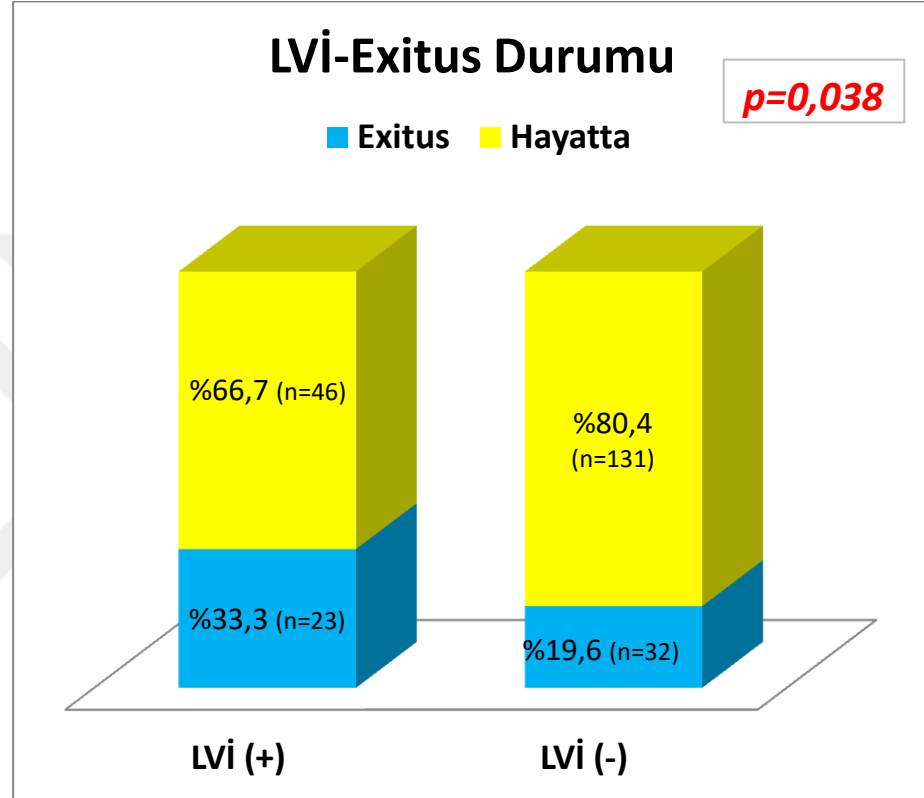
LVİ ile lenf nodu metastaz sayısı analiz edildiğinde 3 ve daha az metastatik lenf nodu bulunan olguların 19'unda (%29,2), 4-9 metastatik lenf nodu bulunan olguların 13'ünde (%48,1) LVİ izlenirken, 19'unda (%37,3) 3 ve daha az metastatik lenf nodu 13'ünde (%25,4), 10 ve üstü metastatik lenf nodu bulunan olguların 19'unda (%59,4) LVİ izlendi. **LVİ ile lenf nodu metastaz sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=8,750$, $p=0,013$)** (Grafik-32).

Grafik- 32: Lenfovasküler invazyon durumu ile pozitif lenf nodu sayısı durumu analizi



LVİ ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde LVİ izlenen olguların 23'ü (%33,3) exitus olarak saptanırken, LVİ izlenmeyen olguların 32'si (%19,6) exitus olarak saptandı. **LVİ ile hayatta/ exitus durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=4,303$, $p=0,038$) (Grafik-33).

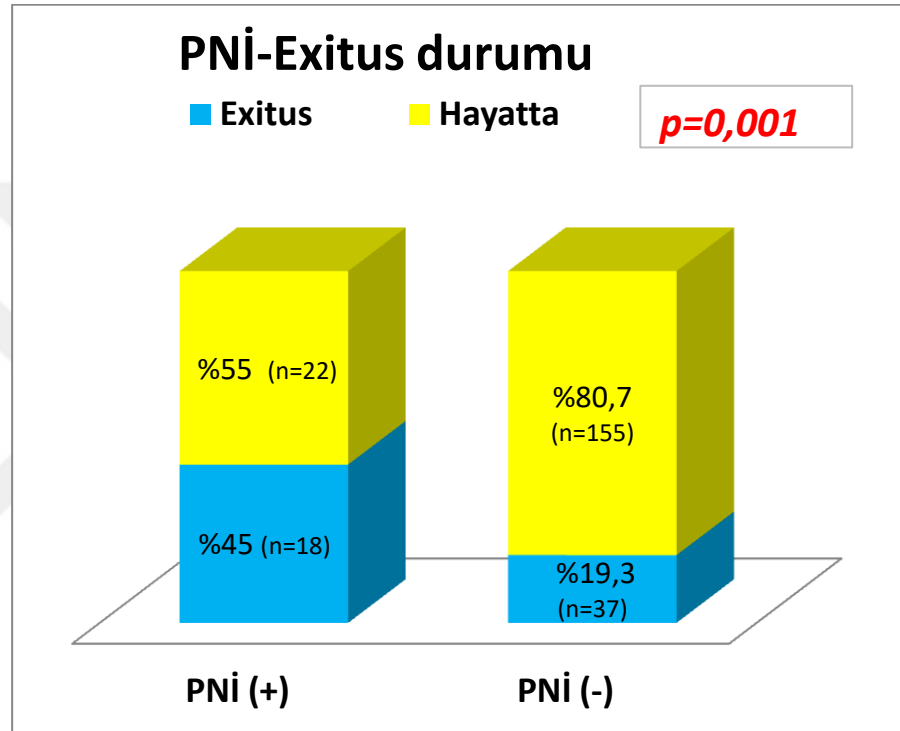
Grafik- 33:Lenfovasküler invazyon ile exitus durumu analizi



LVİ ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-42)

PNİ durumu ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde PNİ izlenen olguların 18'i (%45) exitus olarak saptanırken, PNİ izlenmeyen olguların 37'si (%19,3) exitus olarak saptandı. PNİ durumu ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=10,735$, $p=0,001$) (Grafik-34).

Grafik- 34:Perinöral invazyon ile exitus durumu analizi

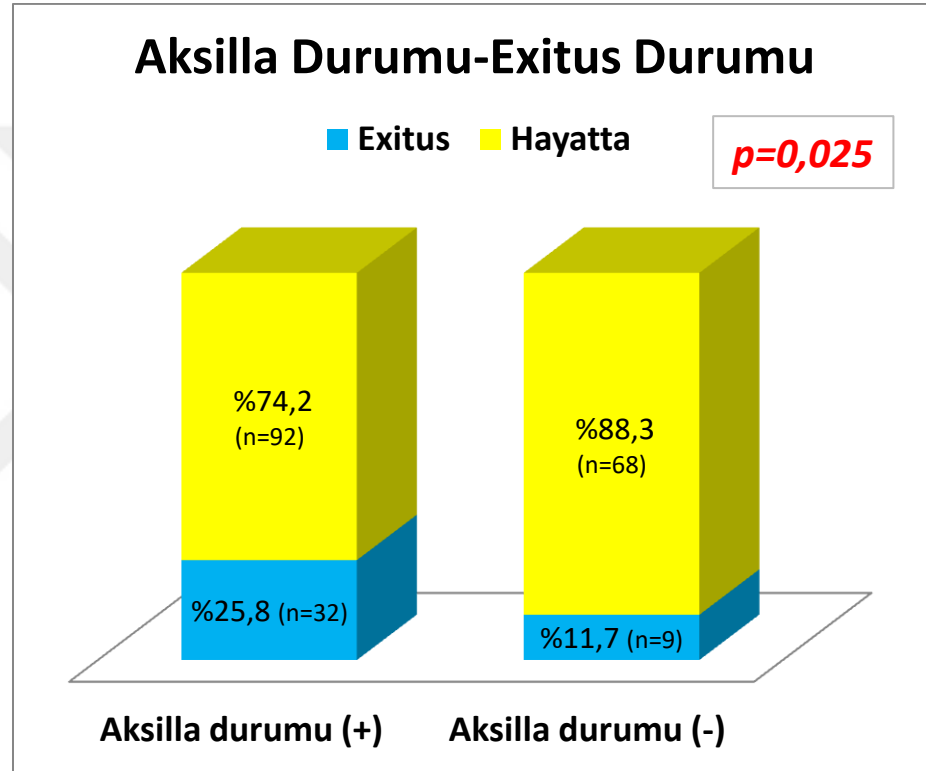


PNİ durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-43)

DKIS bulunma durumu ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-44)

Aksilla durumu ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki analiz edildiğinde aksilla metastazı izlenen olguların 32'si (%25,8) exitus olarak saptanırken, aksilla metastazı izlenmeyen olguların 9'u (%11,7) exitus olarak saptandı. **Aksiller lenf nodu metastazı ile hayatta/ exitus durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=4,994$, $p=0,025$)** (Grafik-35).

Grafik- 35:Aksilla durumu ile exitus durumu analizi

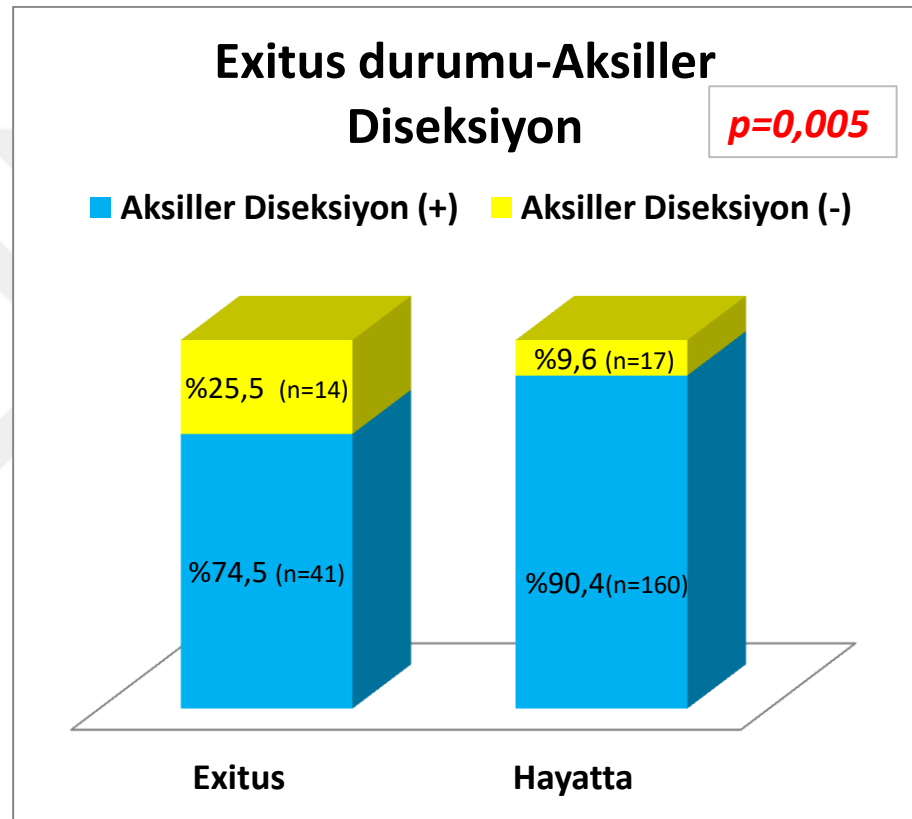


Aksilla durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-45)

Metastatik lenf nodu sayısı ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-46)

Hayatta/ exitus olma durumu ile aksiller diseksiyon yapılma durumu aksiller diseksiyon yapılan olguların 41'i (%78,0) exitus olarak saptanırken, aksiller diseksiyon yapılmayan olguların 14'ü (%25,5) exitus olarak saptandı. **Hayatta/ exitus olma durumu ile aksiller diseksiyon yapılma durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu** ($\chi^2=7,788$ $p=0,005$) (Grafik-36).

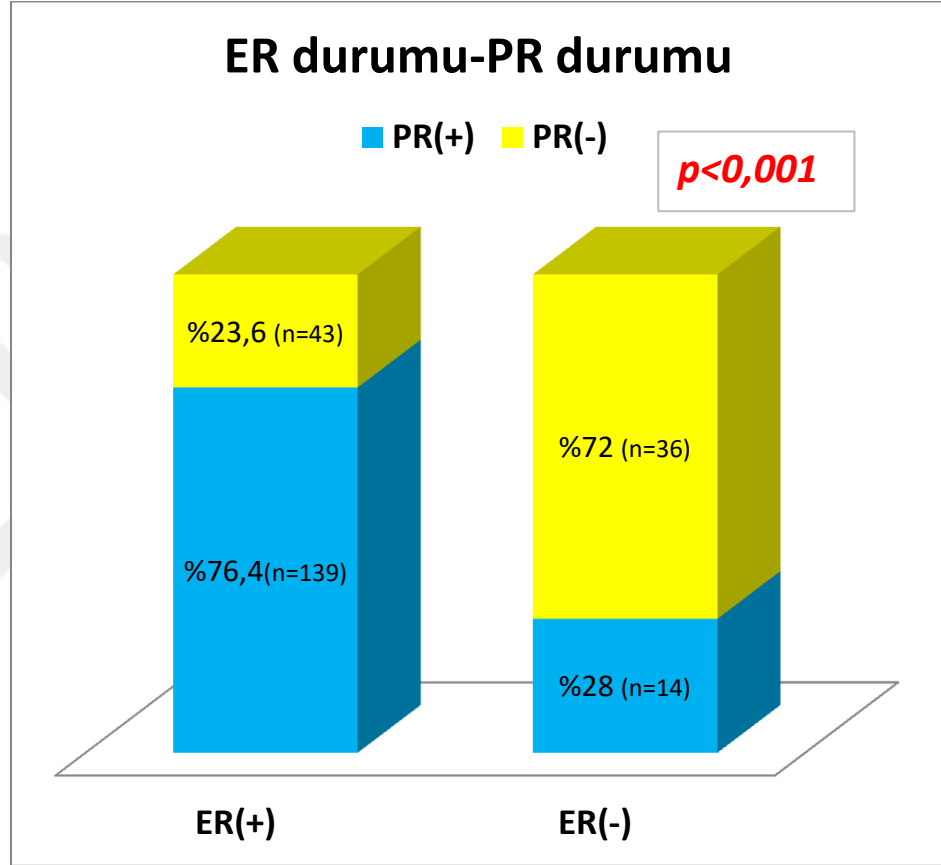
Grafik- 36:Exitus durumu ile aksiller diseksiyon durumu analizi



Hayatta/ exitus olma durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-47)

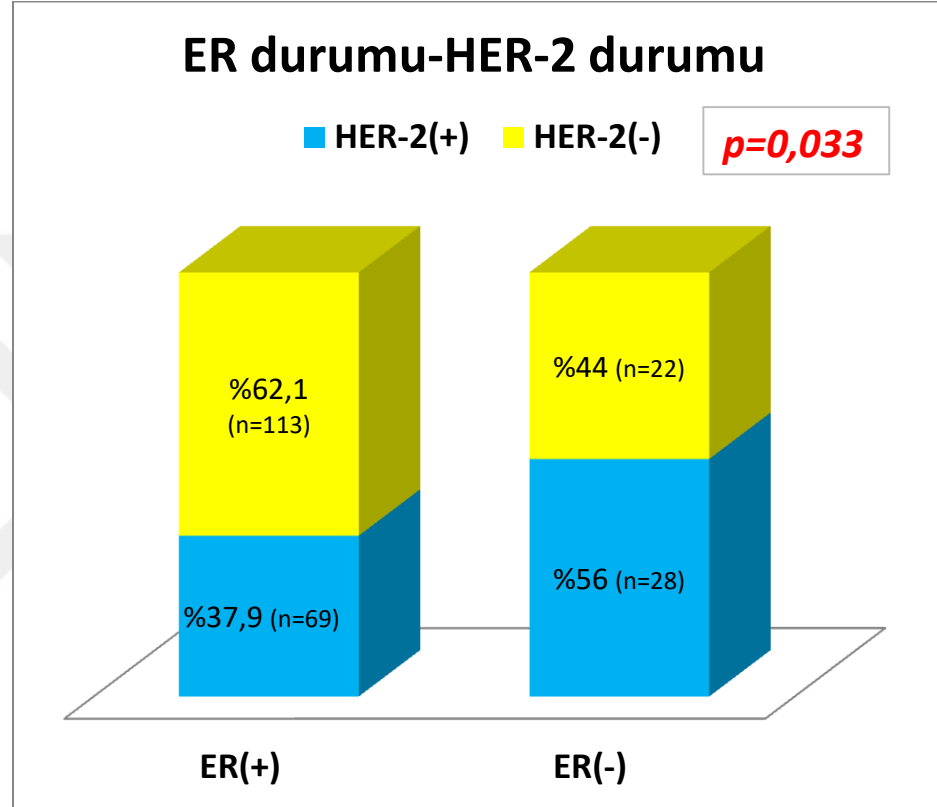
ER durumu ile PR durumu analiz edildiğinde; ER pozitif olguların 139'u (%76,4) PR pozitif ve ER negatif olguların 14'ü (%28) PR pozitif olarak saptandı. **ER durumu ile PR durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($\chi^2=38,746$, $p<0,001$)** (Grafik-37).

Grafik- 37: ER durumu ile PR durumu analizi



ER durumu ile HER-2 durumu analiz edildiğinde; ER pozitif olguların 69'u (%37,9)HER-2 pozitif iken ER negatif olguların 28'i (%28,9)HER-2 pozitif olarak izlendi. **ER durumu ile HER-2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=4,557$ $p=0,033$)** (Grafik-38).

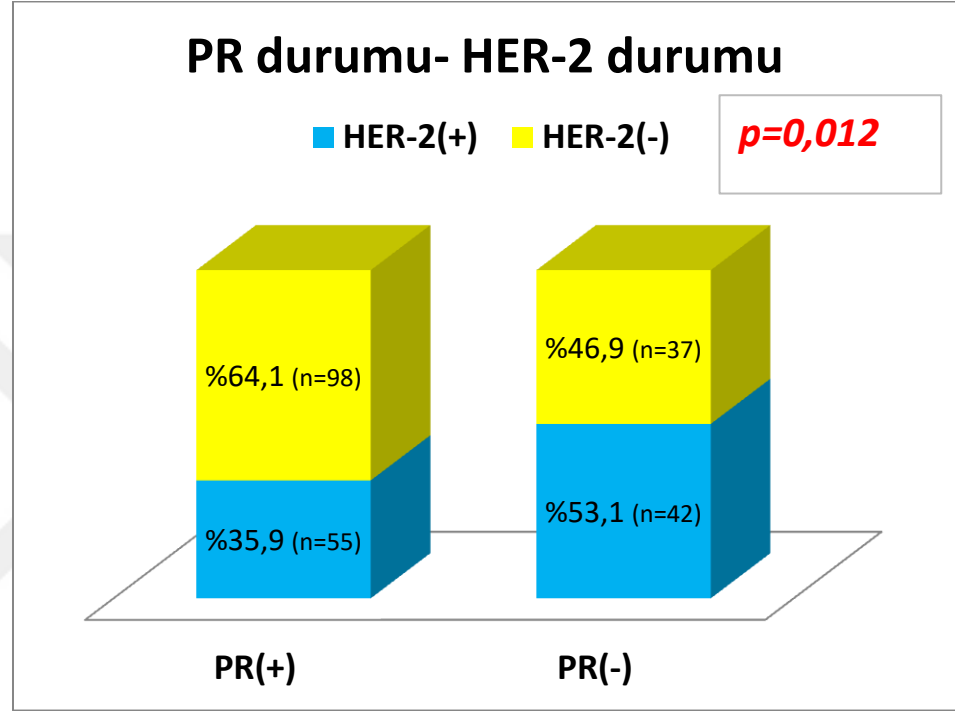
Grafik- 38: ER durumu ile HER-2 durumu analizi



ER durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-48)

PR durumu ile HER-2 durumu analiz edildiğinde, PR pozitif olguların 55'i (%35,9) HER-2 pozitif, PR negatif olguların 42'si (%53,1) HER-2 pozitif olarak saptandı. **PR durumu ile HER-2 durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=6,348$, $p=0,012$)** (Grafik-39).

Grafik- 39:PR durumu ile HER-2 durumu analizi



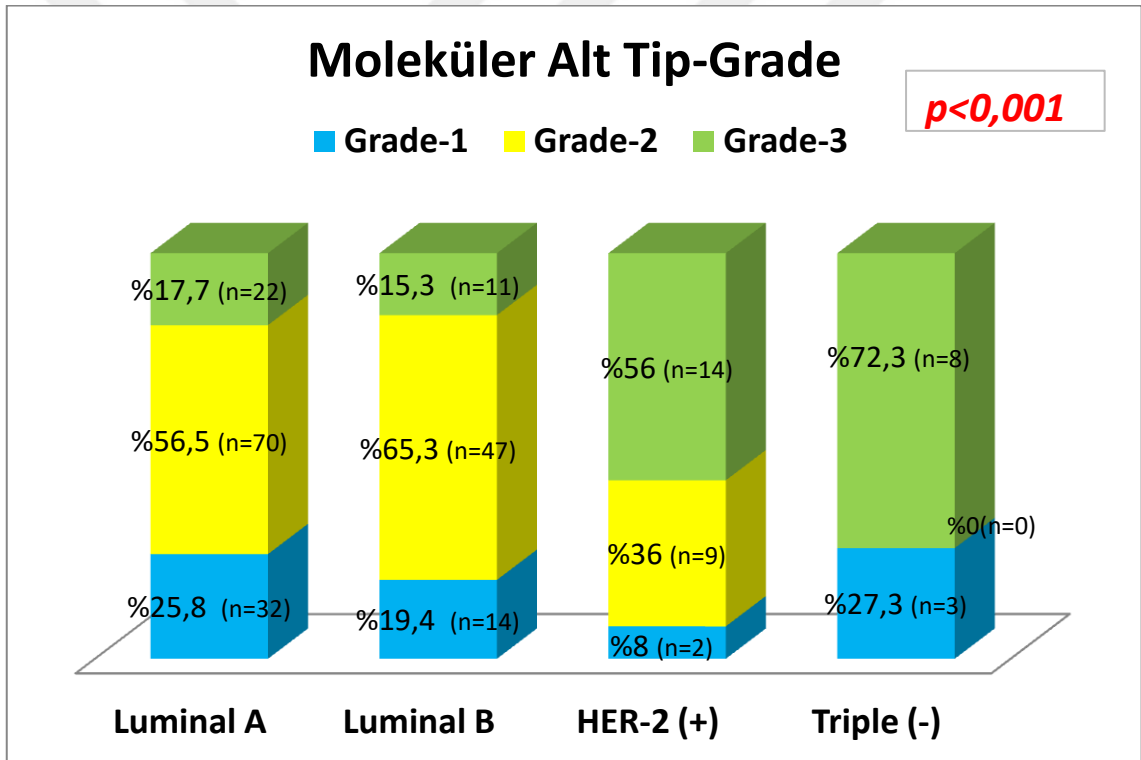
PR durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-49)

HER-2 durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0,05$) (Tablo-50)

3.Klinikopatolojik parametrelerin moleküler sınıflandırmaya göre analizi

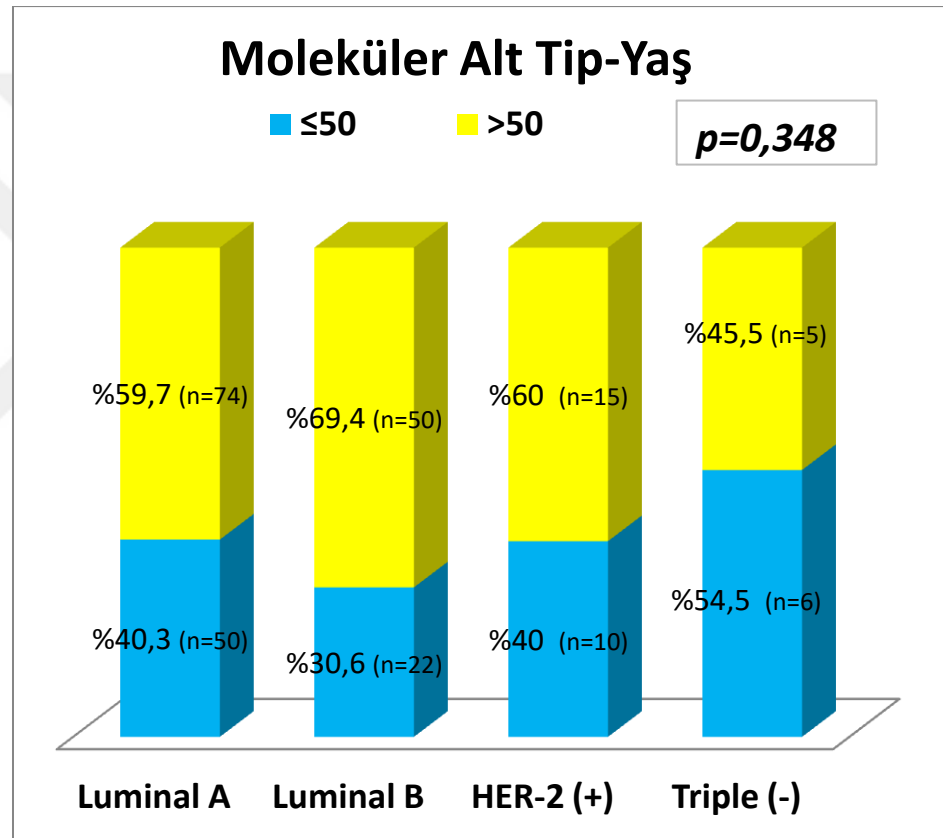
Moleküler alt tipler ile grade analiz edildiğinde; luminal A olguların 32'si (%25,8) grade-1, 70'i (%56,5) grade-2, 22'si (%17,7) grade-3, luminal B olguların 14'ü (%19,4) grade-1, 47'si (%65,3) grade-2, 11'i (%15,3) grade-3, HER-2'den zengin olguların 2'si (%8) grade-1, 9'u (%36) grade-2, 14'ü (%56) grade-3, triple negatif olguların 3'ü (%27,3) grade-1, 0'ı(%0) grade-2, 8'i (%72,7) grade-3 olarak tespit edildi. **Moleküler sınıflandırma ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=38,782$, $p<0,001$)** (Grafik-40).

Grafik- 40:Moleküler alt tip ile grade analizi



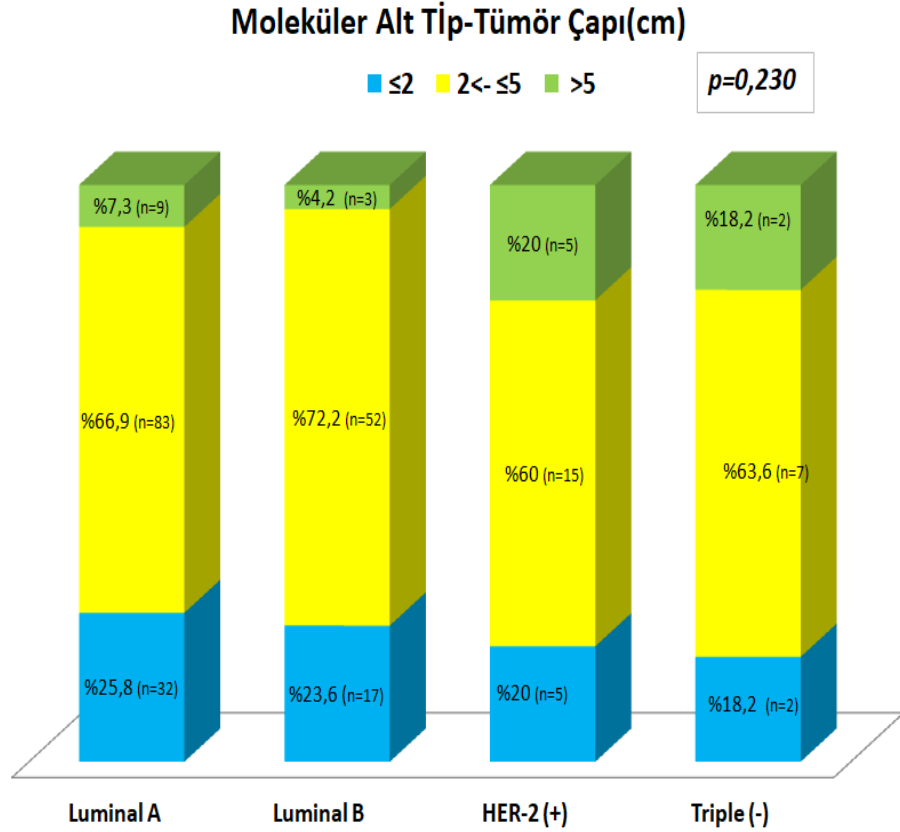
Moleküler alt tipler ile kategorize yaş durumu analiz edildiğinde olguların luminal A alt tipte 50'si (%40,3) 50 yaş ve altı, 74'ü (%59,7) 50 yaş üstü, luminal B alt tipte 22'si (%30,6) 50 yaş ve altı, 50'si (%69,4) 50 yaş üstü, HER-2'den zengin alt tipte 10'u (%40,0) 50 yaş ve altı, 15'i (%60,0) 50 yaş üstü, triple negatif alt tipte 6'sı (%54,5) 50 yaş ve altı, 5'i (%45,5) 50 yaş üstü olarak saptandı. Moleküler sınıflandırma ile kategorize yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik-41).

Grafik- 41:Moleküler alt tip ile yaş analizi



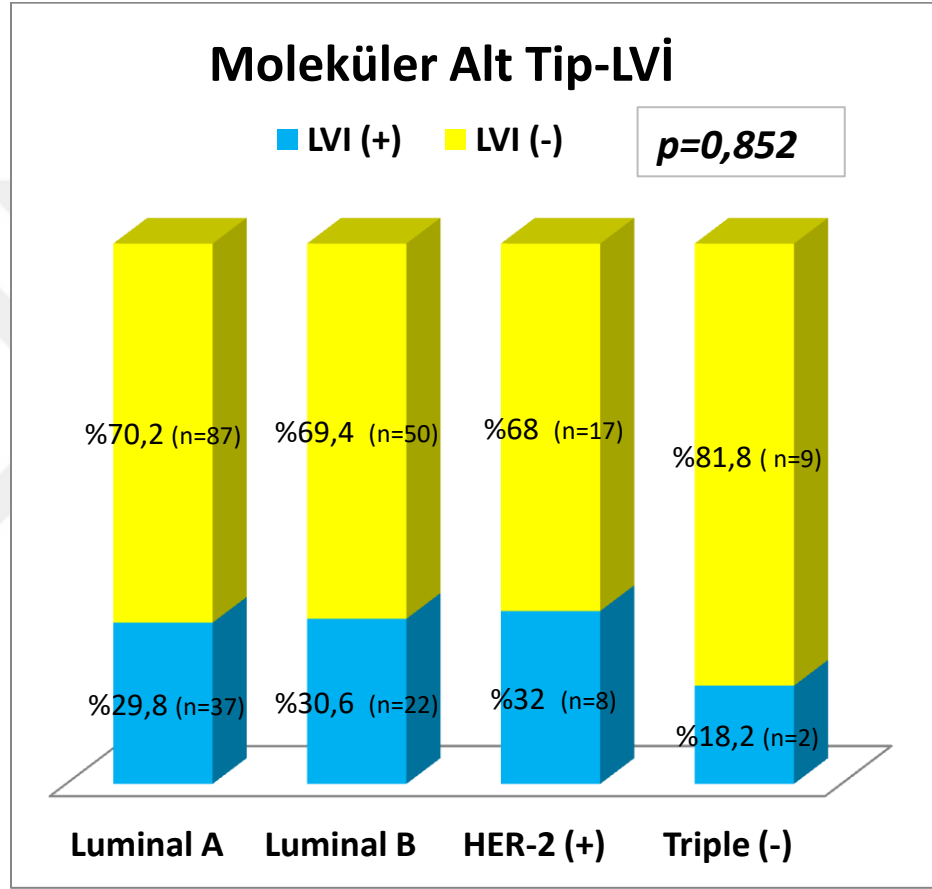
Moleküler alt tipler ile tümör çapı analiz edildiğinde luminal A olguların 32'sinin (%25,8) 2cm'ye eşit ve küçük, 83'ünün (%66,9) 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük ve 9'unun (%7,3) 5cm'den büyük tespit edildi. Luminal B olguların 17'sinin (%23,6) 2cm'ye eşit ve küçük, 52'sinin (%72,2) 2 cm'den büyük, 5cm'ye eşit ve küçük ve 3'ünün (%4,2) 5cm'den büyük tespit edildi. HER-2'den zengin olguların 5'inin (%20) 2cm'ye eşit ve küçük, 15'inin (%60) 2 cm'den büyük, 5 cm'ye eşit ve küçük, 5'inin (%20) 5 cm'den büyük tespit edildi. Triple negatif olguların 2'sinin (%18,2) 2cm'ye eşit ve küçük, 7'sinin (%63,6) 2 cm'den büyük, 5 cm'ye eşit ve küçük, 2'sinin (%18,2) 5 cm'den büyük tespit edildi. Moleküler sınıflandırma ile tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Grafik-42).

Grafik- 42:Moleküler alt tip ile tümör çapı analizi



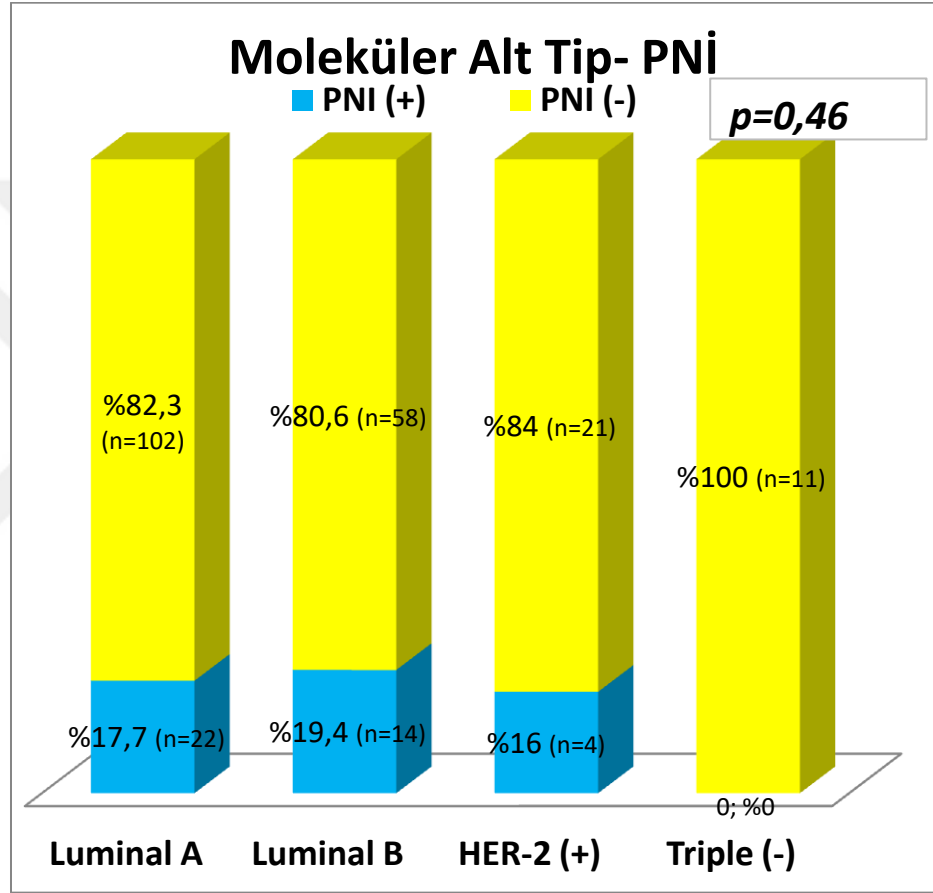
Moleküler alt tipler ile LVİ analiz edildiğinde; luminal A olguların 37'sinde (%29,8), luminal B olguların 22'sinde (%30,6), HER-2'den zengin olguların 8'inde (%32,0), triple negatif olguların 2'sinde (%18,2) LVİ izlendi. Moleküler sınıflandırma ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-43).

Grafik- 43:Moleküler alt tip ile lenfovasküler invazyon analizi



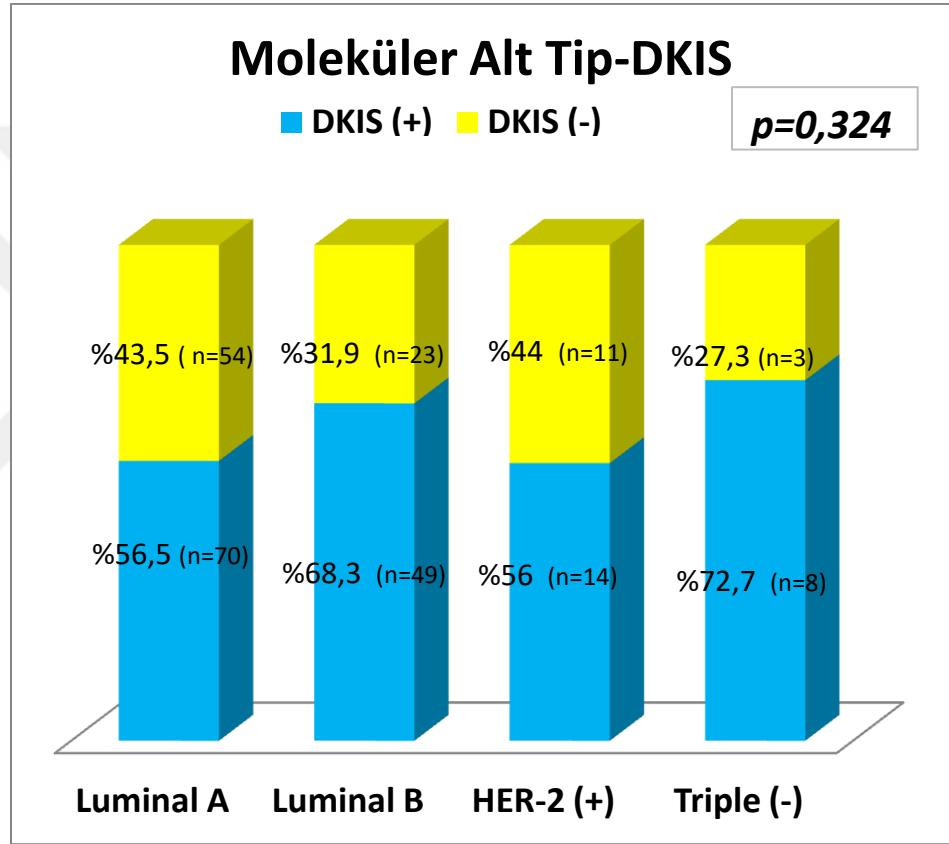
Moleküler alt tipler ile PNI analiz edildiğinde; luminal A olguların 22'sinde (%17,7), luminal B olguların 14'ünde (%19,4), HER-2'den zengin olguların 4'ünde (%16,0), triple negatif olguların 0'ında(%0) PNI saptandı. Moleküler sınıflandırma ile PNI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-44).

Grafik- 44:Moleküler alt tip ile perinöral invazyon analizi



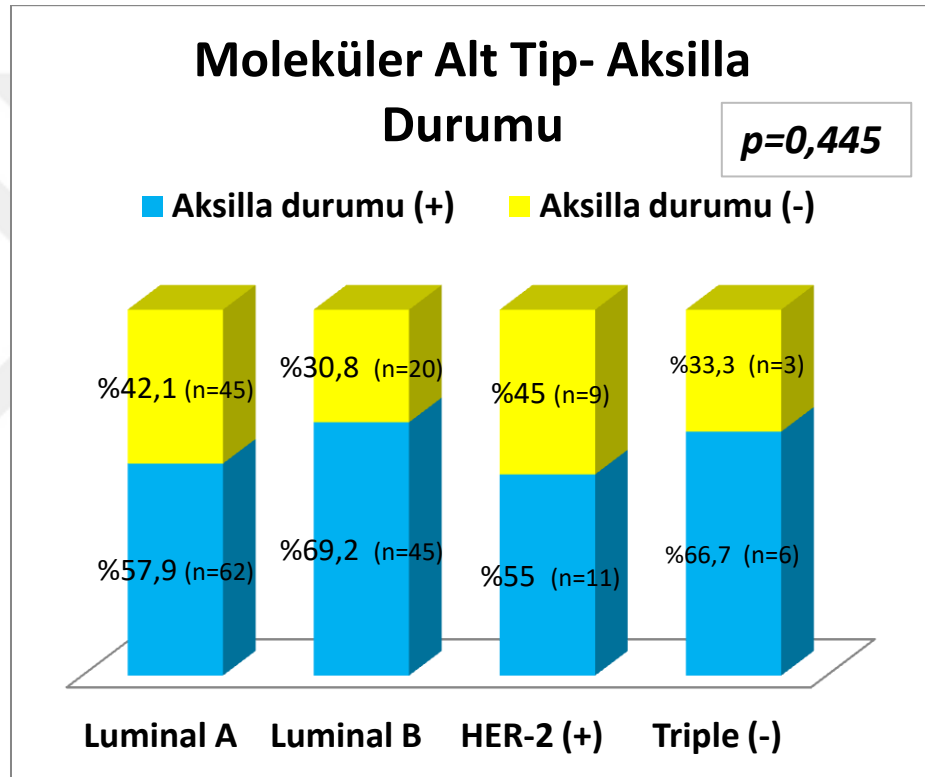
Moleküler alt tipler ile DKIS durumuna bakıldığında luminal A olguların 70'inde (%56,5), luminal B olguların 49'unda (%68,1), HER-2'den zengin olguların 14'ünde (%56,0), triple negatif olguların 8'inde (%72,7) duktal karsinoma in situ odağı saptandı. Moleküler sınıflandırma ile DKISS bulunma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-45).

Grafik- 45:Moleküler alt tip ile duktal karsinoma in situ analizi



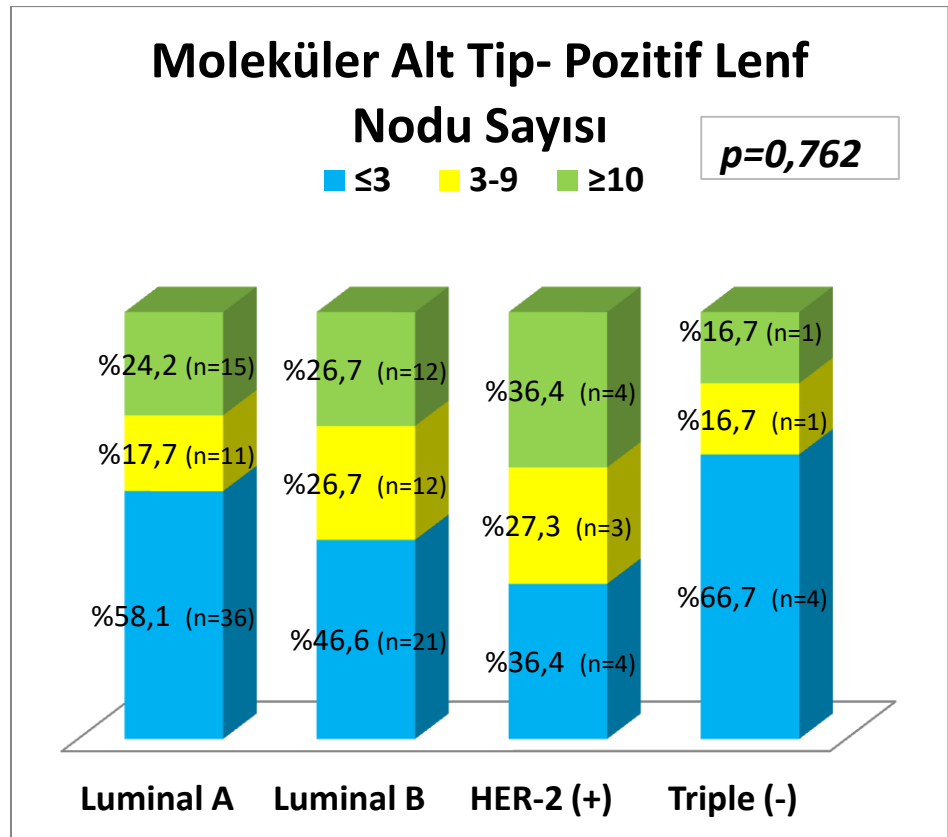
Moleküler alt tipler ile aksilla durumu analiz edildiğinde luminal A olguların 62'sinde (%57,9), luminal B olguların 45'inde (%69,2), HER-2 den zengin olguların 11'inde (%55) ve triple negatif olguların 6'sında (%66,7) aksiller lenf nodu metastazı izlendi. Moleküler sınıflandırma ile aksiller lenf nodu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-46).

Grafik- 46: Moleküler alt tip ile aksilla durumu analizi



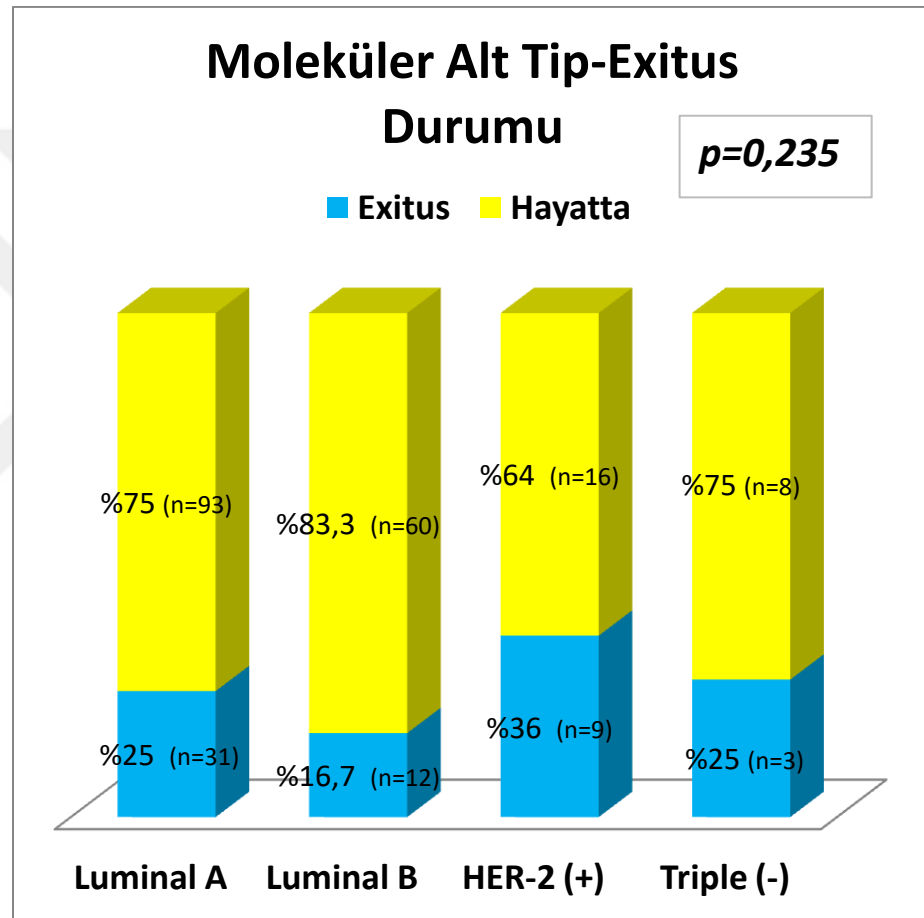
Moleküler alt tipler ile metastatik lenf nodu sayısına bakıldığında luminal A olguların 36'sında (%52,9) 3 ve daha az metastatik lenf nodu, 11'inde (%22,5) 4-9 arası metastatik lenf nodu, 15'inde (%24,5) 10 ve üstü metastatik lenf nodu izlenirken, luminal B olguların 21'inde (%46,7) 3 ve daha az metastatik lenf nodu, 12'sinde (%26,7) 4-9 arası metastatik lenf nodu, 12'sinde (%26,7) 10 ve üstü metastatik lenf nodu izlendi. HER-2'den zengin olguların 4'ünde (%36,4) 3 ve daha az metastatik lenf nodu, 3'ünde (%27,3) 4-9 arası metastatik lenf nodu, 4'ünde (%36,4) 10 ve üstü metastatik lenf nodu saptanırken, triple negatif olguların 4'ünde (%66,7) 3 ve daha az metastatik lenf nodu, 1'inde (%16,7) 4-9 arası metastatik lenf nodu, 1'inde (%16,7) 10 ve üstü metastatik lenf nodu saptandı. Moleküler sınıflandırma ile metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-47).

Grafik- 47: Moleküler alt tip ile metastatik lenf nodu sayısı analizi



Moleküler alt tipler ile hayatta/ exitus olma durumu analiz edildiğinde olguların luminal A olguların 31'i (%25), luminal B olguların 12'si (%16,7), HER-2'den zengin olguların 9'u (%36), triple negatif olguların 3'ü (%25) exitus olarak saptandı. Moleküler sınıflandırma ile hayatta/ exitus olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Grafik-48, Tablo-50).

Grafik- 48:Moleküler alt tip ile exitus durumu analizi



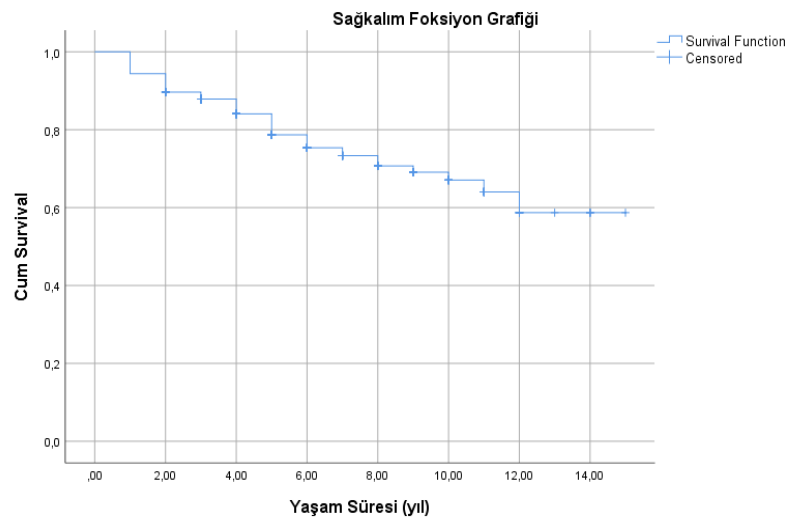
4.Klinikopatolojik parametrelerin ve moleküler sınıflandırmanın sağ kalım analizi

Sağ kalım analizi için 15.10.2020 tarihinde olguların klinik takibi sonuçlandırılmış olup bu tarih itibariyle 55'inin (%23,7) exitus (hastalık nedeniyle) olduğu, 177'sinin (%76,3) hayatta olduğu tespit edildi. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile tüm grubun ortalama sağ kalım süresi hesaplandı. Olgu sayısı 100'ün üzerinde olduğu için Yaşam Tablosu Yöntemi ile de sağ kalım olasılıkları hesaplandığında tüm grubun ortalama yaşam süresi 11,30 yıl ($\pm 0,434$) olarak bulundu. 12.yılda olgularımızın %58,7'si hayatta idi (Tablo-11,Grafik-49) Hastaların sağ kalım analizleri Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testlerine göre yapıldı. (Tablo-12, Grafik-49)

Tablo- 12:Tüm popülasyon ortalama sağ kalım süresi analizi

Tüm Popülasyon	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Genel	11,303	0,434	10,453	12,153

Grafik- 49:Tüm popülasyon Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Çalışmada analizi yapılan parametreler içinde ortalama sağ kalım süresini anlamlı olarak değiştiren parametreler; hasta yaşı, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, aksiller diseksiyon durumu,

aksiller lenf nodu metastaz durumu idi. Hasta yaşı ile ortalama sağ kalım süresine göre **(Log Rank (Mantel-Cox) ve Tarone-Ware testlerine göre) anlamlı düzeyde farklılık görüldü**. Olgulardan 50 yaş altı hastaların ortalama sağ kalım süresi (11,87 yıl) 50 yaş üstü hastalardan (10,43 yıl) yüksek saptandı(Tablo-13,Tablo-14, Grafik-50)

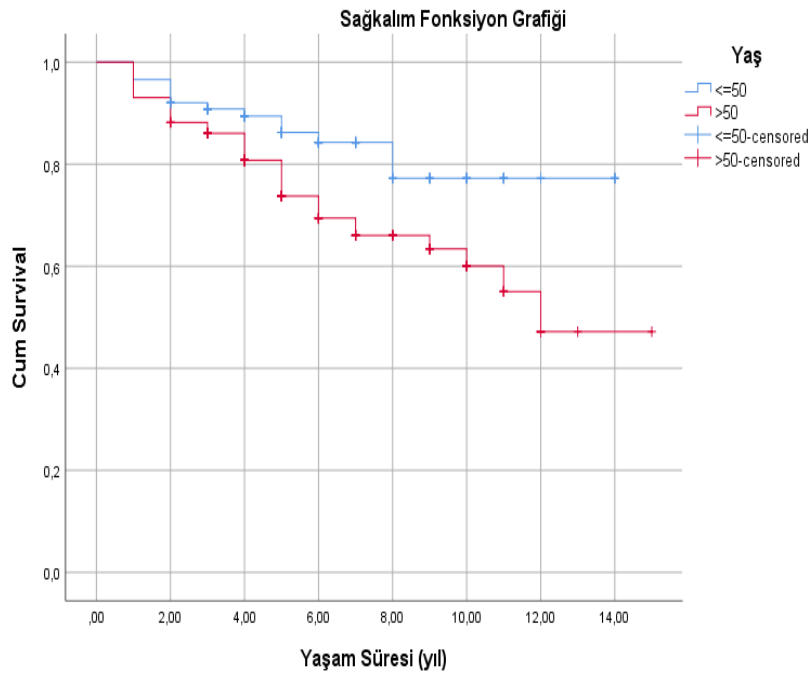
Tablo- 13:Yaş durumuna göre sağ kalım süresi analizi

Yaş	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
≤50	11,871	0,521	10,850	12,892
>50	10,433	0,582	9,292	11,575

Tablo- 14:Yaş durumuna göre sağ kalım süresi testleri

Yaş Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,580	1	0,018
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,791	1	0,052
Tarone-Ware	4,566	1	0,033

Grafik- 50:Yaş durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Tümör çapı ile ortalama sağ kalım arasında (**her üç test ile**) **anlamlı düzeyde farklılık saptandı**. 5cm'den büyük olguların ortalama sağ kalım süresi 7,24 yıl iken 2-5 cm olguların 11,056 yıl, 2 cm'den küçük olguların 12,21 yıl olarak tespit edildi (Tablo-15,Tablo-16, Grafik-51)

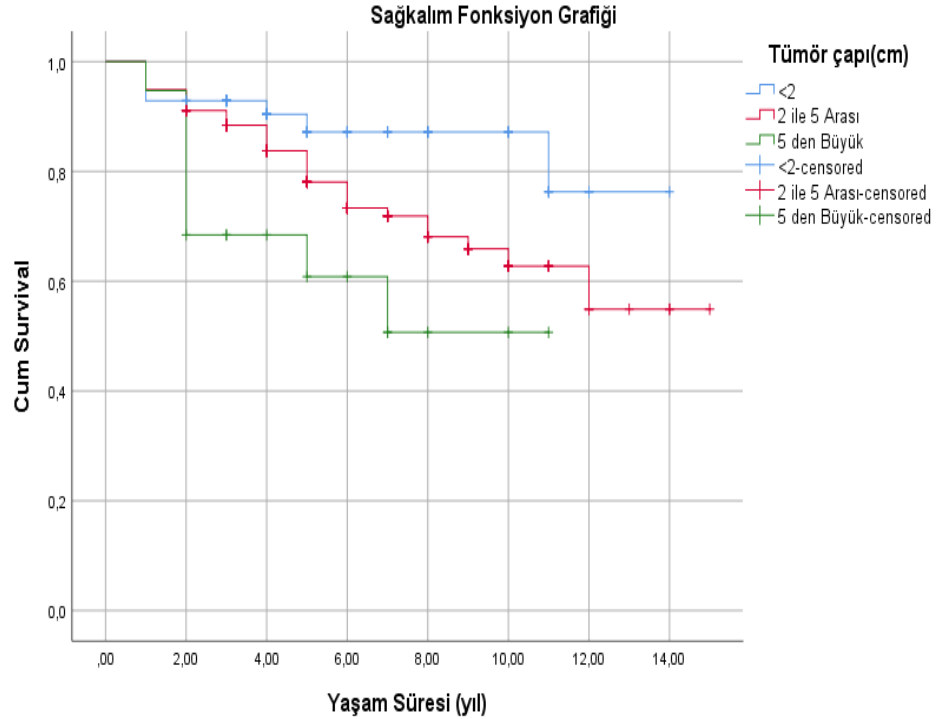
Tablo- 15: Tümör çapına göre sağ kalım süresi analizi

Tümör Çapı	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
<2cm	12,210	0,626	10,983	13,436
2-5cm	11,056	0,533	10,012	12,100
≥5cm	7,244	0,998	5,287	9,200

Tablo- 16:Tümör çapına göre sağ kalım süresi testleri

Tümör Çapı	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,761	2	0,021
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,720	2	0,021
Tarone-Ware	7,965	2	0,019

Grafik- 51: Tümör çapına göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Grade ile sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-17,Tablo-18, Grafik-52)

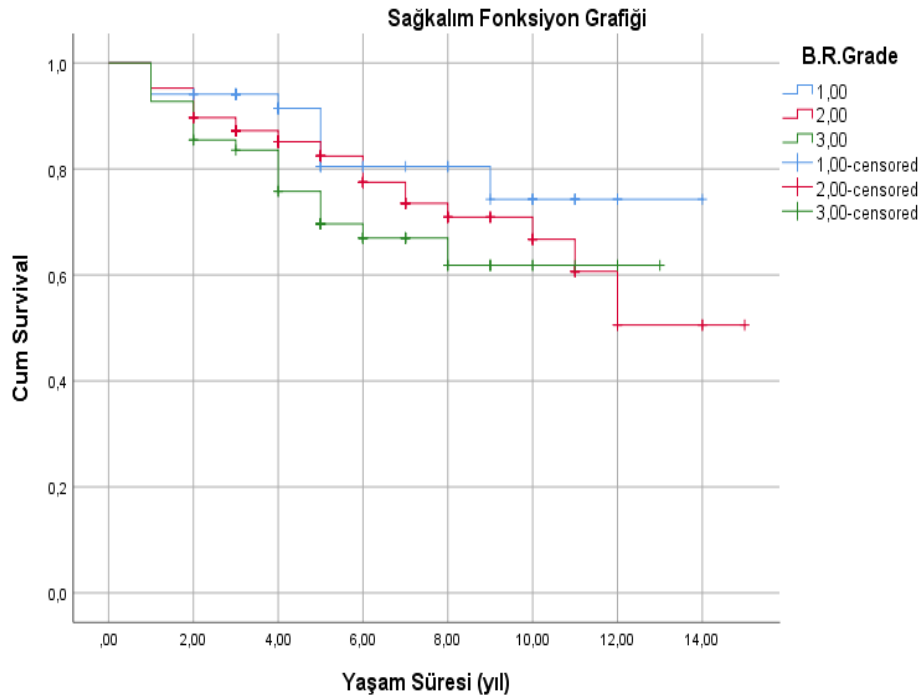
Tablo- 17: Grade durumuna göre sağ kalım süresi analizi

Grade	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Grade-1	11,670	0,736	10,227	13,112
Grade-2	11,115	0,621	9,899	12,331
Grade-3	9,501	0,677	8,174	10,828

Tablo- 18:Grade durumuna göre sağ kalım süresi testleri

Grade	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,961	2	0,227
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,587	2	0,166
Tarone-Ware	3,470	2	0,176

Grafik- 52:Grade durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Lenfovasküler invazyon durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında (her üç teste ile) anlamlı düzeyde farklılık görüldü. Ortalama sağ kalım süresi lenfovasküler invazyon izlenen olgularda 9,59 yıl iken lenfovasküler invazyon izlenmeyen olgularda 11,88 yıl olarak saptandı (Tablo-19,Tablo-20, Grafik-53)

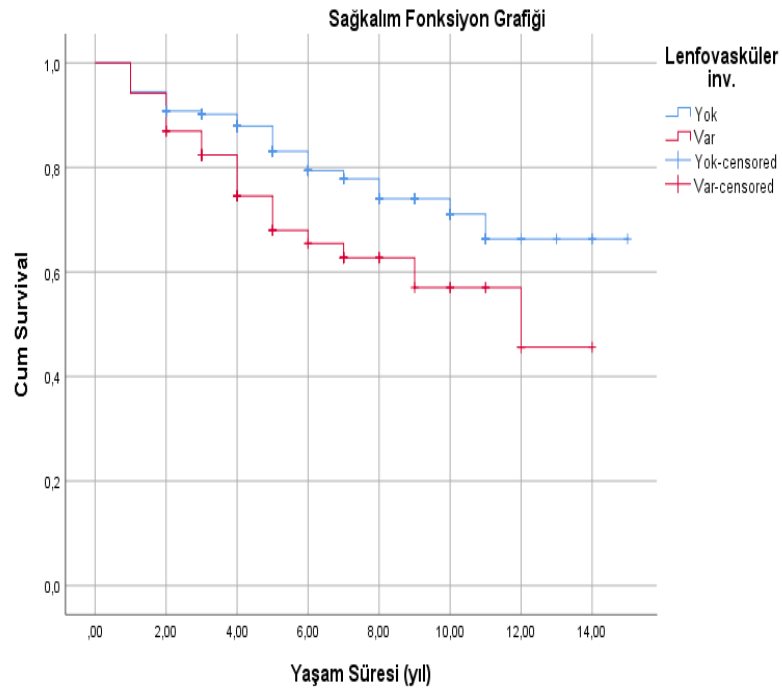
Tablo- 19:Lenfovasküler invazyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi

LVI	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Yok	11,881	0,493	10,915	12,846
Var	9,592	0,716	8,188	10,995

Tablo- 20:Lenfovasküler invazyona göre sağ kalım süresi testleri

LVI	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,746	1	0,029
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,495	1	0,034
Tarone-Ware	4,797	1	0,029

Grafik- 53: Lenfovasküler ivazyona göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Perinöral invazyon durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında (her üç teste ile) anlamlı düzeyde farklılık görüldü. Ortalama sağ kalım süresi perinöral invazyon izlenen olgularda 8,88 yıl iken perinöral invazyon izlenmeyen olgularda 11,89 yıl olarak saptandı (Tablo-21,Tablo-22, Grafik-54)

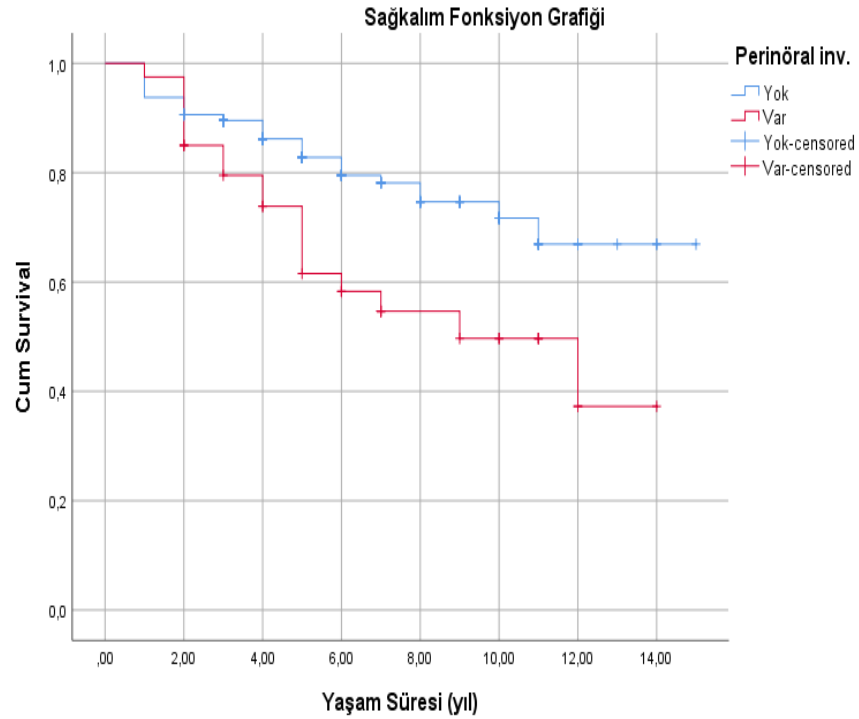
Tablo- 21:Perinöral invazyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi

PNI	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Yok	11,893	0,466	10,979	12,807
Var	8,885	0,855	7,209	10,561

Tablo- 22:Perinöral invazyona göre sağ kalım süresi testleri

PNI	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,265	1	0,007
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,494	1	0,019
Tarone-Ware	6,542	1	0,011

Grafik- 54:Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Duktal karsinoma in situ durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo-23,Tablo-24,Grafik-55)

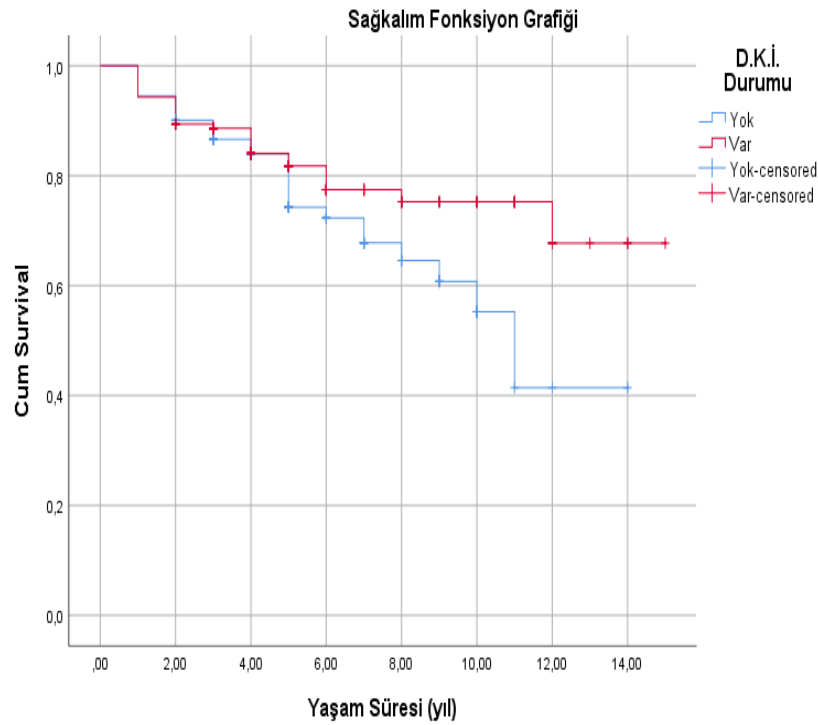
Tablo- 23:Duktal karsinoma in situ durumuna göre sağ kalım süresi analizi

DKIS	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Yok	9,743	0,662	8,446	11,040
Var	11,972	0,518	10,957	12,986

Tablo- 24:Duktal karsinoma in situ durumuna göre sağ kalım süresi testleri

DKIS	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,541	1	0,111
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,641	1	0,423
Tarone-Ware	1,245	1	0,264

Grafik- 55: Duktal karsinoma in situ durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Aksiller diseksiyon durumu ile sağ kalım süresi arasında (**her üç teste ile) anlamlı düzeyde farklılık görüldü.** Ortalama sağ kalım süresi aksiller diseksiyon yapılan olgularda 11,55 yıl iken aksiller diseksiyon yapılmayan olgularda 7,82 yıl olarak saptandı (Tablo-25,Tablo-26,Grafik-56).

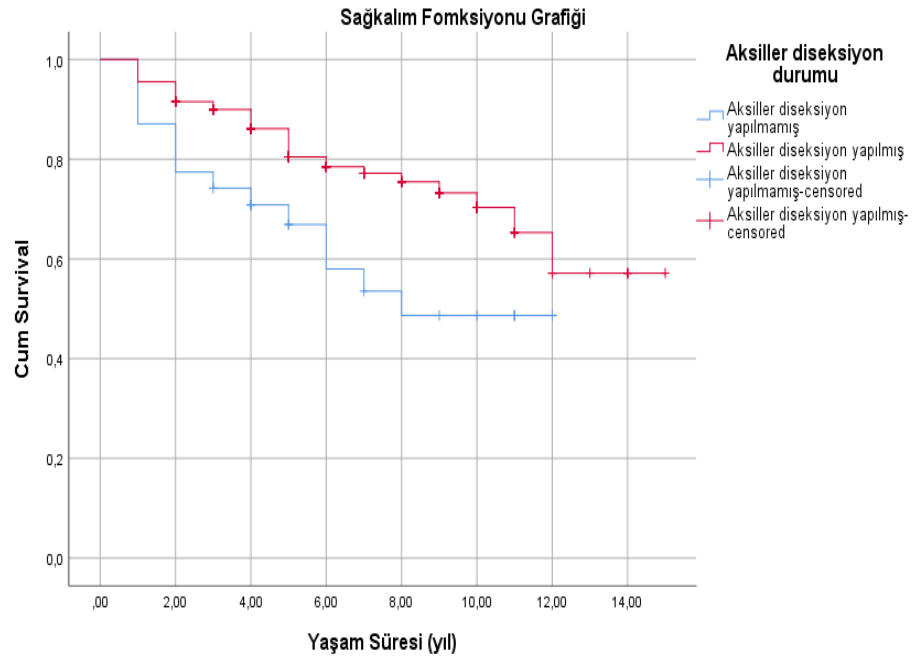
Tablo- 25:Aksiller diseksiyon durumuna göre sağ kalım süresi analizi

Aksiller Diseksiyon	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Yapılmadı	7,825	0,833	6,193	9,457
Yapıldı	11,550	0,497	10,576	12,525

Tablo- 26:Aksiller diseksiyon durumuna göre sağ kalım süresi testleri

Aksiller Diseksiyon Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,995	1	0,025
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,023	1	0,008
Tarone-Ware	6,708	1	0,010

Grafik- 56:Aksiller diseksiyon durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Aksiller lenf nodu metastaz durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında (**Log Rank (Mantel-Cox) ve Tarone-Ware testlerine göre**) anlamlı düzeyde farklılık görüldü. Ortalama sağ kalım süresi aksiller lenf nodu metastazı bulunan olgularda 10,08 yıl iken aksiller lenf nodu metastazı bulunmayan olgularda 13,30 yıl olarak saptandı (Tablo-27,Tablo-28,Grafik-57)

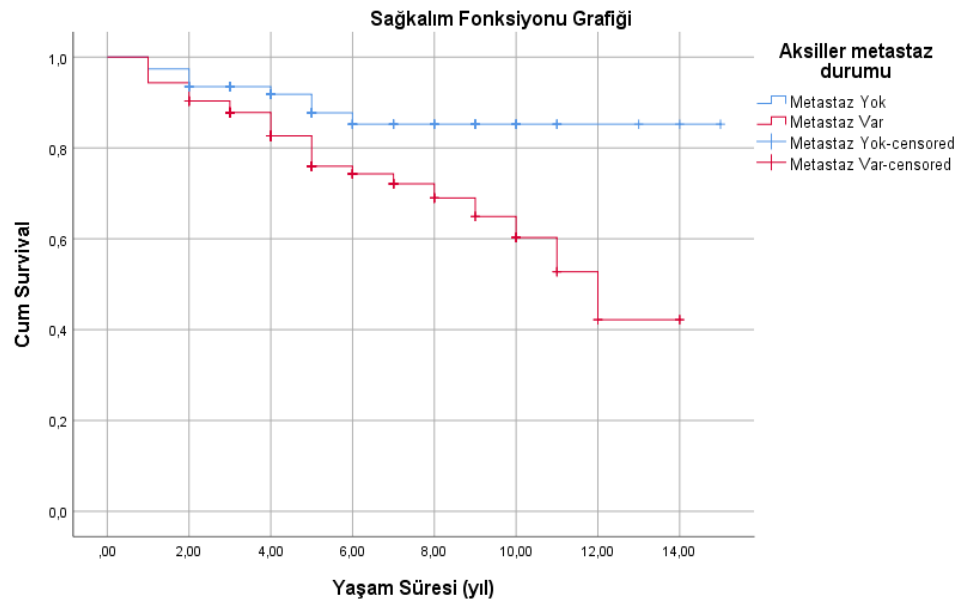
Tablo- 27:Aksilla durumuna göre sağ kalım süresi analizi

Aksilla durumu	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Metastaz yok	13,309	0,528	12,274	14,344
Metastaz var	10,088	0,562	8,987	11,190

Tablo- 28:Aksilla durumuna göre sağ kalım süresi testleri

Aksilla Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,021	1	0,014
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,511	1	0,061
Tarone-Ware	4,401	1	0,036

Grafik- 57:Aksiller metastaz durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Metastatik lenf nodu sayısı ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-29,Tablo-30, Grafik-58)

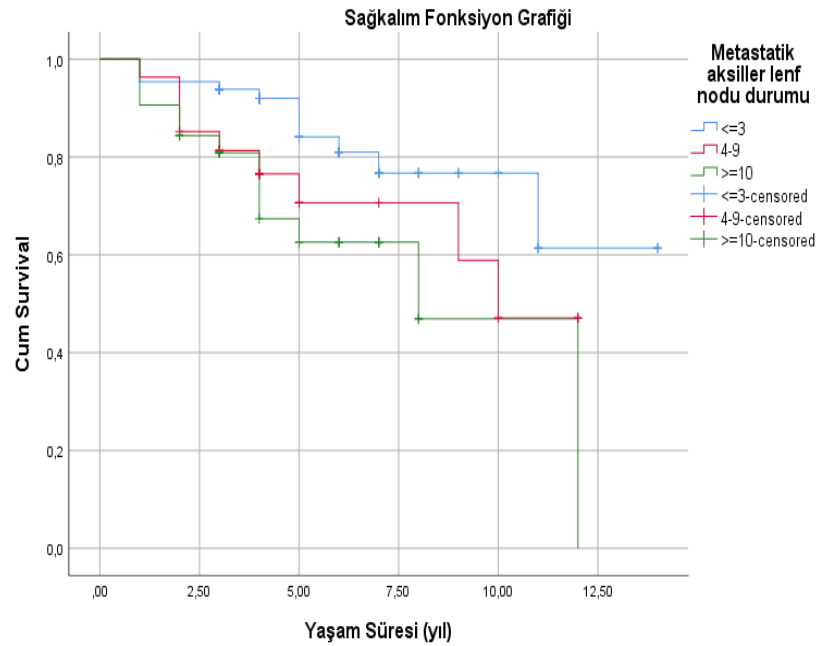
Tablo- 29:Metastatik lenf nodu sayısı durumuna göre sağ kalım süresi analizi

Metastatik LN Sayısı	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
≤3	11,326	0,723	9,909	12,743
4-9	8,750	0,856	7,071	10,428
≥10	7,987	0,986	6,054	9,919

Tablo- 30: Metastatik lenf nodu sayısına göre sağ kalım süresi testleri

Metastatik LN Sayısı	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,350	2	0,509
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,770	2	0,413
Tarone-Ware	1,649	2	0,438

Grafik- 58: Metastatik lenf nodu sayısına göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



ER durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-31,Tablo-32,Grafik-59)

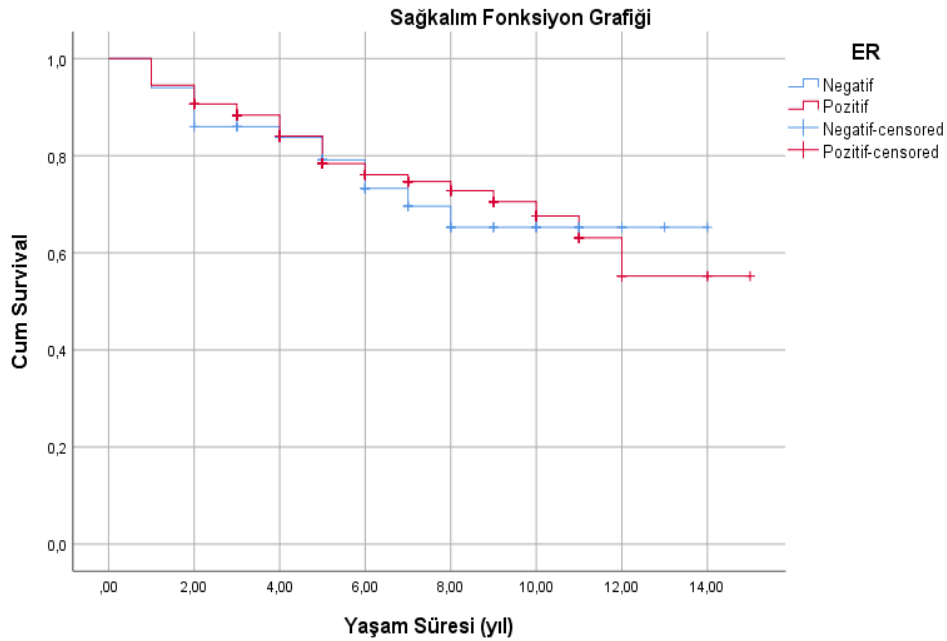
Tablo- 31:ER durumuna göre sağ kalım süresi analizi

ER durumu	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	10,634	0,753	9,158	12,110
Pozitif	11,262	0,517	10,249	12,275

Tablo- 32:ER durumuna göre sağ kalım süresi testleri

ER Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,030	1	0,863
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,131	1	0,718
Tarone-Ware	0,104	1	0,747

Grafik- 59:ER durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



PR durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-33,Tablo-34,Grafik-60)

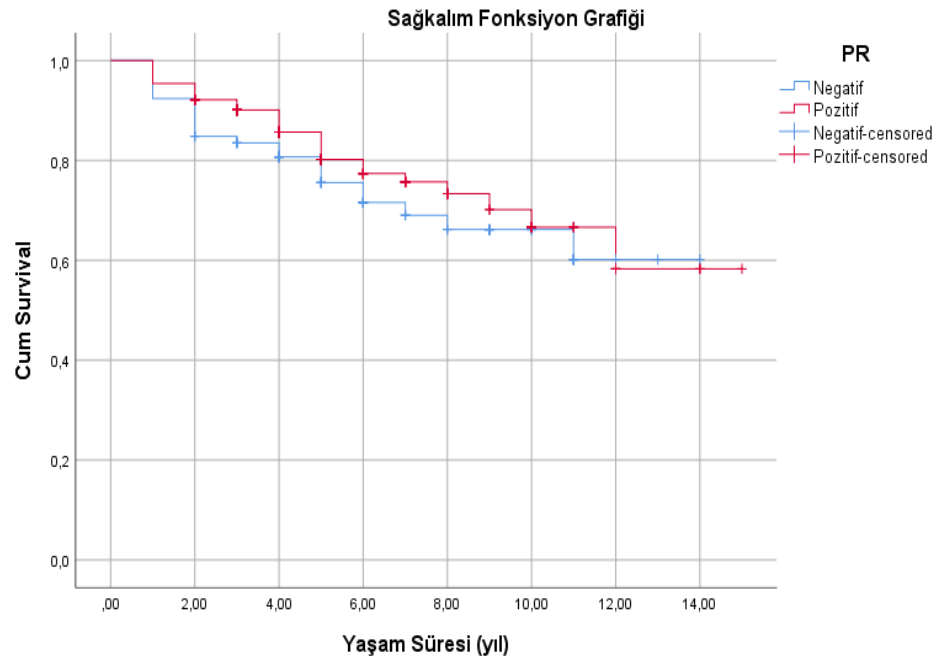
Tablo- 33:PR durumuna göre sağ kalım süresi analizi

PR Durumu	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	10,365	0,626	9,139	11,592
Pozitif	11,482	0,553	10,399	12,566

Tablo- 34:PR durumuna göre sağ kalım süresi testleri

PR Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,772	1	0,379
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,506	1	0,220
Tarone-Ware	1,225	1	0,268

Grafik- 60:PR durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



HER-2 durumu ile durumu ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-35,Tablo-36,Grafik-61)

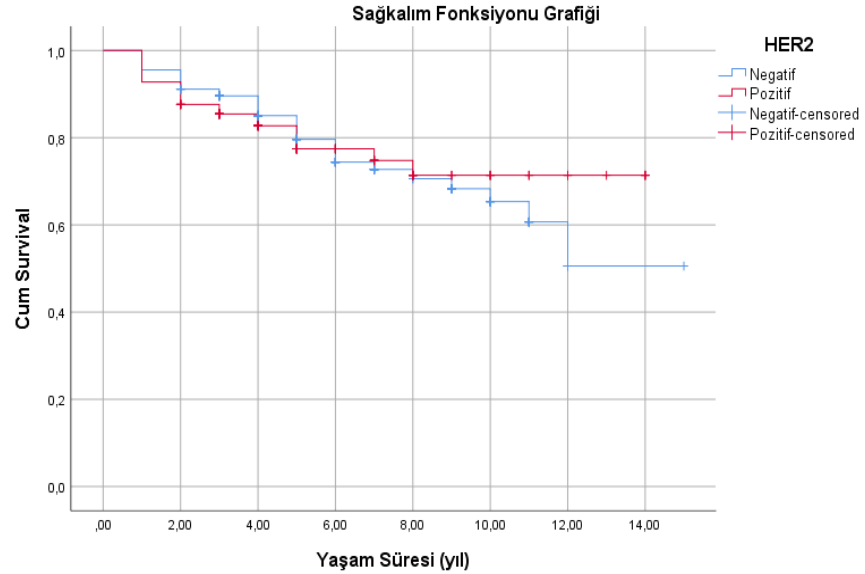
Tablo- 35:HER-2 durumuna göre sağ kalım süresi analizi

HER-2 Durumu	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	11,046	0,578	9,913	12,179
Pozitif	11,065	0,566	9,956	12,174

Tablo- 36:HER-2 durumuna göre sağ kalım süresi testleri

HER-2 Durumu	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,048	1	0,827
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,197	1	0,657
Tarone-Ware	0,042	1	0,837

Grafik- 61:HER-2 durumuna göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Moleküler alt tipler ile ortalama sağ kalım süresi arasında her üç teste göre anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo-37,Tablo-38,Grafik-62)

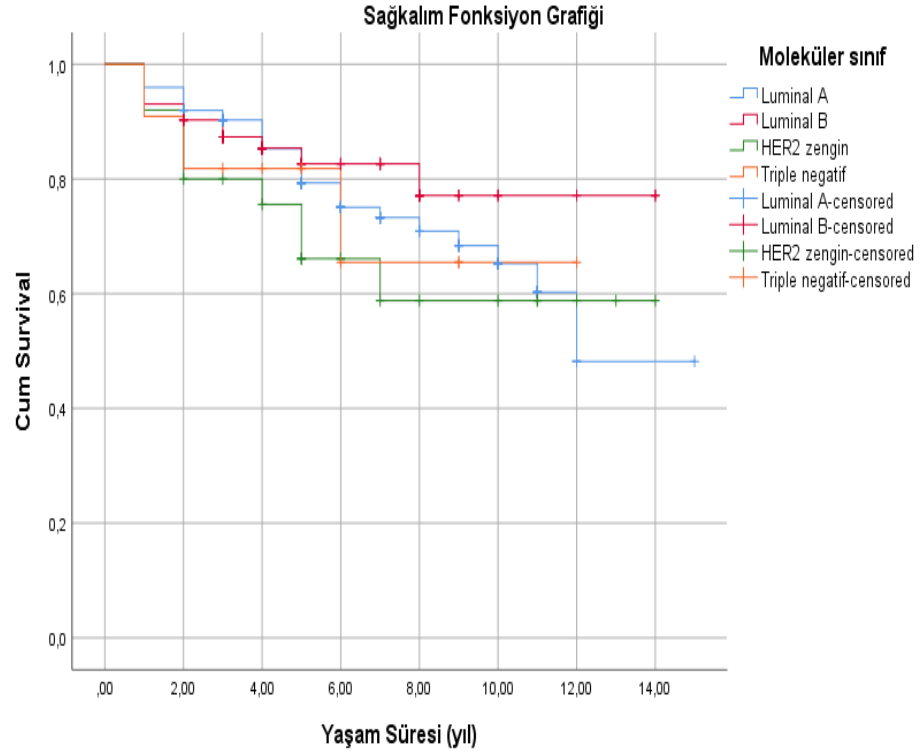
Tablo- 37:Moleküler alt tipe göre sağ kalım süresi analizi

Moleküler Alt Tipler	Yaşam Süresi Ortalama Değer (Yıl) (%95 Güven Aralığı)			
	Kestirim	Standart Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Luminal A	11,004	0,614	9,801	12,208
Luminal B	11,666	0,627	10,437	12,895
HER-2 zengin	9,711	1,133	7,490	11,932
Triple negatif	9,109	1,395	6,376	11,843

Tablo- 38:Moleküler alt tipe göre sağ kalım süresi testleri

Moleküler Alt Tip	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,808	3	0,613
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,530	3	0,470
Tarone-Ware	2,299	3	0,513

Grafik- 62:Moleküler alt tipe göre Kaplan-Meier Yöntemi ile sağ kalım grafiği



Tablo- 39: Yaş durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Yaş				X ²	p
		≤50		>50			
		n	%	n	%		
Tümör çapı(cm)	≤2	17	19,3	39	27	4,586	0,101
	2<-≤5	60	68,2	97	67,4		
	>5	11	12,5	8	5,6		
Grade	Grade-1	16	18,2	35	24,3	1,334	0,513
	Grade-2	49	55,7	77	53,5		
	Grade-3	23	26,1	32	22,2		
LVI	Var	30	34,1	39	27,1	1,284	0,257
	Yok	58	65,9	105	72,9		
PNI	Var	14	15,9	26	29,5	0,058	0,810
	Yok	74	84,1	118	70,5		
DKIS	Var	58	65,9	83	57,6	1,567	0,211
	Yok	30	34,1	61	42,4		
Aksiller diseksiyon	Var	74	84,1	127	88,2	0,480	0,489
	Yok	14	15,9	17	11,8		
Aksilla durumu	Var	44	59,5	80	63	0,247	0,619
	Yok	30	40,5	47	37		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	20	45,5	45	56,2	1,327	0,515
	4-9	11	25	16	20		
	≥10	13	29,5	19	23,8		
ER	(+)	63	71,6	119	82,6	3,317	0,069
	(-)	25	28,4	25	17,4		
PR	(+)	57	64,8	96	66,7	0,087	0,789
	(-)	31	35,2	48	33,3		
HER-2	(+)	32	36,4	65	45,1	1,729	0,189
	(-)	56	63,6	79	54,9		
Moleküler alt tip	Luminal A	50	56,8	74	51,4	3,300	0,348
	Luminal B	22	25	50	34,7		
	HER-2 (+)	10	11,4	15	10,4		
	Triple (-)	6	6,8	5	3,5		
Exitus-Hayatta	Exitus	14	15,9	41	28,5	4,097	0,043*
	Hayatta	74	84,1	103	71,5		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 40: Tümör çapı ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Tümör Çapı(cm)						X ²	p
		≤2		2<-≤5		>5			
		n	%	n	%	n	%		
Yaş	≤50	17	30,4	60	38,2	11	57,9	4,586	0,101
	>50	39	69,6	97	61,8	8	42,1		
Grade	Grade-1	24	42,9	26	16,5	1	5,3	27,187	<0,001*
	Grade-2	24	42,9	94	59,9	8	42,1		
	Grade-3	8	14,2	37	23,6	10	52,6		
LVI	Var	13	23,2	50	31,8	6	31,6	1,506	0,471
	Yok	43	76,8	107	68,2	13	68,4		
PNI	Var	3	5,4	32	20,4	5	26,3	7,725	0,021*
	Yok	53	94,6	125	79,6	14	73,7		
DKIS	Var	32	57,1	99	63,1	10	52,6	1,182	0,554
	Yok	24	42,8	58	36,9	9	47,4		
Aksiller diseksiyon	Var	44	78,6	142	90,4	15	78,9	6,085	0,050
	Yok	12	21,4	15	9,6	4	21,1		
Aksilla durumu	Var	22	50	91	64,1	11	73,3	3,749	0,153
	Yok	22	50	51	35,9	4	26,7		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	14	63,6	46	50,5	5	45,4	5,939	0,204
	4-9	2	9,1	24	26,4	1	9,2		
	≥10	6	27,3	21	23,1	5	45,4		
ER	(+)	46	82,1	125	79,6	11	57,9	5,327	0,070
	(-)	10	17,9	32	20,4	8	42,1		
PR	(+)	43	76,8	100	63,7	10	52,6	4,784	0,091
	(-)	13	23,2	57	36,3	9	47,4		
HER-2	(+)	22	39,3	67	42,7	8	42,1	0,196	0,907
	(-)	34	60,7	90	57,3	11	57,9		
Moleküler alt tip	Luminal A	32	57,1	83	52,9	9	47,3	8,118	0,230
	Luminal B	17	30,4	52	33,1	3	15,8		
	HER-2 (+)	5	8,9	15	9,6	5	26,3		
	Triple (-)	2	3,6	7	4,4	2	10,6		
Exitus-Hayatta	Exitus	7	12,5	40	25,5	8	42,1	7,717	0,021*
	Hayatta	49	87,5	117	74,5	11	57,9		

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 41: Grade ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Histolojik Grade						X ²	p
		Grade-1		Grade-2		Grade-3			
		n	%	n	%	n	%		
Yaş	≤50	16	31,4	49	38,9	23	41,8	1,334	0,513
	>50	35	68,6	77	61,1	32	58,2		
Tümör çapı(cm)	≤2	24	47	24	19,1	8	14,5	27,187	<0,001*
	2<-≤5	26	51	94	74,6	37	67,3		
	>5	1	2	8	6,3	10	18,2		
LVI	Var	11	21,6	41	32,5	17	30,9	2,138	0,343
	Yok	40	78,4	85	67,5	38	69,1		
PNI	Var	11	21,6	22	17,5	7	12,7	1,459	0,482
	Yok	40	78,4	104	82,5	48	87,2		
DKIS	Var	25	49	82	65,1	34	61,8	3,961	0,138
	Yok	26	51	44	34,9	21	38,2		
Aksiller diseksiyon	Var	45	88,2	110	87,3	46	83,6	0,588	0,745
	Yok	6	11,8	16	12,7	9	13,4		
Aksilla durumu	Var	28	62,2	64	58,2	32	69,6	1,785	0,410
	Yok	17	37,8	46	41,8	14	30,4		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	17	60,7	35	54,7	13	40,6	3,802	0,433
	4-9	6	21,4	14	21,9	7	21,9		
	≥10	5	17,9	15	23,4	12	37,5		
ER	(+)	44	86,3	110	87,3	28	50,9	32,361	<0,001*
	(-)	7	13,7	16	12,7	27	49,1		
PR	(+)	40	78,4	88	69,8	25	45,5	14,676	0,001*
	(-)	11	21,6	38	30,2	30	54,5		
HER-2	(+)	16	31,4	56	44,4	25	45,5	2,943	0,230
	(-)	35	68,6	70	55,6	30	54,5		
Moleküler alt tip	Luminal A	32	62,7	70	55,6	22	40	38,782	<0,001*
	Luminal B	14	27,5	47	37,3	11	20		
	HER-2 (+)	2	3,9	9	7,1	14	25,5		
	Triple (-)	3	5,9	0	0	8	14,5		
Exitus-Hayatta	Exitus	8	15,7	29	23	18	32,7	4,322	0,015*
	Hayatta	43	84,3	97	77	37	67,3		

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 42: Lenfovasküler invazyon ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	LVI				X ²	p
		var		yok			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	30	43,5	58	35,6	1,284	0,257
	>50	39	56,5	105	64,4		
Tümör çapı(cm)	≤2	13	18,8	43	26,4	1,506	0,471
	2<≤5	50	72,5	107	65,6		
	>5	6	8,7	13	8		
Grade	Grade-1	11	15,9	40	24,5	2,138	0,343
	Grade-2	41	59,4	85	52,2		
	Grade-3	17	24,6	38	23,3		
PNI	Var	24	34,8	16	9,8	19,464	<0,001*
	Yok	45	65,2	147	90,2		
DKIS	Var	40	58	101	62	0,324	0,569
	Yok	29	42	62	38		
Aksiller diseksiyon	Var	59	85,5	142	87,1	0,014	0,906
	Yok	10	14,5	21	12,9		
Aksilla durumu	Var	51	86,4	73	44,8	20,188	<0,001*
	Yok	8	13,6	69	55,2		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	19	37,3	46	63	8,750	0,013*
	4-9	13	25,4	14	19,2		
	≥10	19	37,3	13	17,8		
ER	(+)	30	43,5	67	41,1	0,229	0,632
	(-)	39	56,5	96	58,9		
PR	(+)	44	63,8	109	66,9	0,093	0,761
	(-)	25	36,2	54	33,1		
HER-2	(+)	30	43,5	67	41,1	0,112	0,738
	(-)	39	56,5	96	58,9		
Moleküler alt tip	Luminal A	37	53,6	87	53,4	0,788	0,852
	Luminal B	22	31,9	50	30,7		
	HER-2 (+)	8	11,6	17	10,4		
	Triple (-)	2	2,9	9	5,5		
Exitus-Hayatta	Exitus	23	33,3	32	19,6	4,303	0,038*
	Hayatta	46	66,7	131	80,4		

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 43:Perinöral invazyon ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	PNI				X ²	p
		var		yok			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	14	35	74	38,5	0,058	0,810
	>50	20	65	118	61,5		
Tümör çapı(cm)	≤2	3	7,5	53	27,6	7,725	0,021*
	2<-≤5	32	80	125	65,1		
	>5	5	12,5	14	7,3		
Grade	Grade-1	11	27,5	40	20,8	1,459	0,482
	Grade-2	22	55	104	54,2		
	Grade-3	7	17,5	48	25		
LVI	Var	24	60	45	23,4	19,464	<0,001*
	Yok	16	40	147	76,6		
DKIS	Var	21	52,5	120	62,5	1,001	0,239
	Yok	19	47,5	72	37,5		
Aksiller diseksiyon	Var	31	77,5	170	88,5	2,598	0,107
	Yok	9	22,5	22	11,5		
Aksilla durumu	Var	24	77,4	100	58,8	3,090	0,079
	Yok	7	22,6	70	41,2		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	9	37,5	56	56	2,983	0,225
	4-9	6	25	21	21		
	≥10	9	37,5	23	23		
ER	(+)	36	90	146	76	3,034	0,082
	(-)	4	10	46	24		
PR	(+)	29	72,5	124	64,6	0,605	0,437
	(-)	11	27,5	68	35,4		
HER-2	(+)	18	45	79	41,1	0,075	0,785
	(-)	22	55	113	58,9		
Moleküler alt tip	Luminal A	22	55	102	53,1	2,585	0,460
	Luminal B	14	35	58	30,2		
	HER-2 (+)	4	10	21	11		
	Triple (-)	0	0	11	5,7		
Exitus-Hayatta	Exitus	18	45	37	19,3	10,735	0,001*
	Hayatta	22	55	155	80,7		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 44:Duktal karsinoma in situ ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	DKIS				X²	p
		var		yok			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	58	41,1	30	33	1,567	0,211
	>50	83	58,9	61	67		
Tümör çapı(cm)	≤2	32	22,7	24	26,4	1,182	0,554
	2<-≤5	99	70,2	58	63,7		
	>5	10	7,1	9	9,9		
Grade	Grade-1	25	17,7	26	28,6	3,961	0,138
	Grade-2	82	58,2	44	48,4		
	Grade-3	34	24,1	21	23,1		
LVI	Var	40	28,4	29	31,9	0,324	0,569
	Yok	101	71,6	62	68,1		
PNI	Var	21	14,9	19	20,9	1,001	0,239
	Yok	120	85,1	72	79,1		
Aksiller diseksiyon	Var	126	89,4	75	82,4	1,743	0,187
	Yok	15	10,6	16	17,6		
Aksilla durumu	Var	76	60,3	48	64	0,270	0,603
	Yok	50	39,7	27	36		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	36	47,4	29	60,4	2,498	0,287
	4-9	17	22,3	10	20,8		
	≥10	23	30,3	9	18,8		
ER	(+)	109	77,3	73	80,2	0,132	0,716
	(-)	32	22,7	18	19,8		
PR	(+)	88	62,4	65	71,4	2,003	0,157
	(-)	53	37,6	26	28,6		
HER-2	(+)	63	44,7	34	37,4	1,217	0,270
	(-)	78	55,3	57	62,6		
Moleküler alt tip	Luminal A	70	49,6	54	59,3	3,472	0,324
	Luminal B	49	34,8	23	25,3		
	HER-2 (+)	14	9,9	11	12,1		
	Triple (-)	8	5,7	3	3,3		
Exitus-Hayatta	Exitus	28	19,9	27	29,7	2,427	0,119
	Hayatta	113	80,1	64	70,3		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 45: Aksilla durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Aksilla Durumu				X ²	p
		var		yok			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	44	35,5	30	39	0,247	0,619
	>50	80	64,5	47	61		
Tümör çapı(cm)	≤2	22	17,7	22	28,6	5,939	0,204
	2<-≤5	91	73,4	51	66,2		
	>5	11	8,9	4	5,2		
Grade	Grade-1	28	22,6	17	22,1	1,785	0,410
	Grade-2	64	51,6	46	59,7		
	Grade-3	32	25,8	14	18,2		
LVI	Var	51	41,1	8	10,4	20,188	<0,001*
	Yok	73	58,9	69	89,6		
PNI	Var	24	19,4	7	9,1	3,090	0,079
	Yok	100	80,6	70	90,9		
DKIS	Var	76	61,3	50	64,9	0,270	0,603
	Yok	48	38,7	27	35,1		
ER	(+)	102	82,3	57	74	1,481	0,224
	(-)	22	17,7	20	26		
PR	(+)	81	65,3	54	70,1	0,498	0,480
	(-)	43	34,7	23	29,9		
HER-2	(+)	56	45,2	29	37,7	1,095	0,295
	(-)	68	54,8	48	62,3		
Moleküler alt tip	Luminal A	62	50	45	58,4	2,672	0,445
	Luminal B	45	36,3	20	26		
	HER-2 (+)	11	8,9	9	11,7		
	Triple (-)	6	4,8	3	3,9		
Exitus-Hayatta	Exitus	32	25,8	9	11,7	4,994	0,025*
	Hayatta	92	74,2	68	88,3		

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 46: Pozitif lenf nodu sayısı ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Pozitif Lenf Nodu Sayısı						X ²	p
		≤3		4-9		≥10			
		n	%	n	%	n	%		
Yaş	≤50	20	30,8	11	40,7	13	40,6	1,327	0,515
	>50	45	69,2	16	59,3	19	59,4		
Tümör çapı(cm)	≤2	14	21,5	2	7,4	6	18,8	5,939	0,204
	2<-≤5	46	70,8	24	88,9	21	65,6		
	>5	5	7,7	1	3,7	5	15,6		
Grade	Grade-1	17	26,2	6	22,2	5	15,6	3,802	0,433
	Grade-2	35	53,8	14	51,9	15	46,9		
	Grade-3	13	20	7	25,9	12	37,5		
LVI	Var	19	29,2	13	48,1	19	59,4	8,750	0,013*
	Yok	46	70,8	14	51,9	13	40,6		
PNI	Var	9	13,8	6	22,2	9	28,1	2,983	0,225
	Yok	56	86,2	21	77,8	23	71,9		
DKIS	Var	36	55,4	17	63	23	71,9	2,498	0,287
	Yok	29	44,6	10	37	9	28,1		
ER	(+)	54	83,1	23	85,2	25	78,1	0,563	0,755
	(-)	11	16,9	4	14,8	7	21,8		
PR	(+)	42	64,6	20	74,1	19	59,4	1,427	0,490
	(-)	23	35,4	7	25,9	13	40,6		
HER-2	(+)	25	38,5	15	55,6	16	50	2,658	0,265
	(-)	40	61,5	12	44,4	16	50		
Moleküler alt tip	Luminal A	36	55,4	11	40,8	15	46,9	3,361	0,762
	Luminal B	21	32,4	12	44,4	12	37,5		
	HER-2 (+)	4	6,1	3	11,1	4	12,5		
	Triple (-)	4	6,1	1	3,7	1	3,1		
Exitus-Hayatta	Exitus	11	16,9	9	33,3	12	37,5	5,763	0,056
Hayatta	54	83,1	18	66,7	20	62,5			

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 47: ER durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	ER				X ²	p
		(+)		(-)			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	63	34,6	25	50	3,317	0,069
	>50	119	65,4	25	50		
Tümör çapı(cm)	≤2	46	25,3	10	20	5,327	0,070
	2<-≤5	125	68,7	32	64		
	>5	11	6	8	16		
Grade	Grade-1	44	24,2	7	14	32,361	<0,001*
	Grade-2	110	60,4	16	32		
	Grade-3	28	15,4	27	54		
LVI	Var	56	30,8	13	26	0,229	0,632
	Yok	126	69,2	37	40		
PNI	Var	36	19,8	4	8	3,034	0,082
	Yok	146	80,2	46	92		
DKIS	Var	109	59,9	32	64	0,132	0,716
	Yok	73	40,1	18	36		
Aksiller diseksiyon	Var	159	87,4	42	84	0,148	0,701
	Yok	23	12,6	8	16		
Aksilla durumu	Var	102	64,2	22	52,4	1,481	0,224
	Yok	57	35,8	20	47,6		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	54	52,9	11	50,0	0,563	0,755
	4-9	23	22,6	4	18,2		
	≥10	25	24,5	7	31,8		
PR	(+)	139	76,4	14	28	38,746	<0,001*
	(-)	43	23,6	36	72		
HER-2	(+)	69	37,9	28	56	4,557	0,033*
	(-)	113	62,1	22	44		
Exitus-Hayatta	Exitus	41	22,5	14	28	0,382	0,536
	Hayatta	141	77,5	36	72		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 48: PR durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	PR				X ²	p
		(+)		(-)			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	57	37,3	31	39,2	0,087	0,789
	>50	96	62,7	48	60,8		
Tümör çapı (cm)	≤2	43	28,1	13	16,5	4,784	0,091
	2<-≤5	100	65,4	57	72,1		
	>5	10	65	9	11,4		
Grade	Grade-1	40	26,1	11	13,9	14,676	0,001*
	Grade-2	88	57,6	38	48,1		
	Grade-3	25	16,3	30	38		
LVI	Var	44	28,8	25	31,6	0,093	0,761
	Yok	109	71,2	54	68,4		
PNI	Var	29	19	11	13,9	0,605	0,437
	Yok	124	81	68	86,1		
DKIS	Var	88	57,5	53	67,1	2,003	0,157
	Yok	65	42,5	26	32,9		
Aksiller diseksiyon	Var	135	88,2	66	83,5	0,627	0,429
	Yok	18	11,8	13	16,5		
Aksilla durumu	Var	81	60	43	65,2	0,498	0,480
	Yok	54	40	23	34,8		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	42	51,9	23	53,5	1,427	0,490
	4-9	20	24,7	7	16,3		
	≥10	19	23,4	13	30,2		
ER	(+)	139	90,8	43	54,4	38,746	<0,001*
	(-)	14	9,2	36	45,6		
HER-2	(+)	55	35,9	42	53,1	6,348	0,012*
	(-)	98	64,1	37	46,9		
Exitus-Hayatta	Exitus	32	20,9	23	29,1	1,510	0,219
	Hayatta	121	79,1	56	70,9		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 49: HER-2 durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	HER-2				X ²	p
		(+)		(-)			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	32	33,0	56	41,5	1,729	0,189
	>50	65	67	79	58,5		
Tümör çapı(cm)	≤2	22	22,7	34	25,2	0,196	0,907
	2<=≤5	67	69,1	90	66,7		
	>5	8	8,2	11	8,1		
Grade	Grade-1	16	16,5	35	25,9	2,943	0,230
	Grade-2	56	57,7	70	51,9		
	Grade-3	25	25,8	30	22,2		
LVI	Var	30	30,9	39	28,9	0,112	0,738
	Yok	67	69,1	96	71,1		
PNI	Var	18	18,6	22	16,3	0,075	0,785
	Yok	79	81,4	113	83,7		
DKIS	Var	63	64,9	78	57,8	1,217	0,270
	Yok	34	35,1	57	42,2		
Aksiller diseksiyon	Var	85	87,6	116	85,9	0,033	0,857
	Yok	12	12,4	19	14,1		
Aksilla durumu	Var	56	65,9	68	58,6	1,095	0,295
	Yok	29	34,1	48	41,4		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	25	44,6	40	58,8	2,658	0,265
	4-9	15	26,8	12	17,6		
	≥10	16	28,6	16	23,5		
ER	(+)	69	71,1	113	83,7	4,557	0,033*
	(-)	28	28,9	22	16,3		
PR	(+)	55	56,7	98	72,6	6,348	0,012*
	(-)	42	43,3	37	27,4		
Exitus-Hayatta	Exitus	21	21,6	34	25,2	0,219	0,640
	Hayatta	76	78,4	101	74,8		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

Tablo- 50: Exitus durumu ile klinikopatolojik verilerin analizi

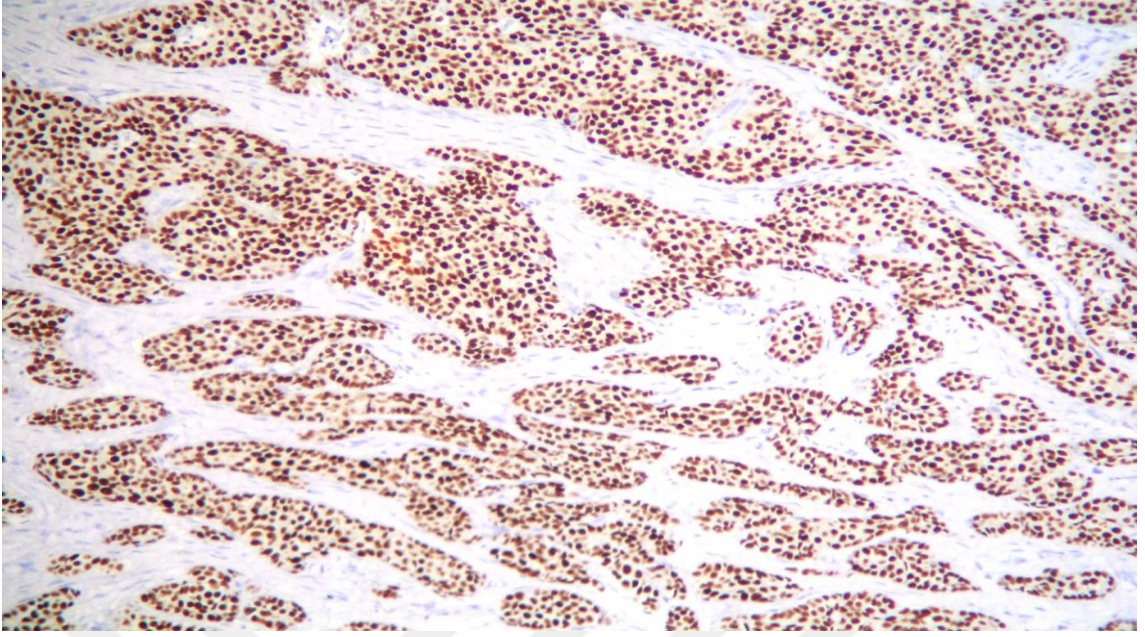
Değişken	Kategori	Exitus-Hayatta				X ²	p
		Exitus		Hayatta			
		n	%	n	%		
Yaş	≤50	14	25,5	74	41,8	4,097	0,043*
	>50	41	74,5	103	58,2		
Tümör çapı(cm)	≤2	7	12,7	49	27,7	7,717	0,021*
	2<-≤5	40	72,7	117	66,1		
	>5	8	14,5	11	6,2		
Grade	Grade-1	8	14,6	43	24,3	4,322	0,015*
	Grade-2	29	52,7	97	54,8		
	Grade-3	18	32,7	37	20,9		
LVI	Var	23	41,8	46	26	4,303	0,038*
	Yok	32	58,2	131	74		
PNI	Var	18	32,7	22	12,4	10,735	0,001*
	Yok	37	67,3	155	87,6		
DKIS	Var	28	49,1	113	63,8	2,427	0,119
	Yok	27	50,9	64	36,2		
Aksiller diseksiyon	Var	41	74,5	160	90,4	7,788	0,005*
	Yok	14	25,5	17	9,6		
Aksilla durumu	Var	32	78	92	57,5	4,994	0,025*
	Yok	9	22	68	42,5		
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3	11	34,4	54	58,7	5,763	0,056
	4-9	9	28,1	18	19,6		
	≥10	12	37,5	20	21,7		
ER	(+)	41	74,5	141	79,7	0,382	0,536
	(-)	14	25,5	36	20,3		
PR	(+)	32	58,2	121	68,4	1,510	0,219
	(-)	23	41,8	56	31,6		
HER-2	(+)	21	38,2	76	42,9	0,219	0,640
	(-)	34	61,8	101	57,1		
Moleküler alt tip	Luminal A	31	56,4	93	52,6	4,254	0,235
	Luminal B	12	21,8	60	33,9		
	HER-2 (+)	9	16,4	16	9		
	Triple (-)	3	5,4,	8	4,5		

LVI:Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu,ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteronreseptörü, HER-2:Humon Epidermal Growth Faktör-2

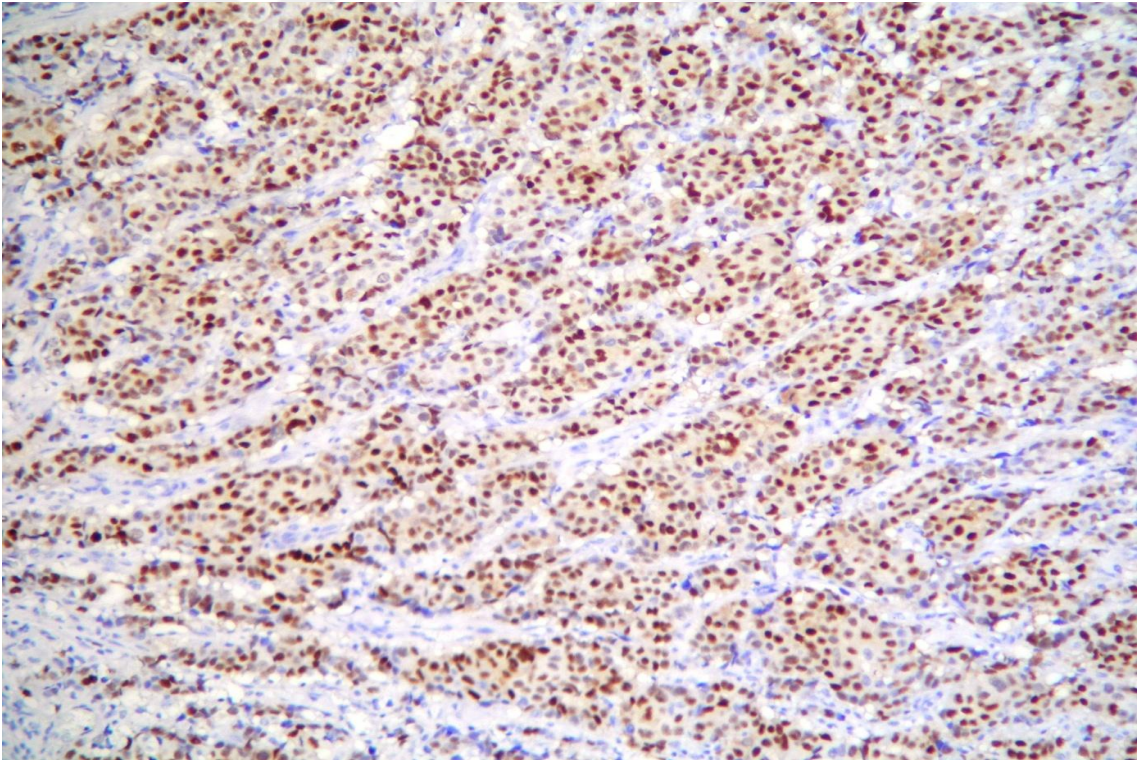
Tablo- 51: Moleküler alt tipler ile klinikopatolojik verilerin analizi

Değişken	Kategori	Moleküler Alt Tip								X ²	p
		Luminal A		Luminal B		HER-2 (+)		Triple (-)			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Yaş	≤50 >50	50 74	40,3 59,7	22 50	30,6 69,4	10 15	40 60	6 5	54,5 45,5	3,30	0,348
Tümör çapı (cm)	≤2 2<-≤5 >5	32 83 9	25,8 66,9 7,3	17 52 3	23,6 72,2 4,2	5 15 5	20 60 20	2 7 2	18,2 63,6 18,2	8,118	0,230
Grade	Grade-1 Grade-2 Grade-3	32 70 22	25,8 56,5 17,7	14 47 11	19,4 65,3 15,3	2 9 14	8 36 56	3 0 8	27,3 0 72,7	38,782	<0,001*
LVI	Var Yok	37 87	29,8 70,2	22 50	30,6 69,4	8 17	32 68	2 9	18,2 81,8	0,788	0,852
PNI	Var Yok	22 102	17,7 82,3	14 58	19,4 80,6	4 21	16 84	0 11	0 100	2,585	0,460
DKIS	Var Yok	70 54	56,5 43,5	49 23	68,1 31,9	14 11	56 44	8 3	72,7 27,3	3,472	0,324
Aksiller diseksiyon	Var Yok	107 17	86,3 13,7	65 7	90,3 9,7	20 5	80 20	9 2	81,8 18,2	2,009	0,571
Aksilla durumu	Var Yok	62 45	57,9 42,1	45 20	69,2 30,8	11 9	55 45	6 3	66,7 33,3	2,672	0,445
Pozitif lenf nodu sayısı	≤3 4-9 ≥10	36 11 15	58,1 17,7 24,2	21 12 12	46,6 26,7 26,7	4 3 4	36,4 27,3 36,4	4 1 1	66,7 16,7 16,7	3,361	0,762
Exitus-Hayatta	Exitus Hayatta	31 93	25 75	12 60	16,7 83,3	9 16	36 64	3 8	25 75	4,254	0,235

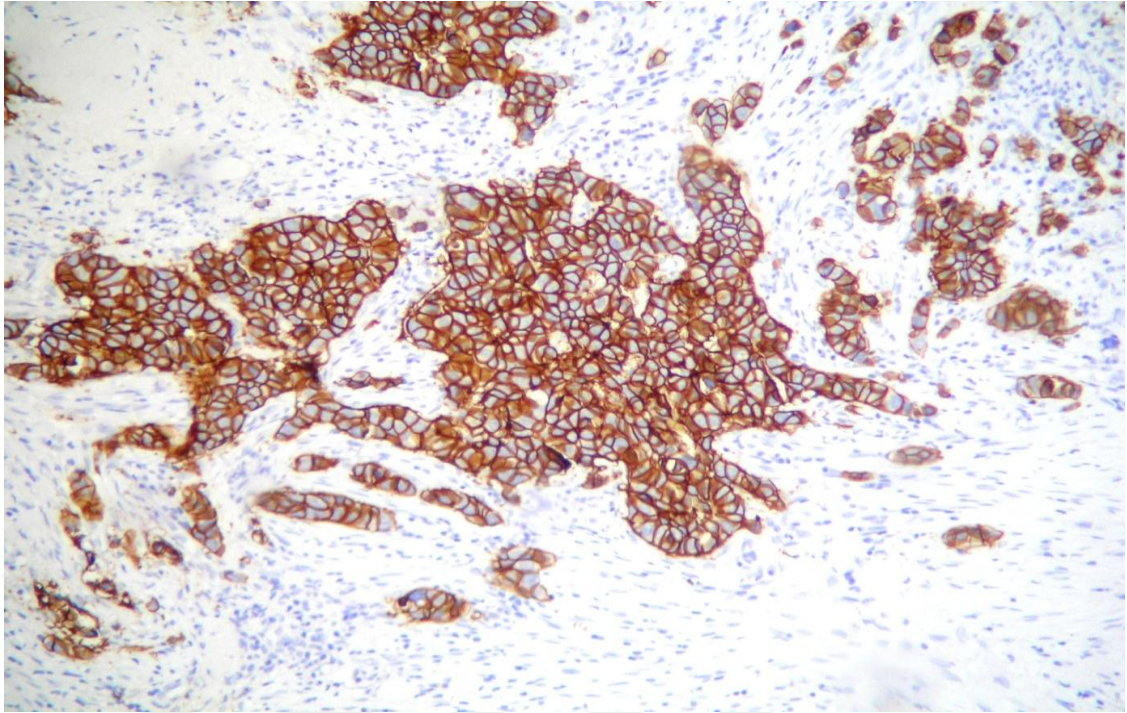
LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinom insitu, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteronreseptörü, HER-2: Humon Epidermal Growth Faktör-2



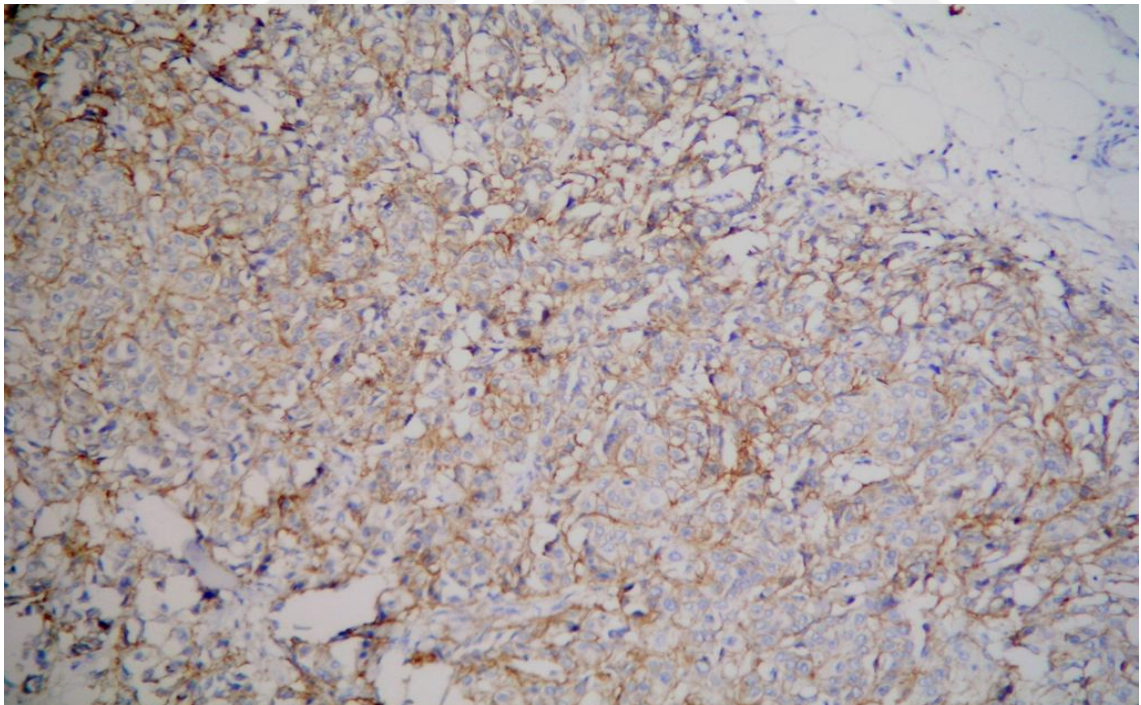
Resim- 10: ER (SP-1)pozitif (ER x 100)



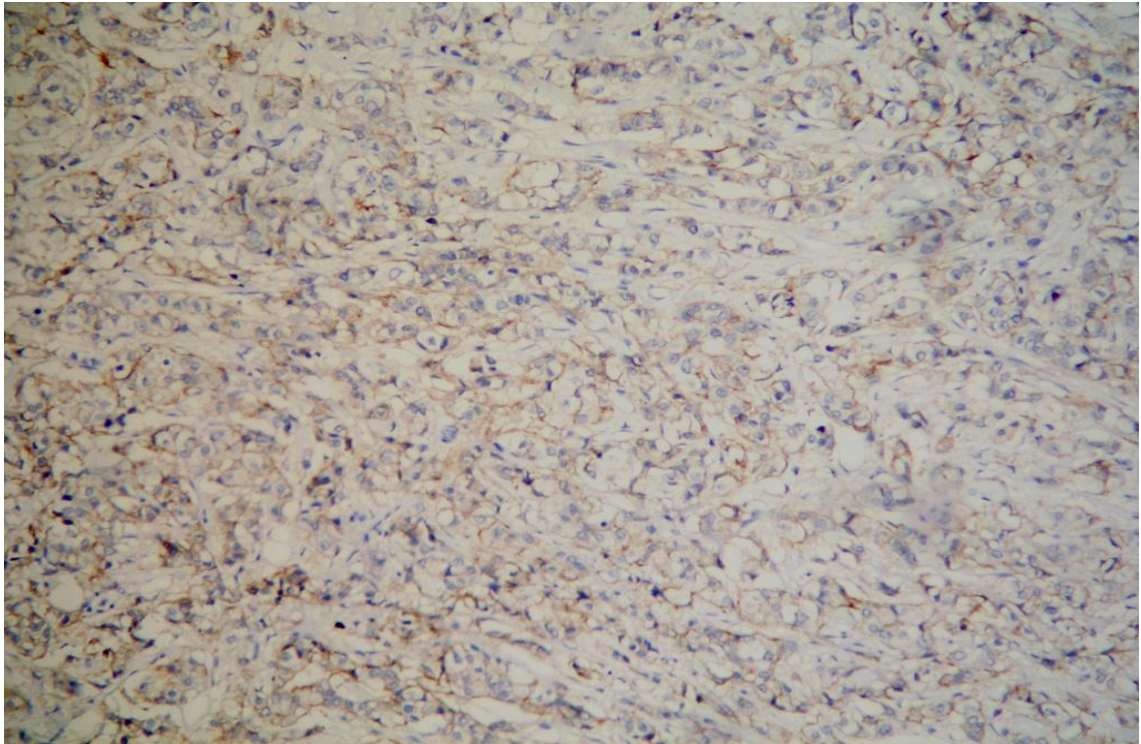
Resim- 11:PR (SP-2) pozitif (PR x 100)



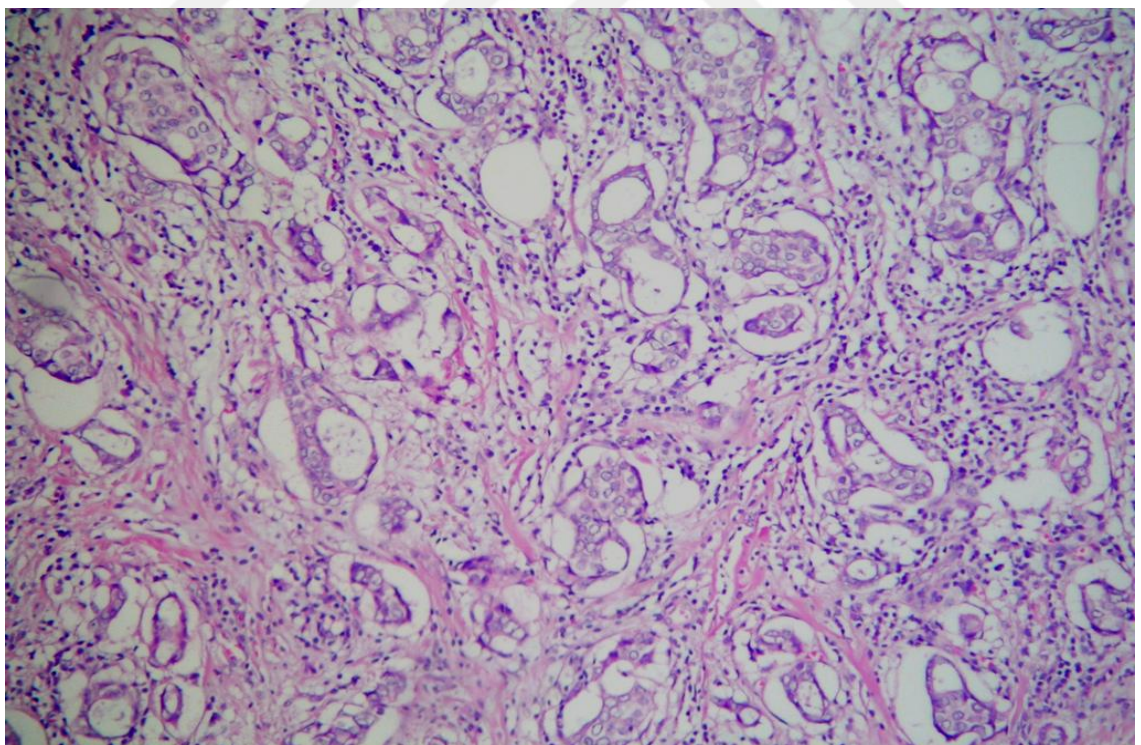
Resim- 12:HER-2 (SP-3) (skor 3) x 100



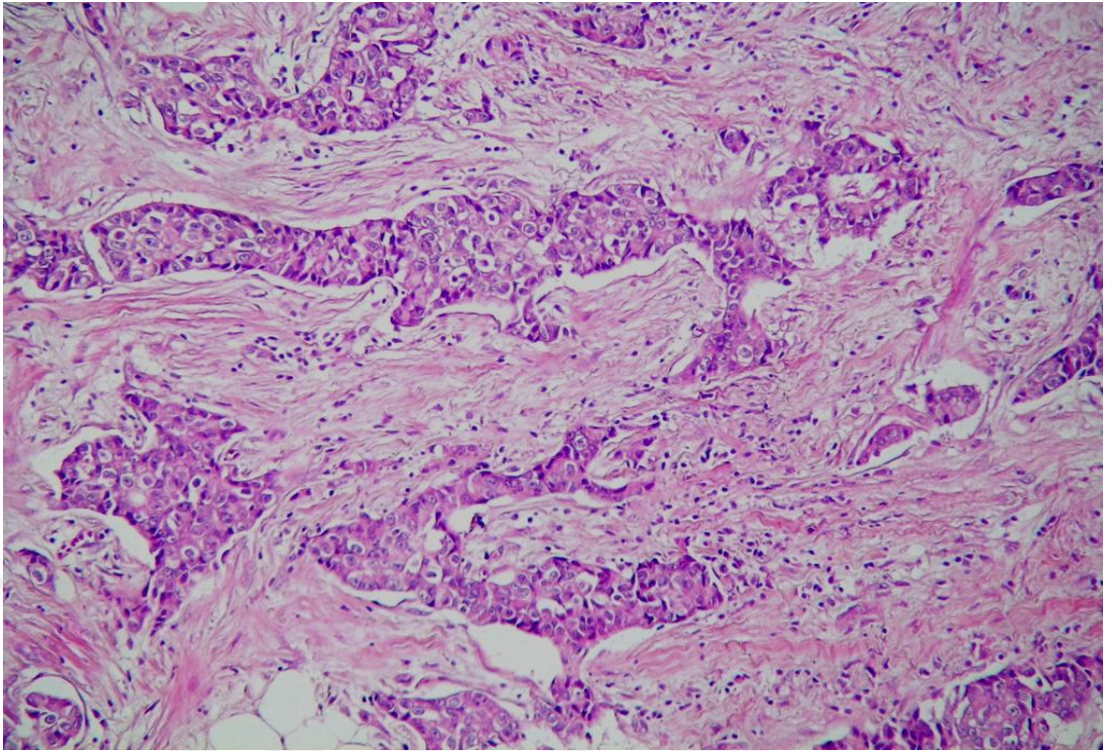
Resim- 13:HER-2 (SP-3) (skor 2) x 100



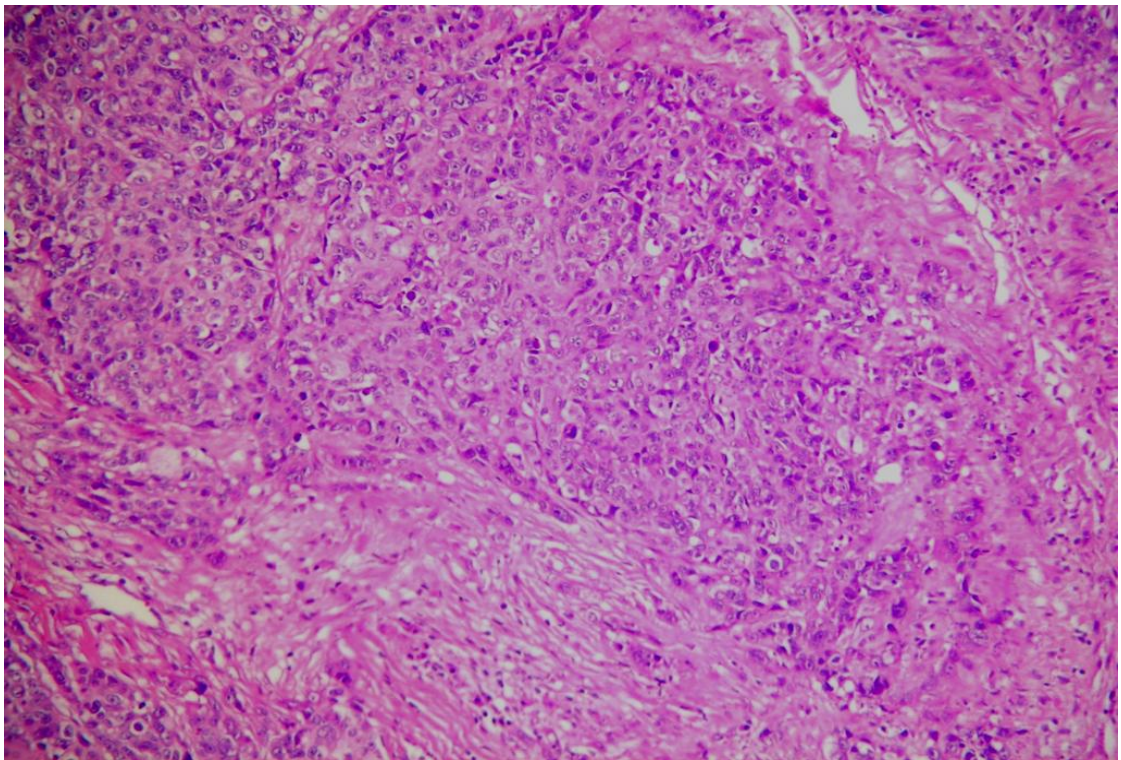
Resim- 14:HER-2 (SP-3) (skor 1) x 100



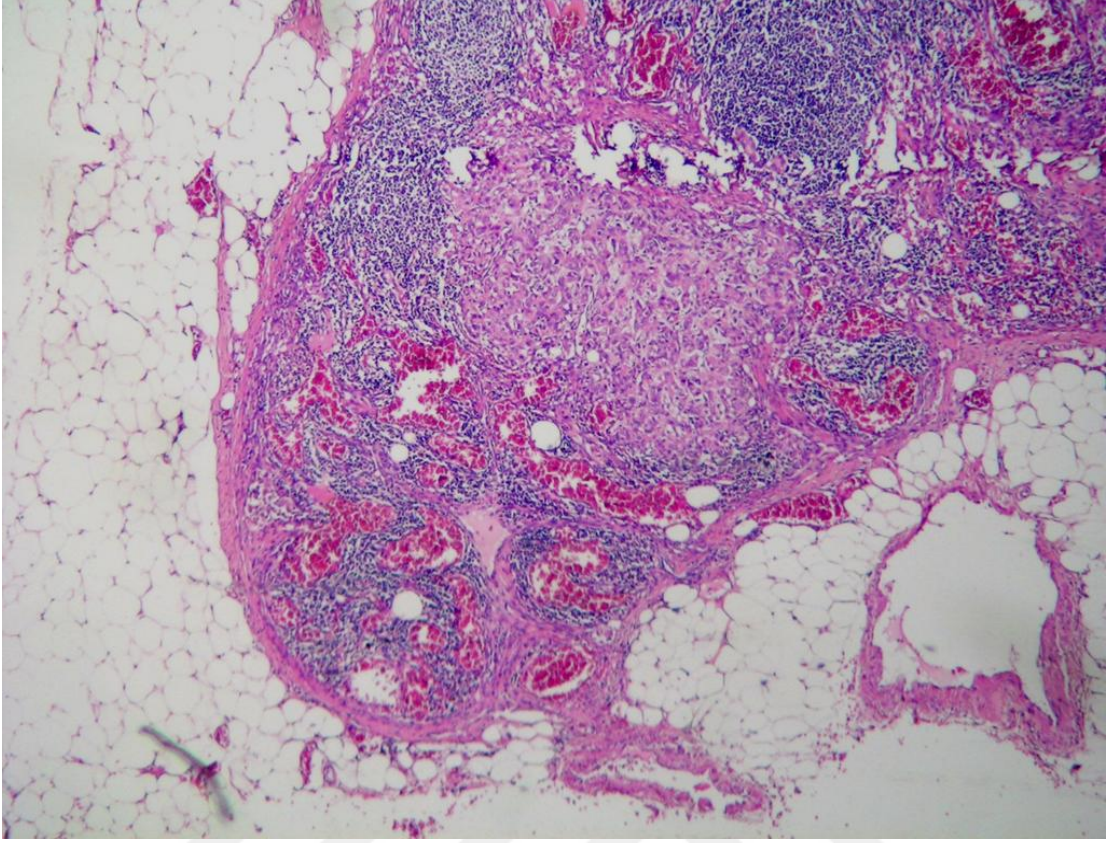
Resim- 15:Grade 1 (HE x 100)



Resim- 16:Grade 2 (HE x 100)



Resim- 17:Grade 3 (HE x 100)



Resim- 18:Lenf nodu metastazı (HE x 40)

5.TARTIŞMA

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (1). Kadınlarda kansere bağlı ölümler en çok meme kanseri kaynaklı gerçekleşmektedir. Tüm popülasyon göz önünde bulundurulduğunda meme kanseri en sık görülen ikinci kanser tipidir. İnvasiv meme karsinomu insidansı coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerde son yıllarda meme kanserinde insidans artışı dikkati çekmiştir. 2018 yılında tüm dünyada 2.1 milyon yeni meme kanseri tanısı konulmuş ve 627 bin kişi meme kanserinden dolayı hayatını kaybetmiştir (13). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde meme kanseri insidansı yılında 43/100000 olarak tespit edilmiştir. Bir yıl içinde Türkiye genelinde 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuş olup 25 yaşından sonra kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseri olarak tespit edilmiştir (35).

Dünyada mamografik taramaların kullanımının artışıyla asemptomatik kadınlarda meme kanserlerinin erken evrede saptanma oranı artmıştır (234). Patologlar ve klinisyenler meme kanserli hastaların takibini kolaylaştırmak ve tedavi şeklini belirleyebilmek için prognostik ve prediktif parametrelere ihtiyaç duymaktadır (15). Tarihsel süreçte morfolojik değerlendirmeye dayanan çeşitli prognostik parametreler kullanılmıştır. Ancak morfolojik olarak benzer görünümlü aynı tip tümörler arasında hatta tek bir tümör içinde dahi heterojenite farkedilmiştir. Hastalardaki klinik bulguların, klinik sonuçların ve hatta tedaviye cevaptaki farklılıkların fark edilmesi ile standart tek tip tedavi yerine kişiye ve tümörün biyolojik davranışına özgü tedavi arayışı gündeme gelmiştir (15,102). Son yıllarda gen ekspresyon profili ve moleküler tekniklerin ilerlemesi ile meme kanserleri moleküler olarak luminal A, luminal B, HER-2 ‘den zengin, triple negatif olmak üzere dört temel alt tipte sınıflandırılmıştır. Patoloji raporlarında standart olarak kullanılmayan bu sınıflandırmanın kanser biyolojisini daha iyi aydınlatıp, prognostik ve prediktif açıdan daha iyi bir bakış açısı sağlayacağı, hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş tedavi programlarının uygulanmasını mümkün kılacağı düşünülmektedir. Standart kullanılan prognostik/ prediktif parametreler (yaş, histolojik tip, tümör

çapı, grade, tümör evresi, LVİ varlığı, PNI durumu, aksiller LN metastazı, tümör proliferasyon hızı, hormon reseptör durumu, HER-2 durumu) içerisinde moleküler sınıflandırmanın yeri merak konusu olmuştur (13,15,17).

Çalışmamızda moleküler sınıflandırma ile prognostik/prediktif parametrelerin korelasyonu ve sağ kalım üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflemekteyiz.

Meme kanserlerinin prognozunu belirleyen en önemli parametrelerden biri tümörün histolojik tipidir. Bu tümörler memenin en küçük fonksiyonel birimi olan TDLÜ yapısından meydana gelmektedir. TDLÜ yapısı asiniler ve terminal duktus yapısından oluşmaktadır. Meme kanserlerinin %85-90'ı duktus epitelinden kaynaklanır. En sık görülen meme kanseri invaziv duktal karsinom, NOS' dur (13). Çalışmamızdaki olgular invaziv duktal karsinoma, NOS tanılı olgulardan oluşmaktaydı.

Meme kanserinin lokalizasyonuna bakıldığında nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte literatürde meme kanserinin sol memede sağa göre daha fazla lateralize olduğu görülmüştür (42,235) Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tümör olguların çoğunluğunda (%50'sinde) sol memede lateralize olarak izlendi. Bunu sağa lateralize, bilateral ve lateralizasyonu belirtilmemiş olgular takip etti (Sırasıyla %46,1, %2,6 ve %1,3).

Kadınlarda meme kanseri her yaşta görülebilmekle birlikte 55-64 yaş arasında insidansın arttığı bilinmektedir. Bu kanserin kadınlarda ortalama görülme yaşı; 61 dir (40). 35 yaş altı kadınlarda görülen meme kanseri tüm meme kanserinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Ancak bu yaş grubunda kanser daha agresif seyretmektedir ve kemoterapiye daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (13). Buna rağmen ileri yaşlarda tanı alan hastalarda komorbid hastalıkların beraberliği daha fazla görülmekte olup kansere bağlı ölümler artmaktadır (13,236). Louwman ve ark'nın çalışmasında 50 yaş üstünde hastalarda yaşla birlikte komorbid hastalık izlenme oranı korele bir şekilde artmıştır. Komorbid hastalığı olmayan olguların 5 yıllık sağkalım oranları %87 iken, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığı olan olgularda bu oran

%78'e düşmüştür (237). Chen ve ark yaptığı çalışmada ise orta yaşlı hastaların (40-60 yaş) genç ve yaşlı hastalara göre sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (238). Bizim çalışmamızda olguların yaş aralığı 26 ile 90 yaş arasında değişmektedir. Olgularımızın ortalama yaşı 56 olup, %62'si 50 yaş üstü hastalardan oluşurken, %48'i 50 yaş altı hastalardır. Tüm olguların %6'sı 35 yaş altı genç hastalardır. Olguların geniş yaş aralığında görülmesi ve 35 yaş altı hasta sayısı literatürle uyumlu olup ortalama yaş literatüre göre düşük izlendi. Bunun yanında literatürle uyumlu bir şekilde 50 yaş üstü kadınlarda exitus oranı (%28,5), 50 yaş ve altı kadınlara göre (%15,9) daha yüksek saptanmıştır (p=0,043). 50 yaş altı kadınların genel sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür.

Yaşla birlikte meme kanserlerindeki ER durumu değişmektedir. Daha genç hastalarda özellikle 50 yaş altında ER negatifliği daha yüksek oranda izlenmektedir (63). Anderson ve ark'nın çalışmasında 50 yaş altı hastaların %37'sinde ER negatifliği izlenirken 50 yaş üstü hastalarda bu oran %21.1'e düşmüştür. Yaşla birlikte ER negatiflik oranının düştüğü saptanmıştır (239). Clark ve ark'nın çalışmasında benzer şekilde ER negatifliğinin daha genç yaşlarda daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (79). Bizim çalışmamızda ER negatifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,069). Bu durum bizim çalışmamızdaki olgu sayısının görece az olması ve buna bağlı olarakta standardize ve randomize veriler elde edilememesinden kaynaklı olabilir.

Tümör çapı evrelemenin pT parametresini oluşturan nüks riskinin belirlenmesi ve özellikle LN metastazı izlenmeyen hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür. Tüm LN metastazı kategorizasyonunda (pN0-pN3) tümör çapı arttıkça yaşam süresi de kısalmaktadır. Tümör büyüklüğü ile tümörün agresif klinik seyir gösterme eğilimi artmakta bunun yanı sıra agresif klinik seyir gösteren tümör için de daha çabuk büyüme söz konusudur (17). Literatüre göre meme kanseri olgularının çoğunluğu 2-5 cm arasında tümörlerden oluşmaktadır. Bunu 2cm'den küçük ve 5 cm'den büyük tümörler takip etmektedir (240–242).

Bizim olgularımızda literatürle uyumlu şekilde en yüksek oranda 2-5 cm tümörler (%68) izlenirken bunu sırayla 2cm'den küçük ve 5 cm'den büyük tümörler takip etmiştir (%24, %7).

Literatürde tümör çapı ve grade arasındaki ilişkinin çalışıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Henson ve ark'nın çalışmasında tümör çapı arttıkça olguların grade-1 ve grade-2 olma oranı azalırken, grade-3 olma oranı artmıştır (53). Volpi ve ark'nın çalışmasında tümör çapı 2 cm'den küçük olan olguların grade-1 oranı daha yüksek izlenirken, 2 cm'den büyük olguların grade-2 ve grade-3 oranı daha yüksek izlenmiştir (243). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde 2 cm'den küçük olgularda grade-1 oranları yüksek iken, çapla korele bir şekilde grade-2 ve grade-3 oranlarının arttığı görülmüştür ($p<0,001$).

Tümör çapı ve PNI durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde çok az çalışma mevcuttur. Bunun sebebi PNI'nın pankreas ve prostat gibi diğer organlarda agresif davranış potansiyelinin bir işareti olmasına rağmen meme karsinomunda PNI nadir görülmesi ve buna bağlı olarak meme karsinomlarında PNI'nın prognostik değeri üzerine çok az çalışmanın bulunmasıdır (63). Karak ve ark'nın yaptığı çalışmada tümör çapı artışı ile PNI bulunma oranı korele şekilde artış göstermiştir (64). Duraker ve ark'nın yaptığı çalışmada pT4 tümörlerde pT1 tümörlere göre PNI oranı anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (244). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda tümör çapı arttıkça PNI oranı korele bir şekilde artmıştır ($p=0,021$).

Carter ve ark'nın çalışmasında LN metastazı bulunmayan meme kanseri olgularında tümör çapı 2 cm'den küçük olguların sağkalım süresinin iyi olduğu ve tümör çapı arttıkça 5 yıllık sağkalım süresinin kısaldığı saptanmıştır (245). Narod yaptığı çalışmada LN metastazı bulunan ve LN metastazı bulunmayan olgularda tümör çapı arttıkça 15 yıllık sağkalım süresinin kısaldığı göstermiştir (246). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde tümör çapı arttıkça exitus oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p=0,021$). Genel sağkalım süresi tümör çapı arttıkça kısalmıştır.

Literatürde ER ve PR durumu ile tümör çapı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Clark ve ark'nın 2,977 meme kanseri olgusu

ile yaptığı çalışmada tümör çapı ile ER ve PR konsantrasyon durumu arasında negatif korelasyon saptanmıştır (79). Faheem ve ark'nın 1,226 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada ER ve PR negatifliği ve HER-2 pozitifliği ile tümör çapı artışı, cilt ve göğüs duvarına yayılım, LN metastaz sayısının artışı ve uzak metastaz varlığı ile ilişkili bulunmuştur (247). Bizim olgularımızda ER ve PR durumu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum olgu sayımızın literatürdeki olgu sayısından görece az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Histolojik grade tümörün diferansiyasyon derecesine göre belirlenmektedir. Tümörün metastaz ve nükse meyilini ön görmede neoadjuvan tedavi kararını vermede grade önemli bir prognostik faktördür. Pek çok çalışma, histolojik gradein sağkalım süresini tümör boyutundan daha çok hatta LN durumu ile eşdeğer şekilde etkileyen bir faktör olduğunu göstermiştir (50,53,54). Literatüre göre meme kanseri olgularının çoğu grade-2'dir ve bunu grade-3 ve grade-1 olgular takip etmektedir (248,249) Olgularımızda literatürle uyumlu şekilde en yüksek oranda saptanan histolojik grade; grade-2 dir (%54). Bunu sırayla grade-3 ve grade-1 olgular takip etmiştir. HR pozitifliği olumlu prognostik parametre olup HR durumu ile tümörün histolojik gradei ilişkili bulunmuştur. Yüksek gradeli tümörlerin HR'si negatif olmaya meyillidir (68). Literatürde histolojik grade arttıkça ER negatiflik oranının arttığı ve grade-3 olguların ER negatiflik oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (250,251) Bizim olgularımızda literatürle uyumlu olarak grade-3 olguların ER negatiflik oranının grade-1 ve grade-2 olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde literatürde histolojik grade arttıkça PR negatiflik oranının arttığı görülmüştür (250,251) Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak grade-3 olguların PR negatiflik oranı en yüksek saptanıp bunu sırayla grade-2 ve grade-1 olgular takip etmiştir ($p=0,001$).

Pek çok çalışmada grade ile sağkalım arasındaki anlamlı ilişki saptanmıştır. Dağlar ve ark'nın yaptığı çalışmada grade arttıkça kansere özgü sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi kısalmıştır (252). Volpi ve ark'nın yaptığı çalışmada grade arttıkça uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım

sürelerinin anlamlı bir şekilde kısaldığı görülmüştür (243). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde en fazla exitus oranı (%32,7) grade-3 olgularda izlenmiş olup, bunu sırayla grade-2 ve grade-1 olguların exitus oranları (%23 ve %15,7) takip etmiştir ($p=0,015$).

LVI, pek çok çalışmada LN metastaz durumu ile ilişkili bulunmuş olup özellikle LN metastazı bulunmayan hastalarda lokal rekkürrens ve uzak metastaz riskini arttırmasından dolayı prognostik öneme sahiptir (13). Ayrıca LVI genel sağkalım süresi ile de ilişkili bulunmuştur (49).

Meme kanserlerinin yaklaşık %20-30'unda LVI mevcuttur (13). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %30'unda LVI izlenmiştir. LVI ve PNI birlikteliği lokal rekürrens riskini arttırdığı bilinmektedir (253). Literatürde LVI izlenen olguların PNI oranı korele şekilde yüksek bulunmuştur (244,249). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LVI izlenen olgularda PNI oranı (%34,8), LVI izlenmeyen olgulardaki PNI oranından (% 9,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

LVI, aksiller LN metastaz durumu için önemli bir öngörücü parametredir. Literatürde LVI izlenen olgularda, aksiller LN metastazı oranın yüksek olduğu saptanmıştır (61,254). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LVI izlenen olguların LN metastaz oranı (%86,4) LVI izlenmeyen olguların LN metastaz oranından (%55,2) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

LVI ile aksiller LN durumunun yanında metastatik LN sayısının da ilişkili olduğu bilinmektedir. Turan ve ark'nın yaptığı çalışmada LVI izlenen olgularda 10'dan fazla metastatik LN bulunma oranı (%30,6), LVI izlenmeyen olgularda 10'dan fazla metastatik LN bulunma oranından (%10,9) yüksek saptanmıştır (249). Sahoo ve ark'nın yaptığı çalışmada metastatik LN sayısı ile korele şekilde LVI izlenme oranı artmıştır (255). Bizim çalışmamızda literatürlü uyumlu şekilde LVI oranı ve metastatik LN sayısı korelasyon göstermiştir ve 10'dan fazla metastatik LN izlenen olgularda en yüksek LVI oranı izlenmiştir (%59,4). Bunu sırayla 4-9 arası metastatik LN bulunan olgular ve 3'den az metastatik LN bulunan olguların LVI oranı takip etmiştir ($p=0,013$).

LVI uzak metastaza ve rekürrense meyil oluşturmada neoadjuvan tedaviye yanıtı değiştirmesi bakımından genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. Sahoo ve ark'nın çalışmasında LVI izlenen olguların genel sağkalım süresinin ve hastalıksız sağkalım süresinin LVI izlenmeyen olgulardan daha kısa olduğu saptanmıştır (255). Pinder ve ark'nın yaptığı çalışmada LVI'nin lokal rekürrens riskini arttırdığı ve kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğu göstermiştir (61). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LVI izlenen olguların exitus oranının, LVI izlenmeyen olguların exitus oranından yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,038$). LVI durumu ile genel sağkalım süresi değişmektedir.

Meme kanserlerinde PNI'nin klinikopatolojik parametreler ile korelasyonu ile ilişkili çok az sayıda çalışma mevcuttur. PNI nadir görülen bir histolojik özellik olup, bağımsız prognostik faktör olarak rolü tartışmalıdır. Bu özellik, yüksek tümör çapı ve LVI ile ilişkilendirilmiştir. PNI ve LVI lokal rekürrens riskini arttırdığı bilinmektedir (63,64,253). Duraker ve ark'nın çalışmasında olguların %25,7'sinde PNI izlendi (244). Sahoo ve ark'nın çalışmasında olguların %4,2'sinde PNI izlendi (255). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde olguların %17'sinde PNI mevcuttur.

PNI lokal rekürrens açısından öngörücüdür ancak LN metastaz durumu ile ilişkisi için literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Yenidunya ve ark'nın yaptığı çalışmada LN metastazı bulunan olguların PNI oranı(%43,9), LN metastazı bulunmayan olguların PNI oranından (%24,2) yüksek saptamıştır (254). Duraker ve ark'nın yaptığı çalışmada PNI izlenen olguların LN metastaz oranı(%80,4), PNI izlenmeyen olguların LN metastaz oranından (%61,1) yüksek izlenmiştir (244). Bizim çalışmamızda PNI izlenen olguların %77,4'ünde, PNI izlenmeyen olguların %58,8'inde LN metastazı izlenmiştir. PNI ve LN arasında sayısal olarak bir ilişki izlense de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bu durum bizim çalışmamızda aksiller diseksiyon yapılan olgu sayısının görece az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde ER durumu ile PNI durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (244,255). Bizim çalışmamızda literature benzer şekilde PNI durumu ile ER durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,082$).

PNI'nın sağkalım süresi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Mccready ve ark'nın çalışmasında 4.9 yıllık ortalama takip süresinde, LVI ve PNI olan olguların hastalıksız sağkalım sürelerinin anlamlı şekilde kısaldığı görülmüştür. Ancak sağkalım süresi ile yalnızca PNI arasındaki ilişki net değildir (256). Duraker ve ark'nın çalışmasında 73.1 aylık ortalama takip süresi içerisinde PNI durumu ve hastalıksız yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (244). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ortalama takip süresi 11,30 yıl olup PNI izlenen olguların eksitus oranları, PNI izlenmeyen olguların exitus oranından yüksek bulunmuştur. PNI durumu ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Bu durum bizim olgularımızın ortalama takip sürelerinin literatürden yüksek olması ile ilişkili olabilir.

DKIS meme kanserlerinin öncü lezyonu olarak kabul edilen TDLU'dan gelişen bazal membranı ve stromayı infiltre etmeyen neoplastik epitel hücrelerin monoklonal proliferasyonudur (257). DKIS ve IDK birlikteliği saptandığında bu invaziv meme karsinomunun DKIS'tan geliştiği öngörülmektedir. DKIS ile birlikteliği olan IDK olgularında daha az agresif klinik seyir izlenmekte olup bu birlikteliğin daha küçük yaş, daha küçük tümör çapı ve LN metastaz oranının daha düşük olması ile ilişkili olduğu görülmüştür. DKIS ve IDK birlikteliği ve hastalık seyri ile ilişkili literatürde çok az çalışma mevcuttur. Buna rağmen DKIS bulunan IDK olgularının pozitif cerrahi sınır insidansının da yüksek olmasından kaynaklı yüksek lokal nüks ile ilişkilendirilmiştir (258).

Literatürde IDK olgularının %30-60'ında DKIS bulunmaktadır (249,258). Bizim çalışmamızda DKIS bulunma oranı literatürden biraz yüksek saptandı (%61). Wu ve ark'nın 65,745 IDK olgusu ile yaptığı çalışmada yaygın DKIS odakları bulunan olguların DKIS odakları bulunmayan olgulardan daha

genç oldukları saptanmıştır (258). Goh ve ark 3001 IDK olgusu ile yaptığı çalışmada DKIS bulunan olguların daha yüksek oranda 55 yaştan küçük olduğu saptanmıştır (259). Bizim çalışmamızda DKIS ile yaş durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum bizim çalışmamızdaki olgu sayısının görece az olması ve bizim olgularımızda yaş aralığının daha dar olması ile ilişkili olabilir.

DKIS ve tümör boyutu arasında literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Wu ve ark'nın IDK olguları ile yaptıkları çalışmada yaygın DKIS odağı bulunan olguların, DKIS odağı bulunmayan olgulara göre daha küçük tümör boyutuna sahip olduğunu saptamıştır (258). Goh ve ark'nın yaptığı çalışmada pT evresi ile DKIS durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (259). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu sayılabilir şekilde DKIS ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Literatürdeki bu çelişki; cerrahi öncesi uygulanan neoadjuvan tedavi durumlarının farklı olmasına, tanı anında olguların evrelerinin farklı olmasına ve pT kategorisinin bazı çalışmalarda pT3 ve pT4 ayrı şekilde değerlendirilirken, bazı çalışmalarda pT3 ve pT4 kategorisinin birlikte değerlendirilmesi ile ilişkili olabilir.

Literatürde IDK olgularında DKIS birlikteliği ile düşük LN metastaz oranı ilişkili bulunmuştur (258,259). Bizim çalışmamızda DKIS varlığı ile LN metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum bizim çalışmamızdaki olgu sayısının görece az olması, literatürdeki olguların neoadjuvan tedavi almamış iken bizim olgularımızın %7'sinin neoadjuvan tedavi almış olması ile ilişkili olabilir.

Meme kanseri hastalarında LN metastaz durumu en önemli standart prognostik faktördür. Tümör evrelemesinin pN kategorisini oluşturmaktadır. Uzak metastazların öngörülebilmesi için kullanılabilecek faktörlerden biridir ve metastatik LN sayısı arttıkça nüks ve uzak metastaz oranları artmaktadır. Aksiller LN durumu sağkalım süresini etkilemekte olup tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de önemli bir faktördür (17,33,65).

Arriagada ve ark'nın yaptığı çalışmada ilk 5 yıl içerisindeki ölüm riskini arttıran en önemli faktörlerden biri, uzak metastaza meyilli olan tümörü

göstermesi bakımından LN metastazı olduğunu göstermiştir (260). Mccready ve ark'ının çalışmasında bölgesel LN durumunun hastalıksız sağkalım süresini kısalttığını ve 4'den fazla metastatik LN bulunan olguların sırayla 3'den az metastatik LN bulunan ve metastatik LN bulunmayan olgulara göre kemoterapi ihtiyaçlarının arttığı ve hastalıksız sağkalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir (256). Kanyılmaz ve ark'ının yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresini etkileyen faktörlerin başında LN metastazı durumu ve metastatik LN sayısının olduğu gösterilmiştir. Metastatik LN sayısı 4'ten fazla olan olguların, metastatik LN sayısı 3'den az olan olgulardan 4.40 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur (236). Bizim çalışmamızda olguların %62'sinde aksiller LN metastazı izlenmiş olup, olgunların çoğunluğu 3'den az metastatik LN bulunan olgulardan oluşmaktadır (%52). Bunu sırayla 10'dan fazla metastatik LN bulunan olgular ve 4-9 arası metastatik LN bulunan olgular takip etmiştir (%26,%22). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LN metastazı bulunan olguların exitus oranı, LN metastazı bulunmayan olguların exitus oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve LN metastazı ile genel sağkalım süresi arasından anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,025$). Ancak bizim olgularımızda metastatik LN sayısı ile exitus oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,056$). Bu durum literatürdeki olguların pN kategorizasyon durumu ile bizim çalışmamızdaki kategorizasyonun farklı olması, bizim olgularımızın daha erken evrede tanı almış olması ve metastatik LN sayısının daha az olması ile açıklanabilir.

Aksiller lenf nodu disseksiyonu (LND) aksiler bölgede kontrolü sağlamak amaçlı meme kanserinin cerrahi tedavisinde uzun süreden beri uygulanan standart bir cerrahi işlemdir. Lokal ileri meme kanserlerinde ve erken evre meme kanserlerinde doğrulanmış LN metastazı saptanması durumunda bu prosedür uygulanmaktadır. Aksiller LND sayesinde hastaların evrelendirilmesi, daha doğru bir prognoz tahmininin yapılabilmesi, aksillada lokal kontrolün sağlanması ve adjuvan sistemik tedaviye karar verilmesi kolaylaşmaktadır. Tümör kitlesini ortadan kaldırmak, aynı zamanda tümörle

mücadeleyi kolaylaştırmada, aksiller bölgede ülserasyon gelişmesini önlemede, tümör ile aksiler oluşumlar ve eklem bölgesi arasında ilişkinin meydana gelmesini önlemektedir. Ancak aksiller LND'nin genel ve hastalıksız sağkalım süresine etkisi tartışmalı olup aksiller LND yüksek morbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (17). Park ve ark pT1 ve pT2 evre sentinal LN metastazı bulunan meme kanserli hastalarda yapılan aksiler diseksiyon ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (261). Martelli ve ark'ının 65-80 yaş arası pT1, pNO hastalarda Aksiller LND yapılan hastalar ile LND yapılmayan hastalar arasında mortalite ve genel sağkalım bakımından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (262). Bizim çalışmamızda olguların %87'sine aksiller LND yapılmış olup, exitus olan olguların çoğunluğunu (%74,5) aksiller LND yapılan olgular oluşturmuştur. Aksiller LND durumu ile exitus durumu arasında ve genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,05$). Bu durum literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda evre ve yaş sınırlandırması olmaması ve aksiller diseksiyon yapılan olguların, LN metastazı bulunan geç tanı alan olgular olması ile ilişkilendirilebilir.

HR (ER ve PR) pozitifliği olumlu bir prognostik faktör olup HR pozitif olan tümörlerin histolojik gradei, tümör çapının büyüklüğü, LN metastaz riski daha düşüktür (68). HR pozitifliği etnik gruplar, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (77-79). ER pozitif tümörler düşük nüks riski ve daha uzun genel sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (70). Hem ER hem de PR durumu endokrin tedaviye yanıt için güçlü bir prediktif faktördür (81,82). PR, östrojen ile ilişkili bir gen olup, fonksiyonel bir ER yolağının göstergesidir. PR' nin prognostik bir faktör olarak faydası üzerinde daha az durulmaktadır, ancak PR negatifliğinin daha agresif bir alt tipin göstergesi olabileceğine dair artan kanıtlar mevcuttur. ER negatif olsa bile PR pozitifliği mevcut ise hormonal tedaviye yanıt izlenebilmektedir (63). Literatüre göre İnvaziv duktal karsinom olguların %70-80'i ER pozitif ve %60-70'i PR pozitifdir. Chu ve ark'ının yaptığı çalışmada ER ve PR durumu incelenmiş olup ilk sırada ER ve PR birlikte pozitif tümörlerin oranı saptanmış olup ikinci sırada ER ve PR birlikte negatif tümörlerin oranı saptanmıştır. Bu tümörleri ER

pozitif/ PR negatif tümörlerin oranı ve ER negatif/ PR pozitif tümörlerin oranı takip etmiştir (78). Clark ve ark'ının yaptığı çalışmada ER ve PR'nin aşık bir birliktelik gösterdiğini ve ER pozitif olguların %77' sinin PR pozitif olduğunu saptamıştır (263). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak meme karsinom olgularının %78'i ER pozitif ve %66'sı PR pozitif olarak saptandı. ER durumu ile PR durumunun korelasyon gösterdiği, ER durumu ve PR durumu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

HER-2 geni, kromozom 17 üzerinde bulunan, tirozin kinaz aktivitesine sahip, büyüme faktörü reseptörü ailesine ait bir gendir (86,87) Literatürde meme kanserleri olgularının %10-20'sinin HER-2 pozitif olduğu bilinmektedir (13). HER-2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili olup agresif klinik seyir, yüksek lokal nüks ve kısa sağkalım süresi göstermektedir (90,91). ER pozitif olgularda HER-2 pozitifliği düşük endokrinolojik tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. HER-2 pozitifliğinin belirlenmesi olguların sistemik kemoterapi ve anti-HER-2 hedefli tedavilere yanıtlarını öngörebilmek için büyük öneme sahiptir (92).

Faheem ve ark'ının yaptığı çalışmada HER-2 pozitif olguların HER-2 negatif olgulara göre daha düşük oranda ER pozitifliği ve PR pozitifliği gösterdiği ve HER-2 durumu ile ER ve PR durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (247). Kwast ve ark'ının metastatik meme kanserleri üzerine yaptıkları çalışmada HR pozitif olguların daha yüksek oranda HER-2 negatifliği gösterdiği saptamıştır (250). Bizim çalışmamızda olguların %41,8'i HER-2 pozitif (Skor-2 ve skor-3) olup, olguların %18,6'sı skor-2 pozitif ve %23,2'si skor-3 pozitif. HER-2 pozitiflik oranı literatürdeki orandan yüksek saptanmıştır. Bu durum bizim çalışmamızda HER-2 pozitifliği değerlendirilirken skor-2 ve skor-3 olguları birlikte değerlendirmemizden veya tek merkezli bir çalışma olmasından kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; ER pozitifliği ile HER-2 pozitifliği negatif korelasyon göstermektedir. ER durumu ve HER-2 durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,033$). Benzer şekilde literatürle uyumlu şekilde olgularımızda PR pozitifliği ile HER-2 pozitifliği negatif

korelasyon göstermiştir. PR durumu ile HER-2 durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$).

Moleküler genetik çalışmaların gelişmesiyle birlikte meme kanseri, davranış ve prognozda farklılıklara yol açan farklı gen ekspresyonu kalıpları keşfedilmiştir. Meme kanserlerinde moleküler düzeyde heterojenitenin saptanmasıyla birlikte son birkaç yılda, tedaviyi etkili bir şekilde düzenlemek için moleküler teknikler ve moleküler sınıflandırma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (13). Moleküler sınıflandırma ilk kez Perou ve ark. tarafından yapılmıştır (8). Zaman ve maliyet kısıtlamaları nedeniyle, sağlık bakım sistemlerinin büyük çoğunluğunda, temel moleküler meme kanseri sınıflandırması büyük ölçüde biyobelirteçlerin İHK değerlendirmesi ile yapılmaktadır. Buna bağlı olarak temel moleküler alt tipler luminal A, luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tiptir (13,102). Moleküler alt tiplere göre tümörün klinik seyri değişmekte olup luminal alt tipler daha iyi prognoza sahiptir. HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipler daha agresif seyir göstermektedir. Bu tipler büyük tümör boyutu, yüksek grade, LVI, yüksek LN metastaz oranı gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur (15,48,264). Alt tiplerin belirlenmesi sistematik tedavinin karar verilmesinde de büyük öneme sahiptir. Luminal alt tipe sahip hastaların endokrin tedaviye daha iyi yanıt verdikleri, HER-2'den zengin alt tipin HER-2 hedefli tedaviler, kemoterapi ve küçük molekülü inhibitör tedavilerine iyi yanıt verdikleri bilinmektedir. Bunun yanında triple negatif tümörlerin yalnızca kemoterapiye yanıt verdiği görülmüştür (48).

Literatürde en sık görülen moleküler alt tip %50-72 oranında luminal A alt tip olup bunu luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipler takip etmektedir (241,265,266) Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en yüksek oranda luminal A alt tip (%53) izlendi ve bunu sırayla luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipin oranları takip etti (%31, %11, %5).

Moleküler sınıflandırma ve yaş durumu arasındaki ilişki tartışmalı olup ER pozitifliği görülen alt tiplerin(luminal A ve luminal B) 50 yaş üstünde

görülme oranları daha yüksektir (63). Triple negatif tümörler daha erken yaşlarda görülmekte ve herediter (BRCA ilişkili) olma eğilimindedir. Ayrıca bu alt tipte sıklıkla EGFR ve c-kit mutasyonu saptanmaktadır (225–227). Carey ve ark'ının Carolina'da 496 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada tanı anındaki yaş ortalaması ve menopoz durumu ile moleküler alt tipler arasında korelasyon saptanmıştır. En yüksek yaş ortalaması luminal A alt tipte izlenirken, bunu luminal B, HER'den zengin ve triple negatif alt tipler takip etmiştir (265). Errahhali ve ark'ının Doğu Fas'ta 2260 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada ortalama yaş ile menopoz durumu ve moleküler alt tipler arasında ilişki saptanmıştır. Triple negatif tümörlerin %72,2'si premenopozal dönemde iken luminal A alt tipteki olguların %55,1'inin premenopozal dönemde olduğu tespit edilmiştir (266). Ihemelandu ve ark'ının Afro-amerikan 372 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada tanı anındaki ortalama yaş, yaşa spesifik gruplar ile moleküler alt tipler arasında anlamlı ilişki saptanırken, menopoz durumu ile moleküler alt tipler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (267). Bizim çalışmamızda yaş durumuna göre moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum bizim olgularımızın, özellikle triple negatif alt tipin sayıca oldukça az olmasından ve bizim yaş kategorizasyonumuzun yalnızca 50 yaş eşik değeri baz alınarak yapılmasından ve etnik kökene göre menopoz durumunun değişmesinden kaynaklı olabilir.

Literatürde moleküler alt tipler ile tümör çapı ilişkisini inceleyen çalışmaların birbirleri ile çelişkili sonuçları mevcuttur. Wang ve ark'ının 892 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada moleküler alt tipler ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, luminal A alt tipte pT1 ve pT2 oranları, luminal B alt tipte pT1 ve pT3 oranı, HER-2'den zengin alt tipte pT4 oranı diğer alt tiplerden yüksek saptanmıştır (268). Ihemelandu ve ark'ının 372 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada moleküler alt tipler ile tümör boyutu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (267). Elkablawy ve ark'ının 115 meme kanseri olgusu bulunan çalışmasında moleküler alt tip ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (269). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu kabul edilebilir

şekilde moleküler alt tipler ile tümör çapı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki bu farklılığın sebebi tümör çapı kategorizasyonunu bazı çalışmalar için pT1-pT3 arasında değerlendirirken; bazı çalışmalarda pT1-pT4 arasında değerlendirmesinden, bazı çalışmaların daha erken tanı alan olgularla yapılmasından veya olgu sayısının farklılığından kaynaklı olabilir.

Moleküler alt tipler ile histolojik grade arasında ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcut olup triple negatif, HER-2'den zengin alt tipler daha agresif seyir göstermekte ve yüksek grade ile ilişkili iken luminal alt tipler daha düşük grade ile ilişkili bulunmuştur. Luminal alt tiplerden de luminal B'nin luminal A'dan daha yüksek grade'e sahip olduğu daha kötü seyrettiği bilinmektedir (48,102). Carey ve ark'ının yaptığı çalışmada yüksek histolojik grade'in ER negatifliği bulunan alt tipler ile (triple negatif ve HER-2'den zengin alt tipler) ilişkili olduğu saptanmıştır (265). Literatürde luminal A alt tip genelde düşük grade ile ilişkilendirilmiştir (3,241,270,271). Bazı çalışmalarda luminal A'ya göre triple negatif veya HER-2 alt tip yüksek gradeli bulunmuştur (241,271–273). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde luminal alt tipteki olguların grade-1 ve grade-2 oranları yüksek saptanmıştır. En yüksek grade-3 oranı triple negatif alt tipteki olgularda izlenmiş olup, bunu HER-2'den zengin alt tipteki olgular takip etmiştir ($p<0,001$).

Literatürde LVI durumu ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki için çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda luminal A alt tip tümörlerde LVI oranının düşük olduğu ve HER-2'den zengin ve triple negatif alt tip tümörlerde LVI oranının luminal A alt tipe göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür (269,271). Bazı çalışmalarda ise; LVI oranı ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (3,266). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu kabul edilebilir şekilde LVI durumu ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki bu çelişki olguların tanı anındaki evreleri ve tümörlerin moleküler alt tip oranlarının farklı olması ile açıklanabilir.

İnvaziv meme karsinomlarında PNI'nin prognostik değeri için çok az çalışma mevcut olup PNI ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkinin

incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ünçel ve ark yaptığı çalışmada PNI ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (3). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde PNI ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

DKIS %20-50 oranda IDK'a ilerleme gösteren öncül bir meme lezyonu olup, Casasent ve ark'ının genom evrimi üzerine yaptığı çalışmada, DKIS ve invaziv meme karsinomlarının gelişimini, üç farklı klon modeli ile açıklamaktadır (210,259). Moleküler alt tiplerin her birinin mikro ortamda DKIS'dan IDK'a farklı bir ilerleme paterni geçirdiği varsayılmaktadır. Bu nedenle, aynı anda mevcut DKIS ile IDK'nın farklı moleküler alt tiplerde farklı prognostik öneme sahip olabileceği düşünülmektedir (274). Literatürde DKIS bulunan IDK olgularında HER-2 pozitif alt tiplerin (luminal B ve HER-2'den zengin) prevelansı yükek saptanmıştır (258,259). Bizim çalışmamızda moleküler alt tipler ile DKIS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum bizim olgularımızın sayısının görece az olması ve bizim olgularımızın neoadjuvan tedavi almış olması ile açıklanabilir.

Aksiller LN metastazı uzak metastaz, nüks ve sağkalım süresi ile ilişkili önemli bir parametredir. Metastatik LN sayısı ile sağkalım süresinin ilişkili olduğu bilinmektedir. Uzak metastazı öngörmeye LN metastaz durumu tartışılmaz etken olmasına rağmen triple negatif moleküler alt tipte LN metastazı olmaksızın uzak metastaz gerçekleşebildiği bilinmektedir (17,33). Literatürde LN metastaz durumu ile moleküler alt tiplerin ilişkisi ile çok sayıda çalışma mevcut olup, çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda LN metastaz durumu ile moleküler alt tipler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3,266,268,273). Bozkurt ve ark'ının 194 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tiplerde luminal A'ya göre anlamlı şekilde LN metastaz oranı yüksek bulunmuştur (271). Ihemelandu ve ark'ının 372 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmasında triple negatif alt tipin, lumial A alt tipe göre 2,7 kat daha fazla LN metastazı riski olduğu saptanmıştır (267). Carey ve ark'nın 496 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada triple negatif alt tip ile LN metastazı

durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken, HER-2'den zengin alt tip ile LN metastaz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamıştır (265). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu sayılabilecek şekilde LN metastaz durumu ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki bu çelişki, tümör LN metastaz durumunun tümör boyutu, LVI durumu, grade gibi değişkenlerden de etkilenmesi ile veya olguların tanı anındaki evrelerinin farklı olması ile ilişkili olabilir.

Metastatik LN sayısı ve moleküler alt tipler ile ilişkili literatürdeki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Literatürdeki bazı çalışmalarda metastatik LN sayısı ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (268,273). Bozkurt ve ark'ının 194 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada pN evresine göre moleküler alt tipler kıyaslandığında luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipin luminal A alt tipe göre pN evresi daha ileri bulunmuştur (271). Wichmann ve ark'ının 7,906 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada HER-2'den zengin alt tipin 4'den fazla metastatik LN'a sahip olma olasılığı luminal A alt tipe göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır (264). Freedman ve ark. 284 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada triple negatif alt tipin daha düşük non sentinel LN metastazına ve 4'den fazla metastatik LN'a sahip olma riski bulunduğu gösterilmiştir (275). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir şekilde metastatik LN sayısı ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki metastatik LN sayısı ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkinin farklı şekillerde sonuçlandırılması bazı çalışmalarda metastatik LN sayısı pN0-pN3 arasında değerlendirilirken, bazılarında pN1-pN3 arasında değerlendirilmesi ve bazılarında ise; pN2 ve pN3'ün birlikte değerlendirilmesinden, LN diseksiyonun her çalışmada standart şekilde yapılamamasından ve çalışmalardaki olguların tanı anındaki evrelerinin aynı olmamasından kaynaklı olabilir.

Moleküler alt tiplerin sağkalım süreleri ile ilişkili literatürde çok sayıda çalışma mevcut olup luminal alt tiplerin sağkalım sürelerinin genel olarak daha uzun olduğu, HER-2'den zengin ve triple negatif alt tiplerin daha kötü

prognoza sahip oldukları ve sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirtilmiştir (276). Abubakar ve ark'ının Asyalı 3012 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada luminal A alt tipin diğer alt tiplere göre sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır (270). Carey ve ark'ının Carolina'da 496 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipin sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. (265). Tubtimhin ve ark'ının Tayland'da 523 meme kanseri olgusu ile yaptığı çalışmada premenopozal kadınlarda triple negatif ve HER-2'den zengin alt tip tümörlerde sağkalım süresi kısa saptanırken, postmenopozal kadınlarda luminal B'nin artmış ölüm riski ile ilişki olduğu görülmüştür (277). Bizim çalışmamızda moleküler alt tipler ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum bizim çalışmamızdaki olgu sayısının görece az olması, literatüre göre etnik köken farklılığı, histolojik tip dağılımının benzer olmaması, hastaların tanı anındaki evrelerinin farklı olması ve merkezlerdeki tedavi protokollerinin farklı olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda rutin olarak kullanılan prognostik klinikopatolojik parametrelerin birbirleri ile olan ilişkileri, moleküler alt tiplerin bu prognostik parametreler ile olan ilişkisi ve moleküler alt tipler ile klinikopatolojik parametrelerin sağ kalım analizi yapıldı. Yaptığımız analizler ile moleküler sınıflandırmanın prognostik parametrelerin içerisindeki yerinin belirlenmesi ve klinik takiplerde hastalığın gidişatındaki öngörücü özelliği araştırıldı. Çalışmamızda rutin klinikopatolojik parametrelerden tümör çapı ile grade ve perinöral invazyon, grade ile ER ve PR durumu, lenfovasküler invazyon ile perinöral invazyon, aksiller lenf nodu metastaz durumu ve metastatik lenf nodu sayısı, ER durumu ile PR ve HER-2 durumu, PR durumu ile HER-2 durumu literature benzer şekilde bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanırken, moleküler alt tipler ile histolojik gradein ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca çalışmada analizi yapılan parametreler den ortalama sağ kalım süresini anlamlı olarak değiştiren parametreler; hasta yaşı, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, aksiller diseksiyon durumu, aksiller lenf nodu metastaz durumu olarak belirlendi. Moleküler alt tiplerin sağ kalım üzerinde etkisi olmadığı görüldü.

Heterojen bir tümör olan meme kanserinde tümör gradei en önemli prognostik faktörlerden biri olup, çalışmamızda moleküler alt tiplerden daha iyi seyir gösteren luminal alt tiplere göre HER-2'den zengin ve triple negatif alt tiplerin daha ileri histolojik gradee sahip olduğu saptandı. Bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde moleküler sınıflandırmanın klinikopatolojik parametreler ile korelasyonun daha az olduğu görüldü. Ancak moleküler çalışmalardaki yeni gelişmeler ile sınıflandırılmanın geliştirilmesi, immunhistokimyasal çalışmalarda moleküler alt tiplerin daha geniş invaziv meme karsinomu serilerinde çalışılarak prognostik ve prediktif önemleri olup olmadığının ortaya konması yararlı olacağı düşünüldü ve rutin kullanılan prognostik parametreler ile beraber değerlendirilmesinin hasta izleminde yararlar sağlayacağı kanısına varıldı.

6.SONUÇLAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmaya merkezimizde 2005-2018 yılları arasında meme eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve mastektomi materyallerinden 'invaziv duktal karsinom, NOS' tanısı almış 232 meme kanseri olgusu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik bilgileri otomasyon sisteminden onkoloji ve radyoloji hasta takiplerinden edinildi. Olguların yaş, tümör çapı, tümörün histolojik gradei, LVI durumu, PNI durumu, DKIS varlığı, aksiller LND durumu, LN metastaz durumu, metastatik LN sayısı, ER durumu, PR durumu, HER-2 durumu gibi klinikopatolojik prognostik ve prediktif parametreleri patoloji raporlarından öğrenildi. İHK sonuçlarına göre olguların luminal A, luminal B, HER-2'den zengin ve triple negatif olmak üzere moleküler sınıflandırması yapıldı. Klinikopatolojik parametreler kendi arasında analiz edildi. Moleküler sınıflandırma ile klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu analiz edildi. Ayrıca klinikopatolojik parametreler ve moleküler alt tipler için sağ kalım analizi yapıldı. Buna göre elde edilen sonuçlar:

1. Olguların 231'i kadın (%99,6), 1'i (%0,4) erkek hastaydı.
2. Olguların ortalama yaşı 56,13 ($\pm 13,37$) idi. Yaş aralığı 26-90 arasında değişmekteydi.
3. Yaşı 50 ve altında olanların sayısı 88 (%79,1) iken 50 yaş üstünde olanların sayısı 144 (%20,9) idi. Olguların 14'ü (% 6) 35 yaş ve altı genç hastalar idi.
4. Yaşı 50 ve altında olanların 14'ü (%15,9) exitus olarak tespit edilirken, 50 yaş üstünde olanların 41'i (%28,5) exitus olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p=0,043$).
5. Tümör yerleşimleri olguların 116'sında (%50) sol meme, 107'sinde (%46,1) sağ meme, 6'sında (%2,6) bilateral idi. Olguların 3'ünde (%1,3) lateralizasyon durumu belirtilmemişti.
6. Ortalama tümör çapı 29 mm (± 17) idi. Tümör çapı minimum 4 mm, maximum 100 mm idi.

7. Olguların tümör çapı 2cm'den küçük olanların sayısı 56 (%24,1), 2-5 cm olanların sayısı 157 (%67,7), ve 5 cm'den büyük olanların sayısı 19 (%8,2) idi.
8. Tümör çapı ile grade, PNI, exitus durumu istatistiksel olarak anlamlı ilişkilere sahipti (sırasıyla $p<0,01$, $p=0,021$ ve $p=0,021$).
9. Olgular diferansiyasyon derecesine göre 51'i (%22) grade-1 iken, 126'sı (%54,3) grade-2, 55'i (%23,7) grade-3 idi.
10. Histolojik grade ile ER durumu, PR durumu ve exitus durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Grade artışı ile ER ve PR negatifliği, exitus oranında artış korelasyon gösterdi (sırasıyla $p <0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,015$).
11. Olguların 69'unda (%29,7) lenfovasküler invazyon mevcut idi.
12. Lenfovasküler invazyon ile perinöral invazyon, lenf nodu metastaz durumu, metastatik lenf nodu sayısı ve exitus durumu pozitif korelasyon gösterdi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,013$ ve $p=0,038$).
13. Olguların 40'ında (%17,2) perinöral invazyon mevcut idi.
14. Perinöral invazyon izlenen olguların exitus oranı %45(18 olgu) olarak saptanırken, perinöral invazyon izlenmeyen olgularda bu oran %19,3 (37 olgu) idi ($p=0,001$).
15. Olguların 141'inde (%60,8) duktal karsinoma in situ odağı mevcut idi.
16. Duktal karsinoma in situ durumu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
17. Olguların 201'ine (%86,6) aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bu olguların 124'ünde (%61,7) lenf nodu metastazı mevcut idi.
18. Olguların 65'inde (%52,4) 3'den az metastatik lenf nodu izlenirken, 27'sinde (%21,8) 4-9 arası, 32'sinde (%25,8) 10'dan fazla metastatik lenf nodu mevcut idi.

19. Lenf nodu metastazı bulunan olguların exitus oranı %25,8 (32 olgu) olarak saptanırken, lenf nodu metastazı bulunmayan olgularda bu oran %11,7 (9 olgu) idi ($p=0,025$).
20. Aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan olguların exitus oranı %74,5(41 olgu) iken, diseksiyon yapılmayan olguların exitus oranı %25,5 (14 olgu) idi ($p=0,005$).
21. Olguların 182'si (%78,4) ER pozitif ve 153'ü (%65,9) PR pozitif idi.
22. Olguların 97'si (%41,8) HER-2 pozitif (skor-2, skor-3) idi.
23. HER-2 pozitif olguların 43'ü (%18,6) skor-2 pozitif, 54'ü (%23,2) skor-3 pozitif idi.
24. ER durumu ile PR durumu pozitif korelasyon gösterdi 139'u (%76,4) PR pozitif idi ($p<0,001$).
25. ER durumu ile HER-2 durumu negatif korelasyon gösterdi. ER pozitif olguların 69'u (%37,9) HER-2 pozitif iken, ER negatif olguların 28'i (%56) HER-2 pozitif idi ($p=0,033$).
26. PR durumu ile HER-2 durumu negatif korelasyon gösterdi. PR pozitif olguların PR ile HER-2 durumu negatif korelasyon gösterdi. PR pozitif olguların 55'i (%35,9) HER-2 pozitif iken, PR negatif olguların 42'si (%53,1') HER-2 pozitif idi ($p=0,012$).
27. Çalışmamızdaki tümörlerin 124'ü (%53,4) luminal A alt tipte iken, 72'si (%31,0) luminal B, 25'i (%10,8) HER-2'den zengin, 11'i (%4,7) triple negatif alt tipte idi.
28. Moleküler alt tipler ile klinikopatolojik parametrelerin korelasyonu analiz edildiğinde yalnızca grade ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Luminal alt tiplerin grade-1 ve grade-2 oranları yüksek saptanırken grade-3 oranı sırayla HER-2'den zengin ve triple negatif alt tipte yüksek idi ($p<0,001$).

29. Çalışmamızda 232 meme kanseri olgusunun Eylül 2020 itibari ile çalışma sonlandırıldığında 55'i (%23,7) hastalık nedeniyle ölmüş (exitus), 177'si (%76) hayatta olan olgulardı.
30. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile tüm grubun ortalama sağ kalım süresi 11,30 yıl ($\pm 0,434$) idi.
31. Hastaların sağ kalım analizleri Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testlerine göre yapıldı. Analizi yapılan parametreler içinde ortalama sağ kalım süresini anlamlı olarak değiştirenler; hasta yaşı, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, aksiller diseksiyon durumu, aksiller lenf nodu metastaz durumu idi.
32. Moleküler alt tiplerin ortalama sağ kalım süresi analizinde anlamlı fark saptanmadı.

7.KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. International agency for research on cancer. 2018 [cited 2020 Dec 11].
2. Taherian-Fard A, Srihari S, Ragan MA. Breast cancer classification: Linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Brief Bioinform*. 2014;16(3):461–74.
3. Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, et al. Evaluation Of Clinicopathological Features Of Breast Cancer According To The Molecular Subtypes. *J Tepecik Educ Res Hosp*. 2015;25(3):151–6.
4. Vuong D, Simpson PT, Green B et al. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465(1):1–14.
5. Bandyopadhyay S, Bluth MH, Ali-Fehmi R. Breast carcinoma: updates in molecular profiling 2018. *Clin Lab Med* [Internet]. 2018;38(2):401–20.
6. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular classification of breast cancer. *Pet Clin* [Internet]. 2018;13(3):325–38.
7. Tan PH, Sahin AA. Invasive Carcinoma. In: Tan PH, Sahin AA, editors. *Atlas of Differential Diagnosis in Breast Pathology*. Springer Science+Business Media; 2017. p. 417–539.
8. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
9. Kapp A V, Jeffrey SS, Langerød A, et al. Discovery and validation of breast cancer subtypes. *BMC Genomics*. 2006;7(2000):1–15.
10. Sørleie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418–23.
11. Sørleie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(9):10869–74.
12. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1300–6.

13. Allison KH, Brogi E, Ellis IO et al. Epithelial tumours of the breast. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe B, Cree lan A, editors. WHO Classification of Tumors of the Breast. 5th ed. Lyon: International Agency for Pesearch on Cancer (IABC); 2019. p. 9–159.
14. Leong ASY, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology*. 2011;78(2):99–114.
15. Çetin Kahraman N. İnvaziv Meme Kanserlerinde Sınıflama : Klasik Histopatolojiden Moleküler Sınıflamaya Genel Bir Bakış. *Türkiye Klin*. 2016;1(3):14–24.
16. Hoda SA. Normal Breast and Developmental Disorders. In: Dabbs DJ, editor. *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1–24.
17. Karaca S, Demirer S. İnvaziv Meme kanseri. In: Özmen V, Cantürk Z, Güler V, Al. E, editors. *Meme Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Güneş tıp kitapevi; 2012. p. 281–389.
18. Lemaire V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. *Clin Anat*. 2013;26(1):22–8.
19. Gabriel A. Breast Embryology: Overview, The Integument, The Embryologic Breast [Internet]. *E-medicine*. 2018 [cited 2020 Jul 18].
20. Cabioğlu N. Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Özmen V, Cantürk Z, Güler N and ad., editors. *Meme Hastalıkları Kitabı* [Internet]. Ankara: Güneş tıp kitapevi; 2012 [cited 2020 Nov 12]. p. 3–17.
21. Kitayama, Jonathan M. Longacre TA. The Normal Breast. In: Atkins KA, Kong CS, editors. *Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 1–15.
22. Tan PH, Sahin AA. Normal Breast and Physiological Changes. In: Tan PH, Sahin AA, editors. *Atlas of Differential Diagnosis in Breast Pathology*. New York: Springer Science+Business Media; 2017. p. 1–15.
23. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014;17(1):3–9.
24. Schnitt SJ, Collins L. Normal Anatomy and Histology. In: Schnitt SJ, Collins C, editors. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1–25.

25. Fan F, Thomas PA. Common Benign Conditions of Low Concern. In: Thomas PA, editor. *Current Clinical Pathology, Breast Cancer and Its Precursors Lesions, Making Sense and Making It Early*. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 7–13.
26. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins;; 2012. p. 69,70.
27. Hoda SA. Normal Breast and Developmental Disorders. In: Dabbs DJ, editor. *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. p. 1–24.
28. Lategan B. Pathology Outlines - Histology [Internet]. Breast histology. 2020 [cited 2020 Nov 11].
29. Going JJ. Normal Breast. In: JR G, editor. *Breast Pathology: A Volume in the Foundations in Diagnostic Pathology Series*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 53–64.
30. Tavassoli FA. Pathology of the breast. In: Appleton & Lange. 2nd ed. Stamford; 1999. p. 1–20.
31. Viacava P, Naccarato AG, Bevilacqua G. Spectrum of GCDFP-15 expression in human fetal and adult normal tissues. *Virchows Arch*. 1998;432(3):255–60.
32. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: Potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(4):703–11.
33. Colditz G, Chia KS. Invasive breast carcinoma: Introduction and general features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 13–33.
34. Bılır N, Ergor G, Ozturk M, Ad. A. Cancer Recording. In: Kesinkılıc B, Gultekin M, Akarca AS ad., editors. *Turkey Cancer Control Programme*. Ankara: Turkey Public Health Agency Publishing Commission; 2016. p. 23–32.
35. Türkyılmaz M, Deniz EB, Ergin AK et al. *Türkiye kanser istatistikleri 2016*. 2019;
36. Lester Susan C. The Breast. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. *Robins and Kotran Pathologic Basis of Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;

2005. p. 1120–49.
37. Hicks DG, Lester SC. Carcinomas. In: Hicks DG, Lester SC, editors. *Diagnostic Pathology Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 184–496.
 38. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p.
 39. Yoo GJ, Levine EG, Aviv C, et al. Older women, breast cancer, and social support. *Support Care Cancer*. 2010;18(12):1521–30.
 40. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.
 41. Macmillan RD. Overview of Clinical Aspects of Breast Disease. In: O'Malley, Frances P., Pinder, Sarah E., Mulligan, Anna Marie, Goldblum JR, editor. *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 28–34.
 42. Fan F. Breast Cancer. In: Thomas PA, editor. *Current Clinical Pathology, Breast Cancer and Its Precursor Lesions, Making Sense and Making It Early*. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 41–53.
 43. Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005;14(2):151–2.
 44. Evans AJ, James JJ. Overview of Radiologic Aspects of Breast Disease. In: O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM, editors. *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 34–53.
 45. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018;233(7):5200–13.
 46. Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):4–15.
 47. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, et al. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(6):1145–62.
 48. Barutça S. Meme Kanserinde Patolojinin Tıbbi Tedavilere Olan Katkısı. *Türkiye Klin J Med Pathol*. 2016;1(3):25–8.
 49. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Edgerton M, Simpson R. College of American Pathologists (CAP) protocol for the examination of biopsy specimens from

- patients with invasive carcinoma of the breast. *Coll Am Pathol* [Internet]. 2020;(February):1–9.
50. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4).
 51. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11(3):359–77.
 52. Elston CW, Ellis O. 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.* 1991;19:403–10.
 53. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer.* 1991;68(10):2142–9.
 54. Bansal C, Pujani M, Sharma K, et al. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: A review. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):839–45.
 55. Hayes DF, Allred C, Anderson BO, et al. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL TA, editor. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 345–76.
 56. Lokuhetty D, White VA, Watanabe B, Cree lan A. TNM staging of carcinomas of the breast. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe B, Cree lan A, editors. *WHO Classification of Tumors of the Breast.* 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 1–4.
 57. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CEH, et al. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer.* 1998;83(6):1262–73.
 58. Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(5).
 59. Teshome M. Role of Operative Management in Stage IV Breast Cancer. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;98(4):859–68.
 60. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, Neville AM. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer.*

- 1984;50(6):771–7.
61. Pinder SE, Al. A. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41–7.
 62. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, et al. Differential Prognostic Indicators for Locoregional Recurrence, Distant Recurrence, and Death of Breast Cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:1–7.
 63. Hoda SA. Invasive Ductal Carcinoma: Assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. In: Hoda S., Brogi E., Koerner F. RPP, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business; 2014. p. 413–69.
 64. Karak, Soma Ghosh, Quatrano N, et al. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med [Internet]*. 2010;74(1):17–21.
 65. Liu D, Chen Y, Deng M, et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: A meta-analysis. *Breast Cancer*. 2014;21(1):1–9.
 66. Chen LJ, Chung KP, Chang YJ. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Surg Oncol [Internet]*. 2015;24(3):239–47.
 67. De Boer M, Van Dijck JAAM, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):410–25.
 68. Ibrahim M, Bartlett JM, Miller K, Jasani B. Breast Cancer Biomarkers: Prognostic and Predictive Value and External Quality Assurance. In: Frances P. O'Malley, Pinder SE, Mulligan AM, editors. *Breast Pathology*. 2nd. editi. Elsevier Inc.; 2011. p. 306–17.
 69. Petersen OW, Høyer PE, Van Deurs B. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue. *Cancer Res*. 1987;47(21):5748–51.
 70. Dressman MA, Walz TM, Lavedan C et al. Genes that co-cluster with estrogen receptor alpha in microarray analysis of breast biopsies. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(2):135–41.
 71. Khan SA, Rogers MAM, Khurana KK, et al. Estrogen receptor expression in

- benign breast epithelium and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(1):37–42.
72. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Foster CS. Breast cancer risk in usual ductal hyperplasia is defined by estrogen receptor- α and Ki-67 expression. *Am J Pathol* [Internet]. 2002;160(2):597–604.
 73. Shaaban AM, O'Neill PA, Davies MPA et al. Declining Estrogen Receptor- β Expression Defines Malignant Progression of Human Breast Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(12):1502–12.
 74. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018;466:2–14.
 75. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, et al. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2002;277(7):5209–18.
 76. Abubakar M, Chang-Claude J, Ali HR, et al. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. *Int J Cancer.* 2018;143(4):746–57.
 77. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, et al. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer.* 1998;83(4):698–705.
 78. Chu KC, Anderson WF. Rates for breast cancer characteristics by estrogen and progesterone receptor status in the major racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;74(3):199–211.
 79. Clark BGM, Osborne CK, Mcguire WL. Correlations Between Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Patient Characteristics in Human Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1984;2(10):1102–9.
 80. Ernst MF, Roukema JA, Coebergh JWW et al. Breast cancers found by screening: Earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(1):19–25.
 81. Sui M, Huang Y, Ben HP, Davidson NE, Fan W. Estrogen receptor α mediates breast cancer cell resistance to paclitaxel through inhibition of apoptotic cell death. *Cancer Res.* 2007;67(11):5337–44.

82. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1973–9.
83. Hammond BMEH, Hayes DF, Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (*Journal Of Clinical Oncology* (2010) 28, (2784-2795)). *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3543.
84. Carter D. Breast. In: Mills, SE, Greenson, JK, Hornic, JL et al. editors. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 317–84.
85. David M. Graham, Jin L, Lloyd R V. Detection of Estrogen Receptor in Paraffin-Embedded Sections of Breast Carcinoma by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. *Am Surg Pathol.* 1991;15(5):475–785.
86. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, al. HER-2/neu Proto-oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. *Science* (80-). 1989;244:707–12.
87. Suo Z, Risberg B, Karlsson MG, Villman K, Skovlund E, Nesland JM. The expression of EGFR family ligands in breast carcinomas. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(2):91–9.
88. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241–56.
89. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node- positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1361–70.
90. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(15):1138–45.
91. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast

- carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer*. 2000;88(4):804–13.
92. Harbeck N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(1):55–9.
 93. Schlüter B, Gerhards R, Strumberg D, Voigtmann R. Combined detection of Her2/neu gene amplification and protein overexpression in effusions from patients with breast and ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(9):1389–400.
 94. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: Comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3095–105.
 95. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H et al. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):1983–7.
 96. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(5):595–601.
 97. Wolff AC, Elizabeth Hale Hammond M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22.
 98. Ghani N, Westenberg D. Quantitative real-time PCR assay with immunohistochemical evaluation of HER2/neu oncogene in breast cancer patients and its correlation with clinicopathological findings. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020;63(5):123–8.
 99. Xu B, Shen J, Guo W, et al. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 guidelines update for HER2 testing by FISH in breast cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2019;215(2):251–5.
 100. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181–5.

101. Sanders ME, Simpson JF. Carcinomas with good prognosis and related entities. In: Palazzo JP, editor. *Practical Surgical Pathology of the Breast*. New York: Springer; 2018. p. 220–55.
102. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, et al. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Heal*. 2015;11(2):59–66.
103. Elis I, Collins L, Ichihara S, MacGrogan G. Invasive carcinoma of no special type(NST). In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 34–8.
104. Peng Y, Kong CS, Chen Y-Y. Invasive Breast Carcinomas. In: Atkins KA, Kong CS, editors. *Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 147–213.
105. Schnitt S, Collins L. Invasive breast carcinoma. In: Schnitt S, Collins L, editors. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 295–362.
106. Moinfar F. Infiltrating Ductal Carcinoma (NOS Type). In: Moinfar F, editor. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology A Practical Approach*. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2007. p. 181–92.
107. Holland R, van Haelst UJGM. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: Additional observations on six cases. *Cancer* [Internet]. 1984 May 1;53(9):1963–73.
108. Tavassoli FA NH. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(7):636–9.
109. Zhao J, Lang R, Guo X et al. Clinicopathologic characteristics of pleomorphic carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 2010;456(1):31–7.
110. Silver SA TF. Pleomorphic carcinoma of the breast : clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology*. 2000;36(6):505–14.
111. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol*. 1990;21(11):1142–50.
112. Mohammadi A, Rosa M. Carcinoma of the breast with choriocarcinomatous

- features. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(9):1097–100.
113. Erhan Y, Özdemir N, Zekioglu O et al. Breast carcinomas with choriocarcinomatous features: Case reports and review of the literature. *Breast J*. 2002;8(4):244–8.
 114. Göbel J, Košťál M, Hensel G, Hatlová J. Primary malignant melanoma of the vagina, case report and review of the literature. *Ces Gynecol*. 2018;83(3):201–3.
 115. Guaraldi F, Zang G, Dackiw AP, Caturegli P. Oncocytic mania: A review of oncocytic lesions throughout the body. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(5):383–94.
 116. Ragazzi M, De Biase D, Betts CM et al. Oncocytic carcinoma of the breast: Frequency, morphology and follow-up. *Hum Pathol* [Internet]. 2011;42(2):166–75.
 117. Foschini MP, Krausz T. Salivary gland-type tumors of the breast: A spectrum of benign and malignant tumors including “triple negative carcinomas” of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2010;27(1):77–90.
 118. Marla NJ, Pai MR, Swethadri GK, Fernandes H. Male breast cancer-review of literature on a rare microscopic variant (Oncocytic Carcinoma). *Indian J Surg*. 2013;75(1 SUPPL.):240–2.
 119. Foschini MP, Morandi L, Asioli S et al. The morphological spectrum of salivary gland type tumours of the breast. *Pathology*. 2017;49(2):215–27.
 120. Schnitt SJ, Collins LC. Invasive Breast Cancer. In: Schnitt S, Collins L, editors. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 3th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 462–576.
 121. Ridolfi RL, Rosen PP, Port M. Medullary Carcinoma Of The Breast: A Clinicopathologic Study with 10 Year Follow-Up. *Cancer*. 1977;540:1365–85.
 122. Bertucci F, Finetti P, Cervera N et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res*. 2006;66(9):4636–44.
 123. Kuroda H, Tamaru JI, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 2005;446(1):10–4.
 124. Marginean F, Rakha EA, Ho BC, Ellis IO, Lee AHS. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of

- the breast. *Mod Pathol* [Internet]. 2010;23(10):1357–63.
125. Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1544–50.
 126. Lavigne M, Menet E, Tille JC, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* [Internet]. 2018;31(1):68–82.
 127. Oba T, Ono M, Iesato A, Hanamura T, Watanabe T, Ito T, et al. Lipid-rich carcinoma of the breast that is strongly positive for estrogen receptor: A case report and literature review. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1641–6.
 128. Rosen PP, Hoda SA. Other Special Types of Invasive Duct Carcinoma. In: ROSEN PP, HODA SA, editors. *Breast Pathology Diagnosis by Needle Core Biopsy*. 3th. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2001. p. 233–7.
 129. Guan B, Wang H, Cao S, et al. Lipid-rich carcinoma of the breast clinicopathologic analysis of 17 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2011;15(4):225–32.
 130. Russo S, Coppola D, Vinaccia P, et al. Lipid-rich histology in a basal-type immuno-profile breast carcinoma: a clinicopathological histochemical and immunohistochemical analysis of a case. *Rare Tumors*. 2009;1(2):124–7.
 131. Kimura A, Miki H, Yuri T, et al. A case report of lipid-rich carcinoma of the breast including histological characteristics and intrinsic subtype profile. *Case Rep Oncol*. 2011;4(2):275–80.
 132. Vranic S, Skenderi F, Beslagic V, Gatalica Z. Glycogen-rich Clear Cell Carcinoma of the Breast: A Comprehensive Review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020;28(9):655–60.
 133. Zhou Z, Kinslow CJ, Hibshoosh H, et al. Clinical Features, Survival and Prognostic Factors of Glycogen-Rich Clear Cell Carcinoma (GRCC) of the Breast in the U.S. Population. *J Clin Med*. 2019;8(2):246.
 134. Baslaim MM, Junainah EM, Ahmad HH, et al. Glycogen Rich Clear Cell Carcinoma (GRCC) of the breast may not have a poor prognosis. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2017;33:92–6.

135. Al-Musaifer BM, Nagaraj V, Al-Buainain L, Darwish A. Glycogen rich clear cell carcinoma of the breast: a rare subtype with good prognosis. *J Surg Case Reports*. 2019;2019(5):1–3.
136. Satoh F, Umemura S, Itoh H, et al. Fine needle aspiration cytology of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A case report. *Acta Cytol*. 1998;42(2):413–8.
137. Hayes MMM, Seidman JD, Ashton MA. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 21 cases. Vol. 19, *American Journal of Surgical Pathology*. 1995. p. 904–11.
138. Kim SE, Koo JS, Jung WH. Immunophenotypes of glycogen rich clear cell carcinoma. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1142–6.
139. De Vincentiis L, Mariani MP, Cesinaro AM, et al. Sebaceous Carcinoma of the Breast: Fact or Fiction? A Case Report and a Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2020;
140. Yamamoto Y, Nakamura T, Koyama H, et al. Sebaceous carcinoma of the breast: a case report. *Surg Case Reports*. 2017;3(1).
141. Hisaoka M, Takamatsu Y, Hirano Y, et al. Sebaceous carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2006;449(4):484–8.
142. Lakhani .S.R., Rakha E, 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. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 41–76.
143. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. *J Am Med Assoc*. 2003;289(11):1421–4.
144. Tot T, Tabár L, Dean PB. The Most Common Types of Invasive Breast Carcinoma. In: Tot T, Tabár L, Dean PB, editors. *Practical Breast Pathology*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2014. p. 83–103.
145. Porter PL, Garcia R, Moe R, et al. C-erbB-2 Oncogene Protein in In Situ and Invasive Lobular Breast Neoplasia. *Cancer*. 1991;68(2):331–4.
146. Lien HC, Chen YL, Juang YL, Jeng YM. Frequent alterations of HER2 through mutation, amplification, or overexpression in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):447–55.

147. Juan R. Breast. In: Juan R, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. china: Elsevier Inc; 2011. p. 1660–770.
148. Stutz JA, Evans AJ, Pinder S, et al. The radiological appearances of invasive cribriform carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 1994;49(10):693–5.
149. Zhang W, Lin Z, Zhang T, et al. A pure invasive cribriform carcinoma of the breast with bone metastasis if untreated for thirteen years: A case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2012;10:1–6.
150. Brogi E, Corben AD, Murray MP. Morphologic Precursors of Mammary Carcinoma and Their Mimics. In: Palazzo JP, editor. *Difficult Diagnoses In Breast Pathology*. New York: Demos Medical Publishing; 2011. p. 24–56.
151. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983;7(4):525–36.
152. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: A distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990;21(3):333–8.
153. Harrison BT, Dillon DA. An Update of Mucinous Lesions of the Breast. *Surg Pathol Clin [Internet]*. 2018;11(1):61–90. 154. Silverberg SG, Kay S, Chitale AR, Levitt SH. Colloid carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1971;55(3):355–63.
155. Shet T, Chinoy R. Presence of a Micropapillary Pattern in Mucinous. *Breast J*. 2008;14(5):412–20.
156. Ranade AC, Batra R, Sandhu G, et al. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1043–7.
157. Adsay NV, Merati K, Nassar H et al. Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: Coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of collo. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):571–8.
158. Anan K, Mitsuyama S, Tamae K et al. Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(5):459–63.
159. Koufopoulos N, Goudeli C, Syrios J, et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the

- breast: The challenge of diagnosing a rare entity. *Rare Tumors*. 2017;9(3):98–100.
160. Roychowdhury M. Pathology Outlines-Mucinous cystadenocarcinoma [Internet]. PathologyOutlines.com website. 2020 [cited 2020 Nov 5].
 161. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):857–66.
 162. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol*. 2001;32(6):583–9.
 163. Karakas C, Resetkova E, Sahin AA. Papillary Lesions of the Breast. In: Palazzo JP, editor. *Difficult Diagnoses in Breast Pathology*. New York: Demos Medical Publishing; 2011. p. 56–88.
 164. Kuroda H, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Overexpression of her2/neu, estrogen and progesterone receptors in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2004;11(3):301–5.
 165. D'Arcy C, Quinn CM. Apocrine lesions of the breast: Part 2 of a two-part review. Invasive apocrine carcinoma, the molecular apocrine signature and utility of immunohistochemistry in the diagnosis of apocrine lesions of the breast. *J Clin Pathol*. 2019;72(1):7–11.
 166. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG et al. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol*. 1986;123(3):532–41.
 167. Masood S, Rosa M. The challenge of apocrine proliferations of the breast: A morphologic approach. *Pathol Res Pract*. 2009;205(3):155–64.
 168. Durham JR, Fechner RE. The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(5 Suppl 1):3–18.
 169. Vranic S, Marchiò C, Castellano I et al. Immunohistochemical and molecular profiling of histologically defined apocrine carcinomas of the breast. *Hum Pathol* [Internet]. 2015;46(9):1350–9.
 170. Gobbi H, Simpson JF, Jensen RA, Olson SJ, Page DL. Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas. *Mod Pathol*. 2003;16(9):893–901.
 171. Rungta S, Kleer CG. Metaplastic carcinomas of the breast: Diagnostic challenges

- and new translational insights. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(8):896–900.
172. Hoeven KH, Drudis T, Cranor ML ad. Low-grade adenosquamous Carcinoma of the breast A clinocopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am Surg Pathol*. 1993;17(3):248–58.
 173. Rosen PP, Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma :A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(5):351–8.
 174. Benoist P, Mureau A, Joueidi Y, Arbion F, Vilde A, Body G, et al. Management and prognosis of pure primary squamous cell carcinoma of the breast. *J Gynecol Obstet Hum Reprod [Internet]*. 2018;47(7):275–80.
 175. Soliman M. Squamous cell carcinoma of the breast: A retrospective study. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(5):1057–61.
 176. Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, et al Metaplastic Breast Carcinomas: Are They of Myoepithelial Differentiation? Immunohistochemical Profile of the Sarcomatoid Subtype Using Novel Myoepithelial Markers Leibl. *Am J Surg Pathol*. 2005;(9):347–53.
 177. Tse GMK, Tan PH, Lui PCW, Putti TC. Spindle cell lesions of the breast - The pathologic differential diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):199–207.
 178. Chia Y, Thike AA, Cheok PY, et al. Stromal keratin expression in phyllodes tumours of the breast: A comparison with other spindle cell breast lesions. *J Clin Pathol*. 2012;65(4):339–47.
 179. Kennedy WR, Gabani P, Acharya S et al. Clinical outcomes and patterns of care in the treatment of carcinosarcoma of the breast. *Cancer Med*. 2019;8(4):1379–88.
 180. Muslim S, Prasad G, Alam I, Singh SK, Nasrin N. Carcinosarcoma of Breast Mimicking Breast Abscess. *Indian J Surg Oncol*. 2018;9(3):398–401.
 181. Xiao M, Yang Z, Tang X et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of metaplastic carcinoma of the breast. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1971–8.
 182. Damiani S, Pasquinelli G, Peterse JL, Eusebi V. Acinic cell carcinoma of the breast : an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2000;437:74–81.
 183. Li H, Wang F, Shen P, Zhou F. Pure acinic cell carcinoma of the breast: A case report and literature review. *Med (United States)*. 2017;96(47):2–4.

184. Moinfar F. Special Types of Breast Carcinomas. In: Moinfar F, editor. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology A Practical Approach*. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2007. p. 224–320.
185. Huo L, Bell D, Qiu H et al. Paneth cell-like eosinophilic cytoplasmic granules in breast carcinoma. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2011;15(2):84–92.
186. Piscuoglio S, Hodi Z, Katabi N et al. Are acinic cell carcinomas of the breast and salivary glands distinct diseases? *Histopathology*. 2015;67(4):529–37.
187. Ripamonti CB, Colombo M, Mondini P et al. First description of an acinic cell carcinoma of the breast in a BRCA1 mutation carrier: A case report. *BMC Cancer*. 2013;13.
188. Defaud-Hénon F, Tunon-de-Lara C, Fournier M et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Clinical, histological and immunohistochemical characterization. *Ann Pathol*. 2010;30(1):7–16.
189. Arpino G, Clark GM, Mohsin S et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer*. 2002;94(8):2119–27.
190. Huang M, Jiang T, Zhao Q et al. Breast adenoid cystic carcinoma: report of a case with emphasis on routine sonographic findings and shear wave elastography. *J Med Ultrason*. 2018;45(1):181–4.
191. Pohlodek K, Mečiarová I, Grossmann P et al. Secretory carcinoma of the breast: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;56:74–7.
192. Corpron CA, Black CT, Singletary SE, Andrassy RJ. Breast cancer in adolescent females. *J Pediatr Surg*. 1995;30(2):322–4.
193. Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: Unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(12):1606–10.
194. Koerner FC. Secretory carcinoma. In: Hoda S., Brogi E., Koerner F. RPP, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business; 2014. p. 689–703.
195. Berry MG, Caldwell C, Carpenter R. Mucoepidermoid carcinoma of the eyelid: a case report and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(1):78–80.
196. Basbug M, Akbulut S, Arikanoğlu Z et al. Mucoepidermoid carcinoma in a breast

- affected by burn scars: Comprehensive literature review and case report. *Breast Care*. 2011;6(4):293–7.
197. Di Tommaso L, Foschini MP, Ragazzini T, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 2004;444(1):13–9.
 198. Alsadoun N, MacGrogan G, Truntzer C, et al. Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod Pathol*. 2018;31(9):1367–80.
 199. Zhong E, Scognamiglio T, D'Alfonso T et al. Breast Tumor Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Molecular Characterization by Next-Generation Sequencing and Histopathological Comparison With Tall Cell Papillary Carcinoma of Thyroid. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(2):134–41.
 200. Yang W, BU H, Foschini M, Schnitt S. Tall cell carcinoma with reversed polarity. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe B, Cree lan A, editors. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. 5th ed. Lyon: International Agency for Pesearch on Cancer (IABC); 2019. p. 153,154.
 201. Nam G, Singh K. Pathology Outlines - Tall cell carcinoma with reverse polarity [Internet]. Pathology Outlines. 2020 [cited 2020 Nov 5].
 202. Irelli A, Sirufo MM, Luca Morelli et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: a rare entity. *J Clin Med*. 2020;9(5):2–20.
 203. Suhani, Ali S, Desai G, Thomas S, et al. Primary neuroendocrine carcinoma breast: Our experience. *Breast Dis*. 2014;34(3):95–9.
 204. Uccella S, Finzi G, Sessa F, La Rosa S. On the Endless Dilemma of Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: a Journey Through Concepts and Entities. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):321–9.
 205. Trevisi E, La Salvia A, Daniele L, et al. Neuroendocrine breast carcinoma: a rare but challenging entity. *Med Oncol* [Internet]. 2020;37(8).
 206. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74.
 207. Selfors LM, Stover DG, Harris IS et al. Identification of cancer genes that are independent of dominant proliferation and lineage programs. *Proc Natl Acad Sci*

- U S A. 2017;114(52):E11276–84.
208. Shackney SE, Silverman JF. Molecular evolutionary patterns in breast cancer. *Adv Anat Pathol*. 2003;10(5):278–90.
 209. Wiseman BS, Werb Z. Development: Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* (80-). 2002;296(5570):1046–9.
 210. Casasent A, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *J Pathol*. 2017;241(2):208–18.
 211. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol*. 2005;205(2):248–54.
 212. Roylance R, Gorman P, Hanby A, Tomlinson I. Allelic imbalance analysis of chromosome 16q shows that grade I and grade III invasive ductal breast cancers follow different genetic pathways. *J Pathol*. 2002;196(1):32–6.
 213. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M et al. Breast cancer precursors revisited: Molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171–92.
 214. Hoda S, Brogi E., Koerner F. RP. Introduction. In: Hoda S., Brogi E., Koerner F. RPP, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Business; 2014. p. 1–14.
 215. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: Its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology*. 2008;52(1):67–81.
 216. Shea EKH, Koh VCY, Tan PH. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int* [Internet]. 2020;70(5):242–52.
 217. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, et al. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nat Commun* [Internet]. 2016;7:1–11.
 218. Bernard PS, Parker JS, Mullins M et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7.
 219. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *Oncologist*. 2006;11(8):868–77.
 220. Jones RL, Constantinidou A, Reis-Filho JS. Molecular Classification of Breast Cancer. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2012;5(3):701–17.
 221. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V et al. Identification of molecular apocrine

- breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24(29):4660–71.
222. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007;8(5):1–17.
 223. Panis C, Pizzatti L, Herrera AC et al. Label-free proteomic analysis of breast cancer molecular subtypes. *J Proteome Res*. 2014;13(11):4752–72.
 224. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. “New” molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(12):777–85.
 225. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: Are we ready? *Diagnostic Mol Pathol*. 2009;18(3):125–32.
 226. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157–67.
 227. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367–74.
 228. Bhargava R, Beriwal S, McManus K, Dabbs DJ. CK5 is more sensitive than CK5/6 in identifying the “basal-like” phenotype of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):724–30.
 229. Reis-filho JS, Ph D. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–48.
 230. Milioli HH, Tishchenko I, Riveros C, et al. Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes. *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):1–17.
 231. Prat A, Pineda E, Adamo B et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24:S26–35.
 232. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: Clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer [Internet]*. 2009;45(SUPPL. 1):27–40.
 233. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–7.
 234. Bilgen IG. Görüntüleme Rehberliğinde Yapılan Meme Biyopsilerinde Radyoloji-

- Patoloji Sonuçlarının Korelasyonu. Türkiye Klin J Med Pathol. 2016;1(3):1–4.
235. Fatunla HM at all. Laterality of breast cancer at Dr George Mukhari Academic Hospital. S Afr J Surg. 2019;57(3):56.
236. Kanyılmaz G, Aktan M at al. Meme Kanserinde 5 Yıllık Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörler : Tek Merkez Deneyimi. Selçuk tıp Derg. 2017;33(1):5–9.
237. Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: A population-based study. Eur J Cancer. 2005;41(5):779–85.
238. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A population-based study using the SEER 18 database. PLoS One. 2016;11(10):1–11.
239. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Breast Cancer Res Treat. 2002;76(1):27–36.
240. Baş Zeynel A, Demirci E, Şıpal S, Yılmaz S. Overview from eastern anatolia region to histomorphological characteristics and prognostic factors of breast carcinomas. J Curr Pathol. 2018;2(2):64.
241. Devrim T, Aydemir Akkaya M, Atasoy P et al. Retrospective Evaluation of the Breast Cancer Cases. Kafkas J Med Sci. 2020;10(1):51–5.
242. Koseoglu RD, Markoç F, Müslehiddinoğlu A et al. HER-2/Neu and Hormone Receptor Analysis in Breast Carcinomas and Their Association with Clinicopathologic Parameters. Eur J Breast Heal. 2019;15(1):43–50.
243. Volpi A, Bacci F, Paradiso A, et al. Prognostic relevance of histological grade and its components node-negative breast cancer patients. Mod Pathol. 2004;17(9):1038–44.
244. Duraker N, Çaynak ZC, Türköz K. Perineural invasion has no prognostic value in patients with invasive breast carcinoma. The Breast. 2006;15(5):629–34.
245. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181–7.
246. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. Curr Oncol. 2012;19(5):249–53.
247. Faheem M, Mahmood H, Khurram M et al. Estrogen receptor, progesterone

- receptor, and Her 2 Neu positivity and its association with tumour characteristics and menopausal status in a breast cancer cohort from northern Pakistan. *Ecanermedicalscience*. 2012;6(1):1–9.
248. Kilitci A et al. Molecular Subtyping in Case Diagnosed as Invasive Breast Carcinoma by Immunohistochemical Method and the Relationship Between Subtypes And Prognostic Factors. *Med Sci*. 2019;14(1):1–10.
 249. Turan G. Kocaeli'nde son yedi yılda saptanan 250 meme karsinomunun histopatolojik özellikleri (1998 – 2004). 2005;11(2):59–64.
 250. Kwast ABG, Voogd AC, Menke-Pluijmers MBE, Linn SC, Sonke GS, Kiemeny LA, et al. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer by hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):503–11.
 251. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Hormone receptors as prognostic factors in female: Breast cancer. *Ann Med*. 1991;23(6):643–8.
 252. Dağlar G, Yüksek YN, Gözalan AU et al. The prognostic value of histological grade in the outcome of patients with invasive breast cancer. *Turkish J Med Sci*. 2010;40(1):7–15.
 253. McCready DR, Chapman JAW, Hanna WM et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: Postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(8):562–7.
 254. Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *Diagn Pathol*. 2011;6(1):1–9.
 255. Sahoo PK, Jana D, Mandal PK, Basak S. Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(15):6287–93.
 256. McCready DR, Chapman JAW, Hanna WM et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: Use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):416–26.
 257. Sanati S. Morphologic and Molecular Features of Breast Ductal Carcinoma in Situ. *Am J Pathol [Internet]*. 2019;189(5):946–55.
 258. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, He ZY. Prognostic value of ductal carcinoma in situ component in invasive ductal carcinoma of the breast: A surveillance,

- epidemiology, and end results database analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:527–34.
259. Goh CW, Wu J, Ding S, Lin C, Chen X, Huang O, et al. Invasive ductal carcinoma with coexisting ductal carcinoma in situ (IDC/DCIS) versus pure invasive ductal carcinoma (IDC): a comparison of clinicopathological characteristics, molecular subtypes, and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019;145(7):1877–86.
 260. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: Correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006;106(4):743–50.
 261. Park HS, Chae BJ, Song BJ, et al. Effect of axillary lymph node dissection after sentinel lymph node biopsy on overall survival in patients with T1 or T2 node-positive breast cancer: Report from the Korean Breast Cancer Society. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1231–6.
 262. Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2012;256(6):920–4.
 263. Clark GM, McGuire WL. Progesterone receptors and human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1983;3(2):157–63.
 264. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2705–10.
 265. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *J Am Med Assoc*. 2006;295(21):2492–502.
 266. Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T et al.. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: Series of 2260 cases. *BMC Womens Health* [Internet]. 2017;17(1):1–11.
 267. Ihemelandu CU, Leffall LSD, Dewitty RL et al. Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: Age-Specific Prevalence and Survival. *J Surg Res*. 2007;143(1):109–18.

268. Wang GS, Zhu H, Bi SJ. Pathological features and prognosis of different molecular subtypes of breast cancer. *Mol Med Rep.* 2012;6(4):779–82.
269. Elkablawy MA, Albasri AM, Hussainy AS et al. Molecular profiling of breast carcinoma in Almadinah, KSA: Immunophenotyping and clinicopathological correlation. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(17):7819–24.
270. Abubakar M, Sung H, Bcr D et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: Analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):1–14.
271. Bozkurt KK, Durak Ö, Çiriş İM et al. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2021;27(2):160–5.
272. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):439–43.
273. Sengal AT, Haj-Mukhtar NS, Elhaj AM et al. Immunohistochemistry defined subtypes of breast cancer in 678 Sudanese and Eritrean women; hospitals based case series. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1–9.
274. Lesurf R, Aure MR, Mørk HH et al. Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell Rep.* 2016;16(4):1166–79.
275. Freedman GM, Fowble BL, Li T, et al. Risk of positive nonsentinel nodes in women with 1-2 positive sentinel nodes related to age and molecular subtype approximated by receptor status. *Breast J.* 2014;20(4):358–63.
276. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27–35.
277. Tubtimhin S, Promthet S, Suwanrungruang K, Supaattagorn P. Molecular subtypes and prognostic factors among premenopausal and postmenopausal Thai women with invasive breast cancer: 15 years follow-up data. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(11):3167–74.