

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER SUBTİPLERİNDE TÜMÖR İNFİLTRE
EDEN LENFOSİT VE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yücel KARADERE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK

ZONGULDAK

2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER SUBTİPLERİNDE TÜMÖR İNFİLTRE
EDEN LENFOSİT VE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yücel KARADERE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK

ZONGULDAK

2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, vizyonu, görev bilinci ve disiplini ile bizlere yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK'a,

Eğitimimde görev alan saygıdeğer hocalarım sayın Prof. Dr. Mustafa CÖMERT, Prof. Dr. Kemal KARAKAYA, Prof. Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN, Dr. Öğretim Üyesi İlhan TAŞDÖVEN ve Dr. Öğretim Üyesi Hakan BALBALOĞLU'na,

Asistanlık hayatımın başında beraber çalışma fırsatı bulduğum ve minnet duygularımın sonsuz olduğu sayın Prof. Dr. Ali Uğur EMRE ve Doç. Dr. Hamdi Bülent UÇAN'a,

Yoğun temposuna rağmen desteğini esirgemeyen ve tez dolayısı ile beraber çalışma şerefine eriştiğim sayın Prof. Dr. Burak BAHADIR hocam ve Dr. Barkın MALKOÇ'a,

Sadece cerrahi bilgi ve yetenek konusunda değil, aynı zamanda hayat görüşü ile bana önder olan sayın abilerim Op. Dr. Selçuk ÖZKAN, Op. Dr. Sezgin MUTLU, Op. Dr. Ali Gençoğlu, Op. Dr. Turan Eray SEVEN'e,

Zorlu günlerde beraber sabahladığım ve ailemden bir paça olan sevgili asistan arkadaşlarım Dr. İ. Aktuğ BUZKAN, Dr. Emre KARADENİZ, Dr. Aytan İSMAYILZADA, Dr. Hatice TEKİN, Dr. Oğuzhan DENİZ, Dr. Elman HUSEYNOV'a,

Varlığı bile mutluluk sebebim olan, iyi günde ve kötü günde yoldaşım, rol modelim, evim, limanım, kader ortağım, sevgili eşim Op. Dr. Merve TORUN KARADERE'ye,

Beni bugünlere getiren, emeğini, hakkını ödeyemeyeceğim saygıdeğer anneme ve babama, desteklerini hep hissettiğim kayınvalidem ve kayınpederime,

Bugüne kadar eğitimimde en ufak bile olsa emeği geçen tüm öğretmenlerime teşekkürlerimi ve minnet duygularımı sunarım.

Kasım/2021

Dr. Yücel KARADERE

ÖZET

Yücel KARADERE, Meme Kanseri Moleküler Subtiplerinde Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Değerlerinin Karşılaştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2021

Amaç: Meme kanseri günümüzde giderek artan oranlarda tanı almaktadır. Tümör infiltrate eden lenfositlerin önemi son zamanlarda daha fazla anlaşılmış olup bu çalışmada önemli bir metastaz tarama tekniği olan ^{18}F -FDG PET/BT değerleri ile karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2011 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri nedeniyle opere edilen hastalardan çalışma kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Uluslararası TIL Çalışma Grubu kriterlerine göre gruplanan lenfositler ile ^{18}F -FDG PET/BT SUV_{max} değerleri analiz edilmiştir.

Bulgular: 3551 hasta incelenmiş ve çalışma kriterlerini sağlayan 80 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan HER2 pozitif olanların sayısı 37 (%46.25) triple negatif olanların sayısı 43 (%53.75) idi. TILS seviyeleri 55 kişide (%68.75) düşük, 16 kişide (%20'sinde) orta ve 9'unda (%11.25'inde) yüksek seviyede bulundu. Tümör boyut medyanı 2.5 (1.7-3.5) bulundu. Boyut ile kitle SUV_{max} değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($\rho = 0.018 < 0.05$). Tümör boyutundaki 1 birimlik artış kitle SUV_{max} değerinde 0.263 birimlik artış meydana getirir. TILS değerleri ile boyut, kitle SUV_{max} değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuçlar: Özellikle HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde, TIL oranları ve SUV_{max} değerlerinin korelasyonunda gelecek çalışmalarda daha kapsamlı sonuçlar elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: *meme kanseri, tümör infiltrate eden lenfosit, PET/BT*

ABSTRACT

Yücel KARADERE, Comparison of Tumor-Infiltrating Lymphocyte and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Values in Molecular Subtypes of Breast Cancer, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Thesis for Medical Speciality, Zonguldak, 2021

Objective: Breast cancer is being diagnosed at an increasing rate nowadays. The importance of tumor infiltrating lymphostasis has been understood more recently, and in this study, it is aimed to compare ^{18}F -FDG PET/CT values, which is an important metastasis screening technique.

Materials and Methods: Patients who were operated for breast cancer in Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine General Surgery Clinic between January 2011 and January 2021 were included in our study who met the study criteria. Lymphocytes grouped according to the criteria of the International TIL Study Group and ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax values were analyzed.

Results: 3551 patients were examined and 80 patients who met the study criteria were evaluated. The number of HER2 positive patients was 37 (46.25%) and the number of triple negative patients was 43 (53.75%). TILS levels were low in 55 people (68.75%), moderate in 16 (20%) and high in 9 (11.25%). The median tumor size was 2.5 (1.7-3.5). There is a statistically significant positive correlation between size and mass SUVmax values ($p=0.018<0.05$). A 1-unit increase in tumor size produces a 0.263-unit increase in mass SUVmax. No significant correlation was found between TILS values and size, mass SUVmax values.

Conclusions: More comprehensive results will be obtained in future studies in the correlation of TIL ratios and SUVmax values, especially in HER2 positive and triple negative breast cancers.

Keywords: *breast cancer, tumor infiltrating lymphocyte, PET/CT*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji, Fizyoloji ve Anatomi	3
2.1.1. Embriyoloji ve Fizyoloji	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.2.1. Mikroskopik Anatomi	4
2.1.2.2. Makroskopik Anatomi	5
2.2. Meme Kanseri	11
2.2.1. Klinik Özellikler, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	11
2.2.2. Tanı	14
2.2.3. Histopatolojik Sınıflama	16
2.2.4. Moleküler Sınıflama	21
2.2.4.1. Luminal A	22
2.2.4.2. Luminal B	23
2.2.4.3. Her2 Pozitif	23
2.2.4.4. Triple Negatif	25
2.2.5. Evreleme	26
2.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler	31
2.3.1. Rutin Klinik Kullanımda Prognostik Faktörler	31
2.3.1.1. Patolojik Faktörler	31
2.3.1.2. Hasta Özellikleri ile İlgili Faktörler	34
2.3.1.3. Görüntüleme Yöntemleri	34
2.3.1.4. Reseptörler	34
2.3.1.5. İmmünohistokimyasal Sınıflama	35
2.3.2. Prediktif Faktörler	35
2.4. Kanser İmmünolojisi	36
2.4.1. Tümör İnfiltrat Eden Lenfositler	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. İstatiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
7. REFERANSLAR	59
8. EKLER	74
Ek 1: Etik Kurul Onayı	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklaması
ACS	American Collage of Surgeons
ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
CD	Cluster of Differentiation
CK	Sitokeratin
CTL	Sitotoksik T Lenfosit
DCIS	Duktal Karsinoma In Situ
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Östrojen Reseptörü
ERBB2	Eritroblastik Onkogen B2
¹⁸ F-FDG PET/BT	Flor 18, Florodeoksiglukoz, Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
FOXP3	Forkhead Box P3
GLUT I-III	Glukoz Transporter I-III
GRB7	Growth Factor Receptor Bound Protein 7
HDDP	HER2 Derived Prognostic Predictor
HER-2	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
ICI	İmmun Checkpoint İnhibitör
IDK-NOS	İnvaziv Duktal Karsinom- Spesifiye Edilmemiş Tip
Ig	İmmün Globulin
İHK	İmmünohistokimya
Ki-67	Proliferasyon İndeksi
KT	Kemoterapi
LCIS	Lobüler Karsinoma In Situ
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PD1	Programmed Death 1
PDL1	Programmed Death Ligand 1
PR	Progesteron Reseptörü
SUV _{max}	Maksimum Standardize Uptake Volüm
Th	T helper lenfosit
TIL	Tümör İnfiltrat Eden Lenfosit
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TP53	Tümör Protein P53
Treg	Reglatuvar T Lenfositler
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa Numarası
1	Meme Kanseri Risk Modelleri	14
2	WHO 2019 Epitelyal Meme Tümörleri Sınıflaması	17
3	DCIS Derecelendirmesi	20
4	St. Gallen Sınıflaması	22
5	2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Klinik Anatomik Evreleme	26
6	2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Patolojik Anatomik Evreleme	28
7	2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Klinik Prognostik Evreleme	30
8	Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Grad Sistemi (Nottingham Prognostik İndeksi)	33
9	Histopatolojik Laboratuvar Bulguları	43
10	Yaş, Tümör Boyutu, SUV Değerleri Dağılımı	46
11	Hasta Özellikleri Dağılımı	46
12	Boyut, Kitle SUV, TILS Skoru Korelasyon Tablosu	47
13	Yaş, Kitle Boyutu, Grad, Menapoz ve TILS Oranları Korelasyonu	48
14	Neoadjuvan Tedavi Durumu-TILS Karşılaştırılması	48
15	Moleküler Subtip ile TILS Oranı Karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa Numarası
1	Süt Çizgileri	3
2	Meme Mikroskopik Anatomisi	4
3	Meme Makroskopik Anatomisi	5
4	Meme Arterleri	6
5	Meme Venleri	7
6	Meme Yüzeyel Lenfatikleri	8
7	Pickren Sınıflaması	9
8	Berg Sınıflaması	10
9	Memenin Duyusal İnnervasyonu	11
10	TIL Mikroskopik Görüntüleri	40
11	Hastaların Moleküler Subtip Dağılım Grafiği	42
12	Histopatolojik Laboratuvar Bulguları Dağılımı	43
13	Grade Durumları	44
14	TILS Seviyeleri Dağılımı	45
15	Menopoz Durumu Dağılımları	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı IARC'ın (International Agency on Cancer for Research) 2018 yılı araştırmalarına göre tüm dünyada yeni tanı alan meme kanserli hasta sayısı 2.000.088 olup, en sık görülen kanser olan akciğer kanseri ile arasındaki fark sadece 5.000 kadar olduğu saptanmıştır(1, 2). Son yıllarda gelişen teknoloji ile tarama yöntemleri yaygınlaşmasına bağlı erken tanı olanakları gelişmiş ve yeni gelişen kemoterapi ajanları ve protokolleri ile ölüm oranlarını azaltmada aşama kaydedilmiştir.

1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, Türkiye'de meme kanseri sıklığı 24/100.000 olarak belirlenmişken 25 yıllık süre sonrası değerlendirmede yaklaşık 2.5 kat artış görülmektedir (1-3). Bu artışın nedenleri olarak; yaşam tarzının değişmesi (obezite, sedanter yaşam, nulliparite, geç doğum (>35 yaş), kısa laktasyon süresi, erken menarş, geç menopoz, uzun süre oral kontraseptif ve hormonoterapi uygulanması vb.), nüfusun yaşlanması, farkındalığın artması, tarama programlarının gelişimi, nüfusun artması olarak sıralanabilir(4).

¹⁸F-FDG PET/BT, kanser tanısı alan hastalarda evreleme, tedavi yanıt değerlendirilme ve yeniden evreleme amacıyla klinik yaklaşımda giderek artış gösteren oranlarda kullanıma girmektedir. Tümöral lezyonun ¹⁸F-FDG tutulum yoğunluğu, prognoz açısından önemli bilgiler vermektedir. Tedavi sonrası ¹⁸F-FDG tutulum yoğunluğundaki rölatif değişimin tedavi yanıtı değerlendirilmesinde güçlü bir ölçüt olduğu gösterilmiştir(5). Tümöral hücre yüzeyindeki GLUT I-III ekspresyonu, heksokinaz aktivitesi, tümör vaskülarizasyonu, nekroz oranı, lenfosit infiltrasyonu, tümör hücre yoğunluğu ve mitotik aktivite indeksi gibi mekanizmaların ¹⁸F-FDG tutulum oranını değiştirdiği bildirilmiştir(6). Yine yapılan çalışmalarda hastalıksız sağ kalım süresi, tümörün ¹⁸F-FDG tutulum yoğunluğunu ifade eden SUV_{max} değeri ile ters orantılı olup değeri arttıkça hastalıksız sağ kalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir(7).

Meme kanseri ile yapılan çalışmaların artışı ile yaşanan gelişmelere ve erken tanı alma olanakların artmasına rağmen, meme kanseri tedavi dizaynında ve prognoz öngörüsünde bazı noktalar hala aydınlatılamamıştır. Klinik yaklaşımda giderek artan oranlarda kullanılan bir metastaz tarama ve evreleme yöntemi olan ^{18}F -FDG PET/BT ile kanser çalışmalarında önemi giderek artış gösteren, keşfinden bu yana yeni ufuklar açan tümör infiltrate eden lenfositlerin arasındaki ilişkinin, özellikle immünolojik kanser olarak tanımlanan meme kanseri triple negatif ve HER2 pozitif subtiplerinde prognostik olarak kullanılabilirliği açısından bu çalışma dizayn edilmiş ve yürütülmüştür.



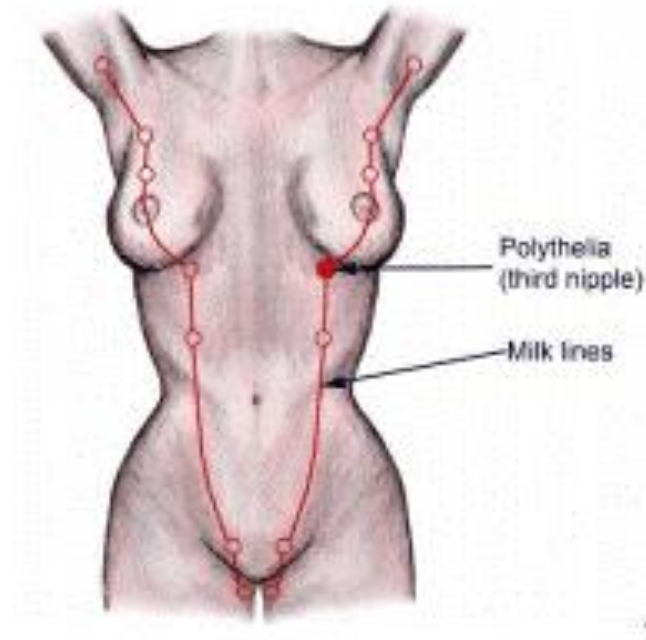
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji, Fizyoloji ve Anatomi

2.1.1 Embriyoloji ve Fizyoloji

Meme, göğüs boşluğu ön duvarında gelişmiş modifiye bir ter bezidir. Embriyonik hayatın 5-6. haftalarından başlayarak pubertede belirginleşip menopoza kadar devam eden anatomik ve fizyolojik değişimlere maruz kalan bir organdır. Puberte ile birlikte kadınlarda meme, meme başı ve areolada meme elemanları, yağ ve bağ dokusundaki artışa bağlı olarak önemli değişiklikler görülür. Menstruel siklus, gebelik ve lohusalık dönemlerinde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve growth hormonların direkt ve dolaylı etkilerine maruz kalmaktadır(8).

İnsanlarda embriyonel hayatın 5-6. haftalarında aksilladan inguinal bölgeye uzanan bir çizgi şeklinde ektodermal bir kalınlaşma görülür. Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu yapının, üst 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Alt 2/3'lük kısım ise atrofiye uğrar (Şekil 1).



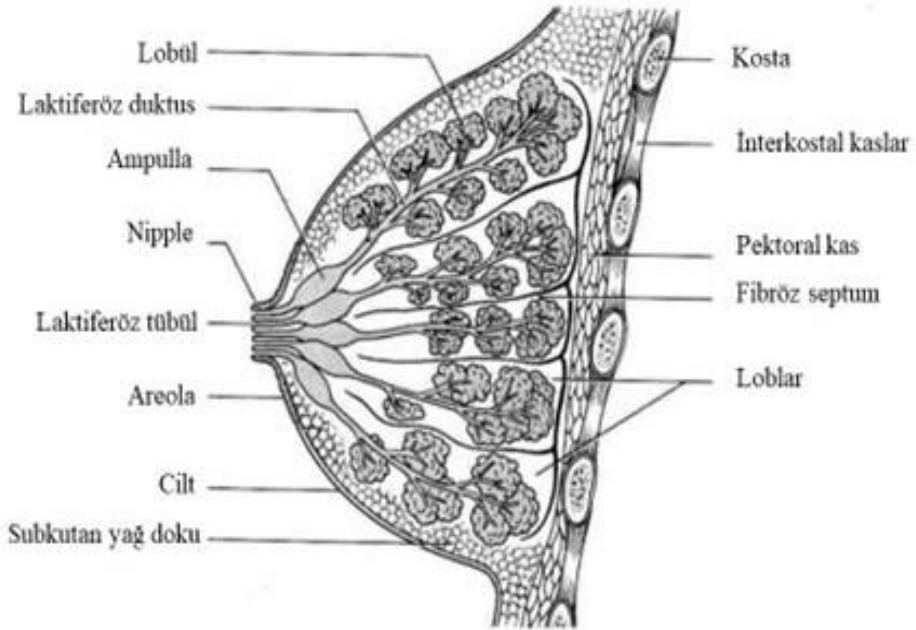
Şekil 1. Süt Çizgileri

2.1.2 Anatomi

2.1.2.1 Mikroskopik Anatomi

Meme, asinüs ve duktusları oluşturan epitelial parankim dokusunun yanında onları destekleyen kas ve elemanları, yağ dokusu, vasküler, nöral ve lenfatik yapıların birleşiminden oluşur.

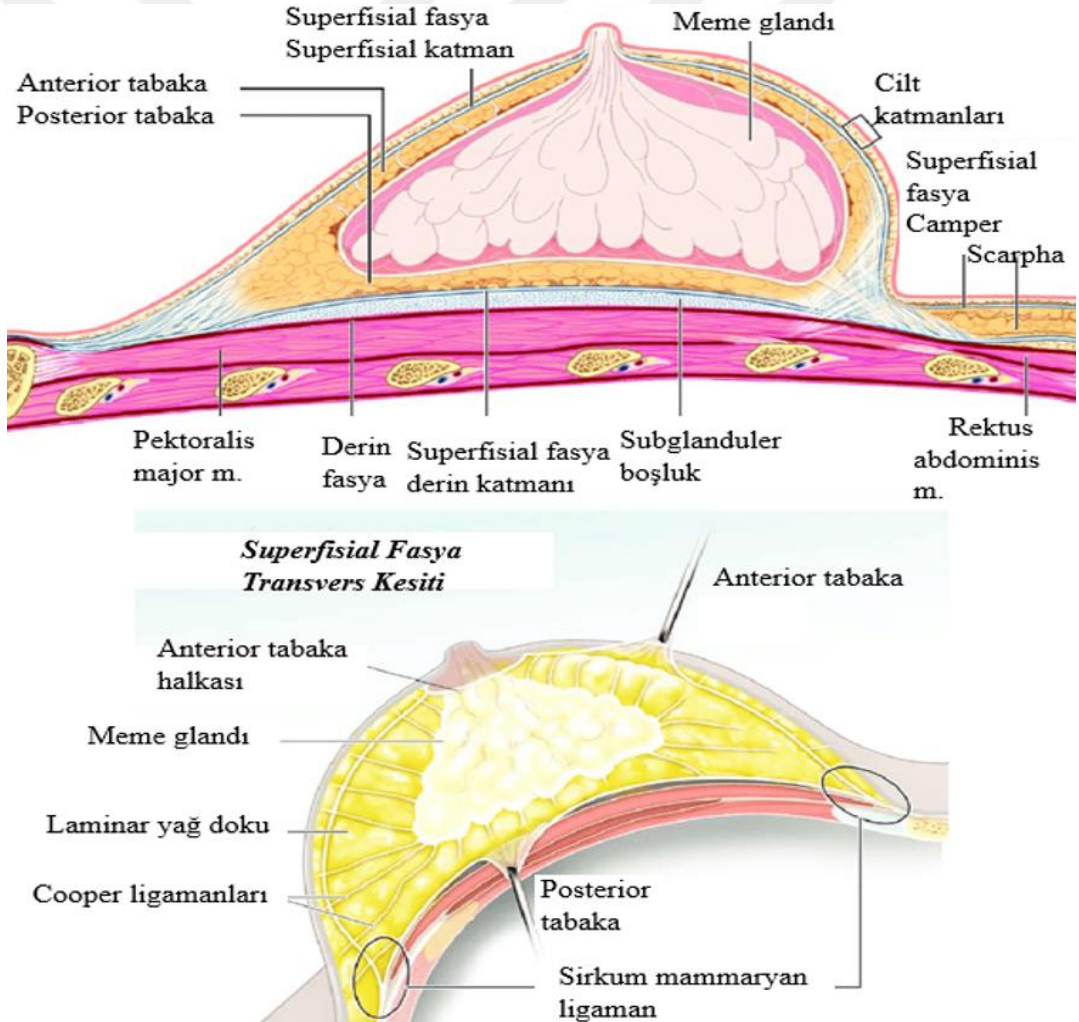
Epitelial parankimi; meme başına ayrı ayrı kanallar ile açılan 15 ile 20 arası lob oluşturur. Bu loblardan her biri 20 ile 40 arasında lobül yapıları içermektedir. Böylelikle bir duktus bir meme lobunu ve dolayısıyla da 20 ile 40 kadar lobülü drene eder. Lobülleri de 10 ile 300 arasında değişen, toplayıcı duktus çevresinde gruplaşan asinüsler oluşturur. Meme dokusunun esas yapısal birimini lobül yapıları oluşturmaktadır. Bu asinüsler bir araya gelerek terminal duktolobüler üniteyi sonrasında da birleşerek segmental duktusları oluşturur (Şekil 2). Yine bu segmental ya da diğer adıyla laktiferöz sinüsler areolada sinüzoidal bir yapı oluşturup meme başına açılır(9-11)



Şekil 2. Meme Mikroskopik Anatomisi

2.1.2.2 Makroskobik Anatomi

Kadınlarda meme dokusu, torakal yüzeyel fasyanın iki yaprağı arasında, 2 ve 6. kotlar arasında mid-aksiller hat ve parasternal hat arasında kalan bölgede yer alır. Spence'in aksiller kuyruğu olarak adlandırılan anatomik meme uzantısı miktarı kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Spence kuyruğu majör pektoral kas dış kenarı boyunca aksillaya değişik boyutlarda uzanım gösterir. Ayrıca posteriorda pektoral fasya ile arasındaki gevşek bağ dokusu da retromammarian bursa olarak adlandırılır. Meme anatomik formunun oluşmasında asııcı bağlar, diğer adı ile Cooper ligamanları rol alır. Bu bağlar meme cildi ve yüzeyel fasyanın derin tabakası arasında bağlantı oluşturur(12-14) (Şekil 3).

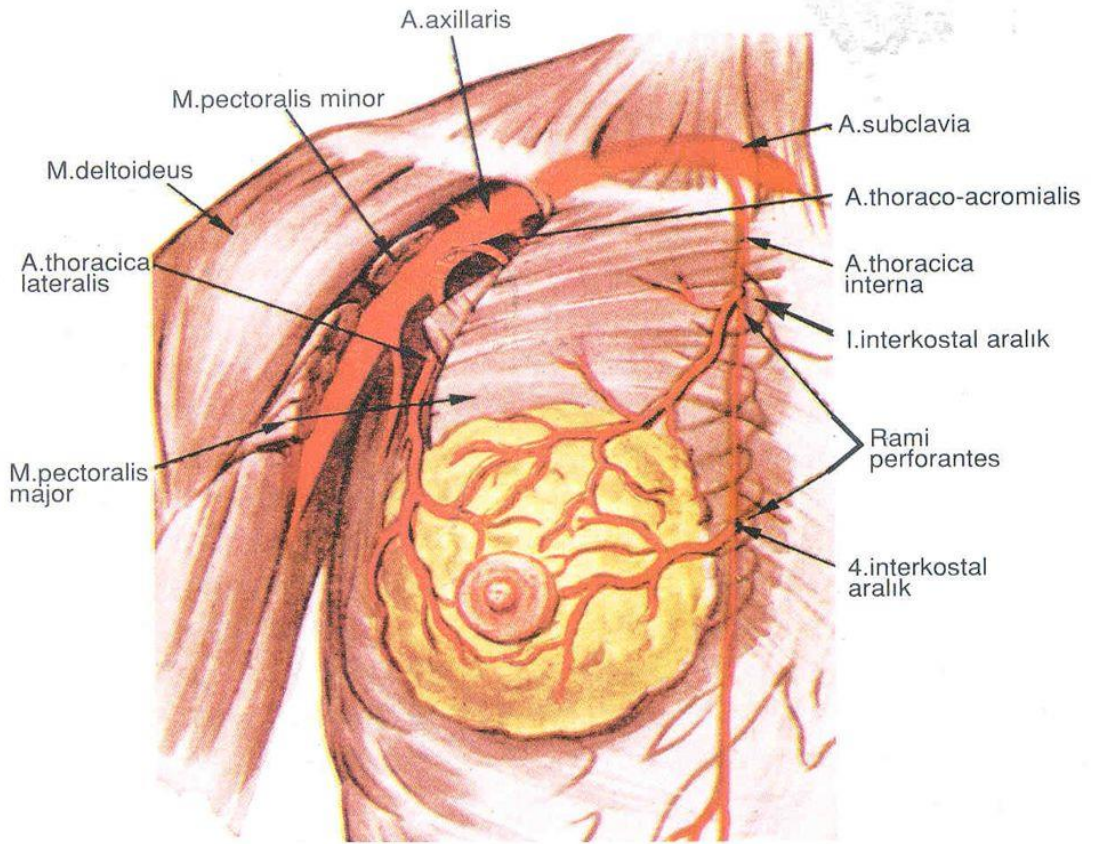


Şekil 3. Meme Makroskobik Anatomisi

Meme, ayrıca yüzeysel fasya ile ilişkili olarak, premammarian, mammarian ve postmammarian zone olmak üzere 3 zonda anatomik sınıflama yapılabilir(15).

a. Arteryel Kanlanma

Meme arteryel kanlanma esas olarak internal mammarian arter ve lateral torasik arterden sağlanmaktadır. Bunların dışında torakoakromial arter pektoral dalı, upper torasik arter, torakodorsal arter, subkapsüler arter ve posterior interkostal arterlerin lateral dalları da katkı sağlamaktadır(16) (Şekil 4).

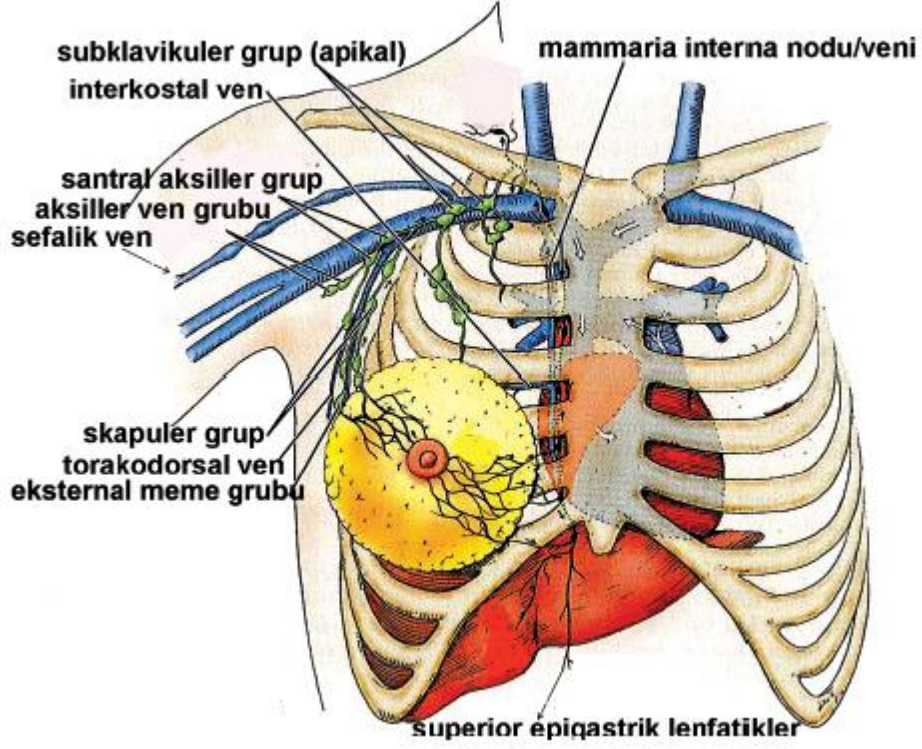


Şekil 4. Meme Arterleri

b. Venöz Kanlanma

Venöz kanlanma, arteryel damarlara paralel venlerle sağlanmaktadır. İnternal mammarian ven, aksiller ven ve interkostal venler, memenin ve toraks duvarının ana venöz drenajını oluşturan yapılardır(16). Batson teorisine göre, memeyi drene eden

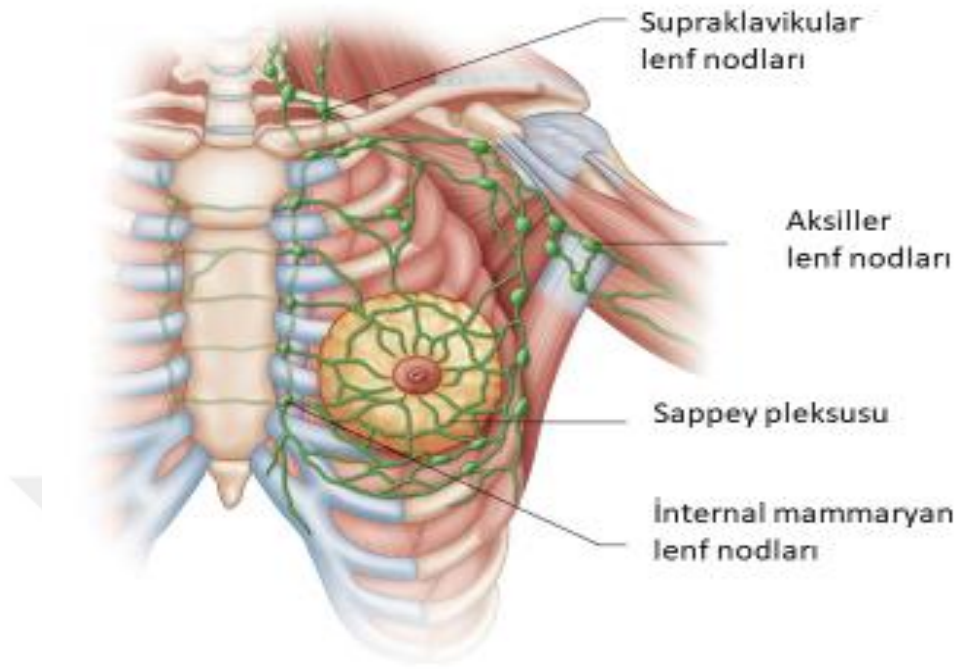
venler ve interkostal venler arasında bulunan pleksus, tümör hücrelerinin bu yolla vertebralara metastaz yapmasına neden olmaktadır(17) (Şekil 5).



Şekil 5. Meme Venleri

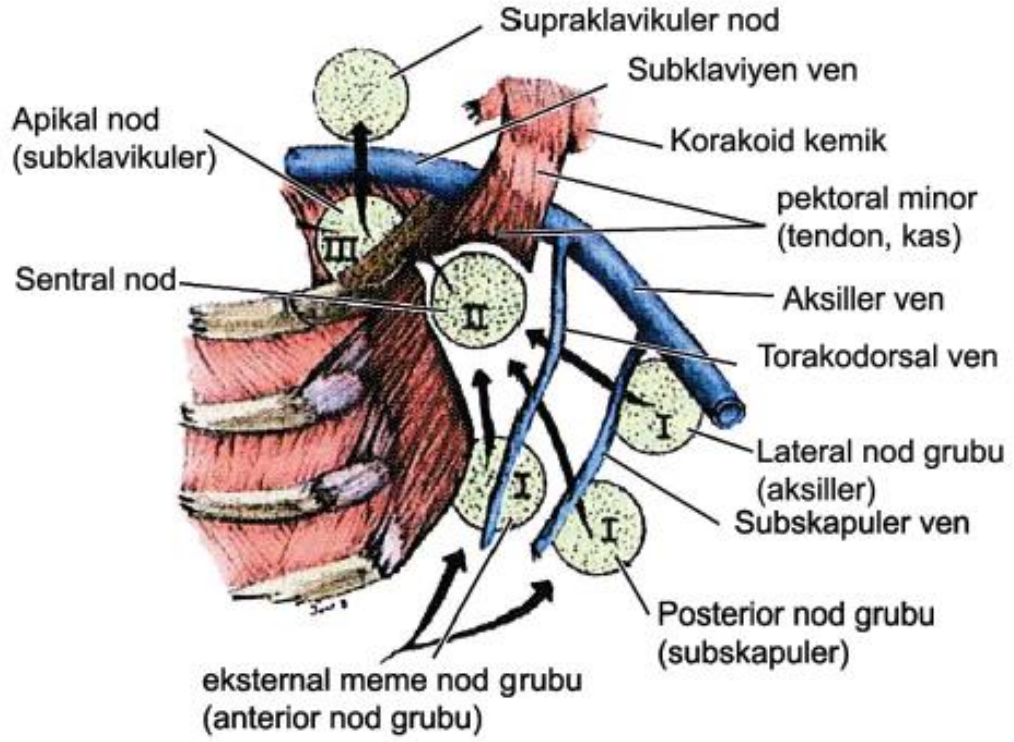
c. Lenfatik Drenaj

Lenfatik drenaj iki formda olmaktadır. Yüzeysel formda subepitelyal ve subdermal pleksus yer almaktadır. Subepitelyal pleksus subdermal pleksusa drene olmaktadır. Areola arkasında yer alan subareolar pleksus (Sappey pleksusu) ise subepitelyal ve subdermal pleksus ile vertikal projeksiyonlar ile bağlantı halindedir(18, 19). Sentinel lenf nodu belirlenirken kullanılan boyalar bu pleksus aracılığı ile aksillaya ulaşmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Meme Yüzeyel Lenfatikleri

Derin formda ise 3 temel yolla drenaj sağlanır. 2-3. interkostal aralıkta yerleşmiş ana lenfatik istasyon olan aksiller yol, parasternal yerleşimli mamma interna yolu ve pektoral kası perfore ederek subklavikular lenf nodlarına giden transpektoral yol. Meme lenfatik drenajı ana olarak aksilladan geçer. Aksiller lenf nodu toplam sayısı genellikle 20-40 arasındadır(20). Bu alanı sınıflandıran en detaylı yaklaşımlardan biri de Pickren sınıflandırması olup aksillayı 6 grupta incelemektedir(21) (Şekil 7).



Şekil 7. Pickren Sınıflaması

Vena aksillaris grubu: Aksiller ven posteromedialindeki 5-6 adet lenf nodu grubudur, üst ekstremiteden gelen lenfatikleri toplar.

Mammaria eksterna grubu: Minör pektoral kas lateral sınırı boyunca seyreden lenfatikleri toplar. 4-5 adet noddan oluşur.

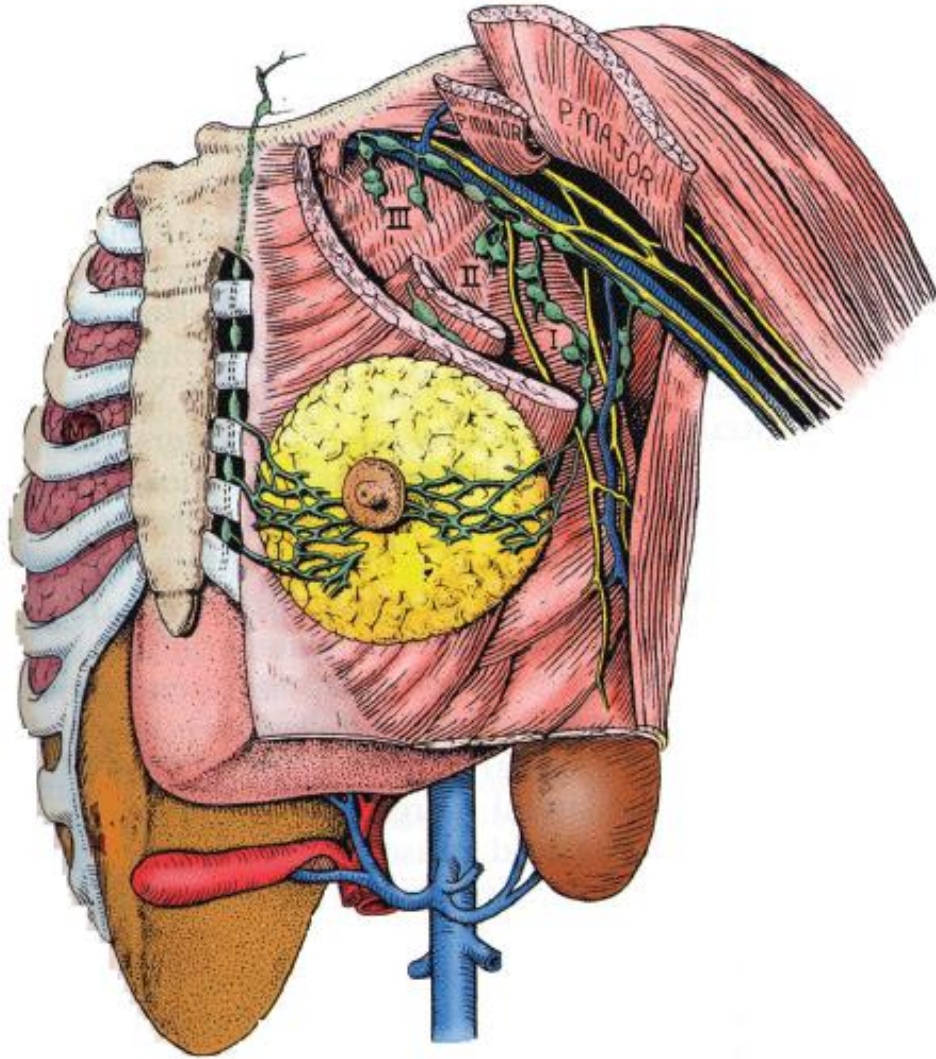
Subskapular grup: Aksilla posteriorundaki 6-7 adet lenf nodu grubudur. Boyun omuz ve posterior gövde drenajını sağlar.

Santral grup: Aksilla merkezindeki ve pektoralis minör posteriorunda yer alan 4-5 adet lenf nodu, meme lenfatik metastazı en sık bu gruba olur.

Apikal grup: Pektoralis minör başı posteriorunda yer alan ve aksiller venin toraksa girdiği noktaya kadar ilerleyen 6-12 adet lenf nodu grubu

Rotter gangliyonları: İnterpektoral mesafede yer alır. 2-4 adet lenf nodu görülür.

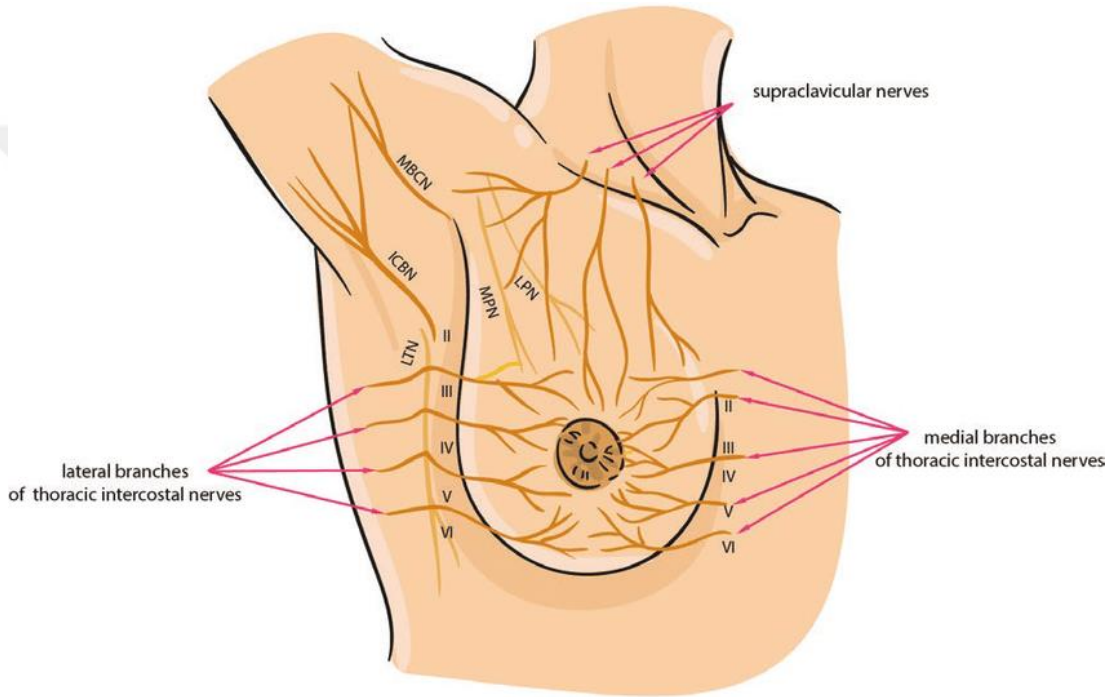
Bu sınıflama dışında cerrahide özellikle yaygın kullanılan bir çalışma daha mevcuttur. Berg sınıflaması da minör pektoral kas ilişkisine göre aksillayı 3 seviyeye ayırmaktadır. Level I; minör pektoral kas lateralinde kalan kısım, level II posterioru ve level III mediali olarak sınıflanmıştır(22) (Şekil 8).



Şekil 8. Berg Sınıflaması

d. Duyusal İnnervasyon

Memenin duyusal innervasyonu ise 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirler aracılığı ile gerçekleşir. Bu sinirlerin anterior kutanöz dalları duyusal innervasyonu sağlar. Ayrıca üst kesimlerinde sınırlı bir alanın duyusal innervasyonu supraklavikular sinirin anteromedial dalından sağlanır. Bu projeksiyonlar aynı zamanda memenin sempatik innervasyonunu da gerçekleştirir(16) (Şekil 9).



Şekil 9. Memenin Duyusal İnnervasyonu

2.2 Meme Kanseri

2.2.1 Klinik Özellikler, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü olmakla birlikte yaşam boyu her 8 kadından birinde görülmektedir(23). Son dekatta artan tarama testleri ile gelişen adjuvan ve neoadjuvan tedavi seçenekleri sayesinde mortalite büyük oranda azalma gözlenmiştir(24).

Ülkemizde ise meme kanseri tüm yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen malignite olup görülme riski tüm yaşam boyunca % 7 ve 10 arasında saptanmıştır(25).

Erkeklerde meme kanseri görülme ihtimali düşük de olsa mevcut olup bu oranlar tüm meme kanserlerinin % 0.6'sını, erkeklerde saptanan tüm malignitelerin ise %1'lik kısmını oluşturmaktadır(26).

Meme kanserlerinde, kanserin yerleşim yeri lenf nodu metastazlarının meydana gelme paternini etkileyen en önemli faktördür. Tüm olguların yaklaşık %50'sinde tümör üst dış kadranda yerleşmekte, diğer kadrarlarda her kadrana için %10 ihtimalle görülmekte ve kalan %20'lik kısmı ise santral veya subareolar yerleşim göstermektedir(10).

Meme kanseri tarama programları sayesinde ülkemizde mamografi ile saptanabilmektedir. Memede gelişen bir malignitenin mamografide saptanır hale gelmesi için yaklaşık 3-5 mm boyuta ulaşması gerekmektedir. Bu durumda meme kanserinin yaklaşık 28-29 ekspansiyonel bölünmesi gereklidir. Ayrıca 1 mm³ hacme ulaşan meme tümörünün hematogen metastaz yapabileceği bilinmektedir(27).

Meme kanseri en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapmaktadır(28).

Memeye metastaz yapan diğer tümörler ise; malign melanom, lenfoma, akciğer maligniteleri, yumuşak doku sarkomları, renal kaynaklı tümörler, over kaynaklı tümörler ve de gastrointestinal kaynaklı tümörlerdir(29, 30).

Yeni tanı meme kanserlerinin sadece %50'lik kısmında menarş, menopoz ve gebelik gibi konvansiyonel sorgulanan risk faktörleri mevcut olmakla birlikte aile öyküsü mevcutsa ek olarak %10 risk artışına yol açmaktadır. Ek olarak demografik özellikler, yaşam ve özellikle beslenme şekli ve diğer çevresel faktörler de riski belirlemektedir. Genel risk faktörlerini; 50 yaş üzeri olmak, kadın cinsiyet, beyaz ırk, yüksek vücut-kitle indeksi, uzun boylu olmak, yoğun meme dokusu varlığı ve primerinde memede proliferatif lezyon varlığı oluşturmaktadır. Bunların yanında hormon replasman tedavi maruziyeti, yüksek serum östrojen düzeyi, nulliparite, erken menarş-geç menopoz gibi mekanizmalarla gerçekleşen östrojen maruziyeti de meme kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır. Kalıtsal genetik mutasyonlar, özellikle BRCA 1 ve 2 mutasyonları, meme kanseri rölatif riskini 3 ile 7 kat arasında artırmaktadır. Meme kanseri öyküsünün yanında ailede meme kanseri varlığı da risk

faktörü oluşturmakla birlikte, etkilenmiş birinci derece akrabalarından 1 kişi olması 2 kat, 2 kişi olması da 3 kat risk artışına neden olmaktadır(31).

Alkol, sigara gibi alışkanlıklar da risk faktörleri arasında bildirilmiştir. Ayrıca herhangi bir yolla iyonize radyasyona maruz kalma da meme kanseri riskini artırmaktadır. 10-14 yaş arası en riskli olmakla birlikte 45 yaşına kadar iyonize radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Gece vardiyasında çalışıyor olmak da meme kanseri rölatif riskini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir(31).

Non-herediter meme kanserlerinde risk öngörme açısından en tanınmış olan Gail ve Claus modellerinden söz edilebilir. Hangi modelin kullanılacağına klinik yaklaşım ile karar verilir.

Gail modeli: 35 yaş üstü kadınlarda, kuvvetli aile öyküsü varsa kullanılır. Daha önceden alınmış meme kanseri tanısı varsa kullanılmaz. Irk, birinci derece akrabalarından meme kanseri öyküsü olanların sayısı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, daha önceden yapılmış meme biyopsi sayısı ve patolojide atipik hiperplazi varlığı parametrelerini değerlendirir(32).

Claus modeli: Yüksek geçişli genlerin prevelansı temelinde meme kanserine genetik yatkınlığı değerlendirir. Kuvvetli aile öyküsü olan fakat mutasyon saptanmamış kişilerde kullanılmaktadır. Yaş, birinci ve ikinci derece akrabalarındaki meme kanseri öyküsü olan kadınların sayısı ve tanı alma yaşları parametrelerini değerlendirir(33).

Bu iki model dışında, kalıtsal meme kanseri şüphesi oluşturan kadınlarda BRCA1 ve 2 gen mutasyonu ihtimalini değerlendirirken, Tyrer-Cuzick modelinde BRCA1 ve 2 dışında kalan risk faktörleri incelenmektedir(34) (Tablo 1).

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Modelleri

	Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer-Cuzick
Kişisel Bilgiler				
Yaş	+	+	+	+
VKİ	—	—	—	+
Hormonal Faktörler				
Menarş yaşı	+	—	—	+
İlk canlı doğum yaşı	+	—	—	+
Menopoz yaşı	—	—	—	+
HRT	—	—	—	+
Kişisel Hikâye				
Meme Biyopsisi	+	—	—	+
ADH	+	—	—	+
LCİS	—	—	—	+
Aile Hikayesi				
Etkilenen 1. derece akrabalar	+	+	+	+
Etkilenen 2. derece akrabalar	—	+	+	+
Bilateral Meme Kanseri	—	—	+	+
Over Kanseri	—	—	+	+
Erkek meme kanseri	—	—	+	+
İrk	+	—	+	+
Askenazi Yahudisi Olma	—	—	+	+

2.2.2 Tanı

Meme kanseri tanısında ilk aşama standart tekniklerde olduğu gibi geniş kapsamlı hikâye, özgeçmiş ve sistemik fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülen laboratuvar testlerinin yanında görüntüleme de tanısal anlamda gereklidir. Rutin işleyiş düzeninde en sık kullanılan yöntemleri mammografi ve meme ultrasonografisi oluşturmaktadır.

İleri değerlendirme gereksinimi duyulduğunda diğer yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Metastaz tarama amacı ile bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi, ¹⁸F-FDG PET/BT bu skalada yer almaktadır. Ayrıca bazı hasta gruplarında da meme MRG değerlendirme açısından önemli bilgiler yansıtmaktadır(34).

ACS, 40 yaş ve üzeri kadınlara yıllık tarama amaçlı mammogram önermektedir(35). Kırk yaşın altındaki kadınlarda ise; malignite riskinin nispeten düşük olması, meme dokusunun radyasyona duyarlı olması ve gençlerde dens meme dokusundan dolayı mamografi rutin olarak önerilmemektedir(36, 37).

Mamografide saptanan lezyonların sınıflandırılması amacıyla BI-RADS skorlama sistemi tanımlanmıştır(38). Bu skorlama sisteminde; mikro/makrokalsifikasyonlar, yapısal distorsiyonlar, duktal ektazi varlığı, intramammarian lenf nodları, fokal asimetrik dansite varlığı, cilt retraksiyonları/düzensizliği ve aksiller lenf nodları değerlendirilmektedir.

Bulgular doğrultusunda BI-RADS kriterlerine göre 0 ile 6 arasında derecelendirilme yapıp risk aralığı belirtilmektedir. BI-RADS 0-2 lezyonlar, genellikle benign lezyonları düşündürmekte olup standart periyotlar ile takip edilmelidir. BI-RADS 3 kategorisindeki lezyonlar muhtemelen benign olarak düşünülür. BI-RADS 4 veya 5 kategorideki lezyonlarda malignite ihtimali nispeten yüksek kabul edilip histopatolojik örnekleme önerilir. BI-RADS 6 lezyonlar ise tanı almış maligniteleri belirtmekte olup tedavi yanıt değerlendirmede kullanılır(39).

Meme USG, semptomatik hastaların değerlendirilmesinde ve de mamografide saptanan lezyonların ileri değerlendirilmesinde, solid/kistik ayrımında yarar sağlamaktadır(40).

Ayrıca mamografide saptanamayan ya da tanısız yeterlilik göstermeyen lezyonların değerlendirmesinin yanında palpabl lezyon boyutunu belirlemede büyük önem taşımaktadır(41).

Ayrıca aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde üstün değerlendirmeye olanak sağlamaktadır(42). Son zamanlarda meme ultrasonografisindeki yazılımsal ve donanımsal geliştirmeler sayesinde lezyonların daha ileri değerlendirilmesi ve malignite riskinin daha duyarlı şekilde öngörülmesi nedeniyle meme USG, poliklinik şartlarında standart bir ekipman haline gelmektedir.

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem ise meme MRG'dir. Meme MRG, iyonizan radyasyon maruziyetine neden olmayan non-invaziv bir yöntem olup, malignite tanısında, lokal evrelemesinde ve diğer patolojilerin tanı/takibinde diğer yöntemlere

ek olarak kullanılabilir. Tüm meme görüntüleme teknikleri arasında en yüksek duyarlılığa sahiptir(43-45).

Ayrıca; BRCA mutasyonu taşıyan ya da taranmamış fakat 1. derece akrabasında BRCA taşıyıcılığı olanlarda ve yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski %20-25 üzeri olan kadınlarda yıllık meme MRG ile tarama önerilmektedir(46).

MRG tanısallık anlamda, multisentrisite/multifokalite, pektoral fasya ve kas ilişkisi, kontralateral memede ek lezyon varlığı, lezyonun areola ve nipple ilişkisini saptamada değerli bilgiler vermektedir(47).

Her ne kadar görüntüleme ve fizik muayene ile meme kanseri öngörülse de kesin tanı için mutlaka doku örnekleme gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne (kor) biyopsi, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi ile alınan örneklerin patolojik incelenmesi sonrasında tanı kesinleştirilir.

2.2.3 Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserlerinin yaklaşık %95'inden fazlasını meme kanseri oluşturmaktadır. Malignite; geliştiği terminal duktal lobüler ünitenin aynı segmentinden büyüme gösterir. Duktustan köken alan maligniteler duktal, lobül köken alanlar ise lobüler karsinom olarak bilinir. Fakat tümörün büyüme varyasyonları, hücre orijini ya da bölgeden değil, tümör biyolojisindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır(48).

Histopatolojik sınıflama WHO epitelyal meme tümörleri klasifikasyonu 5. Edisyon (2019) doğrultusunda yapılmış ve bazı subtipler değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. WHO 2019 Epitelyal Meme Tümörleri Sınıflaması

Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Öncü Lezyonlar
▪ Olağan duktal hiperplazi ▪ Kolumnar hücre lezyonları, flat epitelyal atipi dahil ▪ Atipik duktal hiperplazi
Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar
▪ Sklerozan adenozis ▪ Apokrin adenoma ▪ Mikroglandüler adenozis ▪ Radial skar/kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar
▪ Tubuler adenom NOS Apokrin adenoma ▪ Laktasyon adenomu ▪ Duktal adenom NOS
Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler
▪ Pleomorfik adenom ▪ Adenomyoepitelyoma NOS ▪ Karsinom içeren adenomyoepitelyoma ▪ Epitelyal-Miyoepitelyal karsinom
Papiller Neoplaziler
▪ İntraduktal papillom ▪ Duktal Karsinoma İn Situ, papiller ▪ Enkapsüle papiller karsinom ▪ İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom ▪ Solid papiller karsinoma in situ ▪ İnvazyon gösteren solid papiller karsinoma ▪ İnvazyon gösteren intraduktal papiller adenokarsinom
Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi
▪ Atipik lobüler hiperplazi ▪ Lobüler karsinoma in situ • Klasik lobüler karsinoma in situ • Florid lobüler karsinoma in situ • Pleomorfik lobüler karsinoma in situ

Duktal Karsinoma In Situ (DKIS)
▪ İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom NOS • DKİS, düşük nükleer dereceli • DKİS, orta nükleer dereceli • DKİS, yüksek nükleer dereceli
İnvaziv Meme Karsinomları
▪ İnfiltratif duktal karsinom NOS ▪ Onkositik karsinom ▪ Lipidden zengin karsinom ▪ Glikojenden zengin karsinom ▪ Sebase karsinom ▪ Lobüler karsinom NOS ▪ Tubuler karsinom ▪ Kribriform karsinom NOS ▪ Müsinöz adenokarsinom ▪ Müsinöz kistadenokarsinom NOS ▪ Memenin invaziv mikropapiller karsinomu ▪ Apokrin adenokarsinom ▪ Metaplastik karsinom NOS
Nadir ve Tükrük Bezi Tipinde Tümörler
▪ Asiner hücreli karsinom ▪ Adenoid kistik karsinom • Klasik adenoid kistik karsinom • Solid-bazaloid adenoid kistik karsinom • Yüksek dereceli transformasyon içeren adenoid kistik karsinom ▪ Sekretuar karsinom ▪ Mukoepidermoid karsinom ▪ Polimorfik adenokarsinom ▪ Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Nöroendokrin Neoplaziler
▪ Nöroendokrin tümör NOS ▪ Nöroendokrin tümör, derece 1 ▪ Nöroendokrin tümör, derece 2 ▪ Nöroendokrin karsinom NOS ▪ Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli ▪ Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

Lobüler karsinoma in situ (LCIS): Klinik karakteristik bulgu göstermemekle birlikte memedeki şüpheli lezyonlara yapılan biyopsiler sırasında tanı almaktadır. İnsidansı %0,8 ile %6 arasında bildirilmiştir. Multisentrik veya bilateral görülebilirler. İnvaziv forma dönme olasılığı normal popülasyona göre yaklaşık 9 kat daha fazladır(49).

LCIS olan hastalarda, duktal kanser çoğunlukta olmak üzere, %25 ile %35 oranında, bilateral invaziv kanser saptanma ihtimali vardır. Bu nedenle invaziv kanser için prekürsör değil risk faktörü olarak kabul edilir(50).

Pleomorfik LCIS, yüksek gradlı ve komedo nekroz alanları içerebilen, daha agresif bir varyant olup cerrahi eksizyon önerilir(51).

Duktal karsinoma in situ (DCIS): Duktus orijinli olup trase boyunca yayılım gösteren bir preinvaziv tümördür(52). Duktustan lobüle yayılımı ise lobüler kanserizasyon olarak adlandırılır(48). Mamografilerde en sık görülen bulgu mikrokalsifikasyon paternidir. Tümör nekrozuna bağlı çizgisel ve dallanan mikrokalsifikasyonlar izlenir(53, 54). İnvaziv forma geçme ihtimali %30-50 arasında bildirilmiştir(55).

Komodo, solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Bu tiplerin çoğu östrojen reseptör (ER) pozitifliği göstermekte olup düşük gradlı olanlarında daha yaygındır(56).

Lokal nüks açısından en önemli prognostik faktörler; tümör çapı, grad, cerrahi sınır pozitifliği, komedonekroz durumu, yaş ve histolojik alt tip olarak belirlenmiştir(57-59).

3 farklı skor ile derecelendirilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. DCIS Derecelendirmesi

Özellikler	Derece 1: (Düşük)	Derece 2: (Orta)	Derece 3: (Yüksek)
Pleomorfizm	Monoton, monomorfik	Orta Düzey	Belirgin
Boyut	Eritrosit ya da normal duktal epitelin 1.5-2 katı	Orta Düzey	Eritrosit ya da normal duktal epitelin > 2.5 katı
Kromatin	Genellikle diffuz ince dağılmış kromatin	Orta Düzey	Genellikle veziküler irregüler kromatin
Nukleol Belirginliği	Ara sıra	Orta Düzey	Belirgin, sıklıkla birden fazla
Mitoz	Ara sıra	Orta Düzey	Sık görülebilir
Oryantasyon	Luminal boşluğa doğru polarize	Orta Düzey	Genellikle luminal boşluğa doğru polarize değildir

İnvaziv meme karsinom - spesifiye edilmemiş tip (IDK-NOS): Spesifiye edilmemiş invaziv duktal karsinom, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %65-80'ini oluşturmakla birlikte terminal duktal lobüler üniteden köken alan bir epitelyal tümördür. Mamografide, irregüler veya spiküle konturlu lezyon olarak gözlenir. Düzgün kenarlı bir lezyon olarak da karşımıza çıkabilir. USG'de ise genellikle posteriorunda akustik gölgelenme alanı içeren düzensiz konturlu, distorsiyone heterojen hipoekoik yapıda kitle olarak görüntü verir(60-62).

IDK-NOS patolojik özelliklerine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflanır. İyi diferansiye tipte mitotik aktivite nadirken belirgin tübül oluşumları, küçük yuvarlak nukleuslu tümöral hücreler görülmektedir. Orta derece diferansiye olanlarda ise tübül oluşumu ve solid küme ya da tek tek infiltratif tümör hücreleri de bulunur. Bu tipte nükleer pleomorfizm derecesi ve mitoz diğerlerine oranla daha fazladır. Az diferansiye tipte ise nekroz alanları ve bir kısmı atipili olan mitozlar bulunur. Düzensiz solid kümeler oluşturan, belirgin pleomorfik nükleuslu hücrelerden oluşurlar. Primer tümörle birlikte orta/yüksek dereceli DKİS alanları izlenir. Çoğunlukla ER pozitifliği izlenir, %15-30'luk bir kısmında ise HER2 pozitifliği görülebilir(63).

Müsinöz karsinom: Tüm invaziv duktal kanserlerin yaklaşık %2’lik kısmını oluşturur. Düzenli sınır yapısına sahiptir. Kapsül yapısı izlenmez. Daha çok ileri yaşlarda görülür. Boyutu 2 cm altındaysa non-spesifiye tiplere nispeten daha iyi prognozu vardır. Düzgün sınırlı olması nedeniyle benign tümörler ile karıştırılabilir. Fakat müsin içeriğinden dolayı MRG’de saptanabilir bir görüntüleri mevcuttur(64).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre pür ve mikst müsinöz karsinom olmak üzere 2 subtipi bulunur. Pür müsinöz karsinom prognozu diğerine oranla daha iyidir(65).

Medüller karsinom: Daha çok genç kadınlarda izlenir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %2-7’lik kısmını oluşturur. Histopatolojik incelemede yüksek histolojik gradeli, pleomorfizm gösteren, kötü diferansiye, glandüler ya da duktal yapılardan köken almayan, yoğun lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir tümör olarak saptanırlar. BRCA-1/ BRCA-2 mutasyonu ile ilişkili olabilirken, ER ve PR reseptör negatifliği izlenir.

Mamografide meme dokusuna göre eşit ya da daha dens iyi sınırlı yuvarlak şekilli kitle olarak görülür. Ultrasonografide yuvarlak, homojen içyapıya sahip, posteriora akustik güçlenme gösteren, hipoeoik solid kitle şeklinde izlenir(66).

Tübüler karsinom: İnvaziv meme kanserlerinin %0.8-2.3’lük kısmını oluşturan bu subtip, %90’ın üzerinde tübül oluşturma ile karakterize bir lezyondur. Ortalama görülme yaşı 58-64 olup %10-56 multifokalite ve %9-38’i bilateralite göstermektedir. Prognozu iyidir. Yavaş büyüme paterni gösterir(67, 68).

2.2.4 Moleküler Sınıflama

Özellikle son dekatta, meme kanseri heterojenitesindeki karışıklığı basitleştirme ve tümör davranışını predikte etme amacı ile histopatolojik sınıflama ile birlikte moleküler parametreler de değerlendirmeye alınarak morfolojik bir sınıflama amacına yoğunlaşmıştır(69).

Bu amaçla Perou ve ark. meme kanserlerini, microarray tekniği ile analiz edip, gen ekspresyon profilleri tabanında birkaç subgrupta kategorize etmiştir(70). Moleküler sınıflama olarak adlandırılan bu sistemde, tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan östrojen ve progesteron hormon reseptörleri, HER2/neu reseptörleri ve Ki67

prognostik değeri ile sınıflama yapılmaktadır. Bunun yanında yapılan histolojik ve klinik TNM sınıflaması kombinasyonları ile hastaların prognozu öngörölmeye çalışılmakta, tümör genetik subtipi belirlenmekte ve bireyselleştirilmiş tedavi planlanmaktadır(71-73).

Bu bağlamda St. Gallen sınıflama sistemi oluşturulmuş; luminal A, Luminal B (+/- HER2+), HER2 rich ve triple negatif subgrupları oluşturulmuştur(74) (Tablo 4).

Tablo 4. St. Gallen Sınıflaması

Luminal A	ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (-) ve Ki67≤%14
Luminal B/HER2 Negatif	ER (+) ve/veya PR (+) HER2 (-) ve Ki67>%14 ya da ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (-), Ki67 ekspresyonuna bakılmaz.
Luminal B/HER2 Pozitif	ER (+) ve/veya PR (+) HER2 (+) ve Ki67>%14 ya da ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (+), Ki67 ekspresyonuna bakılmaz.
HER-2 Pozitif	ER negatif, PR negatif, HER-2 pozitif
Triple Negatif	ER negatif, PR negatif, HER-2 negatif

2.2.4.1 Luminal A

Moleküler subtiplerden en yaygın (%50-60) olarak görölenidir. Genellikle düşük histolojik grade, düşük dereceli nükleer pleomorfizm ve düşük mitotik aktivite göröür. Tüböler, invaziv kribriform, müsin ve loböler gibi prognozu iyi özel histolojik türleri vardır. Daha yüksek östrojen reseptörü seviyeleri ve düşük proliferasyon ile ilişkili genler ön plandadır(75-77).

5 yıllık survey, diğ er subtiplerden belirgin derecede daha yüksektir; %75-90 olarak saptanmıştır. Metastaz ihtimali oldukça düşük saptanmış olup kemikte daha sık göröür. Tedavide hormonal tedavinin yeri büyüktür(78-80).

2.2.4.2 Luminal B

Moleküler subtipler içinde %15-20'lik kısmı oluşturur. Daha agresif bir fenotip olup daha yüksek histolojik grade, proliferatif indeks ve daha kötü prognoz izlenir. Luminal A ile karşılaştırıldığında metastaz görülme ihtimali daha yüksek, survey daha düşüktür(81, 82).

Luminal A'dan temel farkı ise büyüme reseptör sinyali veren genlerin ve proliferasyona bağlı genlerin ekspresyonunun artmış olmasıdır. Ayrıca, immünohistokimyasal (İHK) olarak, HER2 pozitif subtipin yaklaşık %30'u Luminal B tipine ait olarak izlenmiştir(83, 84).

Luminal subtip hastalıkta proliferasyona bağlı genlerin ekspresyon seviyelerinin süreklilik oluşturduğu; bu nedenle de A ve B kanserlerini tanımlamak için kullanılan limit değerlerin subjektif olarak belirlendiği bilinmelidir(83). Ki67 proliferasyon indeksi, klinikte luminal B ile A ayırımında kullanılması önerilmektedir. Cheang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, luminal kanserlerin subtipinin mikro-array bazlı gen ekspresyon profilini, Ki67 hormon reseptörü ve HER2 durumunu İHK olarak incelediler(85). Araştırmacılar, subtiplerin ayırımında Ki67 cut-off değerini %14 olarak saptadı. Sonrasında başka çalışmalarla da konfirme edilerek iki subtipin Ki67 proliferasyon indeksi ile ayırt edebileceği sonucuna ulaşıldı. Ki67 İHK'sının tekrarlanabilirliğinin düşük olması, test için optimal antikorların standardize edilememesi gibi bilinen kısıtlamalarına ek olarak tümör heterojenitesinden kaynaklanan potansiyel sorunları mevcuttur(86).

İHK olarak luminal B subtipinin tanımı "ER (+), HER2 (-) ve Ki 67 yüksek" ya da "ER (+) ve HER2 (+)" şeklindedir, ancak dikkat edilmelidir ki, bu tanım % 6 gibi bir oranda "ER (-) ve HER2 (-)" luminal-B tümörlerini içermez(87).

2.2.4.3 HER2 Pozitif

Subtiplerin yaklaşık %15-20'lik kısmını oluştururlar. ER, PR ve ilişkili genleri eksprese etmez fakat HER2 ve ilişkili genlerin (ERBB2 ve GRB7) overekspresyonu söz konusudur. HER2, transmembran reseptör tirozin kinazıdır(75-78).

HER2 pozitifliği durumunda luminal A ve B'ye kıyasla daha agresif klinik ve biyolojik patern gözlenir. HER2 geninin ve 17q12 kromozomunda yer alan HER2 pathwayi veya amplikonu ile ilişkili diğerk genlerin overekspresyonu ile karakterize olup bu yolla aktive edilen transkripsiyon faktörleri, proliferasyon, survey, diferansiasyon, anjiyogenezis, invazyon ve metastazla ilgili birçok geni düzenler(88, 89).

Bu grubun, yaklaşık %75'i yüksek histolojik ve nükleer grade sahip olup, yaklaşık % 40'ından fazlasında p53 mutasyonu birlikteliği gözlenir. HER2 pozitif grubun yaklaşık yarısı ER pozitifdir, fakat daha düşük ER düzeyleri ile karakterizedir(90).

ER (-) ve HER2 (+) İHK profili, intrinsik subtip ile tam olarak uyuşmaz. Bu nedenle İHK analiz, mikroarray yöntemi ile tespit edilmiş protein overekspresyonu yapan HER2 tümörlerin sadece %70'lik kısmını tanıyabilir. Bu durumun aksine, HER2 amplifikasyonu veya overekspresyonu olan tümörler, mikroarray analizi ile HER2 kümesine dâhil edilmez(91, 92).

Staaf ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HER2 zengin subtipinin üç ayrı alt varyasyonu tanımlanmış ve bu varyasyonlar HDPP (HER2 derived prognostic predictor) geni baz alınarak yapılan analizlerden elde edilmiştir. Bu analize göre, bir subtip, %12 oranında on yıllık survey sağlamakta ve diğerk iki gruba göre de (%50-55) belirgin kötü prognoz göstermektedir(93).

Tedavi almayan hastalarda, HER2-pozitif tümörlerin prognozu kötü seyreder. Hastalar, transtuzumab gibi hedefe yönelik tedavilerden fayda görseler de ortalama 5 yıllık survey, luminal subtiplerine kıyasla daha kötü olup % 20-75 arasında değışkenlik göstermektedir(75-78).

Doksorubisin gibi bazı sitotoksik ajanlara karşı duyarlılık göstermekte, hormonoterapi ajanlarına rölatif direnç gözlenmektedir. Santral sinir sistemi ve visseral organlara metastaz yapma eğilimi mevcuttur. Doksorubisin duyarlılığı mekanizması ise, muhtemelen 17. kromozomdaki HER2 lokusuna yakın yerleşimi olan ve bu ilacı hedef alan olan topoizomerez 2 geniyle birlikte çoğalmasına dayalıdır(94, 95).

2.2.4.4 Triple Negatif

ER, PR ve ER ile ilişkili genleri ve beraberinde HER2'yi de eksprese etmez. Meme kanserlerinin %15'lik kısmını oluşturmakta ve luminal subtiplere kıyasla daha kötü bir prognozu gözlenmektedir, 5 yıllık ortalama survey % 30-80 arasında bildirilmiştir(75-78). Hedeflenmiş tedaviden diğer tiplerin aksine fayda görmezler. Yapılan çalışmaların popülasyonundaki kötü diferansiye (grade 3) vakaların oranına bağlı olarak, tüm meme kanserlerinin %8 ile %37'lik kısmını oluşturmaktadır(96). Bu subtip; yüksek histolojik ve nükleer grade, zayıf tübül oluşumu, santralde nekrotik veya fibrotik bölgelerin varlığı, infiltratif yayılım, lenfositik infiltrasyon özellikleri ile şiddetli yüksek mitotik ve proliferatif indekslerin görülmesi ile karakterizedir. Birçoğunda, diğer subtiplere kıyasla solid büyüme paterni, agresif klinik gözlenmektedir. Özellikle santral sinir sistemi ve akciğere metastaz yapma ihtimali yüksektir. CK5, CK 14, CK 17 ve laminin gibi yüksek seviyelerde bazal miyoepitelyal belirteçleri eksprese etmekte ve ER, PR ve HER2'yi eksprese etmemektedir(97). Triple negatif terimi ile bazal like arasında farklılıklar mevcut olup bu tanımlar arasında %20-30 farklılık mevcuttur. Bazal like subgrubu, triple negatif gruptan farklı olarak, boyama paternlerinin dışında mikroarray gen analizi ile saptanabilmektedir. Klinik yaklaşımda, pratiklik sağlaması nedeniyle bazal like yerine triple negatif kullanılmaktadır(98).

Geçmiş çalışmalarda, mikroarray ve İHK analizlerde, bazal like alt tipin, BRCA1 ilişkili meme kanserlerinin yaklaşık %75'lik kısmını oluşturduğu saptanmıştır. BRCA1, genom bekçisi olarak atfedilmektedir. 17. kromozom üzerinde bulunmakta ve intrinsik DNA hasarlanması algılama ve onarım mekanizmalarını düzenleme ile ilgili fonksiyonu bulunmaktadır. BRCA1 ilişkili meme kanserlerinde genellikle triple negatif fenotipi gözlenmekte; Ki67, bazal sitokeratin, TP53, EGFR, P cadherin ve X kromozomu anomalileri ile yakın ilişki izlenmektedir. Klinik patern, erken nüks ve metastatik hastalık süreçleri açısından benzerlik göstermekte olduğu gösterilmiştir(99).

2.2.5 Evreleme

Meme kanseri evrelemesi, klinik uygulamada AJCC kanser evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Bu klasifikasyon en son 2018 yılında 8. edisyonda güncellenmiş olup TNM evrelemesi anatomik ve prognostik olarak 2 ayrı alanda değerlendirilmiştir.

Meme kanseri evrelemesi AJCC sisteminde klinik ve patolojik olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Tümör boyutu, lenf nodu durumu ve uzak metastaz varlığı parametrelerine göre evreleme yapılmaktadır (Tablo 5 ve Tablo 6).

Hormon reseptör durumu ve TNM parametrelerinin birlikte kullanıldığı klinik prognostik evreleme de tanımlanmıştır (Tablo 7).

Tablo 5. 2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Klinik Anatomik Evreleme

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu
	T4a Göğüs duvarı tutulumu
	T4b Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil)
	T4c T4a + T4b
	T4d İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var	
	cN1 mi	Mikrometastaz var (>0,2 mm <2,0 mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mamma-rian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var.	
	N2a	Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var
	N2b	Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)' a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)' da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)' a metastaz.	
	N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz
	N3b	İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz
	N3c	İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)		
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok	
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm' den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.	
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var.	
Evre	TNM	
Evre 0	Tis N0M0	
Evre 1A	T1N0M0	
Evre 1B	T0-1 NmicM0	
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0	
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0	
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0	
Evre 3B	T4N0-2M0	
Evre 3C	T1-4N3M0	
Evre 4	T1-4N0-3M1	

Tablo 6. 2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Patolojik Anatomik Evreleme

TNM Tanımları (Tümör aşağıdaki özelliklerden hangisini içeriyorsa evrelemenin en başına ilgili harf getirilir. Örn: mT)	
m	Multipl odaklı invaziv karsinom
r	Rekürren tümör
y	Tedavi sonrası
PATOLOJİK EVRELEME	
Primer Tümör (pT)	
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör kanıtı yok ¹
pTis (DKİS)	Duktal Karsinoma In Situ ¹
pTis (Paget)	İnvaziv karsinom ve/veya alttaki meme parankiminde DKİS ile birliktelik gösteren paget hastalığı
pT1	En büyük boyutu ≤20 mm olan tümör
pT1mi	En büyük boyutu ≤1 mm olan tümör
pT1a	En büyük boyutu >1 mm ≤5 mm olan tümör
pT1b	En büyük boyutu >5 mm ≤10 mm olan tümör
pT1c	En büyük boyutu >10 mm ≤20 mm olan tümör
pT2	En büyük boyutu >20 mm ≤50 mm olan tümör
pT3	En büyük boyutu >50 mm olan tümör
pT4	Göğüs duvarına ve/veya deriye (ülserasyon ya da deri nodülü) yayılan herhangi bir boyuttaki tümör ²
pT4a	Göğüs duvarına yayılım; Göğüs duvarına invazyon olmadan, pektoralis kasına invazyon ya da yapışıklıklar pT4 değildir
pT4b	Deride inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan, ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (portakal kabuğu görünüm dahil)
pT4c	T4a ve T4b kriterleri birlikte olduğunda
pT4d	İnflamatuvar karsinom (İK) ³

¹ Bu kategori, öncesinde invaziv karsinom tanısı alıp kısa süre içerisinde neoadjuvan tedavi alan olgular içindir. Komplet cevap alan olgular (rezidü tümör saptanmayan) ypT0N0 ya da ypTisN0 şeklinde raporlanır (ypTX değil).

² Tek başına dermis invazyonu pT4 olarak kabul edilmez.

³ İK için klinik bulgulara gereksinim vardır (derinin en az üçte bir ve daha fazlasına ilerlemiş eritem ve ödem).

Bölgesel Lenf Nodu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodülü değerlendirilemiyor.
pN0	Bölgesel lenf nodülü metastazı saptanmadı ya da sadece izole tümör hücreleri (İTH) var. ⁴
pN0 (i+)	Sadece İTH içeren lenf nodülü ya da nodülleri var.
pN0 (mol+)	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular veren, İTH saptanmayan durum
pN1mi	Mikrometastaz içeren lenf nodülü ya da nodülleri var.
pN1a	1-3 aksiller lenf nodülünde metastaz, en az 1 tanesi makrometastaz (>2 mm)
pN1b	İpsilateral internal mamarian sentinel lenf nodülünde metastaz var (İTH hariç).
pN1c	pN1a ve pN1b kombine
pN2a	4-9 aksiller lenf nodülünde metastaz (en az 1 tümör depoziti >2 mm olmalı)
pN2b	Klinik olarak internal mamarian lenf nodülünde saptanan metastaz (mikroskopik olarak konfirme olsun ya da olmasın, aksiller lenf nodülül de negatif olabilir).
pN3a	Aksiller lenf nodülünde 10 ya da daha fazla metastaz (en az 1 tümör depoziti >2 mm olmalı) ya da infraklavikular (Level III aksiller lenf nodu) nodüllerinde metastaz var.
pN3b	cN2b varlığında (görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen pozitif internal mamarian lenf nodülleri) pN1a ya da pN2a ya da pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodüllerine metastaz
Uzak Metastaz (pM) (sadece patolojik olarak kanıtlanmış durumlarda uygulanır)	
pM1	Histolojik olarak kanıtlanan > 2 mm olan metastazlar

⁴ İTH li lenf nodülleri histolojik olarak ya da immunhistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir. pN değerlendirilirken İTH li lenf nodları sayıya dahil edilmez fakat total değerlendirilen lenf nodülleri içerisinde belirtilmelidir.

NOTLAR:

- i. Aynı histolojide, multipl tümör odakları varsa en büyük olanın boyutu değerlendirilir.
- ii. Tümör hücreleri veya kümeleri devamlılık gösteriyorsa veya aralarındaki uzaklık birkaç hücre boyutundan az ise tek odak olarak değerlendirilip en büyük boyut verilir.
- iii. 3Tümör hücreleri devamlılık göstermeden homojen olarak dağılım gösterirlerse (ör. invaziv lobüler karsinom) tek diffüz nonkoheziv odak olarak değerlendirilir.
- iv. Eğer olgunun biyopsi materyalindeki invaziv alan, rezeksiyon materyalinde tespit edilen invaziv alana göre daha büyükse (özellikle mikroinvaziv tümörlerde) ya da rezeksiyonun materyalinde invaziv alan tespit edilemeyen DKİS olgularında, evreleme yapılırken, biyopsi materyali dikkate alınır (neoadjuvan tedavi almayan olgularda).

Tablo 7. 2018 AJCC 8. Edisyon Meme Kanseri Klinik Prognostik Evreleme

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
T1SN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0 T3N0M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1-4N3M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

Uzak metastaz tarama gereklilik ve yöntemleri konusunda fikir birliğine henüz ulaşılamamış olmakla birlikte genel kabul semptomatik hastaların ve evre IIIA üzeri hastaların taranması gerekliliği şeklindedir(100).

Bu bağlamda klinikte yaygın olarak kemik sintigrafisi, karaciğer USG, akciğer direkt grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi uzak metastaz taramasında kullanılmaktadır. Son dekatta özellikle lokal ileri meme kanseri olan hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır(101).

Çalışmalarda, konvansiyonel yöntemlere kıyasla ¹⁸F-FDG PET/BT değerlendirmenin sensitivite ve spesifite değerleri belirgin oranda yüksek saptanmıştır(102).

2.3 Prognostik ve Prediktif Faktörler

Günümüzde birçok ileri meme merkezlerinde, multidisipliner yaklaşım ve bununla birlikte kansere yönelik bireyselleştirilmiş tedaviler uygulanmaktadır. Bu klinik yaklaşım haritası hazırlanırken, elbette prognostik ve prediktif faktörler bu haritanın ana hatlarından birini oluşturmaktadır.

Sözlük karşılığına bakacak olursak; prognostik faktör, hastanın mevcut olan ve tedaviden bağımsız olarak sağkalımı etkileyecek parametreler olarak adlandırılmaktadır. Prediktif faktör ise; hastaya tedaviden elde edilecek yanıtın durumunu tahmin etmede kullanılan göstergedir(103).

2.3.1 Rutin Klinik Kullanımda Prognostik Faktörler

2.3.1.1 Patolojik Faktörler

a. Evre

i. Tümör Boyutu

En önemli bağımsız prognostik faktörlerden biridir. Boyut ve aksiller lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon, boyut ve 5 yıllık sağkalım arasında ise negatif korelasyon mevcuttur. Aksiller metastaz negatifliğinde adjuvan tedavi seçiminde en güçlü prognostik faktördür(104).

ii. Aksiller Lenf Nodu Metastazı

Erken evre meme kanserindeki en anlamlı prognostik faktördür(104). Daha önceki çalışmalarda, 10 yıllık süreçte aksilla negatif hastalarda %20-30 rekürrens görülürken, pozitif hastalarda %70 civarında rekürrens izlendiği bildirilmiştir. Dört ve üzeri lenf nodu metastazı olması kötü prognoz göstergesidir. Metastatik lenf nodu

sayısı dışında; metastaz lezyonunun çapı ve ekstrakapsüler uzanım varlığı da prognozun kötü olacağının göstergeleridir(68, 105).

iii. Uzak Metastaz

Başlı başına kötü prognoz kriteri olarak addedilmiş olup, bazı moleküler ve histolojik bulgularla birlikteliği prognoz daha da kötü seyretmesine yol açmaktadır(106).

b. Tümör Morfolojisi

Meme kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık %70'inde invaziv duktal karsinom, %10'unda ise invaziv lobüler karsinom görülmektedir. İnvaziv duktal karsinomda klinik seyir nispeten daha iyi bilinir olsa da invaziv lobüler karsinom prognozunun uzun ve kısa süreli olarak farklılıklar sergilediği gösterilmiştir. Kalan %20'lik kısmı da iyi prognozlular sınıfında tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom, kötü prognoz sınıfında ise mikropapiller ve metaplastik karsinomlar oluşturmaktadır(107, 108).

c. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler yapılarıdaki tümör hücre invazyonu prognoz açısından önem arz etmektedir. Bu bulgular, lenf nodu metastazı ile büyük oranda birliktelik göstermekte ve de patolojik olarak lenf nodu metastazı olmasa bile kötü prognoz göstergesi kabul edilmektedir. Ayrıca dermal lenfatik yapılarda tümör hücresine bağlı emboli varlığı, inflamatuvar meme kanserinde patognomiktir(109).

d. Histolojik Grade

Günümüzde klinik yaklaşımda en sık kullanılan Modifiye Scarff-Bloom-Richardson histolojik grad sistemidir. Bu sistem Nottingham Prognostik İndeksi olarak da adlandırılmaktadır. Bu sistemde nükleus morfolojik özellikleri, tübül yapısı ve mitoz sayısı skorlanarak grade yapılmaktadır. Çalışmalarda, grade ile prognoz arasında evrelemeden bağımsız güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu sistem,

multifaktöriyel değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde, hastanın bireyselleştirilmiş tedavisinde önemli rol oynamaktadır(49, 110) (Tablo 8).

Tablo 8. Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Grad Sistemi (Nottingham Prognostik İndeksi)

NOTTINGHAM PROGNOSTİK İNDEKSİ	SKOR
Glandüler (Asiner)/Tubuler Diferansiasyon	
> %75	1
%10 – 75	2
< %10	3
Nükleer Pleomorfizm	
• Nükleus normal meme epiteline göre hafif büyük, sınırları düzenli, kromatin uniform, boyut farklılığı hafif	1
• Nükleus normal meme epitelinden büyük, veziküler, nükleolus gözle görülür, nükleus boyut ve şekli orta derecede değişken	2
• Veziküler nükleus, belirgin nükleolus, nükleus boyut ve şekli belirgin derecede değişken, bazen bizar hücreler	3
Mitoz Sayısı (x40 objektif (0.125 mm²), ile toplam 10 alan)⁶	
≤ 4	1
5 – 9	2
≥ 10	3
DERECE	TOTAL SKOR
1	3,4,5
2	6,7
3	8,9

e. Ki67

Her ne kadar laboratuvarlar arası değerlendirmede heterojenite izlense de yapılan çalışmalarda yüksek Ki67 değerlerinde hem nod negatif hem de nod pozitif hastalarda relaps riskinin daha yüksek olduğu ve daha kötü survey olduğu gösterilmiştir(111).

⁶ Farklı mikroskop türlerinde x40 objektif büyütme alanı farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle mikroskopun büyütme alanına bakılarak kaç alan sayılacağına tespit edilmeli ve ona göre skorlanmalıdır.

2.3.1.2 Hasta Özellikleri ile İlgili Faktörler

i. Yaş

Genç ve yaşlı popülasyonda prognoz diğer gruba oranla kötüdür. 35 yaş altındaki kadınlarda daha agresif tümör biyolojisi görülmektedir(112, 113).

ii. Menapozal Durum

Adjuvan tedavi almış ve amoenore gelişmiş hastalarda daha iyi sağkalım sonuçları mevcuttur(114).

iii. Irk

Her ne kadar ırk durumu sosyoekonomik düzey ile ilişkilendirilse de Afro-Amerikan hastalarda daha agresif tümör biyolojisi görülmektedir(115).

iv. Sigara

Tanı öncesinde veya sonrasında sigara içiyor olmak, meme kanserine bağlı yüksek mortalite ile ilişkilidir(116).

2.3.1.3 Görüntüleme Yöntemleri

Multifokal veya multisentrik tümörlerin prognozu etkileyip etkilemediği konusunda tartışmalar sürmektedir. Bazı çalışmalarda kötü prognozla ilişkilendirilirken, bazılarında da multifokalitenin prognozu etkilemediğine vurgu yapılmaktadır(117, 118).

2.3.1.4 Reseptörler

ER ve PR ekspresyonu olması, genellikle iyi tedavi ve genel sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmekte ve ER durumuna göre endokrin terapi dizayn edilmektedir. Uzun dönem takiplerde kısa dönem takiplere göre ER pozitif hastalarda yıllık rekürrens riskinin 5 yıldan sonra ER negatiflere göre daha fazla olduğu izlenmiştir(119, 120).

PR ise yokluğu, ER ve PR pozitiflere göre daha kötü olması ile ilişkilendirilir. ER pozitif PR negatif olan bu tümörler agresif davranış ve tamoksifen direnci ile karakterizedir. Yüksek genomik instabilite ve proliferasyon indeksi olan bu subgrup Luminal B olarak klasifiye edilir(121, 122).

Malignite gelişiminde, hücresel düzeyde büyüme faktörü sentez artışı ya da büyümeyi inhibisyonu yapan mediatörlerin azalması mekanizmalarının da yer aldığı görüşü mevcuttur. Büyüme faktörleri EGFR ailesindeki reseptörler aracılığı ile etki gösterir. Bu ailede yer alan HER2 reseptörünün spesifik ligandı mevcut değildir. HER2 reseptörü, gen amplifikasyonuna bağlı olarak overeksprese edilmesi durumunda, kendiliğinden dimerize forma dönüşerek tirozin kinaz pathway aktivasyonu yapar ve transkripsiyon faktörlerinin uyarımına neden olur. Meme kanseri olan kadınların %20-35'lik grubunda, overeksprese edilen en önemli EGFR türü HER2, diğer adı ile c-erbB2'dir. Agresif seyirli meme kanserlerinde HER2 amplifikasyonu ya da ekspresyonu sık görülür(123, 124). İHK incelemede skor 0 ve skor 1 negatif, skor 2 şüpheli, skor 3 ise pozitif kabul edilir. Skor 2 gelen materyalde reflex in situ hibridizasyon testi yapılmalıdır.

2.3.1.5 İmmünohistokimyasal Sınıflama

Meme kanserinde yapılan gen ekspresyon çalışmaları doğrultusunda, bireyselleştirilmiş tedaviyi öngörmeye ve global klasifikasyonu sağlamada yardımcı olmak adına, farklı prognoz ve tedavi prosedürüne sahip, klinik kullanımı yaygın bazı alt tipler tanımlanmıştır. Bu tipler “intrinsik subtipler” olarak adlandırılmaktadır(125).

2.3.2 Prediktif Faktörler

ER, endokrin tedaviden hangi hastaların fayda göreceğinin prediksyonunu sağlar. Her ne kadar, PR pozitif tümörü olan hastalar endokrin tedaviden olumlu yanıt görseler de ER'ye bağlı bir prediktif faktördür(125).

HER2 pozitifliği, HER2'ye yönelik hedeflenmiş tedaviden fayda görebilecek hastaların prediksyonunu sağlamaktadır.

Özellikle hormon pozitif, HER2 negatif kadınlarda adjuvan kemoterapi verilmesinin rekürrens riskini öngörmeye yönelik bazı gen ekspresyon profilleri

tanımlanmıştır. Bu amaçla, Oncotype DX RS, EndoPredict, Predictor Analysis of Microarray 50 [PAM50], the Breast Cancer Index, and the Amsterdam 70-gene profile [MammaPrint] gibi testler prediksyon analizinde kullanılmaktadır(126).

2.4 Kanser İmmünolojisi

Malign hücreler, neoplazi gelişiminde; proliferatif sinyalizasyonun sürdürülmesi, büyüme baskılayıcılarından kaçınılması, hücre ölümüne direnç gelişmesi, replikatif ölümsüzlüğün kazanılması, angiogenезin uyarılması, invazyon ve metastazın aktive edilmesi, enerji metabolizmasının yeniden programlanması, immun yıkımdan kaçmak gibi birkaç biyolojik öncelik kazanmaktadır(127). Ayrıca tümör stroması ile ilişkili normal hücreler de tümör gelişimine aktif katılım göstermekte ve neoplazi hücrelerinin kanser işaretleri gelişimindeki yeteneklerine katkıda bulunmaktadır(127). Yapılan deneysel metastatik meme kanseri modellerinde; tümör ilişkili makrofajlardan malign hücrelere epidermal growth faktör (EGF) salınımı yaptığı, buna karşılık malign hücrelerin ise CSF-1 (colony-stimulating factor-1) ile makrofajları stimüle ettiği, bu mekanizma ile invazyonunun ve metastatik yayılımın gerçekleştiği izlenmiştir(128).

Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler tümör ilişkili inflamatuvar hücreler grubuna dahil edilmektedir(129). Bu hücrelerden eksprese edilen büyüme faktörleri (EGF, VGF, FGF2), kemokinlerin ve sitokinlerin inflamasyonun devamlılığına ve tümör gelişimine etkisinin olabileceği, metaloproteinaz, sistein, katepsin proteaz, heparanaz gibi proangiogenik ve proinvaziv matrix yıkan enzimler de bu hücrelerden eksprese ediliyor olabileceği kanıtları mevcuttur(128). Tümör infiltre eden inflamatuvar hücrelerin, tümör angiogenезini uyardığı, kanser hücre çoğalmasını ve onların tümör sınırında bulunmasıyla invazyon ve metastatik yayılımı kolaylaştırdığı düşünülmektedir(128-130).

Tümör stromasında karsinom tipine göre farklı oranlarda tümör ilişkili fibroblastlar da bulunmakta ve tip olarak yapısal temel oluşturan, normal epitelyal dokuyu destekleyen fibroblast benzeri hücreler ve biyolojik özellikleri farklılaşan fibroblastlar olarak ayrılabilir(130). Görevleri arasında birçok ekstrasellüler matrix bileşenini sentezlemek ve kanserin karakteristik desmoplazik stromasını oluşturmak yer alır(130). Myofibroblastlar ve yeniden programlanmış varyantları, geniş tümör

fenotiplerinde kanser hücre çoğalması, angiogenezis, invazyon ve metastaz üzerine etkileri tümör hücresi ve fibroblast transplante edilen farelerde gösterilmiştir(127).

İmmün sistem; malign hücre destrüksiyonu veya büyümesinin supresyonu yanında immünitesi normal hastada tümör hücrelerinin seçilmesini sağlayarak ya da mikroçevreyi tümör gelişimi için uygun hale getirerek tümör büyümesine yardımcı olur(131). Bağışıklığı baskılanmış konakta gelişen aynı hücre kökenli tümörün bağışıklık sistemi normal olan konağa göre daha immunojenik olduğu bilinmektedir ve *immunediting* hipotezine göre immün sistemin kanser gelişimi üzerine hem konak koruyucu hem de tümör teşvik edici dual etkisi olduğu öne sürülmektedir (216). Bu hipoteze göre kanser gelişimi sırasıyla eleme (elimination), denge (equilibrium) ve kaçış (escape) olarak üç aşamada ilerlemektedir(131).

Kronik inflamasyon; tümör gelişiminin tüm basamaklarını desteklemektedir. İntratümöral immün yanıt, prognozunu belirlemede etkilidir. Klinik çalışmalarda tümör lenfosit infiltrasyonunu miktarı, niteliği ve dağılımı, prognoz üzerine etkili olduğuna dair birçok görüş mevcuttur. Birçok kanser tipinde, IFN γ üreten CD4+ T ve CD8+ T hücreleri ile tümör infiltrasyonu IFN γ ve TNF α varlığında tümör kontrol edici etki göstermesi yoluyla iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(131).

2.4.1 Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler

1863 yılında Rudolf Virchow, malign tümörlerde lenfosit infiltrasyonunu fark etmiş ve ilişkili olabileceğini öngörmüştür. Devam eden araştırmalarda kanserde kronik inflamasyon göstergesi olduğu düşünülmüş, sonrasında da prognoza etkisinin olumlu ya da olumsuz yönde etkisi araştırılmıştır. İlk defa 1949 yılında meme kanseri ile TIL ilişkisi hakkında çalışma yayınlanmıştır(132-134).

Daha önceden yapılan çalışmalarda antitümör mekanizmanın, malign melanom, kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom, akciğer kanseri gibi hastalıklarla sağ kalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(135).

Fakat meme kanserinde yapılan TIL çalışmalarında, TIL tanımı, immünolojik yanıtı ve bu yanıtı değerlendirme kriterlerindeki farklılıklardan dolayı literatürde heterojenite gözlenmektedir(136).

Klinik sonucu belirlemede lenfosit sayısı kadar fenotipi de önemlidir. Tip 1 T hücreleri, olumlu prognoz ile ilişkilidir. CD4+ T helper 1 (Th1) hücreleri, sitokin

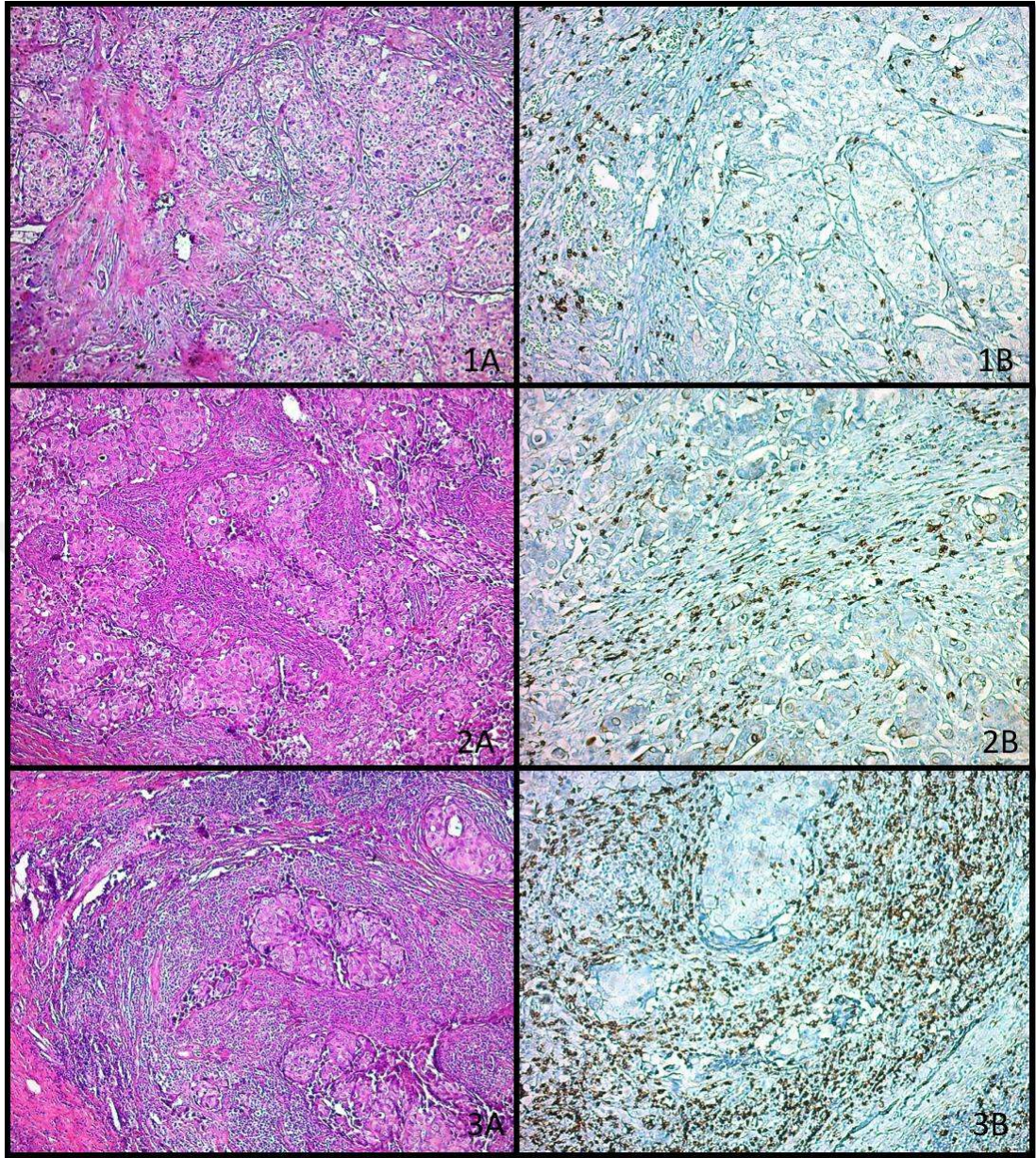
salgılanması ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonu yoluyla antijen sunumunu kolaylaştırmakta; CD8+ sitotoksik T hücreleri (CTL) ise tümör yıkımını gerçekleştirmektedir(137). Ayrıca Forkhead box P3 (FOXP3) CD4+ regülatuar T hücreleri dahil olmak üzere tip 2 CD4+ T yardımcı hücreleri (Th2), CTL fonksiyon inhibisyonu yaparken, B-lenfositlerin proliferasyonunu destekleyerek bir anti-inflamatuar süreç oluşturarak tümör büyümesini artırabilir(138).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2011 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi, modifiye radikal mastektomi veya onkoplastik cerrahi yapılan hastalar, prospektif kaydedilen bilgi yönetim sisteminden retrospektif araştırılmış ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerini; HER2 pozitif ve triple negatif subtip epitalyal meme kanseri tanısı alan, operasyon öncesi evreleme amaçlı ^{18}F -FDG PET BT çekilen kadınlar oluşturmaktadır. Epitelyal tümör olmayan, herhangi bir nedenle tümör reseptör durumu çalışılmayan, sistem veritabanında takip bilgileri eksik olan, eksizyonel biyopsi sonrasında malignite tanısı alarak evreleme sonrası aksiller cerrahi uygulanan, rutin onkolojik takiplerine devam etmeyen, ^{18}F -FDG PET BT çekimi öncesi son 1 yıl içinde operasyon öyküsü olan, herhangi bir enfektif odak ya da inflamatuvar hastalık saptanan, teknik nedenlerden dolayı TIL değerlendirmesi optimal olmayan, bilateral meme kanseri görülen, cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle reopere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaş, histopatolojik tip, moleküler subtip, grade, tümör boyutu, operasyon prosedürü, kitle SUV_{max} değeri hasta medikal kayıtlarından ayıklanmış, geçmişe yönelik preparatlar incelenerek TİL skorlaması yapılmıştır. Toplam 3551 hasta içinden 80 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Çalışma, "Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeleri" gözetilerek "Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" 27/05/2020 tarihli 2020/11 toplantı numaralı izni ile yürütülmüştür.

Tamponlu formalin solüsyonunda sabitlenen spesmenler, 4- μm kalınlığında dilimler halinde kesilip ve hematoxilen ve eozin ile boyanarak 200x ve 400x büyütme optik mikroskop ile stromal TİL analizi yapıldı. Stromal TİL ifadesi, Uluslararası TİL Çalışma Grubu(139) kriterlerine göre şu üç dereceye sınıflandırılmıştır: Düşük (str-TILs: $<10\%$), orta (str-TILs: ≥ 10 ve $\leq 40\%$) ve yüksek (str-TIL'ler: $>40\%$) (Şekil 10).



Şekil 10. TIL Mikroskopik Görüntüleri

Uluslararası TIL Çalışma Grubu Kriterleri'ne göre tümör infiltre edici lenfositlerin sınıflandırılması. (1A-1B) Düşük dereceli TIL'ler: Tümör adaları etrafındaki stromal dokuda az sayıda lenfosit. (2A-2B) Orta dereceli TIL'ler. (3A-3B) Yüksek dereceli TIL'ler: Tümör adaları etrafındaki stromal dokuda yoğun lenfosit. Sol taraftaki görseller (A'lar) standart hematoksilin eozin boyama, X50 büyütmede, sağ taraftaki görseller (B'ler) ise CD8+ lenfositler X100 büyütme olarak gruplanmıştır (Şekil 10).

Hormon reseptör analizi, histopatolojik tip, Modifiye Bloom Richardson gradı, tümör boyutu retrospektif patoloji raporlarından elde edildi. Hasta ile ilgili klinik özellikler veri tabanındaki epikrizlerden ve ^{18}F -FDG PET/BT SUV_{max} değerleri ise tek nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiş olan retrospektif görüntüleme raporlarından elde edildi.

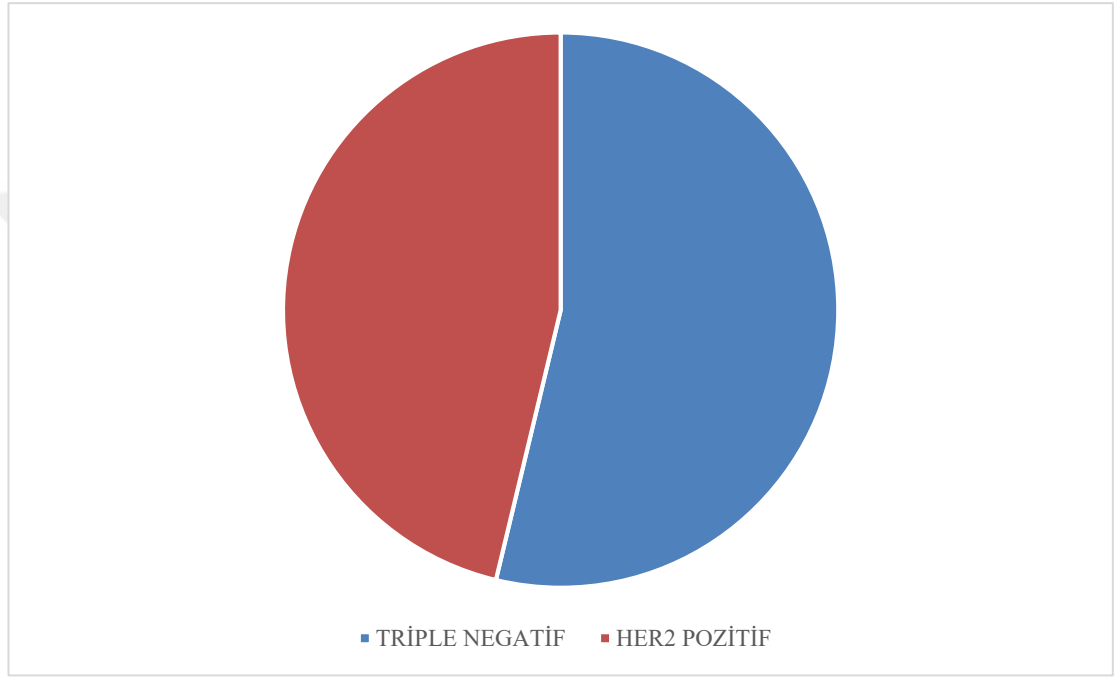
3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21.0 paket programı yardımıyla yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans tabloları ve yüzde ile; nicel değişkenlere ait istatistikler ise ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri ile verilmiştir. Özellikler (değişkenler) arasındaki istatistiksel ilişki Spearman's Rho katsayısı ile incelenmiştir. Ek olarak iki nitel değişken arasında ilişki incelendiğinde Çapraz Tablolar oluşturularak Chi-Square (Ki-Kare) testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde önem düzeyi %5 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2011 ile Ocak 2021 arasında meme kanseri tanısı ile opere edilen toplam 3551 hasta incelenmiş ve çalışma kriterlerini sağlayan 80 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmada yer alan 80 hastanın yaş ortalaması 57.23 ± 12.58 idi.

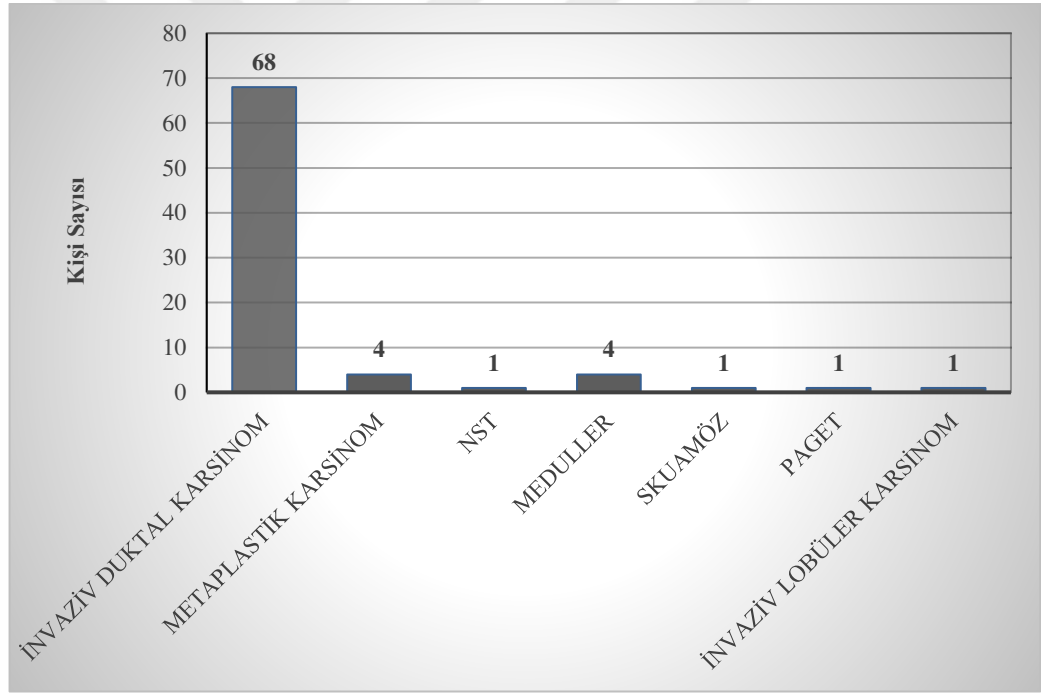


Şekil 11. Hastaların Moleküler Subtip Dağılım Grafiği

Çalışmaya dahil edilen 80 meme kanseri hastasının HER2 pozitif olanların sayısı 37 (%46.25) triple negatif olanların sayısı 43 (%53.75) idi (Şekil 10). Patoloji sonuçları incelendiğinde hastaların 68'inde (%85'inde) İnvaziv Duktal Karsinom, 4'ünde (%5'inde) Metaplastik Karsinom, 4'ünde (%5'inde) Meduller olduğu görüldü. NST, Skuamöz, Paget ve İnvaziv Lobüler Karsinom ise birer hastada mevcut idi (Tablo 9, Şekil 11).

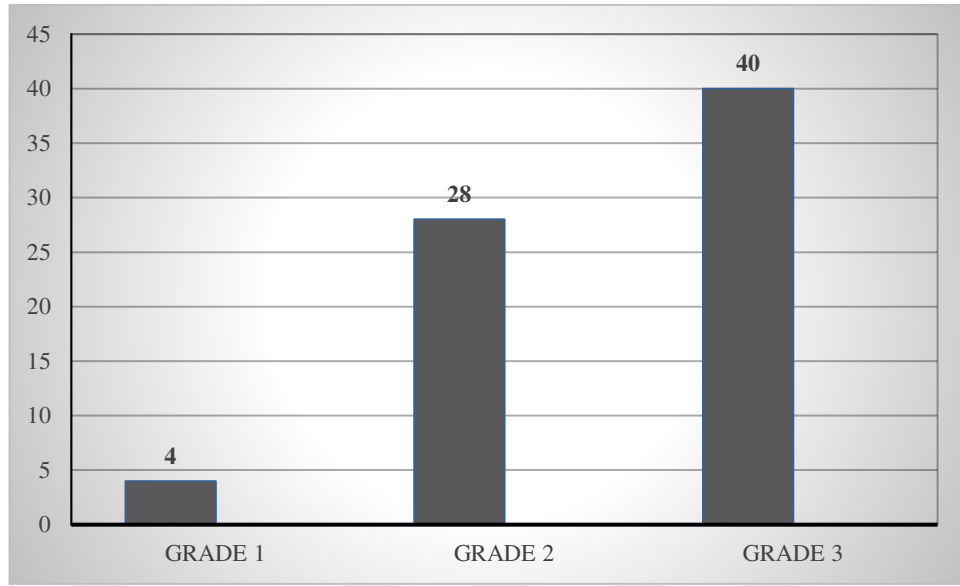
Tablo 9. Histopatolojik Laboratuvar Bulguları

Patoloji Sonucu	Hasta Sayısı (Yüzde)
İnvaziv Duktal Karsinom	68 (%85)
Metaplastik Karsinom	4 (%5.0)
NST	1 (%1.3)
Meduller	4 (%5.0)
Skumöz	1 (%1.3)
Paget	1 (%1.3)
İnvaziv Lobüler Karsinom	1 (%1.3)



Şekil 12. Histopatolojik Laboratuvar Bulguları Dağılımı

Grade durumları incelendiğinde 40 hastada (%55.56'sında) Grade 3; 28'inde (%38.89'inde) ve 4'ünde (%5.56'sında) Grade 1 görüldü (Şekil 12).

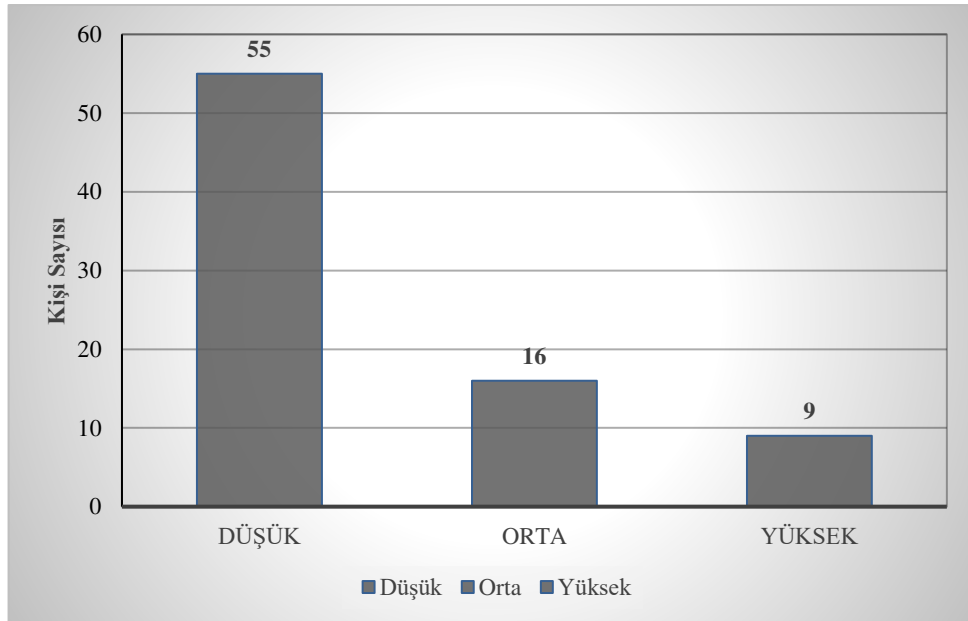


Şekil 13. Grade Durumları

Operasyon türleri incelendiğinde 30 hasta (%37.50) MRM ile 50 hasta (%62.50) ise MKC yöntemiyle ameliyat edildiği görüldü.

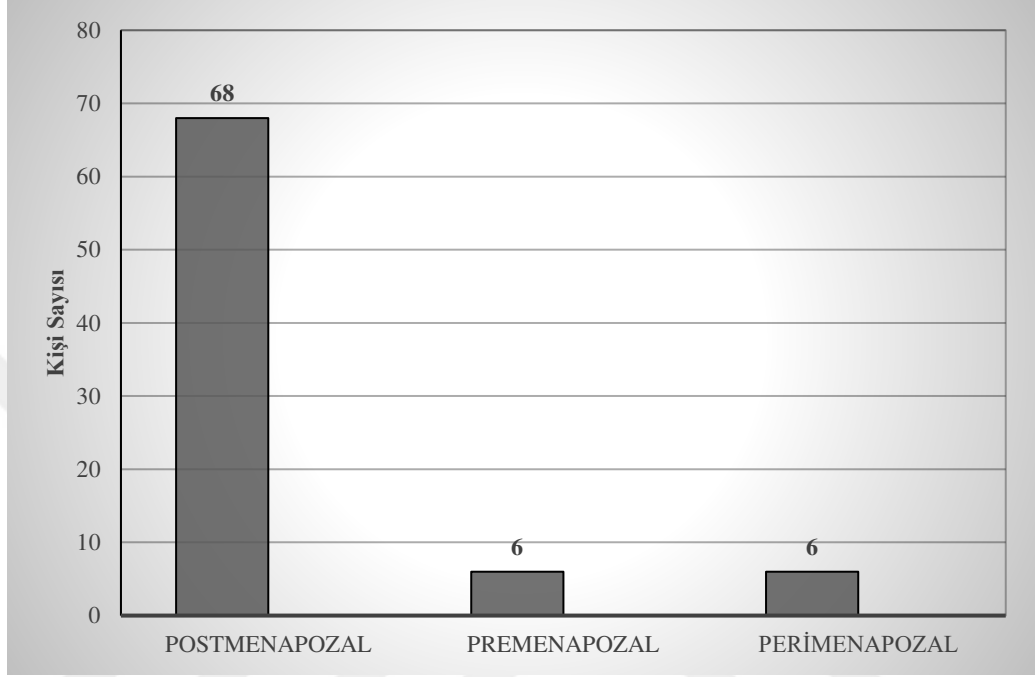
Tümör boyutu incelendiğinde 80 hastada tümör medyanı 2.5 (1.7-3.5) bulundu.

TILS seviyeleri incelendiğinde 55 kişide (%68.75'inde) düşük düzey, 16 kişide (%20'sinde) orta düzey ve 9'unda (%11.25'inde) yüksek seviyede bulundu (Şekil 13).



Şekil 14. TILS Seviyeleri Dağılımı

Menopoz durumları incelendiğinde ise 68 hastada (%85'inde) Postmenapozal, 6'sında (%7.5'inde) Premenapozal ve 6 kişide (%7.5'inde) Perimenapozal olduğu görüldü (Şekil 14).



Şekil 15. Menopoz Durumu Dağılımları

Tablo 10. Yaş, Tümör Boyutu, SUV Değerleri Dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	28	85	57.23	12.58
Tümör Boyutu	0.10	28	3.46	3.87
Kitle Suv	1.20	33.20	9.41	5.99

Yaş, tümör boyutu ve kitle SUV_{max} değerleri ortalama değerleri ve standart sapma özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 10).

Tablo 11. Hasta Özellikleri Dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Moleküler subtip		
Triple Negatif	43	% 53.8
HER2 Pozitif	37	% 46.3
Grade		
Grade 1	4	% 5
Grade 2	28	% 35
Grade 3	48	% 60
Patoloji		
IDC	68	% 85
Metaplastik Karsinom	4	% 5
Meduller	4	% 5
Diğerleri	4	% 5
Operasyon		
MRM	30	% 37.5
MKC	50	% 62.5
TILS		
Düşük	55	% 68.8
Orta	16	% 20.0
Yüksek	9	% 11.3
Neoadjuvan Tedavi		
Evet	26	% 32.5
Hayır	54	% 67.5
Ex		
Evet	15	% 18.8
Hayır	65	% 81.3
Kür		
Evet	58	% 72.5
Hayır	22	% 27.5
Menopoz Durumu		
Postmenapozal	68	% 85
Premenapozal	6	% 7.5
Perimenapozal	6	% 7.5

Hastala özelliklerinin dağılım değerleri incelenmiş ve sayıları incelenmiştir (Tablo 11).

Tablo 12. Boyut, Kitle SUV, TILS Skoru Korelasyon Tablosu

Spearman's rho			Boyut	Kitle Suv.	Aksilla Suv	TILS
	Boyut	Korelasyon	1	0.263*	0.55	0.007
		P-value	—	0.018	0.625	0.948
	Kitle Suv.	Korelasyon	0.263*	1	0.291*	0.141
		P-value	0.018	—	0.009	0.214
	TILS	Korelasyon	0.007	0.141	-0.027	1
		P-value	0.948	0.214	0.814	—

Boyut ile Kitle Suv. değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($\rho=0.018<0.05$). Tümör boyutundaki 1 birimlik artış Kitle Suv. Değerinde 0.263 birimlik artış meydana getirir. TILS değerleri ile boyut, kitle suv arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 13. Yaş, Kitle Boyutu, Grad, Menapoz ve TILS Oranları Korelasyonu

Spearman's rho			Yaş	Boyut	Grade	Menopoz Durumu	TILS
	Yaş	Korelasyon	1	0.104	0.106	-0.613	-0.54
		P-value	—	0.359	0.350	0.000	0.636
	Boyut	Korelasyon	0.104	1	-0.030	0.059	0.007
		P-value	0.359	—	0.789	0.601	0.948
	Grade	Korelasyon	0.106	-0.030	1	-0.168	0.291*
		P-value	0.350	0.789	—	0.135	0.009
	Menopoz Durumu	Korelasyon	-0.613	0.059	-0.168	1	-0.039
		P-value	0.000	0.601	0.135	—	0.730
	TILS	Korelasyon	-0.54	0.007	0.291*	-0.039	1
		P-value	0.636	0.948	0.009	0.730	—

* $\rho < 0.05$

Yaş, kitle boyutu, grad, menapoz ve TILS oranları korelasyonu incelendi. TILS değeri ile Grade arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 14. Neoadjuvan Tedavi Durumu-TILS Karşılaştırılması

		TILS			Total
		Düşük	Orta	Yüksek	
Neoadjuvan Tedavi	Evet	19	6	1	26
	Hayır	36	10	8	54
Total		55	16	9	80

Neoadjuvan tedavi alma durumu ile TILS seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 15. Moleküler Subtip ile TILS Oranı Karşılaştırılması

Moleküler subtip/TILS		Frekans (Yüzde)	P-value
Triple Negatif	Düşük	30 (%69.8)	0.832
	Orta	9 (%20.9)	
	Yüksek	4 (%9.3)	
Her2 Pozitif	Düşük	24 (%66.7)	
	Orta	7 (%19.4)	
	Yüksek	5 (%13.9)	

Moleküler suptip durumu ile TILS düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 15).

5. TARTIŞMA

Günümüzde gelişen tarama programları ve kişisel farkındalık eğitimleri ile meme kanseri, geçmişe oranla daha erken aşamalarda tanı almakta ve tedavisi sağlanmaktadır. Mevcut testler prognozu ön görmede ve bireyselleştirilmiş tedavi planlamada göz ardı edilemeyecek bir gelişme göstermiş olmasına rağmen, klinik süreçler açısından henüz tatmin edici bir çözüm ortaya koyulamamıştır.

Meme kanseri başlangıcı ve gelişimi süreçlerinde, genetik transkripsiyon anomalilerinin yanında malign hücrelerin mikro çevresindeki dokular, hücreler ile olan etkileşimi de rol oynar(140). Lenfosit infiltratlarının, tümörögenез sürecini ve kanser progresyonunu negatif ya da pozitif anlamda etkilemesinden dolayı, tümör immün mikro çevresine etki edecek tedaviler, immünoterapiler için gelecek vaat etmektedir(141). Son zamanlarda kansere immün yanıt oluşturan mekanizmaların kullanılması ile akciğer kanseri ve malign melanom gibi hastalıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiş ve klinik pratikte bu tedaviler yer almaya başlamıştır(135). TIL; lokal anti-tümöral immünite ve onkolojik sonuçlar açısından prognostik faktör olarak addedilmektedir(142-144).

Yapılan gen ekspresyon çalışmalarında ise, maligniteye komşu dokunun malign hücrelerin biyolojisini paylaştığı gösterilmiş, triple negatif meme kanserinde bu dokuların benzersiz stromal reaksiyon oluşturduğu, ayrıca triple negatif meme kanseri stromal dokusunun lökosit aktivasyonu, mononükleer lökosit bölünmesi, interferon sinyal yolağı, T helper lenfosit farklılaşmasını ve antijen sunumunu içerdiği gösterilmiştir(145). Daha ileri çalışmalarda ise, TIL subtipleri dağılımının ve T hücre fonksiyonlarının, tümör mikro-çevresi ile etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir(142, 143, 146, 147). Meme kanserinde TIL ile yapılan çalışmalarda inceleme kriterlerinin standardizasyonu gerekliliği üzerine 2014 yılında Uluslararası TIL Çalışma Grubu kurulmuş ve meme kanserinde TIL değerlendirmesi için bir uzlaşma oluşturulmuştur(139).

İnvaziv ve non invaziv meme kanserlerinde düşük oranda TIL seviyeleri görülen hastalarda nükslerin görülme oranı daha yüksek izlenmiş, ayrıca neoadjuvan tedavi alan hastalarda TIL oranı arttıkça patolojik tam yanıt görülme ihtimalinde yükselme olduğu görülmüştür. Ayrıca genel sağ kalım değerlendirmesi yapıldığında; TIL oranlarının triple negatif ve HER2 pozitif hastalarda olumlu, grad 3 hariç luminal tiplerde olumsuz etkileri izlenmiştir(148). Luminal tiplerde boyut arttıkça düşük TIL oranlarında daha iyi prognoz görüldüğü bildirilmiştir(149). Bu mekanizma ile değerlendirilme yapıldığında, invazyon görülme mekanizmasının, düşük stromal TIL invazyonu olması nedeniyle immün süreçlerin eksikliğine bağlı olduğu, yüksek TIL oranı görülen hastalarda ise invazyonu önlemede antitümöral immün yanıt gelişiminin rol aldığı kanısına varılmıştır(150).

TIL ile yapılan çalışmalarda mRNA bazlı immün hücre subpopulasyon incelemeleri de yapılmış ve triple negatif ve luminal subtiplerde B hücre imzalarının, triple negatif ve HER2 pozitif subtiplerde ise T hücre imzalarının prognostik oldukları izlenmiştir(151-153).

Geniş kapsamlı değerlendirme yapılan bir çalışmada ise, triple negatif meme kanserlerinde TIL oranı ile azalmış uzak metastaz oranlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir(154). Literatürdeki bir çalışmada TIL oranları, triple negatif meme kanserini core bazal ve null tip olarak iki farklı gruba ayrılıp genel sağ kalım sürelerini değerlendirmiş; pozitif anlamda prognostik etki sadece core bazal alt tipinde görülürken tüm triple negatif meme kanserinde ve null alt tipinde gösterilememiştir(155). Çalışmamızda ER, PR ve HER2 reseptörleri değerlendirilmiş, triple negatif alt tipleri için ayrı genetik değerlendirme yapılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda yüksek TIL seviyesinin triple negatif ve HER2 pozitif subtiplerde yüksek histolojik grad ve nekroz varlığı ile birlikte görüldüğünü göstermiştir(156). Non-invaziv meme kanserlerinin dahil edildiği bir çalışmada, mitotik aktivite ile TIL arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüş, bu durum yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörlerin daha immünojenik olabileceğini düşündürmüştür(157). Çalışmamızda grad ile TIL oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüş olup bu bağlamda literatürdeki diğer çalışmalarla da örtüşmektedir(156).

TIL hücre lokalizasyonun tümör merkezi ve invaziv tümör önü olarak adlandırılan uzaysal heterojen dağılımda olduğu ve her iki alanda da CD3+ lenfosit subtipinin hâkim olduğu gösterilmiştir(158). Tümör ve konak arasında etkileşimi sağlayan ve invaziv tümör önü olarak adlandırılan alanın sıcak nokta oluşturduğu, bu alanın meme kanserinde olduğu gibi kolorektal tümörler ve diğer solid tümörlerde de gözlemlendiği bildirilmiştir(159-164). Bu uzaysal heterojen dağılıma ise zaman sekanslı infiltrasyon kavramının neden olduğu; birincil yanıt veren T lenfositleri takip eden B lenfositler sıralaması ile gerçekleştiği gösterilmiştir(165). Bu zonlardaki lenfosit subtiplerinin dağılımını kemoterapi (KT) cevabı ve sağ kalım ile korele eden çalışmalar mevcut olmakla birlikte klinikopatolojik parametreler ile ilişkileri henüz netlik kazanmamıştır. Bu heterojeniteye yol açan mekanizmanın ise, KT'nin anti-tümöral immün yanıtı tetiklemesi şeklinde olduğu düşünülmektedir(166).

Tümör merkezi ve invaziv tümör önü alanlarındaki lenfosit subtiplerinin farklılığı; pro- ve anti-tümöral bağışıklık, tümör hücre yayılması ve neoadjuvan KT'ye yanıt gibi parametrelerde değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir(159). Meme kanserinde neoadjuvan KT sonrası immün hücre profilini değerlendiren bir çalışmada tümör lenfosit infiltrasyonunda, T ve B lenfositlerin dağılımında meme kanserinin İHK özelliklerine göre farklılık saptanmazken, CD68 pozitif makrofajlar hormon reseptörü negatif tümörlerde daha yüksek saptandığı gösterilmiştir(167). Yine benzer bir çalışmada ise neoadjuvan tedavi verilmeden öncesinde ve verildikten sonrasında tümör lenfosit dağılımı incelendiğinde, B lenfositlerin tedavi öncesi, tedavi sonrası rezidü tümöre ve normal dokuya oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır(168). İlişkili oldukları T lenfositler ile kümelenen B lenfositler, T lenfositler ile birlikte prognostik değerlendirilmesi incelenmiş, neoadjuvan tedaviye tam yanıtta CD4 T lenfosit infiltrasyonunun ana faktör olarak rol oynarken KT sonrası rezidü tümörde yüksek CD3, CD68 varlığı ise kötü hastalıklı sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(167, 168). Başka bir çalışmada ise meme kanserinde belirgin olan plazmositler IgG baskın olup, normal meme dokusunda beklenen IgA tipinden farklı olduğu, bu durumun ise, tümöral antijene yanıt olarak plazmosit infiltrasyonu oluştuğunu düşünülmektedir(169). Çalışmamızda Uluslararası TIL Çalışma Grubu kriterleri doğrultusunda TIL sayımı yapılmış, lenfosit subtiplendirmesi ve immünglobulin çalışmaları ayrıca değerlendirilmemiştir.

^{18}F -FDG PET/BT değerlendirmesi, primer tümörün evrenlenmesinde, prognozun öngörüsünde, tedavi dizayn  ve yanıt değerlendirme gibi endikasyonlarla klinik pratikte yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Diğer konvansiyonel radyolojik incelemelere göre meme kanseri tanısına ekstra bilgiler sağladığı gösterilmiştir(170). Nekroz varlığı, hipoksi durumu, anjiogenezis alanlarındaki farklılıklar, fibrozis durumu, proliferasyon indeksi, mitokondriyal aktivite ve spesifik reseptörler gibi faktörler tümör biyolojisinde heterojeniteye yol açmaktadır(171-173).

Meme kanseri, farklı histolojik ve immünohistokimyasal alt tipler, hastaya ait bireysel farklılıklar gibi çok geniş skalada yer alan değişkenler nedeniyle çok geniş bir heterojenite göstermekte olup tümör davranışı ve tedavi yanıtını belirlemede bu değişkenler etkilidir(148). Artmış SUV_{max} değerleri agresif davranış, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir(174). Yakın zamanlı yapılan iki çalışmadan birinde pron pozisyonundan elde edilen özel meme PET'i ile  l  len ^{18}F -FDG aktivitesi, TIL seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, diğer çalışmada standart tüm vücut ^{18}F -FDG PET/BT ile  l  len ^{18}F -FDG aktivitesi negatif korelasyon gösterdiği saptanmış(157, 175). Bu farklılığa ise meme PET'inin daha yüksek duyarlılığa sahip olmasının neden olduğu düşünülmektedir(176). Bizim  alışmamızda ise konvansiyonel tüm vücut ^{18}F -FDG PET/BT kullanılmış, tüm görüntüleme değerlendirmeleri tek nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmış olmasına rağmen SUV_{max} ve TIL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda tüm vücut ^{18}F -FDG PET/BT tetkiki referans alındığı için meme PET'i kullanılmamasına bağlı ilişki saptanmadığı düşünülmektedir.

Meme kanserinde neoadjuvan KT etkisi prediksyonunda ^{18}F -FDG PET/BT bazlı TIL skorunu değerlendiren bir çalışmada ise, PET-TIL skoru; tümör boyutu, Ki67 indeksi ve SUV_{max} gibi TIL yoğunluğu ile bağımsız ilişkili parametrelerle hesaplanmış, sonuç olarak HER2 pozitif ile triple negatif subtiplerin ve yüksek PET-TIL skorunun patolojik tam yanıt için bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır(177).

Akciğer ve gastrointestinal sistem tümörlerinde de ^{18}F -FDG uptake ve TIL seviyeleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kanser dokusunda artan glukoz alımı, tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve glukoz

metabolizmasını yansıttığı bilinmektedir(178, 179). Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde yapılan bir çalışmada SUV_{max} ile CD8+ TIL, tümör ilişkili makrofaj, FOXP3+ Treg hücreleri, PD1+ ve PDL1+ hücreler arasında korelasyon saptanmıştır(180).

Mide maligniteleri ile yapılan bir çalışmada ise; mikro çevredeki değişikliklerin TIL alt kümelerinin düzenlenmesini ve T hücrelerinin işlevlerini etkilediği; bu bağlamda SUV_{max} ve Foxp3 arasındaki korelasyona katkıda bulunduğu bildirilen çeşitli faktörler arasında hipoksi ve asidik bir ortam en etkili faktör olabildiği, hipoksi altında, FDG alımının artıp reglatuvar T hücrelerinin çoğalmasının teşvik edildiği, yüksek laktik asit konsantrasyonuna sahip asidik bir ortamda ise, T hücrelerinde laktik asit deşarjı engellenerek metabolizmaları ve fonksiyonlarının bozulduğuna değinilmiştir(181).

Efektör CD4+ T lenfositlerin aktivasyonunun glukoz transporter 1 ve glikolizis aracılığı ile olduğu, bu nedenle tümör hücresinde olduğu gibi TIL'lerde de ¹⁸F-FDG birikimi gözlemlendiği bildirilmektedir(182, 183). Triple negatif meme kanseri hastalarında TIL ile MR bulgularını karşılaştıran bir çalışmada ise korelasyon saptanmış; yüksek grad, düşük lenfovasküler invazyon oranı, düşük in-situ komponent varlığı, homojen büyüme paterni, invazif alanlarda nekroz varlığı ve küçük stromal tümör olması kriterlerinin varlığının yüksek immünojenik malignite ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir(184).

Preoperatif ¹⁸F-FDG PET/BT değerlendirmesinde ¹⁸F-FDG tutulumunun primer tümördeki TIL derecesini ve PDL1 ekspresyonunu yansıttığı gösterilen bir çalışmada ise ¹⁸F-FDG tutulumunun agresif davranış yanında immünolojik özelliklerin (TIL ve PDL1 ekspresyonu) prediksyonunda kullanılabileceği üzerinde durulmuştur(185). Ek olarak; klinik yaklaşımda, metastatik meme kanserinde atezolizumab tedavisinde, anti PDL1 monoklonal antikor kullanımı kararında PDL1 ekspresyonu baz alındığından, SUV_{max} değerinin prediktif fonksiyonu bu immün check point inhibitörlerinin (ICI) klinik yanıtını değerlendirmede faydalı olacağı öne sürülmektedir(186-188).

Bir diğer çalışma ise, immün check point inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda klinik yanıtı azaltan transforming growing faktör yolağı genlerinin, yüksek

SUV değerlerine sahip tümörlerde önemli ölçüde azaldığını göstermiştir(189, 190). Yine ICI ile tedavi edilen ürotelyal kanserli hastalarda SUV değerlerinin ICI ile ilişkili olduğu ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir(189). Bu iki çalışma ışığında, SUV_{max} değerinin ICI tedavilerine yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği önerisi de mevcuttur(186). Diğer kanser türlerine nazaran, meme kanserinde, SUV_{max} değerleri ile TIL oranlarını heterojenitenin aydınlatılması için geniş kapsamlı hasta gruplarında daha ileri ve multiparametrik değerlendirme yapılmalıdır.

Kitle SUV_{max} değerleri ile til yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada 1 cm'den büyük kitlelerde istatistiksel ilişki saptandığı bildirilmiştir(186). Tümör boyutu, lokal evrelemede, tedavi dizaynında ve prognoz tahmininde ana kriter olarak değerlendirilmekte ve boyutta artış olması aksiller lenf nodu metastazı olasılığını artırmakta, sağ kalım oranını düşürmektedir(191). Çalışmamızda tümör boyutu medyanı 2,5 cm saptanmış olup popülasyonu incelendiğinde, hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası boyutu küçülen tümörler ve erken evrede saptanmış küçük tümörler belirgin yer kaplamaktadır. Çalışmamızda kitle SUV_{max} değerleri ile tils oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamış olup bu durum boyuttaki heterojeniteye bağlı olduğu kanısına varılmaktadır.

Yüksek grad klinik anlamda kötü prognoz göstergesidir(192). Yüksek grad ve TIL infiltrasyon oranı ilişkisi hakkında yapılan çalışmalarda da güçlü korelasyon izlendiği bildirilmiştir(193). 2021 yılında yapılan bir sistematik inceleme ve meta analizde, yüksek TIL pozitifliği triple negatif meme kanseri, HER2 pozitif meme kanseri, yüksek histolojik grad ve nekroz ile ilişkili bulunmuştur(156). Çalışmamızda til ile modifiye bloom richardson grad arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır. Literatür değerlendirmesinde triple negatif ve her2 pozitif kanserlerde grad 3 tümörlerin baskın olduğu bilinmektedir(194, 195). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %60'lık kısmında grad 3 olarak izlenmiş olup bu bulgular literatürle benzerdir.

Çalışmamızda neoadjuvan KT alan ve almayan hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Neoadjuvan KT; küratif cerrahi işlem öncesinde, lokal ileri ya da inoperabl hastalarda kullanılan bir tedavi protokolüdür(196). Neoadjuvan KT sonrasında patolojik tam yanıt izlenen hastaların prognoz beklentisi iyi olarak

düşünülmektedir(197, 198). Tümör infiltre eden lenfositler ise, meme kanserinde neoadjuvan KT'ye yanıtta prediktif faktör olarak tanımlanmaktadır(139, 148, 198, 199). Yapılan çalışmalarda ise tedaviye yanıtı değerlendirme amaçlı neoadjuvan KT öncesi ve sonrasında çekilen ^{18}F -FDG PET/BT'nin patolojik tam yanıtı belirlemedeki sensitivite ve spesifite değerleri sırası ile %84-86 ve %66-72 olarak bulunmuştur(200, 201). Özellikle triple negatif ve HER2 pozitif meme kanserlerinde ^{18}F -FDG PET/BT kullanımının patolojik yanıtı erken değerlendirmede etkili olduğu saptanmıştır(202). Bu amaçla yapılan bir çalışmada, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda, 2 kür KT sonrası yanıt değerlendirme ^{18}F -FDG PET/BT çekilmiş ve yanıt vermeyenlerin neoadjuvan KT protokolüne bevacizumab eklenmiş, takiplerinde ise bu hastalarda patolojik tam yanıt alınma oranının arttığı gösterilmiştir(203).

Bir başka çalışmada ise tedavi öncesi çekilen ^{18}F -FDG PET/BT'nin neoadjuvan KT sonrasındaki patolojik tam yanıtı predikte etmede zorlandığı, yine aynı çalışmada, klinik pratikte, neoadjuvan KT sonrasında çekilen ^{18}F -FDG PET/BT SUV_{max} değerlerinin operabl HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde patolojik tam yanıtı predikte ettiği düşünülmüştür(204). Tüm bu bulgular, meme kanserinde prediktif faktörlerin henüz yeterli olmadığını, tedavi dizaynı ve onkolojik takiplerde geniş kapsamlı parametrelerin gerekli olduğunu göstermektedir.

Neoadjuvan kemoterapi ile yapılan bazı çalışmalarda, artmış TIL yoğunluğunun, tüm meme kanseri moleküler subtiplerinde neoadjuvan kemoterapinin patolojik etkisinin prediktörü olduğu gösterilmiş, bu çalışmalar Uluslararası TIL Çalışma Grubu Önerileri dahilinde tedavi öncesi biyopsi spesmenleri ile yapılmıştır(139, 148, 198, 199, 205). Aynı zamanda bu öneriler tüm doku rezeksiyonunun kor biyopsilere tercih edilmesi gerektiğini çünkü intratümöral heterojenitenin düzgün değerlendirilemediğini önermektedir. Literatürde her ne kadar kor biyopsilerin TIL dağılımını belirlemede homojenite gösterme yetkinliği olduğunu belirten çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda zaman içinde kor biyopsi materyallerinde meydana gelen dejenerasyon nedeniyle optimal değerlendirme mümkün olmadığı için bu materyaller çalışma dışı bırakılmıştır(158, 206, 207). Bunlara ek olarak rezeksiyon materyalinde ve kor biyopsilerdeki TIL yoğunluğunun diskordans gösterdiğini öne süren çalışma da mevcuttur(208).

Literatürde, tümör boyutu ve ^{18}F -FDG tutulumu arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, ilişki saptanmayan ya da güçlü korelasyon izlenen çalışmalar mevcuttur(170, 171, 209-212). Yalancı negatif olarak adlandırılan ve FDG tutulumu göstermeyen klinikopatolojik özellikler araştırıldığında, 1 cm'den küçük ve düşük grade'li tümörlerin bağımsız değişkenler olduğu bulunmuş ayrıca çoklu değişkenli regresyon analizinde; yaş, menapozal durum, tümör histolojik subtipi, hormon reseptörleri, sentinel lenf nodu pozitifliği ve uzak metastaz varlığı, meme parankim yoğunluğu ve multifokalite gibi parametrelerin yalancı negatif sonuçlarla anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir(172).

Birkaç çalışmada, parsiyel volüm etkisi olarak bilinen PET tarayıcısının çözünürlüğü doğrultusunda SUV_{max} değerinin tümörün boyutuyla belirli bir düzeyde korelasyon gösterdiğini bildirmiştir(213-215). Fakat, parsiyel volüm etkisini dışlamak amacı ile 2 cm'den büyük tümörlerin incelendiği bir çalışmada ise SUV_{max} ile boyut arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir, aynı çalışmada küçük tümörlerdeki düşük SUV_{max} değerlerinin parsiyel volüm etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(171). Çalışmamızda boyut ve kitle SUV_{max} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Literatür ışığında değerlendirildiğinde bu bulgu parsiyel volüm etkisi sonucu ortaya çıkmış olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Meme kanseri moleküler subtipleri ile ^{18}F -FDG PET/BT kantitatif sonuçları ile analizini araştıran bir çalışmada, evre II ve III hastalar dahil edilmiş, moleküler analiz ile yapılan yöntemlere oranla ^{18}F -FDG PET/BT kantitatif sonuçlarının moleküler subtipleri ayırımında yeterli gücü olmadığı sonuçlarına ulaşılmıştır(172). Ayrıca literatürde meme kanseri İHK subtipleri ile ^{18}F -FDG PET/BT SUV_{max} değerleri arasında ilişki saptanmış, SUV_{max} değerlerinin moleküler subtip tayininde bağımsız prognostik faktör olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur(216, 217). Çalışmamızda 1 hastada invaziv lobüler, geri kalan hastalarda da invaziv duktal karsinom izlenmiştir.

6. SONUÇLAR

Onkolojik yaklaşımda genel kanı, sağkalım analizi çalışmalarının, güvenilirlik ve klinik uygulanabilirlik kriterleri açısından daha tercih edilebilir olduğu yönündedir. Tanı anından eksitus zamanına kadar olan süreç, zaman aralığı konusunda kesin veriler sağlamasına karşın, farklı ölüm sebeplerini dışlamak, 2, 5 ya da 10 yıl gibi uzun izlem süresi gereksinimi, rutin takipleri sağlamak gibi zorluklar çalışma yürütülmesi açısından yönetimi güç birer aşama oluşturmaktadır. Bu verilerin toplanması ve değerlendirilmesindeki zorluklara rağmen onkolojik tedavi dizaynı ve tedavi yararlanımı noktasında eşsiz bilgi sağlamaktadır.

Literatürde özellikle triple negatif meme kanserlerinde genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım gibi neoadjuvan tedavi duyarlılığını öngörmede prediksyon sağlayacak veriler yetersizdir. Özellikle HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde, çalışmamız ve literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde, TIL oranları ve SUV_{max} değerlerinin neoadjuvan tedavi dizaynında ve operasyon zamanlaması konusunda eşsiz prediktif veriler sağlayacağı, gelecek çalışmalarda sağ kalım analizleri ile de sonuçların destekleneceği umulmaktadır. Çalışmamızda hasta popülasyonundaki kısıtlılığın, sağ kalım analizi için engel oluşturması nedeniyle bu değerlendirme yapılamamış olup gelecek çalışmaların, bu alandaki bilgi birikimine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

7. REFERANSLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2019;15(3):141-6.
3. Fidaner C E, SY, Parkin DM. . Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):83-92.
4. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma GvSTDDDB. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi (Versiyon 1.0). 2019.
5. Quarles van Ufford HM, van Tinteren H, Stroobants SG, Riphagen, II, Hoekstra OS. Added value of baseline 18F-FDG uptake in serial 18F-FDG PET for evaluation of response of solid extracerebral tumors to systemic cytotoxic neoadjuvant treatment: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2010;51(10):1507-16.
6. Ak I. SMP, Pauwels E.K. . Positron emission tomography with 2-18F fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000;126(10):560-74.
7. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(5):273-8.
8. M. B. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histoloji ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri.* 2010;3:1-7.
9. Moore K.L. PTVN. İnsan embriyolojisi, klinik yönleri ile. 1st ed. Yıldırım M. Oİ, Dalçık H., editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.
10. GM. K. Temel Patoloji. 1. baskı ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
11. JD. I. The Breast Textbook of Surgery. 15th ed. Philadelphia: EB Saunders Company; 1997.
12. Derneği AKRAvY. Meme Görüntüleme Kursu Kitapçığı. Ankara2002.
13. Moore K.L. DAF. Thorax: Breast. *Clinically Oriented Anatomy* 4th ed. Philadelphia . Lippincott Williams&Wilkins 1999. p. 72-9.
14. A E. Introduction to Clinically Anatomy: Breast. *Clinically Anatomy* 3rd ed: Williams&Wilkins A Waverly Company; 1996. p. 12-4.
15. Mark D. KMD. Anatomy. In: Berg W.A. BRL, editor. *Diagnostic Imaging: Breast*2006. p. 2-30.
16. Baum M. RJ. Disease of The Breast, Third Edition. *British Journal of Surgery.* 1986;73(11):945.
17. Oscar V. BMA. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med.* 1942;16-38.

18. A. C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. In: F. UCA, editor. Meme Lenfatik Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007. p. 7-14.
19. G. Ü. Memenin Cerrahi Anatomisi. In: Ünal G ÜH, editor. Meme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. p. 10-28.
20. Rumack C.M. WSR, Charboneau J.W., Johnson J.A.M. In the Breast. In: EB M, editor. Diagnostic Ultrasound Missouri: Mosby; 1998. p. 751-89.
21. M.P. O. Breast development and anatomy. In: Haris JR LM, Morrow M, Hellman S, editor. Diseases of the breast New York LippincottRaven 1996. p. 1-14.
22. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete Axillary Dissection: A Technique That Still Has Relevance in Contemporary Management of Breast Cancer. ANZ Journal of Surgery. 2006;76(6):518-21.
23. McGuire A, Brown JA, Kerin MJ. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. Cancer Metastasis Rev. 2015;34(1):145-55.
24. Society AC. Breast Cancer Facts and Figures, 2015-2016. 2015.
25. V. O. Breast cancer in Turkey. Türkiye Klinikleri. 2013;6:1-6.
26. Anderson WF, Devesa SS. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. Cancer. 2005;104(8):1733-41.
27. Spratt JS SS. Medical and legal implications of screening and followup procedures for breast cancer. Cancer. 1990;66:1351-62.
28. WE. WS. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1933:57-81.
29. Aksu G. İN, Utkan Z. İleri evre malign melanomda meme parankim metastazı, Olgu sunumu. Türk Onkoloji Dergisi. 2007;22(1):35-7.
30. Mathew M BI, Al Hamadani A, Rao K. . Bilateral breast metastases in a pregnant woman with disseminated cutaneous melanoma. Indian Journal of Cancer. 2009;46.
31. G. KÇ. Malign Meme Hastalıkları. In: Akça T KÇG, Emre A U. , editor. Genel Cerrahi. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019.
32. Gail M.H. BLA, Byar D.P., Corle D.K., Green S.B., Shairer C, Mulvihill J.J. Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. Journal of the National Cancer Institute. 1989;81(24):1879-86.
33. B. F. Assessing and managing breast cancer risk: clinical tools for advising patients. MedGenMed.15.
34. Cintolo-Gonzalez JA BD, Blackford AL. Mazzola E, Acar A, Plichta JK. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. Breast Cancer Res 2017;164:263-84.

35. Smith R.A. CV, Eyre H.J. . American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. CA A Cancer Journal for Clinicians. 2002;52:8-22.
36. MH. Y. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İ.Ü.; 2006.
37. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164(4):279-96.
38. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. European Journal of Radiology. 2007;61(2):192-4.
39. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. Eur Radiol. 2005;15(5):1027-36.
40. Moon E-H LS, Han Y-H, Jeong YJ, Kang Y-H, Jeong H-J. The usefulness of 18F-FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of breast cancer: comparison with conventional PET/CT and MRmammography. Radiology and Oncology. 2013;47:390-7.
41. 3Flobbe K BAM, Kessels A.G., Beets G.L., Nelemans P.J., von Meyenfeldt M.F., van Engelshoven J.M. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. Arch Internal Medicine. 2003;163:1194-9.
42. Standertskjöld RHRbDMPaPC-G. Complementary Imaging of Solid Breast Lesions. Acta Univ Oul D 2003:734.
43. Na SP HD. The role of various modalities in breast imaging. Biomed Pap Med. 2007;151:209-18.
44. Tofts P.S. BB, Schnall M.D. Quantitative Analysis of Dynamic Gd-DTPA Enhancement in Breast Tumors Using a Permeability Model. Magnetic Resonance in Medicine. 1995;33(4):564-8.
45. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(33):8469-76.
46. Çelik L ÇR. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme: Nasıl, Niçin, Ne Zaman, Kime. Klinik Gelişim. 2010;23:6-10.
47. Schwartzberg L.S. SML, Soliman H., Somlo G., Ward J.H., Wolff A.C., Zellars R., Shead D.A., Kumar R. Breast cancer version 3.2014. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2014;12(4):542-90.
48. Vinay K AK, Jon CA, Nelson F. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Lyon, France: Elsevier; 2010.
49. K. A. Pathological approach to evolving prognostic and predictive factors of breast cancer. Br J Cancer. 2004;11(4):343-9.
50. Cocquyt V VBS. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2005;17:55-60.
51. Brunicardi F AD, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J., Raphael E.P. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed: McGraw-hill Education; 2014.

52. Townsend C.M. BRD, Evers B.M., Mattox K.L. . Sabiston Textbook of Surgery. 20th ed: Elsevier Health Sciences; 2016.
53. Dershaw D.D. AA, Kinne D.W. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Journal of Radiology*. 1989;170:411-5.
54. Griff SK DD. Breast Cancer. In: Bragg DG RP, Hricak H, editor. *Oncologic Imaging*. Philadelphia: Saunders 2002. p. 265–94.
55. Dinkel H.P. GAM, Tschammler A. Is the appearance of microcalcifications on mammography useful in predicting histological degree of malignancy in ductal cancer in situ? . *British Journal of Radiology*. 2000;73:938-44.
56. Recht A REJT, Fentiman I.S., Kurtz J.M., Mansel R.E. Sloane J.P. The fourth EORTC DCIS consensus meeting-conference report. *Eur J Cancer*. 1998;34:1664-9.
57. David E.Wazer DWA. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed: Lippincott Williams and Wilkins 2008.
58. Group EBCC, Group ER, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-7.
59. Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(1):86-91.
60. Scott-Moncrieff A, Sullivan ME, Mendelson EB, Wang L. MR imaging appearance of noncalcified and calcified DCIS. *Breast J*. 2018;24(3):343-9.
61. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*. 2003;13(11):2425-35.
62. RL. BWB. *Diagnostic Imaging Breast Utah*: Amirsys; 2006.
63. Heywang-Kobrunner S.H. DDD, Schreer I. *The Normal Breast. Diagnostic breast imaging: Mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures* 2nd ed: Thime; 2001. p. 162-208.
64. B. P. Meme invazif kanserleri ve diğer malign tümörler. In: A. O, editor. *Meme hastalıklarında görüntüleme*. p. 349–81.
65. Siegelman ES RM. Meme MR Görüntüleme. In: D. ÇO, editor. *Body MRI*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2008. p. 425-73.
66. Kawashima M. TY, Nonaka T., Higuchi K., Kimura M., Koida T., Yanagita Y., Sugihara S. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179:179-83.
67. Matheus VS KF, de Oliveira Canella E. Medullary breast carcinoma: anatomo-radiological correlation. *Radiol Bras*. 2008;41(6):379-83.

68. Ş. İ. Meme Karsinomu Patolojisi. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi 2006. p. 65-71.
69. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8:23-31.
70. Perou C.M. ST, Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffreyk S.S., Rees C.A. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
71. Kondov B, Milenkovicj Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):961-7.
72. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S26-35.
73. Bagaria SP, Ray PS, Sim MS, Ye X, Shamonki JM, Cui X, et al. Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR, and HER2. *JAMA Surg.* 2014;149(2):125-9.
74. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
75. Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):698-707.
76. CI. L. Breast cancer epidemiology2010.
77. Carey L.A. PCM, Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K., Karaca G. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Journal of American Medical Association.* 2006;295(21):2492-502.
78. Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Livasy CA, Coleman WB. Microarray-Based Gene Expression Profiling for Molecular Classification of Breast Cancer and Identification of New Targets for Therapy. *Laboratory Medicine.* 2010;41(6):364-72.
79. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
80. Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist.* 2009;14(7):645-56.
81. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics.* 2012;6:289-97.
82. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.

83. Geyer FC RD, Weigelt B, Reis-Filho JS. . Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers *Advances in Anatomic Pathology*. 2012.
84. Loi S, Sotiriou C, Haibe-Kains B, Lallemant F, Conus NM, Piccart MJ, et al. Gene expression profiling identifies activated growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer. *BMC Med Genomics*. 2009;2:37.
85. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
86. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
87. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med*. 2010;1(5):747-54.
88. Barnes CJ KR. *Biology of the Epidermal Growth Factor Receptor Family. Molecular Targeting and Signal Transduction*2006.
89. Gutierrez C SR. HER2: Biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:55-62.
90. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2003;185(2):165-7.
91. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):119-26.
92. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5-23.
93. Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J, Jonsson G, Bendahl PO, Holm K, et al. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2--positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1813-20.
94. Ross J.S. FCA, Linette G.P., Stec J., Clark E., Ayers M. The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *Oncologist*. 2003;8:307-25.
95. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5658-63.

96. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2302-10.
97. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2792-8.
98. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R65.
99. Foulkes W.D. BJS, Stefansson I.M., Straume O., Chappuis P.O., Bégin L.R. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloidmicrovascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Research.* 2004;64:830-5.
100. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98(4):697-702.
101. Macdonald SM, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, Carey L, et al. ACR appropriateness criteria(R) locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2011;17(6):579-85.
102. Moon DH, et al. . Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39.
103. T. C. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji dergisi.* 1995;1:13-23.
104. Cianfrocca M. GLJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9:606-16.
105. Cho SH, Jeon J, Kim SI. Personalized medicine in breast cancer: a systematic review. *J Breast Cancer.* 2012;15(3):265-72.
106. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer.* 2003;97(3):545-53.
107. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-52.
108. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3006-14.
109. M.J. S. Women's Health Beliefs about Breast Cancer and Breast selfExamination. *Nursing Research* 1977;26:121-7.

110. Elston CW EI. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
111. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
112. Adami HO MB, Holmberg L, Persson I, Stone B. . The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559-63.
113. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-30.
114. Swain S.M. JJH, Geyer C.E. Jr, Costantino J.P., Pajon E.R., Fehrenbacher L. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(20):2053-65.
115. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, Giantonio BJ, Ross RN, Teng Y, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *JAMA*. 2013;310(4):389-97.
116. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1315-22.
117. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):27-34.
118. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063-9.
119. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):4014-21.
120. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-35.
121. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014;110(3):565-72.
122. Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist*. 2011;16(3):276-85.
123. Catlett-Falcone R DW, Jove R. . STAT proteins as novel targets for cancer therapy. *Current opinion in oncology*. 1999;11.

124. Ross JS FJ. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *American journal of clinical pathology*. 1999;112:53-67.
125. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
126. Krop I. IN, Andre F., Bast R.C., Barlow W., Collyar D.E. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2838-49.
127. Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res*. 2010;316(8):1324-31.
128. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.
129. Coffelt SB, Lewis CE, Naldini L, Brown JM, Ferrara N, De Palma M. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *Am J Pathol*. 2010;176(4):1564-76.
130. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
131. Schreiber R.D. OLJ, Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-70.
132. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):263-74.
133. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *Eur J Cancer*. 2006;42(6):760-7.
134. Moore O.S. Jr FFWJ. The relatively favourable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer*. 1949;2:635-42.
135. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5064-74.
136. Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. *Histopathology*. 2011;58(7):1107-16.
137. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(7):405-14.
138. Tan AH, Goh SY, Wong SC, Lam KP. T helper cell-specific regulation of inducible costimulator expression via distinct mechanisms mediated by T-bet and GATA-3. *J Biol Chem*. 2008;283(1):128-36.
139. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.

140. Mittal S, Brown NJ, Holen I. The breast tumor microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(3):227-43.
141. Azizi E, Carr AJ, Plitas G, Cornish AE, Konopacki C, Prabhakaran S, et al. Single-Cell Map of Diverse Immune Phenotypes in the Breast Tumor Microenvironment. *Cell.* 2018;174(5):1293-308 e36.
142. Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, Glover LE, Campbell EL, Jedlicka P, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(41):E2784-93.
143. Deng B, Zhu JM, Wang Y, Liu TT, Ding YB, Xiao WM, et al. Intratumor hypoxia promotes immune tolerance by inducing regulatory T cells via TGF-beta1 in gastric cancer. *PLoS One.* 2013;8(5):e63777.
144. Kumar V, Gabrilovich DI. Hypoxia-inducible factors in regulation of immune responses in tumour microenvironment. *Immunology.* 2014;143(4):512-9.
145. Casbas-Hernandez P, Sun X, Roman-Perez E, D'Arcy M, Sandhu R, Hishida A, et al. Tumor intrinsic subtype is reflected in cancer-adjacent tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(2):406-14.
146. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007;109(9):3812-9.
147. Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell.* 2015;162(6):1229-41.
148. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet Oncology.* 2018;19(1):40-50.
149. Costa SD, Loibl S, Kaufmann M, Zahm DM, Hilfrich J, Huober J, et al. Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):83-91.
150. Chen XY, Yeong J, Thike AA, Bay BH, Tan PH. Prognostic role of immune infiltrates in breast ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):17-27.
151. Bense RD, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ, Haanen JBAG, van Vugt MATM, de Vries EGE, et al. Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cell Composition and Functionality for Disease Outcome in Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2016;109(1).

152. Ali HR, Chlon L, Pharoah PD, Markowitz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002194.
153. Rody A, Holtrich U, Pusztai L, Liedtke C, Gaetje R, Ruckhaeberle E, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2009;11(2):R15.
154. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2959-66.
155. Liu S, Lachapelle J, Leung S, Gao D, Foulkes WD, Nielsen TO. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2012;14(2).
156. Caparica R, Bruzzone M, Agostinetti E, Franzoi MA, Ceppi M, Radosevic-Robin N, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in non-invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;59:183-92.
157. Knopfmacher A, Fox J, Lo Y, Shapiro N, Fineberg S. Correlation of histopathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast with the oncotype DX DCIS score. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1167-73.
158. Mani NL, Schalper KA, Hatzis C, Saglam O, Tavassoli F, Butler M, et al. Quantitative assessment of the spatial heterogeneity of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):78.
159. Konig L, Mairinger FD, Hoffmann O, Bittner AK, Schmid KW, Kimmig R, et al. Dissimilar patterns of tumor-infiltrating immune cells at the invasive tumor front and tumor center are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):120.
160. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006;313(5795):1960-4.
161. Schweiger T, Berghoff AS, Glogner C, Glueck O, Rajky O, Traxler D, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte subsets and tertiary lymphoid structures in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33(7):727-39.
162. Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Benner A, Spille A, et al. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res.* 2011;71(17):5670-7.
163. M. B. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? . *Oral Diseases.* 1998;4:70-7.

164. Eiro N, Pidal I, Fernandez-Garcia B, Junquera S, Lamelas ML, del Casar JM, et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(12):e52796.
165. Roncati L, Barbolini G, Piacentini F, Pisciolli F, Pusioli T, Maiorana A. Prognostic Factors for Breast Cancer: an Immunomorphological Update. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(3):449-52.
166. Andre F, Dieci MV, Dubsky P, Sotiriou C, Curigliano G, Denkert C, et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(1):28-33.
167. García-Martínez E, Gil, G.L., Benito, A.C, González-Billalabeitia E., Conesa M.A.V. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *J breast Cancer Research*. 2014;16.
168. Ruffell B, Au A, Rugo HS, Esserman LJ, Hwang ES, Coussens LM. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):2796-801.
169. Wang Y, Ylera F, Boston M, Kang SG, Kutok JL, Klein-Szanto AJ, et al. Focused antibody response in plasma cell-infiltrated non-medullary (NOS) breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104(2):129-44.
170. Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative (18)F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. *Breast*. 2016;30:5-12.
171. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espie M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):426-35.
172. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):267-74.
173. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(12):1830-8.
174. Jo JE, Kim JY, Lee SH, Kim S, Kang T. Preoperative 18F-FDG PET/CT predicts disease-free survival in patients with primary invasive ductal breast cancer. *Acta Radiol*. 2015;56(12):1463-70.
175. Sasada S, Shiroma N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Masumoto N, et al. The relationship between ring-type dedicated breast PET and immune microenvironment in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):651-7.

176. Murakami W, Tozaki M, Sasaki M, Hida AI, Ohi Y, Kubota K, et al. Correlation between (18)F-FDG uptake on PET/MRI and the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative and HER2-positive breast cancer. *Eur J Radiol.* 2020;123:108773.
177. Sasada S, Kimura Y, Emi A, Masumoto N, Kadoya T, Arihiro K, et al. Tumor-infiltrating Lymphocyte Score Based on FDG PET/CT for Predicting the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(6):3395-400.
178. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009;324(5930):1029-33.
179. N. A. GLUT1 Expression in Tissue and 18F-FDG Uptake *The Journal of Nuclear Medicine* 2004;45:930-2.
180. Wang Y, Zhao N, Wu Z, Pan N, Shen X, Liu T, et al. New insight on the correlation of metabolic status on (18)F-FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1127-36.
181. Lee S, Choi S, Kim SY, Yun MJ, Kim HI. Potential Utility of FDG PET-CT as a Non-invasive Tool for Monitoring Local Immune Responses. *J Gastric Cancer.* 2017;17(4):384-93.
182. Palmer CS, Hussain T, Duette G, Weller TJ, Ostrowski M, Sada-Ovalle I, et al. Regulators of Glucose Metabolism in CD4(+) and CD8(+) T Cells. *Int Rev Immunol.* 2016;35(6):477-88.
183. Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, Rudolph MC, Deoliveira D, et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab.* 2014;20(1):61-72.
184. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Baek SH, Lee HJ, et al. Correlation Between MRI and the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(5):1146-51.
185. Hirakata T, Fujii T, Kurozumi S, Katayama A, Honda C, Yanai K, et al. FDG uptake reflects breast cancer immunological features: the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(2):331-8.
186. Park S, Min EK, Bae SJ, Cha C, Kim D, Lee J, et al. Relationship of the standard uptake value of (18)F-FDG-PET-CT with tumor-infiltrating lymphocytes in breast tumors measuring ≥ 1 cm. *Sci Rep.* 2021;11(1):12046.
187. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.

188. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):44-59.
189. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018;554(7693):544-8.
190. Kim SK, Ahn SG, Mun JY, Jeong MS, Bae SJ, Lee JS, et al. Genomic Signature of the Standardized Uptake Value in (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2).
191. Ş. İ. Meme Karsinomu Patolojisi İstanbul: İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; 2006.
192. Pegram M.D. TC, Casciato D.A. Breast Cancer. In: D.A. C, editor. *Manual of Clinical Oncology*. 7th ed: Lippincott Williams&Wilkins; 2012. p. 285-319.
193. Loi S. DD, Adams S., Pruner G., Francis P.A., Lacroix-Triki M. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(9):559-69.
194. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
195. Kurozumi S, Inoue K, Matsumoto H, Fujii T, Horiguchi J, Oyama T, et al. Clinicopathological values of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):16662.
196. Rubens R.D. SS, Tong D., Winter P.J., Knight R.K., Hayward J.L. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1980;16(3):351-6.
197. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
198. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-13.
199. Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, Pfitzner BM, Lederer B, Schmitt W, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5747-54.
200. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):357-69.

201. Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3746232.
202. Groheux D, Mankoff D, Espie M, Hindie E. 18F-FDG PET/CT in the early prediction of pathological response in aggressive subtypes of breast cancer: review of the literature and recommendations for use in clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(5):983-93.
203. Coudert B, Pierga J-Y, Mouret-Reynier M-A, Kerrou K, Ferrero J-M, Petit T, et al. Use of [18F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [18F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(13):1493-502.
204. Akimoto E, Kadoya T, Kajitani K, Emi A, Shigematsu H, Ohara M, et al. Role of (18)F-PET/CT in Predicting Prognosis of Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):45-52.
205. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):448-54.
206. Khoury T, Peng X, Yan L, Wang D, Nagrale V. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: Evaluating Interobserver Variability, Heterogeneity, and Fidelity of Scoring Core Biopsies. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(5):441-50.
207. Althobiti M, Aleskandarany MA, Joseph C, Toss M, Mongan N, Diez-Rodriguez M, et al. Heterogeneity of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer and its prognostic significance. *Histopathology*. 2018;73(6):887-96.
208. Huang J, Chen X, Fei X, Huang O, Wu J, Zhu L, et al. Changes of Tumor Infiltrating Lymphocytes after Core Needle Biopsy and the Prognostic Implications in Early Stage Breast Cancer: A Retrospective Study. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1336-46.
209. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):1317-23.
210. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Group PETS. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):277-85.
211. Elston C EI, Pinder S. Prognostic factors in invasive carcinoma of the breast. *Clinical Oncology*. 1998;10:14-7.

212. Crowe J.P. GNH, Shenk R.R., Zollinger R.M., Brumberg D.J., Shuck J.M. . Primary tumor size: relevance to breast cancer survival. *Archives of Surgery*. 1992;127(8):910-6.
213. Fujii T YR, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. . Is it Possible to Predict Malignancy in Cases with Focal Thyroid Incidentaloma Identified by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography? . *The American Surgeon*. 2012;78:141-3.
214. Fujii T, Chikako H, Keiko Y, Shoko T, Yuko N, Sasagu K, et al. Implication of atypical supraclavicular F18-fluorodeoxyglucose uptake in patients with breast cancer: Relationship between brown adipose tissue and breast cancer progression. *European Journal of Cancer*. 2018;92.
215. Fujii T YR, Tsuboi M, Higuchi T, Obayashi S, Tokiniwa H, Nagaoka R, Takada D, Horiguchi J, Kuwano H. Clinicopathological features of cases with primary breast cancer not identified by 18F-FDG-PET. *Anticancer Res*. 2016;36:3019-22.
216. Cokmert S TO, Karapolat I, Demir L, Bayoglu V, Can A. The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: An Izmir Oncology Group study. *JBUON*. 2016;21:1410-8.
217. Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, Nishimukai A, Hirota S, Igarashi Y, et al. Association between (1)(8)F-FDG uptake and molecular subtype of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1371-7.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 27/05/2020
TOPLANTI NO : 2020/11

KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Meme Kanseri Moleküler Subtiplerinde Tümör İnfilte Eden Lenfosit ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Değerlerinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı