



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KARSİNOMLARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ
NEKTİN-4 VE E-KADERİN
EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

DR. CİHAT AKŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2025



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KARSİNOMLARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ
NEKTİN-4 VE E-KADERİN
EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. CİHAT AKŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HÜSEYİN BÜYÜKBAYRAM

DİYARBAKIR – 2025

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, tez konusunun belirlenmesinden çalışmanın planlanması ve yürütülmesine kadar tüm süreçlerde bilimsel rehberliği, desteği ve değerli katkılarıyla yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM’a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım diğer hocalarım, Prof. Dr. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ, Prof. Dr. Ulaş ALABALIK, , Doç. Dr. İbrahim İBİLOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur KELEŞ, Doç. Dr. Gülay AYDOĞDU, Dr. Öğr. Üyesi Gülbin SARUHAN ALKAN’a,

Çalışmamın istatistiksel analizini yapan Doç. Dr. Sadi ELASAN’a,

Beraber çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın kesit alma işlemi ve immünohistokimya aşamalarında yardımcı olan Çağla ÖZSU ve Mahmut ORDU olmak üzere bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan “Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)”ne (TIP.25.002 no’lu proje),

Bu zorlu ve yoğun süreçte, her koşulda yanımda olan, sabrı, sevgisi ve anlayışıyla en büyük destekçim olan eşim Leyla’ya, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, duaları ve fedakârlıklarıyla yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan çocuklarım Civan Mert ve Elif Eylül bu sürecin en güzel motivasyon kaynakları oldular. Onların gülüşü, sevgisi ve varlığı bana her zaman umut ve güç verdi.

Temmuz-2025

CİHAT AKŞAHİN

ÖZET

Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın görülen ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Literatürde, tümör tomurcuklanması özellikle kolorektal adenokarsinomlarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, tümör tomurcuklanmasının meme karsinomlarında da prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması ve E-kaderin, Nektin-4 ekspresyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2024 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı almış 182 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait yaş, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, eşlik eden duktal karsinoma insitu, hormon reseptör durumu, tümör evresi ve immünohistokimyasal alt tip gibi klinikopatolojik verilerle tümör tomurcuklanması arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Ayrıca, Nektin-4 ve E-kaderin ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve tümör tomurcuklanması ile korelasyonları istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda yüksek tümör tomurcuklanması; ileri histolojik derece, yüksek Nektin-4 ekspresyonu ve histolojik tip ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek tümör tomurcuklanması bulunan olgularda, lenf nodu metastazı varlığı ve daha ileri N evresi daha fazla görülmüştür. Olgular biyobelirteçler ile tanımlanan alt tiplere göre gruplandırıldığında, luminal A grubunda yüksek tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve N evresi arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Luminal B grubunda yüksek Nektin-4 ekspresyonu ile yüksek tümör tomurcuklanması anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Nektin-4 ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldığında yüksek Nektin-4 ekspresyonu ile ER negatifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tümör tomurcuklanması, meme karsinomlarında artmış invaziviteyi yansıtan önemli bir histopatolojik bulgu olup, bazı klinikopatolojik parametrelerle ve hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyon düzeyleriyle anlamlı ilişkiler göstermektedir. Yüksek Nektin-4 ekspresyonu tümör progresyonunda rol oynayabilecek moleküler bir

değişiklik olarak değerlendirilebilir. Bu bulgular, tümör tomurcuklanmasının hem prognostik bir parametre hem de potansiyel moleküler hedeflerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Meme karsinomu, Tümör tomurcuklanması, Nektin-4, E-kaderin



ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among women and one of the leading causes of cancer-related deaths. In the literature, tumour budding has been associated with a poor prognosis, particularly in colorectal adenocarcinomas. Similarly, tumour budding is considered a prognostic marker in breast carcinomas. Our study aimed to compare tumour budding with clinical and pathological parameters, and to investigate its relationship with E-cadherin and Nectin-4 expression.

The study included 182 cases of invasive breast carcinoma diagnosed between 2015 and 2024 at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Dicle University. We examined the relationships between tumour budding and clinical-pathological data such as age, tumour size, histological type, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, lymph node involvement, accompanying ductal carcinoma in situ, hormone receptor status, tumour stage and immunohistochemical subtype. Additionally, Nectin-4 and E-cadherin expression was evaluated immunohistochemically and their correlation with tumour budding was analysed statistically.

The analysis revealed that high tumour budding was significantly associated with an advanced histological grade, high Nectin-4 expression and histological type. Furthermore, cases with high tumour budding exhibited a higher incidence of lymph node metastasis and a more advanced N stage. When cases were grouped according to subtypes defined by biomarkers, a significant association was found between high tumour budding and lymph node metastasis, lymphovascular invasion and N stage in the luminal A group. In the luminal B group, high Nectin-4 expression was significantly associated with high tumour budding. Comparing Nectin-4 with clinical-pathological parameters revealed a significant association between high Nectin-4 expression and ER negativity.

Tumour budding is an important histopathological finding reflecting increased invasiveness in breast carcinomas and shows significant associations with certain clinical-pathological parameters and expression levels of cellular adhesion molecules. High Nectin-4 expression can be considered a molecular change that may play a role

in tumor progression. These findings suggest that tumor budding may be both a prognostic parameter and associated with potential molecular targets.

Keywords: Breast carcinoma, tumor budding, Nectin-4, E-cadherin



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH: Atipik duktal hiperplazi
AJCC : Amerikan kanser komitesi
ALH: Atipik lobüler hiperplazi
AR : Androjen Reseptörü
ARC: Amerikan Radyoloji Koleji
BIRADS : Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA : Breast Cancer Gene
DKİS : Duktal karsinoma in situ
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EMA : Epitelyal Membran Antijeni
EMT : Epitel-Mezenkimal Geçiş
ER : Östrojen Reseptörü
FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GATA3 : GATA Binding Protein 3
GCDFP15 : Gross Cystic Disease Fluid Protein 15
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)
HIF-1 α : Hipoksi indükleyici faktör-1 alfa
H&E : Hematoksilen&Eozin
ITBCC : Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konsensus Konferansı
İHK : İmmunohistokimya
İMK: İnvaziv Meme Karsinomu
İMK, ÖTO: İnvaziv Meme Karsinomu, Özel Tipte Olmayan
İMPK: İnvaziv mikropapiller karsinom
İLK: İnvaziv lobüler karsinom
ITT: İntratümöral tomurcuklanma
KRK: Kolorektal kanser
LCİS: Lobüler karsinoma in situ
LVİ : Lenfovasküler İnvazyon
MMP-2 : Matriks Metalloproteinaz 2
MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz 9
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM : Modifiye Radikal Mastektomi
MUC1: Mucin 1 (Müsin 1)
PNİ : Perinöral İnvazyon
PR : Progesteron Reseptörü
PTT: Peritümöral tomurcuklanma
SISH: Silver In Situ Hibridizasyon
SNAIL : Snail Family Transcriptional Repressor 1
SNAIL2 (SLUG) : Snail Family Transcriptional Repressor 2
TDLÜ : Terminal Duktal-Lobüler Ünite
TNMK : Triple Negatif Meme Karsinomu
TP53: Tumor Protein 53 (Tümör Proteini 53)
TT : Tümör tomurcuklanması
TWIST : Twist-related Protein 1
USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. BIRADS Sınıflaması.....	20
Tablo 2. DSÖ 2019 Memenin Epitelyal Tümörleri Sınıflaması	21
Tablo 3. Meme karsinomunda histopatolojik derecelendirme sistemi	30
Tablo 4. AJCC Meme kanseri patolojik tümör evrelemesi	31
Tablo 5. Meme kanserinde evrelerin gruplandırılması	33
Tablo 6. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar	40
Tablo 7. Olgulara ait klinikopatolojik veriler	50
Tablo 8. OlgularınAJCC'ye göre T, N ve TNM evre grupları dağılımı	51
Tablo 9. Tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması	54
Tablo 10. Luminal A olgularda, TT ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması	56
Tablo 11. Luminal B HER2 negatif olgularda, TT ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	57
Tablo 12. Nektin-4 boyanmasının klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması .	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme anatomisi.....	6
Şekil 2. Normal meme histolojisi.....	8
Şekil 3. E-kaderin kompleksinin şematik görünümü	10
Şekil 4. Nektin kompleksi	11
Şekil 5. A. İnvaziv sınırdaki yoğun inflamasyon içeren olgu (100x), B. Pan-sitokeratin İHK boyaması (100x).....	12
Şekil 6. EMT sırasında hücresel olaylar	14
Şekil 7. Meme karsinomunun patogenezi	18
Şekil 8. İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan (H&E 100x)	43
Şekil 9. Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom (H&E 100x)	43
Şekil 10. İnvaziv mikropapiller karsinom (H&E 100x).....	44
Şekil 11. Kribriform karsinom (H&E 100x).....	44
Şekil 12. Tübüler karsinom (H&E 100x).....	45
Şekil 13. Biyobelirteçlere göre moleküler alt tipler	46
Şekil 14. Düşük dereceli tümör tomurcuklanması (H&E 100x).....	47
Şekil 15. Yüksek dereceli tümör tomurcuklanması (H&E 100x)	47
Şekil 16. Tümör tomurcuk hücrelerinde E-kaderin kaybı (100x).....	48
Şekil 17. Yüksek Nektin-4 boyanması (100x)	49
Şekil 18. Düşük Nektin-4 boyanması (100x).....	49
Şekil 19. Tümör tomurcuklanma sayılarının dağılımı	51
Şekil 20. Genel Sağkalım (Kaplan-Meier Survival) Analizi Sonuçları	53
Şekil 21. Tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve tümör tomurcuk sayısı ölçümlerinin “mortalite varlığına göre” cut-off değerinin öngörülmesi açısından ROC analizi	53

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Embriyolojisi	3
2.2 Meme Anatomisi.....	4
2.3 Meme Histolojisi	6
2.4 E-Kaderin.....	8
2.5 Nektin-4	10
2.6 Tümör Tomurcuklanması	12
2.7 Meme Karsinomu.....	15
2.7.1 Epidemiyoloji.....	15
2.7.2 Etiyoloji	15
2.7.3 Patogenez	17
2.7.4 Meme karsinomunun klinik özellikleri	18
2.7.5 Meme karsinomlarında radyolojik görüntüleme	19
2.7.6 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflaması	20
2.7.7 Meme karsinomlarının histopatolojik derecelendirilmesi.....	29
2.7.8 Meme karsinomlarının patolojik evrelemesi.....	31
2.7.9 Meme karsinomlarının moleküler sınıflaması	34
2.7.10 Meme karsinomlarında prognostik parametreler	35
2.7.11 Meme karsinomlarında tedavi	36
3- GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Olgu Seçimi	38
3.2 Histopatolojik Değerlendirme	38
3.3 İmmünohistokimya	40
3.4 İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	42
4.1 Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Veriler İle Karşılaştırılması	51
4.2 Biyobelirteçlerle Alt Tiplerine Ayrılan Vakalarda Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Parametreler İle İlişkisi.....	55
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR.....	75

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın malignite olmakla birlikte, tedaviye yanıt ve prognoz açısından heterojen bir yapıya sahiptir (1-2). Histolojik çeşitliliği ve metastatik potansiyeliyle klinik yönetimde büyük zorluklar yaratmaktadır. Son yıllarda, meme kanserinin moleküler ve histolojik düzeyde daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla pek çok araştırma yapılmış, özellikle invaziv özellikleri belirleyen ve klinik seyri etkileyen yeni biyomarkerler keşfedilmiştir. Meme kanseri, genellikle epitel hücrelerinin neoplastik dönüşümünü ve bu hücrelerin stromaya doğru invazyonunu içeren bir süreçtir (3). Bu süreç, hücreler arası iletişimi ve adezyonu etkileyen moleküllerin ekspresyon değişiklikleriyle ilişkilidir.

Tümör tomurcuklanması (TT), tümör hücrelerinin stromaya doğru uzanarak küçük hücresel gruplar (tomurcuklar) oluşturması olarak tanımlanır. Bu fenomen, genellikle kanserin invaziv potansiyelini ve hastalığın kötü prognozunu işaret eder (4). TT, kanserin invazyon yeteneğini arttıran ve metastazın erken bir göstergesi olabilen bir histolojik özelliktir. Kolorektal kanser (KRK) gibi bazı solid tümörlerde bu parametre, klinik ve histopatolojik değerlendirmede prognostik bir gösterge olarak kullanılmaktadır (5). Meme kanserinde ise TT, tümörün mikroinvazyon kapasitesini ve hücrelerin çevresel faktörlere yanıtını yansıtan önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (6). Tomurcuklanmanın yüksek olduğu olgularda, lenfatik ve vasküler invazyon sıklığı artmakta, bu da nüks ve metastaz riskiyle ilişkilendirilmektedir (7).

TT'nın patolojik olarak değerlendirilmesi, invaziv kanserin biyolojik davranışını anlamada önemli bir adımdır. Bu nedenle, TT'nın derecesi, meme kanserinin prognozunu tahmin etmede kullanılan bir biyomarker olarak öne çıkmaktadır (8). Ayrıca, TT'nın derecesi ile diğer histolojik parametreler arasında güçlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir (9). Bu bağlamda, TT'nın sistematik bir şekilde değerlendirilmesi, tedavi kararları üzerinde etkili olabilir.

E-kaderin, epitel hücreleri arasındaki bağları güçlendiren ve hücrelerin bir arada durmasını sağlayan bir adezyon molekülüdür. E-kaderin ekspresyonundaki azalma veya kayıp, hücreler arasındaki bağların zayıflamasına ve dolayısıyla kanser hücrelerinin invazyon potansiyelinin artmasına yol açar (10). E-kaderin kaybı, özellikle kanserin invazyon ve metastaz potansiyelini arttıran, epitelyal-mezenkimal

geçiş (EMT) ile ilişkili bir süreçtir. E-kaderin kaybı, tümör hücrelerinin stromaya doğru geçişini ve diğer organlara yayılmasını kolaylaştırır (11). E-kaderin ekspresyonu, meme kanseri gibi birçok solid tümörde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve bu molekül, kanserin biyolojik davranışını öngörmek için önemli bir markerdir (12).

Son yıllarda, E-kaderin ekspresyonunun, meme kanserinin invazivlik düzeyi ve klinik seyri ile olan ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek E-kaderin ekspresyonu, daha az invaziv ve daha düşük metastatik potansiyeli olan tümörlerle ilişkilidir, bu da hastaların daha iyi prognozlu olduğunu gösterir (13). E-kaderin, tümör hücrelerinin koheziv yapısını sürdürebilmesi için kritik bir molekül olduğundan, ekspresyonundaki değişiklikler meme kanserinin agresifliğini doğrudan etkileyebilir.

Nektin-4, hücreler arası adezyonu sağlayan ve hücrelerin proliferasyonunu düzenleyen bir adezyon molekülüdür. Nektin ailesine ait bir protein olan Nektin-4, genellikle normal dokularda düşük seviyelerde bulunurken, kanserli dokularda aşırı ekspresyon gösterebilir (14). Meme kanserinde Nektin-4'ün yüksek ekspresyonu, tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını kolaylaştıran bir faktör olarak kabul edilmektedir (15). Ayrıca, Nektin-4, hücreler arası iletişimi düzenleyerek tümör mikroçevresinin şekillenmesinde rol oynar ve bu özellik, tümörün biyolojik davranışını doğrudan etkileyebilir (16).

Nektin-4'ün meme kanserindeki rolü, bu molekülün hem histolojik hem de serolojik bir biyomarker olarak potansiyelini ortaya koymaktadır (17). Nektin-4'ün prognostik değeri, kanserin klinik ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir ve bu protein, kanser tedavisinde hedeflenebilecek yeni bir moleküler hedef olarak önerilmektedir (18). Nektin-4'ün yüksek ekspresyonu, daha kötü prognoz ve yüksek nüks oranlarıyla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle bu molekülün tanımlanması ve klinik uygulamada kullanılması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, invaziv meme karsinomu olgularında TT derecesi ile E-kaderin ve Nektin-4 ekspresyon düzeyleri ve prognostik parametreler ile arasındaki ilişki araştırılacaktır. Bu parametrelerin, meme kanserinin patolojik özelliklerini ve klinik seyrini nasıl etkilediği, ayrıca bu biyomarkerlerin prognostik değerleri değerlendirilecektir. Çalışma, meme kanserinin biyolojik davranışını daha iyi

anlayabilmek ve hastaların tedavi süreçlerinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirebilmek amacıyla önemli bir katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Embriyolojisi

Meme bezleri, embriyolojik olarak ektodermal kökenlidir ve gelişimleri insan embriyosunda yaklaşık 4.–6. gestasyon haftasında başlar. Bu gelişim süreci, epidermal hücrelerin altındaki mezenkimal dokularla etkileşime girerek farklılaşması sonucunda meme dokularının oluşmasını kapsar. İlk belirgin yapı, mammary line veya milk line olarak adlandırılan ve aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan çift taraflı ektodermal kalınlaşmalardır (19). Bu süt hatları, evrimsel süreçte memelere özgü bir özelliktir ve insanlarda normalde yalnızca torasik bölgede, 4. interkostal aralık hizasında gelişimini sürdürerek meme tomurcuğunu oluşturur. Diğer bölgelerdeki kısımlar geriler; ancak bu regresyonun tam olmaması durumunda ektopik meme dokusu veya ektopik meme başı görülebilir (22).

Meme tomurcuğu, epidermisin altına doğru invajinasyon yaparak epitelyal hücre topluluğu şeklinde mezenkime doğru büyür. Bu yapılar, ilerleyen dönemde dallanarak primer süt kanallarını oluşturur. Bu süreçte epitelyal-mezenkimal etkileşim son derece önemlidir; çünkü mezenkimal dokudan gelen parakrin sinyaller, epitelyal hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşmasını düzenler (20).

Gebeliğin yaklaşık 12.–16. haftaları arasında, süt kanalları mezenkim içine uzanarak daha kompleks bir duktal sistem geliştirir. Aynı zamanda, mezenkimal hücreler de fibroblast, adiposit ve miyepitelyal hücre gibi meme stromasını oluşturan yapıları meydana getirir. Meme başı ve areola da bu dönemde gelişmeye başlar; dermal papilla oluşumu ve epidermal kalınlaşma sonucunda meme başı kabarık bir hal alır (19-21).

Doğum öncesi dönemde meme dokusu henüz fonksiyonel değildir. Ancak fetal yaşamın geç dönemlerinde, plasental hormonların etkisiyle duktal yapılar daha da olgunlaşabilir. Nadir durumlarda, özellikle doğumdan sonraki ilk haftalarda yenidoğan mastit ya da fizyolojik galaktore gibi geçici durumlar görülebilir. Bu, annenin hormonlarının plasenta yoluyla geçici olarak fetüse aktarımının bir sonucudur (22).

Puberte döneminde ise, meme gelişimi östrojenin etkisiyle hızlanır. Östrojen, duktal proliferasyonu artırırken; progesteron, özellikle menstrüel döngünün luteal fazında alveoler yapıların gelişimini destekler. Bu hormonal etkiler, meme bezinin tam olgunluğa ulaşmasını ve potansiyel olarak laktasyon fonksiyonunu kazanmasını sağlar. Puberte ile başlayan bu gelişim, gebelik ve emzirme dönemlerinde maksimum düzeye ulaşır. Meme dokusu, hormonal uyarılara son derece duyarlı olup, her adet döngüsünde belirli düzeyde fizyolojik değişiklikler gösterir (21).

Meme bezinin embriyolojik gelişimi, çok sayıda hücre tipi ve sinyal yolunun koordine bir şekilde çalışmasıyla gerçekleşen dinamik bir süreçtir. Bu süreçte meydana gelen anomaliler, hem doğumsal malformasyonlara (polimasti, politelia, meme hipoplazisi) hem de ileri yaşlarda tümöral patolojilere yatkınlığa zemin hazırlayabilir.

2.2 Meme Anatomisi

Meme, hem üreme hem de endokrin sistemin bir parçası olarak işlev gören, süt üretimi amacıyla özelleşmiş bir ekzokrin bezdir. Kadınlarda fonksiyonel olarak daha gelişmiş olan meme dokusu, erkeklerde rudimenter yapıda kalır. Anatomik olarak meme, ikinci ve altıncı kostalar arasında, sternumun lateral kenarından başlayıp midaksiller hatta kadar uzanan bir bölgede yer alır (23). En üstte cilt, onun altında subkutan yağ dokusu, ardından meme parankimi ve derin kısımda pektoral kaslar (özellikle pectoralis major) yer alır. Memeler, genellikle sağ ve sol olarak simetrik yerleşim gösterse de boyut ve şekil bireyler arasında değişkenlik gösterebilir.

Meme, iki ana bileşenden oluşur: Parankim (fonksiyonel doku), Stroma (destek dokusu)

Parankim, süt üretiminden sorumlu lobüller ve duktus sistemlerinden oluşur. Her memede yaklaşık 15–20 adet lob bulunur. Bu loblar, laktiferöz duktuslar aracılığıyla meme başına açılır. Her lob, daha küçük lobüller içerir; lobüller ise alveoller olarak adlandırılan sekretuar birimlerden meydana gelir. Bu yapıların tümü, myoepitelyal hücreler ve bazal membran ile çevrilidir (24).

Stroma ise, meme dokusunun bağ dokusu altyapısını oluşturur ve fibroz ve yağ dokularından meydana gelir. Yağ dokusu meme hacmini belirlemede önemli rol oynar; glandüler elemanların sayısı ile meme boyutu arasında doğrudan bir ilişki yoktur (25).

Meme başı, laktiferöz kanalların dışa açıldığı koni şeklindeki çıkıntıdır. Bu bölgede 15–20 adet kanal sonlanır. Meme başı çevresindeki pigmentli bölgeye areola denir. Areola içinde Montgomery bezleri olarak bilinen modifiye yağ bezleri bulunur; bunlar, emzirme döneminde meme başını nemlendirici ve koruyucu salgılar üretir (26).

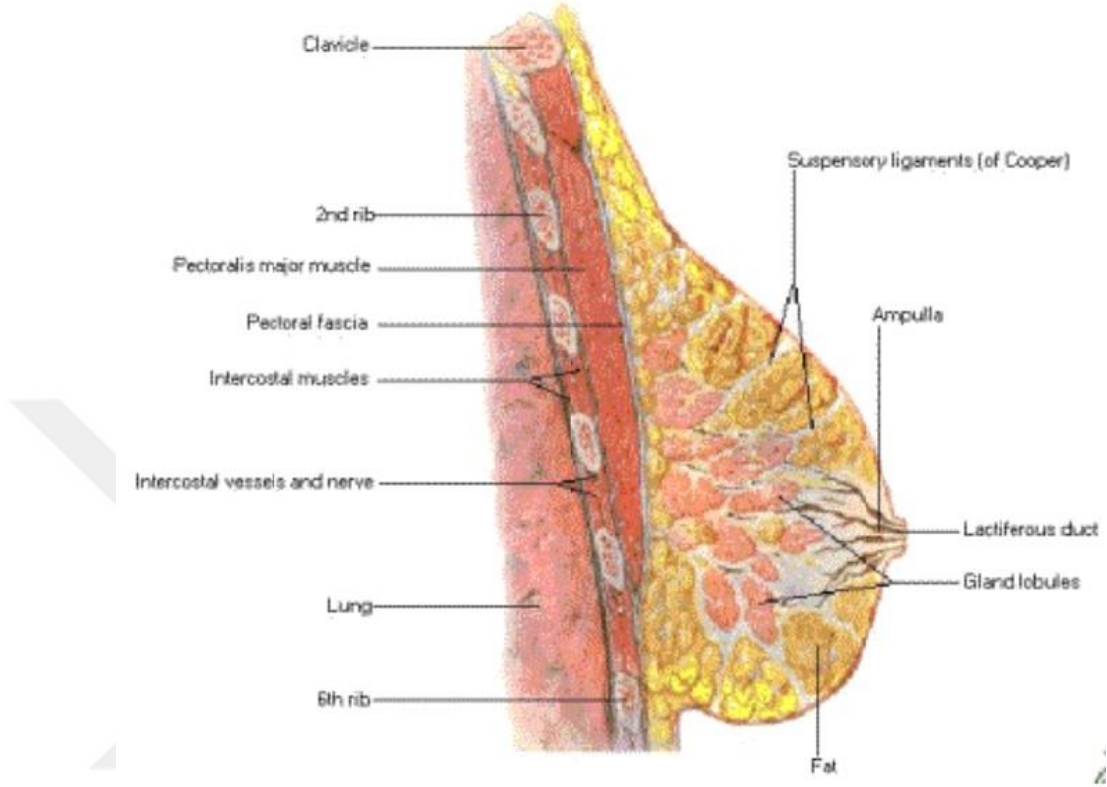
Meme, bağ dokusunun oluşturduğu Cooper bağları aracılığıyla deriye ve pektoral fasyaya asılı şekilde tutulur. Bu bağlar, meme formunun korunmasında rol oynar ve radyolojik görüntülemeye meme bütünlüğü hakkında bilgi verir. Malign tümörlerin bu bağları tutması, meme üzerinde retraksiyon veya cilt çekintisi gibi klinik bulgulara neden olabilir (27).

Memeye arteriyel kan akışı ağırlıklı olarak: A. thoracica interna (a. mammaria interna), A. thoracica lateralis, A. thoracoacromialis, Interkostal arterler aracılığıyla sağlanır (Şekil 1) (28).

Venöz dönüş ise yüzeysel ve derin venöz pleksuslar aracılığıyla sağlanır. Meme lenfatik drenajı, kanser metastazı açısından büyük öneme sahiptir. Lenf drenajının %75–85'i aksiller lenf nodlarına, geri kalanı ise parasternal, interpektoral ve infraklaviküler lenf nodlarına yönelir (29). Bu lenfatik yolların bilinmesi, meme kanseri cerrahisinde sentinel lenf nodu biyopsisi açısından kritiktir.

Meme, interkostal sinirlerin (4–6. torasik sinirler) anterior ve lateral dalları ile innerve edilir. Duyusal sinir lifleri özellikle meme başı ve areolada yoğunlaşmıştır. Emzirme sırasında, meme başına gelen sinirsel uyarılar, hipotalamik reflekslerle prolaktin ve oksitosin salımını uyarır (30).

Mammary Gland Sagittal Section



Şekil 1. Meme anatomisi

2.3 Meme Histolojisi

Meme dokusu, fonksiyonel ve yapısal açıdan kompleks bir glandüler organdır ve histolojik olarak iki ana bileşenden oluşur: epiteliyal parankim ve destekleyici stromal doku (Şekil 2) (31). Meme parankimi, süt üretimi ve iletiminden sorumlu lobüler ve duktal yapılardan meydana gelirken, stromal yapı bağ dokusu, yağ dokusu ve vasküler elemanlardan oluşur (32).

Memenin fonksiyonel birimleri, terminal duktalobüler üniteler (TDLÜ) olarak adlandırılır ve meme kanserlerinin çoğunlukla köken aldığı bölgelerdir (33). TDLÜ, süt üretimini gerçekleştiren alveoller ile bunları boşaltan terminal duktuslardan oluşur. Lobüler epitel hücreler, süt salgısını gerçekleştiren tek katlı kübik ya da prizmatik hücrelerden ibarettir. Bu hücreler bazal membran ile çevrelenmiş olup, sekretuar işlevlerini hormonal ve parakrin sinyallerle düzenlerler (34).

TDLÜ çevresinde bulunan miyoepitelyal hücreler, epitel tabakasının hemen altında yer alır ve kasılabilir özellikleri sayesinde alveollerden sütün duktuslara itilmesini sağlar. Miyoepitelyal hücreler ayrıca bazal membranın bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynar ve malign dönüşüm sürecinde kaybolmaları patolojik olarak önem taşır (35).

Memenin süt kanalları, terminal duktuslardan başlayarak giderek daha büyük yapılar oluşturur. Terminal duktuslar birleşerek lobüler duktusları ve daha sonra loblararası laktiferöz duktusları meydana getirir. Laktiferöz duktuslar, meme başında genişleyerek sinüs laktiferus denilen yapıyı oluşturur ve buradan süt, dışa doğru açılır (36). Duktal epitel genellikle çift katlıdır; iç katmanı sekretuar epitel hücreleri, dış katmanı ise miyoepitelyal hücreler oluşturur.

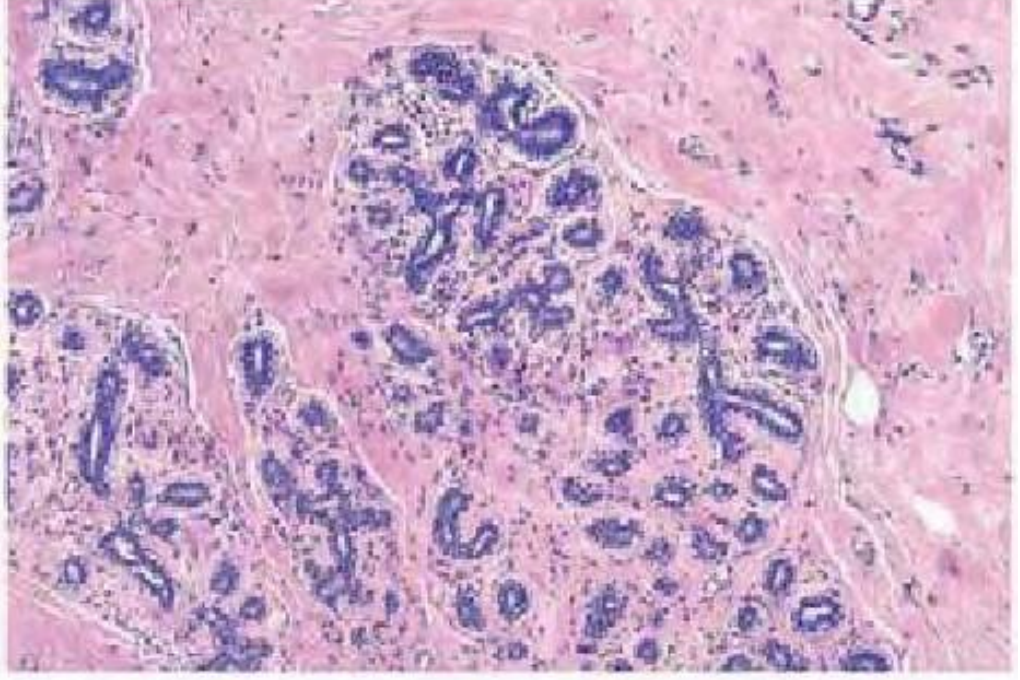
Duktal epitel hücreleri, farklılaştırılmış yapıları ve büyüme düzenleri nedeniyle histolojik olarak çeşitli benign ve malign patolojilerin kaynağı olabilir. Duktal karsinom in situ (DKİS), bu yapıların bazal membranla sınırlı proliferasyonunun tipik örneğidir (37).

Memenin stroması, fibröz bağ dokusu, yağ dokusu ve vasküler yapıların kombinasyonundan oluşur. İntralobüler stroma, lobülleri çevreleyen gevşek bağ dokusudur ve fibroblastlar, mast hücreleri gibi hücresel elementler içerir. İnterlobüler stroma ise daha yoğun kollajen liflerinden oluşan bağ dokusudur ve loblar arasındaki boşluğu doldurur (38).

Stromanın bileşimi yaş, hormonal durum ve fizyolojik koşullara göre değişiklik gösterir. Örneğin, premenopozal dönemde glandüler yapıların aktivitesi artarken, postmenopozal dönemde stromal yağ dokusu artışı ve glandüler atrofi gözlenir. Meme tümörlerinde stromal değişiklikler (örneğin desmoplazi) invazyon ve tümör mikroçevresinin oluşumunda önemli rol oynar (39).

Epitel hücreler ile stromal doku arasındaki sınır, bazal membran olarak adlandırılan ince bir ekstraselüler matriks tabakası ile belirlenir. Bazal membranın intakt olması, meme epitelyal hücrelerinin invaziv özellik kazanmadığını gösterirken, bu yapının bozulması malign transformasyonun temel histopatolojik bulgusudur (40).

Epitel hücreler arasındaki yapışkanlık ve iletişim, özellikle E-kaderin, Nektin-4 gibi adezyon molekülleri aracılığıyla sağlanır. Bu moleküllerin ekspresyonundaki azalma veya fonksiyon kaybı, EMT sürecini tetikleyerek invaziv kanser gelişimine zemin hazırlar (41).



Şekil 2. Normal meme histolojisi

2.4 E-Kaderin

E-kaderin, hücre-hücre adezyonunu sağlayan ve kalsiyuma bağımlı çalışan transmembran glikoproteinlerden biridir. Epitel dokularda hücre polaritesinin ve dokusal bütünlüğün korunmasında kritik rol oynar (Şekil 3) (13). E-kaderin esas olarak adezyon bağlantı komplekslerinde bulunur ve sitoplazmik kuyruk bölgesi β -katenin, p120-katenin gibi proteinlerle etkileşerek hücre iskeleti ile bağlantı kurar (42).

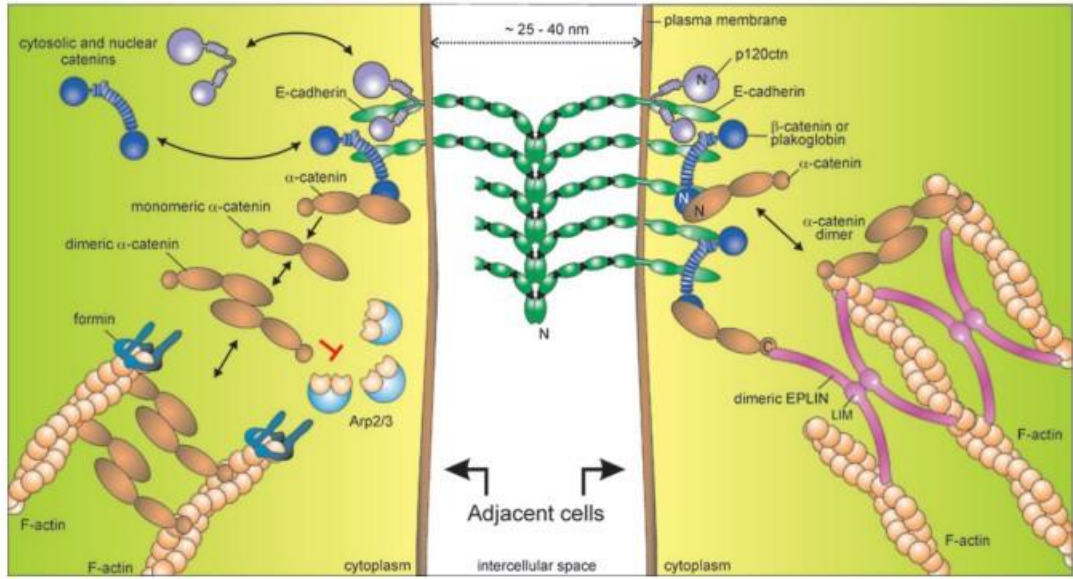
E-kaderin molekülü 120 kDa ağırlığında olup, CDH1 geni tarafından kodlanır. Bu gen, kromozom 16q22.1 üzerinde yer alır ve bu bölgede oluşan genetik veya epigenetik değişiklikler, E-kaderin ekspresyonunun azalmasına ya da tamamen kaybolmasına neden olabilir (43). CDH1 geninde mutasyonlar, özellikle diffüz tip mide karsinomu ve lobüler tip meme karsinomu gibi tümörlerle ilişkilendirilmiştir (44).

E-kaderin, hücre-hücre adezyonunu sağladığı için epitelyal hücrelerin yerinde kalmasına katkıda bulunur ve bu özelliğiyle tümör invazyonunu ve metastazını baskılayıcı niteliktedir. Bu nedenle E-kaderin, tümör baskılayıcı proteinler arasında yer alır. Tümör progresyonu sırasında EMT ile birlikte E-kaderin ekspresyonu azalır veya tamamen kaybolur; bu süreç hücrelerin motilitesini artırarak invaziv fenotipe geçişe olanak tanır (11-41).

Meme karsinomlarında E-kaderin ekspresyonu tümörün histolojik alt tipi ile güçlü bir ilişki gösterir. Özellikle invaziv duktal karsinomlarda E-kaderin pozitifliği korunurken, invaziv lobüler karsinomlarda kaybolduğu gözlenir (45). Bu ayırıcı özellik, tanı açısından da önemli bir immünohistokimyasal bulgudur. Ayrıca E-kaderin ekspresyon düzeyi, tümörün diferansiasyon derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve genel prognoz ile de ilişkilidir (12).

Patolojik değerlendirmede E-kaderin ekspresyonu immünohistokimya (İHK) ile analiz edilir. Normalde membranöz bir boyanma paterni gösterirken, ekspresyon kaybı olan olgularda membranöz boyanma azalabilir veya tamamen kaybolabilir. Sitoplazmik ya da zayıf ekspresyon, genellikle fonksiyonel kaybı yansıtır ve bu da invaziv davranışın göstergesi olabilir (46).

E-kaderin, hem hücresel adezyonun sağlanması hem de tümör invazyonunun önlenmesinde temel bir rol oynayan moleküldür. Bu özelliğiyle, meme karsinomları başta olmak üzere birçok epitel kaynaklı tümörde tanı, prognostik değerlendirme ve olası hedefe yönelik tedavi stratejileri açısından önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 3. E-kaderin kompleksinin şematik görünümü

2.5 Nektin-4

Nektin-4, immüoglobulin süper ailesine ait transmembran bir adezyon molekülüdür ve özellikle epitel dokularda hücre-hücre adezyonunun sağlanmasında görev alır. Nektin ailesi, Nektin-1, -2, -3 ve -4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu moleküller, afadin adlı aktin bağlayıcı bir protein aracılığıyla aktin sitoskeletonuna bağlanarak adezyon komplekslerinin stabilitesini sağlar (47).

Nektin-4, normal yetişkin dokularda sınırlı düzeyde eksprese edilirken; fetal dokularda ve bazı kanser türlerinde belirgin şekilde aşırı eksprese edilmektedir. Özellikle meme, mesane, akciğer ve over kanserlerinde Nektin-4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (8-9). Bu durum, Nektin-4'ün tümör biyolojisindeki rolünü ve potansiyel bir biyobelirteç veya tedavi hedefi olabileceğini gündeme getirmiştir.

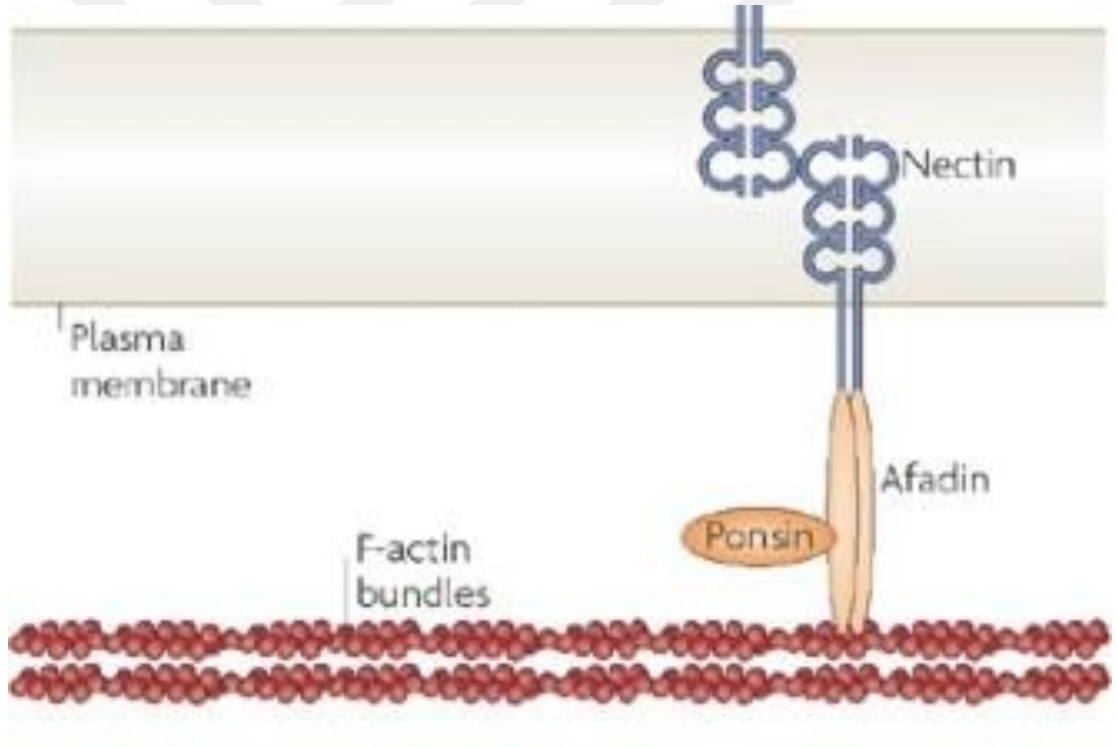
Meme karsinomlarında yapılan çalışmalarda, Nektin-4'ün invaziv karsinom alt tiplerinde overeksprese edildiği ve bu artışın tümör hücrelerinin invazyon, proliferasyon ve metastatik potansiyeli ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (48). Bu molekülün, hücre-hücre adezyonundaki rolü nedeniyle TT gibi yerel invaziv süreçlerle de ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (49).

Ayrıca Nektin-4, immünoterapötik ajanlara hedef oluşturabilecek yüzey proteini olarak da değerlendirilmektedir. Örneğin, enfortumab vedotin, özellikle ürotelyal

karsinom tedavisinde Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) onayı almış ve Nektin-4'ün tedavi hedefi olarak önemini göstermiştir (50-51).

Patolojik değerlendirmede Nektin-4 ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemlerle membranöz veya sitoplazmik boyanma paterni şeklinde tespit edilebilir. Literatürde, yüksek Nektin-4 ekspresyonunun kötü prognostik özelliklerle (yüksek histolojik derece, lenf nodu metastazı) ilişkili olduğu bildirilmiştir (52-53).

Nektin-4, meme karsinomlarında hücresel adezyonu etkileyen, invazyonu kolaylaştıran ve aynı zamanda yeni tedavi stratejileri için potansiyel bir hedef olarak önem kazanan bir moleküldür. TT gibi mikroskopik invazyon göstergeleriyle olan ilişkisi nedeniyle, prognostik açıdan da anlamlı olabilecek bir biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir.

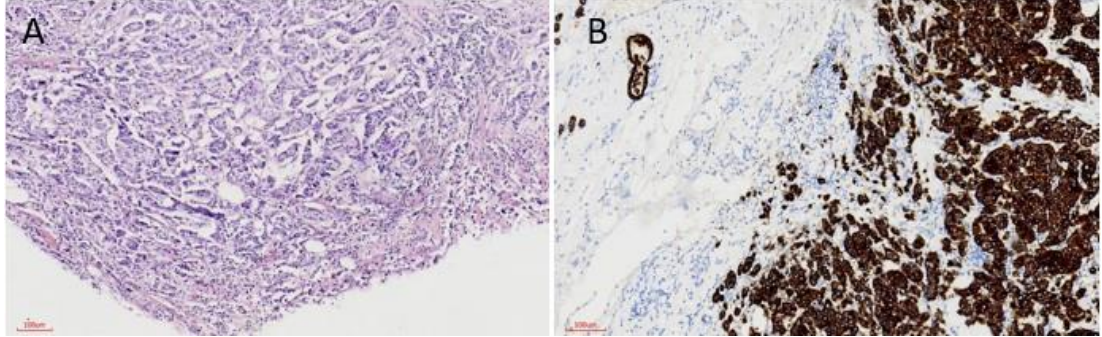


Şekil 4. Nektin kompleksi

2.6 Tümör Tomurcuklanması

TT, tümör hücrelerinin epitelden ayrılarak stromal dokuya doğru göç ettiği, genellikle 1 ila 5 hücrelik küçük kümeler ya da tek hücreler şeklinde tanımlanan histopatolojik bir fenomendir (54). İntratümöral tomurcuklanma (ITT), tümör kitlesi içerisinde meydana gelen hücresel farklılaşma ve hareketlilik süreçlerini ifade ederken, peritümöral tomurcuklanma (PTT), tümörün çevresindeki dokulara doğru ilerleyen hücresel çıkıntılar ve invazyon süreçleriyle ilişkilidir. Bu yapıların, özellikle invaziv karsinomlarda agresif biyolojik davranışla ilişkili olduğu, yani lokal invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz potansiyelini yansıttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (55).

Bu hücreler, genellikle tümör-stroma arayüzünde, invaziv sınırdan izlenir ve hematoxilen-eozin (H&E) ile yapılan klasik histolojik incelemelerde tanınabilir. Ancak, özellikle yoğun inflamasyon veya stromal reaksiyon varlığında immünohistokimyasal boyamalar (Şekil 5) (örn. pan-sitokeratin) ile daha net ayırt edilebilir hale gelir (56).



Şekil 5. A. İnvaziv sınırdan yoğun inflamasyon içeren olgu (100x), B. Pan-sitokeratin İHK boyaması (100x)

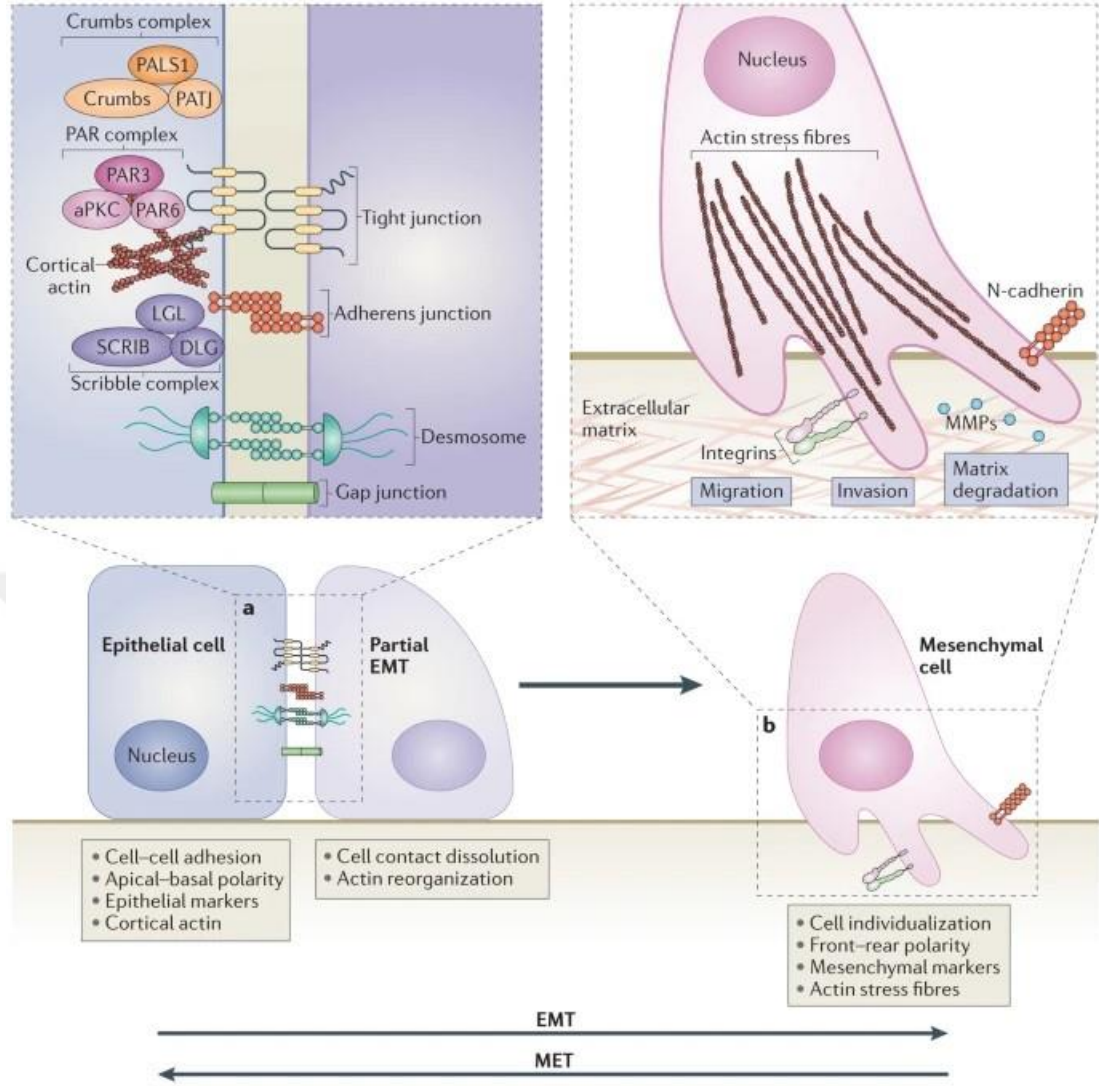
TT'nin temelinde EMT yer alır. EMT, hücrelerin epitel karakterlerini kaybederek mezenkimal özellikler kazanması sürecidir. Bu dönüşüm sırasında hücreler, E-kaderin gibi hücre adezyon moleküllerini kaybederken, N-kaderin ve vimentin gibi mezenkimal belirteçlerin ekspresyonunu artırır (Şekil 6) (57). Bu durum, hücrelerin hareketliliğini ve stromaya penetre olma yeteneğini artırır. Dolayısıyla, tomurcuklanan hücreler genellikle E-kaderin ekspresyonunda belirgin azalma gösterir.

Meme kanserinde TT'nın prognostik değeri giderek daha fazla kabul görmektedir. Yapılan çalışmalar, yüksek tomurcuklanma derecesi ile tümör boyutu, yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon, negatif hormonal reseptör durumu ve düşük sağkalım oranları arasında anlamlı ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur (58). Özellikle triple negatif meme karsinomlarında (TNMK) bu yapılar daha belirgin şekilde izlenmektedir (59).

Tümör tomurcukları yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda moleküler farklılıklar da taşımaktadır. EMT transkripsiyon faktörleri olan Snail, Slug ve Twist'in bu hücrelerde daha yoğun şekilde ekspresse edildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu hücrelerde β -katenin'in nükleer lokalizasyon kazanması, Wnt/yolağı üzerinden proliferasyonun aktif olduğunu düşündürmektedir (60). Ek olarak, Hipoksi indükleyici faktör-1 alfa (HIF-1 α) ve matriks metalloproteinazlar (MMP-2, MMP-9) gibi ekstrasellüler matriks degradasyonunu kolaylaştıran moleküllerin ekspresyonu da artmıştır (61).

TT'nın değerlendirilmesi, günümüzde KRK için Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (ITBCC) kriterleriyle standartlaştırılmıştır; ancak meme kanserleri için henüz bu ölçekte yaygın bir sınıflama sistemi mevcut değildir (62). Yine de artan sayıda çalışmada, meme kanserlerinde tomurcuklanma sayısının belirli eşiklerde prognostik anlam taşıdığı gösterilmiş ve bu parametrenin histopatolojik değerlendirmeye dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (63).

TT meme karsinomlarında invaziv ve metastatik potansiyelin histolojik bir göstergesi olarak değerlidir. Bu yapılar, yalnızca tümörün agresifliğini yansıtmakla kalmaz; aynı zamanda hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile ilişkili moleküler değişimleri de barındırır. Bu nedenle, TT'nın değerlendirilmesi hem morfolojik hem de moleküler düzeyde önemli bilgiler sunar ve olası hedefe yönelik tedaviler açısından da yol gösterici olabilir (64).



Şekil 6. EMT sırasında hücresel olaylar

2.7 Meme Karsinomu

2.7.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup dünya genelinde kadınlara tanı konulan tüm kanserlerin yaklaşık %24'ünü oluşturur (65). 2020 yılı Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 2.3 milyon yeni meme kanseri olgusu bildirilmiş ve bu da meme kanserini tüm kanserler içinde en sık rastlanan tür haline getirmiştir (66). Aynı yıl, meme kanserine bağlı ölümler yaklaşık 685.000 olarak kaydedilmiştir ve bu durum, hastalığın önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Meme kanseri insidansı, coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlar izlenirken, düşük ve orta gelirli ülkelerde tanı sayısı hızla artmaktadır. Bu artış; yaşam tarzı değişiklikleri, obezite oranlarındaki yükseliş ve doğurganlık alışkanlıklarındaki değişimlerle ilişkilendirilmektedir (67). Ayrıca tarama programlarının yaygınlaşması da tanı konan olgu sayısını artırmaktadır.

Mortalite oranları ise erken tanı ve tedavi olanaklarının gelişmiş olduğu bölgelerde daha düşüktür. Bu durum, tarama stratejileri ve sağlık sistemlerinin erişilebilirliği ile doğrudan ilişkilidir. Türkiye'de de son yıllarda meme kanseri görülme sıklığı artmakta olup, Sağlık Bakanlığı verilerine göre kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür (68).

2.7.2 Etiyoloji

Meme kanserinin etiyolojisi multifaktöriyel olup; genetik yatkınlık, hormonal etkiler, çevresel maruziyetler ve yaşam tarzı gibi bir dizi faktörün karmaşık etkileşimine dayanır (69). Hastalığın gelişiminde en önemli bireysel risk faktörlerinden biri yaştır; meme kanseri insidansı özellikle 50 yaş sonrası belirgin şekilde artış gösterir (70).

Aile öyküsü, özellikle birinci derece akrabalarda meme veya over kanseri bulunması, riski anlamlı ölçüde yükseltmektedir. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, herediter meme kanserlerinin en yaygın nedenleri arasında yer alır. Bu

genlerdeki mutasyonlar, hücrel DNA tamiri mekanizmalarında bozulmaya yol açarak tümör gelişimine zemin hazırlar (71-72).

Hormonlara uzun süreli maruziyet de meme kanseri riskini artıran önemli etmenler arasındadır. Özellikle erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş), nulliparite, ileri yaşta ilk doğum (>30 yaş) gibi östrojen maruziyetini uzatan durumlar hastalıkla ilişkilendirilmiştir (73). Postmenopozal dönemde kullanılan hormon replasman tedavisinin, özellikle kombine östrojen-progesteron içeren preparatların, uzun süreli kullanımda riski artırdığı gösterilmiştir (74).

Yaşam tarzına bağlı faktörler de meme kanseri riskini önemli ölçüde etkileyebilir. Obezite, özellikle postmenopozal kadınlarda, periferik aromataz aktivitesinin artışıyla östrojen düzeylerini yükselterek risk oluşturur (75). Fiziksel inaktivite, düşük sebze-meyve tüketimi, yüksek yağ içerikli diyet, alkol kullanımı ve sigara gibi alışkanlıklar da meme kanseri gelişimine katkıda bulunabilir (76).

Çevresel faktörler arasında iyonizan radyasyon maruziyeti önemli yer tutar. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış bireylerde meme kanseri riski anlamlı ölçüde artmaktadır. Bu özellikle Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi almış kişiler için geçerlidir (77).

Memenin yapısal özellikleri de etiyolojik değerlendirmede dikkate alınmalıdır. Yüksek meme dansitesi (yoğun glandüler doku), yalnızca mamografik görüntülemeye lezyon tespitini zorlaştırmakla kalmaz; aynı zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (78). Ayrıca, daha önce geçirilmiş atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobüler hiperplazi (ALH) veya lobüler karsinoma in situ (LCİS) gibi premalign lezyonlar da ilerleyen yıllarda invaziv karsinom gelişimi açısından risk yaratır (79).

Meme kanseri, moleküler düzeyde heterojen bir hastalıktır. Hormonal reseptör durumları Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (HER2) ekspresyonuna göre belirlenen alt tipler, hem prognoz hem de etiyopatogenezi açısından farklılık gösterir. TNMK gibi agresif alt tiplerin gelişiminde, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisinin daha belirgin olduğu düşünülmektedir (80).

2.7.3 Patogenezi

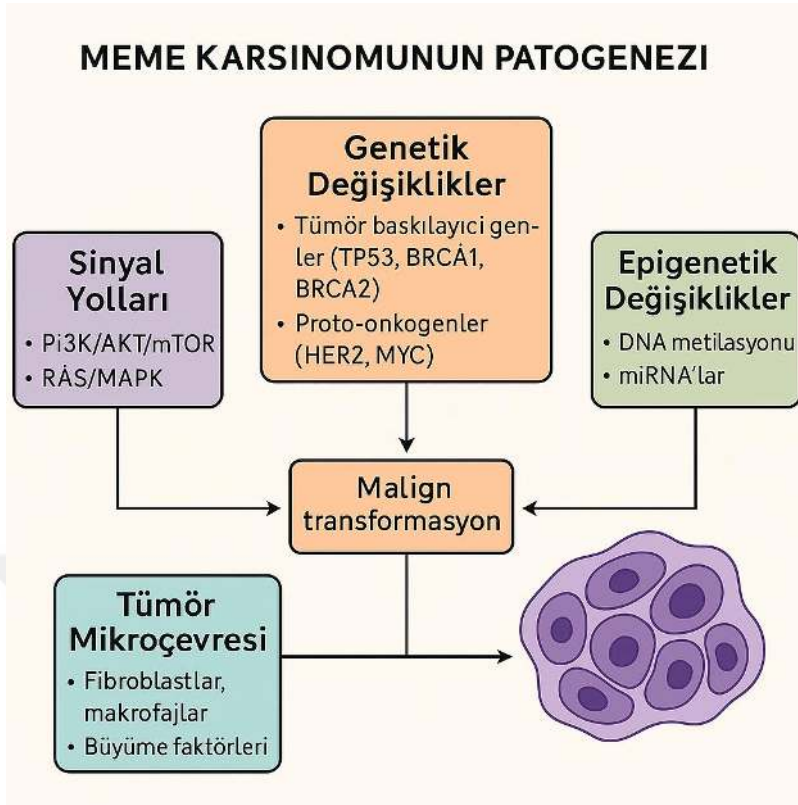
Meme kanserinin patogenezi, hücresel düzeyde bir dizi genetik ve epigenetik değişiklik ile başlar ve bu süreç, tümör mikroçevresiyle olan etkileşimlerle daha da karmaşık hale gelir. Tümörün gelişiminde, özellikle hücre proliferasyonunu, apoptozu ve farklılaşmayı düzenleyen sinyal yollarındaki bozukluklar temel rol oynar. (Şekil 7)

Sıklıkla mutasyona uğrayan *TP53*, *BRCA1* ve *BRCA2* gibi tümör baskılayıcı genler; hücre döngüsünün kontrolünü kaybetmesine, DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına ve genomik dengesizliğe yol açar. Bunun sonucunda malign transformasyon gelişir. Aynı şekilde, proto-onkogenlerin (örneğin *HER2*, *MYC*) aşırı ekspresyonu da tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına neden olur (81).

Meme karsinomu gelişiminde rol oynayan önemli sinyal yolları arasında PI3K/AKT/mTOR ve RAS/MAPK yolları yer alır. Bu yolların aktivasyonu, hücre büyümesini ve hayatta kalmasını desteklerken aynı zamanda apoptozun engellenmesine yol açar (82). Bununla birlikte, Wnt/ β -katenin yolunun da hücresel farklılaşmayı bozarak tümöral ilerlemeye katkı sunduğu bilinmektedir.

Epigenetik mekanizmalar da meme kanserinin patogenezinde önemli yer tutar. DNA metilasyonundaki değişiklikler, bazı tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olabilir. Ayrıca, mikroRNA'ların ekspresyon profillerindeki düzensizlikler, tümör ilerlemesini etkileyebilen birçok onkojenin veya tümör baskılayıcı genin post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini bozar (83).

Tümör mikroçevresi de bu sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri ve lenfositlerden oluşan stromal bileşenler, tümör hücreleriyle karşılıklı etkileşim içerisindedir. Özellikle tümörle ilişkili fibroblastlar, büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazlar gibi moleküller salgılayarak invazyon ve metastazı kolaylaştıran bir ortam oluşturur (84).



Şekil 7. Meme karsinomunun patogenezi

2.7.4 Meme karsinomunun klinik özellikleri

Meme karsinomu, erken evrelerde genellikle belirti vermez. Ancak zamanla hastalar memede ağrısız, sert ve düzensiz sınırlı bir kitle fark edebilirler. Bu kitleler çoğunlukla üst dış kadranda lokalizedir. Ciltte çekilme, portakal kabuğu görünümü, meme başında retraksiyon veya akıntı gibi sekonder değişiklikler gelişebilir (85).

Hastalığın ileri evrelerinde koltuk altında lenfadenopati, cilt ülserasyonu veya meme boyutunda asimetri görülebilir. İleri metastatik hastalık tablolarında ise kemik ağrıları, dispne veya nörolojik semptomlar gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir (86).

İnflamatuvar meme kanseri ise farklı bir klinik seyir izler; meme genellikle ağrılı, sıcak ve ödemlidir. Hızla ilerleyen bu tipte tanı gecikirse prognoz kötüleşebilir (87).

Erken tanıda mamografi en sık kullanılan tarama yöntemidir ve özellikle 40 yaş üstü kadınlarda önemlidir. Ultrasonografi (USG), genç yaş grubundaki kadınlarda daha yararlıdır. Kesin tanı ise histopatolojik inceleme ile konur (88).

2.7.5 Meme karsinomlarında radyolojik görüntüleme

Meme karsinomlarının saptanması, karakterizasyonu ve takibinde radyolojik görüntüleme temel bir role sahiptir. Bu süreçte mamografi, USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler birlikte kullanılarak daha yüksek doğruluk sağlanır. Görüntüleme bulgularının yorumlanmasında Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sınıflaması standardizasyon sağlamaktadır.

Mamografi, meme kanserinin erken tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Mikrokalsifikasyonlar, asimetrik dansiteler ve spiküle konturlar gibi özellikler malignite lehine değerlendirilir. Özellikle 40 yaş üzeri kadınlarda tarama mamografisi ile mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (89).

USG, özellikle yoğun meme dokusuna sahip bireylerde mamografiyi tamamlayıcı niteliktedir. Solid ve kistik lezyonların ayırımında önemlidir ve yönlendirilmiş biyopsilere olanak tanır. Ayrıca genç yaştaki hastalarda ilk değerlendirme yöntemidir (90).

Meme MRG'si, yüksek riskli bireylerde ve preoperatif evrelemede kullanılır. Özellikle multifokal ya da bilateral hastalıkta lezyonların detaylı değerlendirilmesinde üstünlük sağlar. Kontrastlı MRG, vaskülarite ve tümör paternleri hakkında bilgi vererek tanısal doğruluğu artırır (91).

Görüntüleme bulgularının değerlendirilmesinde BIRADS, Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. Bu sistem, lezyonların malignite riskine göre kategorize edilmesini sağlar ve yönetim stratejilerini yönlendirir. Tablo 1 (92).

Tablo 1. BIRADS Sınıflaması

BIRADS Kategorisi	Tanım	Malignite Riski (%)	Önerilen Yaklaşım
0	Ek görüntüleme gerekli	Belirsiz	Ek tetkik yapılmalı
1	Negatif	<1%	Rutin tarama
2	Benign (iyi huylu) bulgu	<1%	Rutin tarama
3	Muhtemelen benign	<2%	6 ay sonra kontrol önerilir
4A	Düşük düzeyde şüpheli	2–10%	Biyopsi önerilir
4B	Orta düzeyde şüpheli	10–50%	Biyopsi önerilir
4C	Yüksek düzeyde şüpheli	50–95%	Biyopsi önerilir
5	Malignite açısından yüksek olasılık	>95%	Kesin biyopsi ve tedavi planlaması
6	Patolojik olarak kanıtlanmış malignite	%100	Tedaviye yönelik işlem yapılmalı

2.7.6 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflaması

Meme kanserlerinin histopatolojik sınıflandırılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılında yayımladığı 5. baskıya göre kapsamlı şekilde güncellenmiştir. Bu sınıflandırma; tümörlerin histolojik yapısı, hücresel morfolojisi, stromal özellikleri ve moleküler fenotipleri gibi kriterler dikkate alınarak yapılmaktadır. Bu yaklaşım, sadece tanısal doğruluğu artırmakla kalmaz, aynı zamanda klinik prognozunu belirlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin seçilmesinde de belirleyici rol oynar (93).

2019 yılında yayımlanan DSÖ Meme Tümörleri Sınıflaması kitabının 5. baskısında, memenin epitelyal tümörlerinin sınıflaması Tablo 2'de (94) sunulmaktadır. Burada sadece memenin invaziv epitelyal tümörlerinden bahsedilecektir.

Tablo 2. DSÖ 2019 Memenin Epitelyal Tümörleri Sınıflaması

Kategori	Alt Kategoriler
Benign Epitelyal Proliferasyonlar	Olağan Duktal Hiperplazi Kolumnar Hücreli Lezyonlar Atipik Duktal Hiperplazi
Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar	Sklerozan Adenozis Apokrin Adenom ve Adenozis Mikroglandüler Adenozis Radial Skar / Kompleks Sklerozan Lezyon
Adenomlar	Tübüler Adenom Laktasyon Adenomu Duktal Adenom
Epitelyal-Myoepitelyal Tümörler	Pleomorfik Adenom Adenomyoepitelyoma Epitelyal-Myoepitelyal Karsinom
Papiller Neoplaziler	İntraduktal Papillom Papiller Duktal Karsinoma in Situ Enkapsüle Papiller Karsinom Solid Papiller Karsinoma in Situ İnvazyon İçeren Solid Papiller Karsinom İnvaziv Papiller Karsinom
Duktal Karsinoma in Situ	-
Non-invaziv Lobüler Neoplazi	Atipik Lobüler Hiperplazi Lobüler Karsinoma in Situ
İnvaziv Meme Karsinomları	İnvaziv Meme Karsinomu, Özel tipte olmayan Mikroinvaziv Meme Karsinomu İnvaziv Lobüler Karsinom, Tübüler Karsinom Kribriform Karsinom Müsinöz Karsinom, Müsinöz Kistadenokarsinom İnvaziv Mikropapiller Karsinom Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom Metaplastik Karsinom
Nadir Tümörler ve Tükürük Bezi Tümörleri	Asinik Hücreli Karsinom Adenoid Kistik Karsinom Sekretuar Karsinom Mukoepidermoid Karsinom Polimorföz Karsinom Ters Polarite Gösteren Tall Cell Karsinom
Nöroendokrin Neoplaziler	Nöroendokrin Tümör Nöroendokrin Karsinom

İnvaziv Meme Karsinomu, Özel tipte olmayan: Morfolojik olarak belirgin bir histolojik alt tipe dahil edilemeyen invaziv meme karsinomları, 'Özel tipte olmayan invaziv meme karsinomu (İMK-ÖTO) olarak adlandırılır. İMK-ÖTO, geniş bir histolojik patern yelpazesine sahiptir ve bu paternler arasında bazı özel morfolojik özellikler de bulunabilir. Ancak, bu farklılıklar klinik olarak ayrı alt tipler şeklinde sınıflandırılmamaktadır (94).

İMK-ÖTO 'nun histopatolojik özellikleri oldukça değişkenlik gösterebilir. Tümör hücreleri, kordonlar, kümeler ve trabeküller şeklinde düzenlenebileceği gibi, bazı durumlarda solid veya sinsityal infiltratif bir paternle de karakterize olabilir. Mitotik ve apoptotik aktivite düzeyleri ile nekroz varlığı da değişkenlik gösterebilir. Bu durum, her bir olgunun histopatolojik değerlendirmesinin dikkatle yapılmasını gerektirir. Olguların yaklaşık %80'inde DKİS odaklarının eşlik ettiği gözlemlenmektedir. Eşlik eden DKİS, genellikle invaziv karsinoma ile aynı nükleer dereceye sahiptir. Ayrıca, İMK-ÖTO'lerin yaklaşık %20-30'unda lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon görülebilmektedir (94).

Bazı İMK'ler, hem İMK-ÖTO hem de belirli bir özel alt tipin kombinasyonunu içerebilir. Eğer bu özel alt tip, tümörün %10 ila %90'ını kapsıyorsa, bu durum "mikst İMK-ÖTO ve özel alt tip karsinom" olarak adlandırılır. Onkositik, lipitten zengin, glikojenden zengin berrak hücreli ve sebace karsinomlar, nadir görülen tümörler olup, bu alt tiplerin özel birer tümör kategorisi olarak tanımlanabilmesi için yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, söz konusu tümörler, İMK-ÖTO'lerin farklılaşma spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Aynı şekilde, medüller paternli karsinom, nöroendokrin diferansiasyonlu invaziv karsinom, pleomorfik ve koryokarsinomatöz paternli karsinomlar ile melanositik özellikler taşıyan tümörler de İMK-ÖTO 'nun özel morfolojik paternleri arasında yer almaktadır. Bu tümörler, diferansiasyon derecesi ya da paternine bakılmaksızın İMK-ÖTO 'nun birer morfolojik varyantı olarak kabul edilmekte ve özel alt tipler için geçerli olan %90 kuralı bu tür paternleri sergileyen tümörlere uygulanmamaktadır (94).

Mikroinvaziv Karsinom: Mikroinvaziv karsinom, invaziv karsinomun en erken morfolojik şekli olarak tanımlanmaktadır. Bu tanı, yalnızca tek bir odakta veya her biri 1 mm'den büyük olmayan birkaç ayrı odakta invazyonun belirgin kanıtlarının

görüldüğü durumlarda konulmalıdır. İmmünohistokimya, mikroinvaziv karsinom hücrelerinin çevresinde miyoepitel veya bazal membranın bulunmadığını belirlemek amacıyla sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Ayrıca, az miktarda infiltrasyon gösteren neoplastik hücrelerin tespiti için de sitokeratinlerin kullanılması oldukça değerli bir katkı sağlayabilir (94).

Mikroinvazyon genellikle multifokaldır; bu nedenle, başka mikroinvazyon odaklarının varlığını araştırmak önemlidir. Eğer herhangi bir invaziv odak 1 mm'den büyükse, lezyon invaziv karsinom olarak yorumlanmalıdır. Mikroinvaziv karsinomlar metastaz riski taşımaktadır. Bu durumlarda, mümkünse hormon reseptörü ve HER2 durumu değerlendirilerek uygun tedavi seçenekleri belirlenmelidir (94).

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv lobüler karsinom (İLK), meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturan ve özel histolojik özellikler gösteren bir meme karsinomu alt tipidir. Bu tümörler, genellikle LCİS zemininde gelişir ve özgün hücrel infiltrasyon paterniyle dikkat çeker (95).

Histolojik olarak, İLK'nin en ayırt edici özelliği, tümör hücrelerinin "Indian file" şeklinde dizilmesidir. Bu patern, hücrelerin tek sıra halinde, fibrotik stromada lineer olarak ilerlemesini ifade eder. Bazı olgularda halkasal (targetoid) düzenlenmeler de gözlenebilir. Hücreler küçük, monomorfik ve yuvarlaktır; nükleusları genellikle uniform ve hiperkromatiktir (96).

İLK'de stromal desmoplazi genellikle az belirgindir. Bu durum, lezyonun palpabl olmadan uzun süre fark edilmeden kalmasına neden olabilir. Tümör hücreleri arasında kohezyon kaybı belirgindir. Bu durumun en önemli nedeni, E-kaderin ekspresyonunun kaybıdır, ki bu durum immünohistokimyasal boyamalarla da doğrulanabilir (97).

İLK genellikle multifokal ve bilateral yerleşim eğilimindedir. Bu histolojik alt tipte lenfatik invazyon ve uzak metastazlar, çoğunlukla peritoneum, over, leptomeninks ve gastrointestinal sistem gibi sıradışı alanlara yayılım gösterebilir. (98).

İmmünohistokimyasal olarak, İLK'ler çoğunlukla hormon reseptör pozitifdir (ER ve PR), HER2 ise genellikle negatiftir. Ancak bu bilgiler klinik alt tip sınıflamasında kullanılmakla birlikte, histolojik tanıda E-kaderin kaybı belirleyicidir.

Bu kayıp, beta-katenin ve p120 katenin ile birlikte analiz edilerek ayırıcı tanı güçlendirilir (99).

Histolojik varyantları arasında klasik form en yaygın olanıdır. Bunun dışında pleomorfik, alveolar, solid, tubulo-lobüler ve taşlı yüzük hücreli varyantlar da tanımlanmıştır. Pleomorfik varyant, daha belirgin nükleer atipi, artmış mitotik aktivite ve agresif seyir ile karakterizedir (100).

Tübüler Karsinom: Tübüler karsinom, meme kansinomlarının iyi diferansiye bir alt tipidir ve genellikle düşük dereceli tümörler arasında yer alır. Meme kanserlerinin yaklaşık %1-4'ünü oluşturur. Genellikle tarama mamografilerinde tespit edilen, küçük, yavaş büyüyen, iyi prognozlu lezyonlar olarak karşımıza çıkar (101).

Histolojik olarak iyi diferansiye, açık lümenli ve çoğu zaman açılı tubül formasyonları ile karakterizedir. Bu tubüller düzgün sınırlarla çevrilidir ve dışlarında tipik olarak miyoepitelial hücreler bulunmaz, bu da lezyonun invaziv olduğunu gösterir. Tümör hücreleri tek sıra halinde dizilir, nükleusları uniform ve yuvarlaktır (102).

Tübüler karsinomlar sıklıkla tek odaklıdır, ancak multifokal veya bilateral olgular da tanımlanmıştır. En sık olarak postmenopozal kadınlarda görülür ve hormonal reseptör pozitifliği oldukça yüksektir. Buna karşılık HER2 amplifikasyonu neredeyse hiçbir zaman saptanmaz, bu da hastalıkta hormonal tedaviye iyi yanıt alınabileceğine işaret eder (103).

Tübüler karsinomun ayırıcı tanısında özellikle sklerozan adenozis ve radial skar gibi benign lezyonlar dikkate alınmalıdır. Bu lezyonlar da tubüler yapılara benzeyen formasyonlar gösterebilir. Bu nedenle, stromal invazyonun ve miyoepitelial hücre eksikliğinin dikkatli değerlendirilmesi gereklidir (104).

Kribriform Karsinom: Kribriform karsinom, meme kanserlerinin iyi diferansiye alt tiplerinden biridir ve çoğu zaman düşük dereceli tümörler grubunda değerlendirilir. Meme kansinomlarının yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Bu tümörler, klinik olarak genellikle yavaş seyirlidir ve prognozları iyidir (105).

Histopatolojik olarak kribriform karsinomlar, invaziv glandüler yapıların uniform şekilde yerleştiği, ince septalarla ayrılmış yuvarlak boşluklar içeren ve delikli

görünümlü düzenlemelerle karakterizedir. Bu görünüm, adeta elek benzeri bir patern oluşturur ve tanıda ayırt edici bir özelliktir (106). Yapılar genellikle sıkı dizilmiş olup stromal invazyon gösterir. Hücreler monomorfiktir ve çekirdek atipisi minimaldir. Mitotik aktivite düşük düzeydedir.

Kribriform karsinom, genellikle intraduktal komponentle (özellikle solid ve kribriform DKİS ile) birlikte bulunabilir. Tümörün en az %90'ının kribriform yapıda olması, "saf" kribriform karsinom tanısı koymak için gereklidir. Diğer durumlarda "kribriform komponent içeren" invaziv karsinom olarak tanımlanır (107).

İmmünohistokimyasal olarak, kribriform karsinomlar sıklıkla ER ve PR pozitifdir. HER2 amplifikasyonu ise nadiren gözlenir. Bu profil, hormonal tedaviye iyi yanıt alınabileceğini gösterir. Bu tümörler genellikle lenf nodu metastazı yapmaz ve düşük nüks oranlarına sahiptir (108).

Ayırıcı tanıda özellikle solid duktal karsinomlar, adenoid kistik karsinom ve bazı benign kribriform lezyonlar dikkate alınmalıdır. Tümör hücrelerinin invaziv paternde yerleşmesi ve miyoepitelyal hücrelerin immünohistokimyasal olarak gösterilememesi tanıda belirleyici rol oynar (109).

Müsinöz Karsinom: Müsinöz karsinom, meme kanserlerinin nadir görülen bir alt tipidir ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %1-6'sını oluşturur. Bu tümörler, ekstrasellüler müsin birikimiyle karakterizedir ve genellikle yaşlı kadınlarda daha sık rastlanır. Tipik olarak iyi diferansiye olmaları, düşük proliferatif aktivite göstermeleri ve lenf nodu metastazına nadiren yol açmaları nedeniyle prognozları genellikle iyidir (110).

Histopatolojik olarak müsinöz karsinomlar, ekstrasellüler müsin havuzları içinde serpiştirilmiş tek veya küçük gruplar halinde yuvarlak, monomorfik tümör hücrelerinden oluşur. Bu hücreler genellikle düşük nükleer derecelidir ve belirgin nükleollere sahip değildir. Mukusun homojen ve bol olması tanıyı kolaylaştırır. Müsinöz karsinomlar safve karışık olmak üzere ikiye ayrılır. Saf tipte tümörün %90'ından fazlası müsinöz komponent içerirken, karışık tipte duktal komponent eşlik eder. Saf tip genellikle daha iyi prognozludur (111).

Klinik olarak müsinöz karsinomlar genellikle palpe edilebilir, sınırları belirgin, yumuşak ve yavaş büyüyen kitleler şeklinde prezente olur. Görüntüleme yöntemlerinde iyi huylu kitleleri taklit edebilecek yapıda olabilirler. Bu nedenle biyopsi ile doğrulama önem taşır (112).

Müsinöz karsinomların tedavisinde cerrahi rezeksiyon temel yaklaşımdır. Genellikle hormon reseptörleri pozitif olduğundan hormonal tedaviden fayda görürler. Tümör düşük dereceli olduğu için adjuvan kemoterapiye daha az ihtiyaç duyulur (113).

Müsinöz Kistadenokarsinom: Müsinöz kistadenokarsinom, memede oldukça nadir görülen malign epitelyal bir tümör alt tipidir. Klinik ve histopatolojik özellikleri, daha çok over, pankreas ve gastrointestinal sistemde görülen müsinöz kistadenokarsinomlarla benzerlik gösterir (114).

Histopatolojik olarak bu tümör, çok katlı müsinöz hücreler ile döşenmiş kistik boşluklar ve papiller yapılarla karakterizedir. İntrasitoplazmik ve ekstrasellüler müsin birikimi belirgindir. Tümör hücreleri genellikle hücre polaritesini kaybetmiştir, çekirdek atipisi değişkendir ve mitotik aktivite orta düzeydedir. Ayırıcı tanıda özellikle over ve gastrointestinal kaynaklı metastatik müsinöz karsinomlardan ayrımı önemlidir. Bu amaçla GATA3, mammaglobin ve GCDFP-15 gibi meme spesifik immünohistokimyasal belirteçler kullanılır (115).

Meme kökenli müsinöz kistadenokarsinom genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve çoğu olguda iyi sınırlı, kistik-katı yapıda bir kitle olarak izlenir. Radyolojik görüntüleme bulguları özgül olmayabilir; ancak kistik yapı içindeki solid alanlar, heterojen kontrastlanma ve düzensiz sınırlar tanıyı düşündürebilir. Kesin tanı, histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal analiz ile konur (116).

Bu tümörün klinik davranışı, sınırlı olgu sayısı nedeniyle tam olarak tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, sınırlı sayıda bildirilen olgular çoğunlukla lokalize seyirli olup, cerrahi eksizyon ile kür sağlanabilmektedir. Lenf nodu metastazı nadirdir ve genellikle düşük dereceli tümör davranışı gösterir. Ancak agresif özellikler taşıyan bazı olgular da bildirilmiştir (117).

İnvaziv Mikropapiller Karsinom: İnvaziv mikropapiller karsinom (IMPK), meme kanserlerinin nadir ancak klinik olarak önemli bir alt tipidir. Tüm invaziv meme

karsinomlarının yaklaşık %0.9–2.0'sini oluşturur. IMPK'nin en dikkat çekici özelliği, lenfovasküler invazyon eğiliminin belirgin olmasıdır. Bu özellik, erken dönemde aksiller lenf nodu metastazı yapma potansiyelini artırmakta ve tümörün genel prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (118).

Histopatolojik olarak IMPK, küçük, yuvarlak ya da oval tümör hücre kümelerinden oluşur. Bu hücre grupları, içinde yer aldıkları stroma ile temas etmeden boşluklar içinde asılıymış gibi görünür. Bu morfolojik görünüm, karakteristik "inverse polarity" (ters hücre polaritesi) ile ilişkilidir; hücrelerin apikal yüzeyleri stromaya değil, boşluklara yönelmiştir (119). Tümör hücreleri sıkı koheziv olup, sıklıkla belirgin nükleoller ve belirgin nükleer pleomorfizm gösterir.

İmmünohistokimyasal olarak MUC1/EMA ekspresyonunun stromaya bakan yüzeyde bulunması, bu alt tipe özgü "ters hücre polaritesi"ni doğrulayan önemli bir bulgudur. Ayrıca çoğu olguda E-kaderin pozitifliği izlenir; bu da hücreler arası yapışmanın güçlü olduğunu gösterir. Ancak buna rağmen, tümör hücrelerinin serbest mikropapiller yapılar halinde organize olması, lenfatik invazyonu kolaylaştıran bir patern oluşturmaktadır (120).

Klinik olarak IMPK genellikle ileri evrede tanı alır. Tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu oranı klasik invaziv duktal karsinomlara kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Bununla birlikte, hormonal reseptör ekspresyon durumu değişken olabilir. Bazı olgular ER ve PR pozitifken, bazıları HER2 amplifikasyonu gösterebilir. Üçlü negatif özellik gösteren IMPK olguları daha nadirdir ancak daha agresif seyirli olabilir (121).

Prognoz açısından IMPK'nin lenfovasküler invazyon sıklığı nedeniyle lokal nüks ve metastaz riski daha yüksektir. Bu nedenle erken tanı, agresif cerrahi yaklaşım ve sistemik tedavi stratejilerinin dikkatli belirlenmesi hayati önem taşır (122).

Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom: Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinomlar, meme kanserlerinin nadir fakat morfolojik ve immünohistokimyasal açıdan tanımlanabilir bir alt grubunu oluşturur. Bu tümörler, belirgin apokrin özellikler sergileyen tümör hücrelerinden oluşur. Apokrin hücreler,

büyük, granüler ve eozinofilik sitoplazmaları; belirgin, santral yerleşimli veya veziküler nükleusları ve sıklıkla belirgin nükleoller ile karakterizedir (123).

Histopatolojik olarak bu tümörler genellikle invaziv duktal karsinom yapısındadır. Ancak hücrelerin çoğunda (genellikle %90 ve üzeri) apokrin morfoloji izlenir. Bu kriterin sağlanması, tanının "saf apokrin karsinom" olarak konulması açısından önemlidir. Daha az oranda apokrin hücre içeren tümörler "apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom" olarak sınıflandırılır (124).

İmmünohistokimyasal açıdan apokrin karsinomlar belirgin bir fenotipe sahiptir. Genellikle ER ve PR negatiftir, ancak androjen reseptörü (AR) pozitifliği baskındır. Bu profil, bu tümörleri üçlü negatif ancak AR pozitif "moleküler apokrin" fenotipe dahil eder (125). Ayrıca GCDFP-15 ve GATA3 pozitifliği de tanıda destekleyicidir (126).

Klinik olarak bu tümörler genellikle postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve çoğunlukla yavaş seyirlidir. Ancak hormon reseptörü negatifliği ve HER2 durumu ile ilişkili olarak biyolojik davranışları heterojenlik gösterebilir. Bazı çalışmalarda apokrin fenotipli tümörlerin prognozunun klasik invaziv duktal karsinoma benzer ya da daha iyi olabileceği bildirilmiştir (127).

Tanısal olarak bu alt tipin doğru şekilde tanımlanması, özellikle hedefe yönelik tedavi açısından önemlidir. AR pozitifliği nedeniyle bazı hastalarda anti-androjenik tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Ancak bu alandaki klinik kullanım henüz standart hale gelmemiştir (128).

Metaplastik Karsinom: Metaplastik karsinom, meme kanserlerinin nadir ancak biyolojik açıdan oldukça heterojen bir alt tipidir. DSÖ'nün 2019 sınıflamasına göre, bu tümörler invaziv karsinomlar arasında özel bir grupta sınıflandırılır ve EMT özellikleri, mezenkimal farklılaşma ve multipotent hücre kökeni ile karakterizedir (94).

Histopatolojik olarak metaplastik karsinomlar, klasik duktal adenokarsinomdan farklı olarak glandüler yapıların yerine skuamöz hücreler, spindle hücreler, kondroid veya osteoid farklılaşma gösteren hücreler içerebilir. Bu farklılaşmalar aynı tümör içinde bir arada bulunabilir ve tümör heterojenitesi oldukça belirgindir (129).

Metaplastik karsinomların alt tipleri arasında; skuamöz hücreli karsinom, spindle hücreli karsinom, matür kıkırdak veya kemik dokusu içeren karsinom (kondroid veya osteoid metaplazi), karsinosarkom (epitelyal ve mezenkimal komponentleri barındıran), mikst tipler (iki veya daha fazla metaplastik komponent içeren) yer alır.

Bu tümörlerin tanısı, H&E boyalı kesitlerde farklılaşma paternlerinin dikkatli incelenmesi ve immünohistokimyasal panellerle doğrulanmasıyla yapılır. Sıklıkla ER, PR ve HER2 ekspresyonu negatif olup, TNMK grubuna dahil edilirler (130). Ancak diğer triple negatif tümörlerden farklı olarak bazal-benzeri bir profil sergileyebilirler.

Tanıda kullanılan başlıca immünohistokimyasal belirteçler arasında p63, CK5/6 ve vimentin yer alır. Skuamöz farklılaşma gösteren alanlar p63 ve CK5/6 pozitifliği ile doğrulanabilirken, mezenkimal komponentler vimentin pozitifliği gösterebilir (131).

Klinik olarak metaplastik karsinomlar genellikle hızlı büyüyen, büyük kitleler şeklinde ortaya çıkar. Lenf nodu metastazı diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha az sıklıkta görülse de, hematolojik yolla uzak metastaz riski yüksektir. En sık akciğer, beyin ve kemik metastazları bildirilmektedir (132).

Prognoz açısından, bu tümörlerin genel seyri diğer invaziv meme kanserlerine göre daha kötüdür. Kemoterapiye direnç oranı yüksektir ve hedefe yönelik tedaviler genellikle etkisizdir. Ancak yeni hedefler (PD-L1, PI3K/AKT/mTOR yolu) üzerine yapılan çalışmalar bu grup için umut verici olabilecek bazı tedavi opsiyonlarını gündeme getirmiştir (133).

2.7.7 Meme karsinomlarının histopatolojik derecelendirilmesi

Meme karsinomlarının tanısal ve prognostik değerlendirmesinde histopatolojik derecelendirme, tümörün biyolojik davranışını öngörmede önemli bir rol oynar. Bu amaçla en yaygın kullanılan sistem Nottingham Histolojik Skorlama Sistemi veya diğer adıyla Elston-Ellis modifiye Bloom-Richardson sınıflandırmasıdır (134).

Bu sistemde üç temel morfolojik kriter değerlendirilir: Tübül oluşumu (glandüler diferansiyasyon), Nükleer pleomorfizm (çekirdek atipisi), Mitotik aktivite (mitoz sayısı)

Her bir parametre 1 ila 3 arasında bir skor alır. Toplam skor (3–9) derecelendirilir. Tablo 3. (94)

Tübül formasyonu, tümör hücrelerinin ne ölçüde glandüler yapı oluşturduğuna göre değerlendirilir. Düşük dereceli tümörler düzenli glandüler yapılar içerirken, yüksek dereceli tümörlerde bu yapı minimal veya hiç yoktur. Nükleer pleomorfizm, hücre çekirdeği boyutu, şekli ve kromatin yapısındaki değişikliklere göre sınıflandırılır. Mitoz sayısı ise büyük büyütme alanında sayılarak belirlenir ve tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesine dair bilgi sunar (135).

Histolojik derece ile klinik gidiş arasında yakın bir ilişki bulunur. Düşük dereceli (Derece 1) tümörler genellikle daha iyi prognoza sahipken, yüksek dereceli (Derece 3) tümörlerde lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riski daha yüksektir (94).

Tablo 3. Meme karsinomunda histopatolojik derecelendirme sistemi

Özellik	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Tübül/Gland Diferansiyasyonu	Tümörün >%75'i	Tümörün %10-%75'i	Tümörün <%10'u
Nükleer Pleomorfizm	Küçük, düzenli, monoton hücreler	Orta düzeyde büyüklük ve değişkenlik	Belirgin değişkenlik
Mitoz Sayısı*	≤4	5 – 9	≥10

**Mitoz sayısı x40 objektif (0.125 mm kare) ile toplam 10 alan üzerinden hesaplanmıştır.*

Derece	Total Skor
1	3, 4, 5
2	6, 7
3	8, 9

2.7.8 Meme karsinomlarının patolojik evrelemesi

Meme kanserlerinde evreleme, hastalığın yayılım derecesini belirlemek ve tedavi stratejilerini yönlendirmek açısından temel öneme sahiptir. Bu amaçla Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi, uluslararası alanda en sık kullanılan sınıflandırmadır. TNM sistemi; primer tümörün boyutunu ve invazyon durumunu (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N) ve uzak metastaz varlığını (M) temel alır. Tablo 4,5 (136).

Histopatolojik evreleme; cerrahi sonrası elde edilen doku örneklerinin mikroskopik değerlendirilmesi ile yapılı ve klinik evrelemeye göre daha kesin bilgiler sağlar. Tümör boyutu milimetre düzeyinde ölçülür, lenf nodlarının sayısı ve metastatik tutulum derecesi dikkatle analiz edilir (137).

Modern patolojik evreleme, yalnızca anatomik yayılımı değil, aynı zamanda biyolojik belirteçleri de göz önüne alan prognostik evreleme yaklaşımını da içermektedir. ER ve PR, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi moleküler göstergeler, evreleme sistemine entegre edilerek daha isabetli prognoz tahmini sağlanmaktadır (138).

Tablo 4. AJCC Meme kanseri patolojik tümör evrelemesi

pT- Primer Tümör	
pTx	Primer tümör değerlendirilemedi
pT0	Primer tümör yok
pTis	Karsinoma in situ
pTis(DKİS)	Duktal karsinoma in situ
pTis(LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
pTis(Paget)	İnvaziv ya da in situ karsinom olmaksızın meme başının paget hastalığı
pT1	Tümör en büyük boyutu ≤ 20 mm
pTmi	Mikroinvazyon-0.1cm çap ya da daha küçük tümör
pT1a	Tümör en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm
pT1b	Tümör en büyük boyutu >5 mm fakat ≤ 10 mm
pT1c	Tümör en büyük boyutu >10 mm fakat ≤ 20 mm

Tablo 5. AJCC Meme kanseri patolojik tümör evrelemesi (devam)

pT2	Tümör en büyük boyutu >20 mm fakat ≤50 mm
pT3	Tümör en büyük boyutu >50 mm
pT4	Tümör çapından bağımsız olarak göğüs duvarına doğrudan invazyon ya da meme derisi tutulumu
pT4a	Göğüs duvarı tutulumu (Sadece pektoralis kası tutulumu sayılmıyor)
pT4b	Deride ülserasyon, ipsilateral satellit deri nodülleri ya da deride ödem
pT4c	T4a ve T4b'nin beraberliği
pT4d	İnflamatuvar meme karsinomu

pN- Bölgesel Lenf Nodları	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok * İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik lenf nodu olarak değerlendirilmemelidir. İzole tümör hücreleri içeren lenf nodları metastatik tümör çapı 0,2 mm'den küçük olan ya da bir kesitte 200'den az sayıda tümör hücresi içeren lenf nodlarıdır.
pN1	İpsilateral aksiller bölgede 1-3 adet metastatik / mikrometastatik lenf nodu ya da klinik olarak fark edilmeyen sentinel lenf nodu örnekleme sonucu ortaya çıkan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN1mi	Mikrometastaz (Metastaz çapı 0,2 mm'den büyük ve / veya 200 hücreden fazla metastaz olmalı, tümör çapı 2 mm'den büyük olmamalı)
pN1a	İpsilateral aksiller bölgede 1-3 adet metastatik lenf nodu (En az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı)
pN1b	Metastatik ipsilateral internal mammarian lenf nodu (Klinik olarak farkedilmeyen)
pN1c	pN1a ve pN1b'nin birlikteliği

Tablo 6. AJCC Meme kanseri
patolojik tümör evrelemesi
(devam)

pN2	İpsilateral aksiller bölgede 4-9 adet metastatik lenf nodu ya da aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak fark edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN2a	İpsilateral aksiller bölgede 4-9 adet metastatik lenf nodu (En az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak fark edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3	
pN3a	İpsilateral aksiller bölgede 10 adet veya daha fazla metastatik lenf nodu (En az bir lenf nodundaki metastaz 2 mm'den büyük olmalı) ya da infraklaviküler lenf nodu / level III aksiller lenf nodunda metastaz
pN3b	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak fark edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ya da 3'ten fazla ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak fark edilmeyen sentinel lenf nodu biyopsisi ile anlaşılan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
pM- Uzak Metastaz	
pM1	Mikroskopik olarak doğrulanmış metastaz

Tablo 7. Meme kanserinde evrelerin gruplandırılması

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0

Tablo 8. Meme kanserinde evrelerin gruplandırılması (devam)

Evre IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

2.7.9 Meme karsinomlarının moleküler sınıflaması

Meme kanserinde histopatolojik sınıflama kadar önemli olan bir diğer yaklaşım, tümörlerin moleküler özelliklerine göre sınıflandırılmasıdır. Bu sınıflama, özellikle hastalığın prognozunu belirleme ve hedefe yönelik tedavi planlaması açısından klinik açıdan büyük önem taşır. İlk kez Perou ve arkadaşları tarafından gen ekspresyon profiline göre tanımlanan bu sınıflama, günümüzde immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesiyle rutin pratiğe adapte edilmiştir (139).

Luminal A: ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Düşük proliferasyon (Ki-67 <%14)

Luminal B: ER pozitif, PR düşük ya da negatif, HER2 pozitif veya negatif, Yüksek proliferasyon oranı (Ki-67 %14'ten yüksek)

HER2-pozitif: ER ve PR negatif, HER2 pozitif

Üçlü negatif/bazal-benzeri: ER, PR ve HER2 negatif

Bu moleküler alt tipler, hastalığın biyolojik davranışını yansıttığı gibi tedavi yaklaşımını da doğrudan etkiler. Moleküler sınıflamanın doğru yapılabilmesi için immünohistokimyasal belirteçlerin standardize yöntemlerle ve uygun eşik değerlerle değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca son yıllarda genomik testler (Oncotype DX, MammaPrint vb.) de moleküler sınıflamanın derinleştirilmesinde ve tedavi kararlarının bireyselleştirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (140).

2.7.10 Meme karsinomlarında prognostik parametreler

Tümör Boyutu (T Evresi): Tümör çapı, TNM evreleme sisteminde "T" harfi ile ifade edilir ve prognostik açıdan oldukça önemlidir. Genel olarak, tümörün 2 cm'den küçük olması daha iyi prognozla ilişkilendirilirken, 5 cm'den büyük tümörlerde lokal ileri hastalık ve metastaz riski artar. Özellikle T3 ve üzeri tümörlerde lokal kontrol güçleşmekte, cerrahi sonrası nüks oranları yükselmektedir (141).

Lenf Nodu Tutulumu: Aksiller lenf nodlarında tümör hücrelerinin varlığı, metastatik yayılımın başladığını gösteren önemli bir işarettir. Metastaz yapmış lenf nodu sayısı arttıkça, hem hastalığın evresi yükselir hem de sağkalım süresi azalır. Örneğin, 1–3 lenf nodu tutulumu orta düzey risk yaratırken, 10'dan fazla nod tutulumu yüksek riskle ilişkilidir (142).

Histolojik Derece (Tümör Derecesi): Tümör hücrelerinin farklılaşma düzeyi, agresif davranış potansiyeliyle doğrudan ilişkilidir. Nottingham Histolojik Derecelendirme Sistemi; tübül yapımı, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye göre skorlandırma yapar. Düşük derece (Derece 1) tümörler yavaş seyirlidir, yüksek derece (Derece 3) tümörler ise daha agresif bir klinik tablo çizer (143).

Hormon Reseptör Durumu (ER/PR): ER ve PR pozitifliği, tümörün endokrin tedaviye duyarlı olabileceğini gösterir. Bu reseptörler pozitifse, anti-östrojen tedavilerle hastalığın kontrol altına alınması mümkündür. Ayrıca hormon reseptör pozitif tümörler, genellikle daha düşük proliferasyon oranına sahip olup daha iyi prognoz gösterir (144).

HER2 Ekspresyonu: HER2 onkoproteinini aşırı ifade eden tümörler genellikle daha hızlı büyür ve metastaz yapma eğilimi gösterir. Ancak HER2'ye karşı geliştirilen trastuzumab ve benzeri monoklonal antikorlar sayesinde bu hastalarda sağkalım süreleri anlamlı şekilde artmıştır. HER2 pozitifliğinin tedaviye yanıt açısından belirleyici olması, bu parametreyi hem prognostik hem de prediktif bir faktör haline getirir (145).

Proliferasyon İndeksi (Ki-67): Ki-67, tümör hücrelerinin hangi oranda bölünme döngüsünde olduğunu gösteren immünohistokimyasal bir belirteçtir. Yüksek oranda pozitiflik (%20 ve üzeri), tümörün hızlı çoğaldığını ve agresif davranabileceğini

gösterir. Bu oran, kemoterapi ihtiyacının belirlenmesinde ve tedavi stratejisinin şekillendirilmesinde önem taşır (146).

Moleküler Alt Tip: Meme kanserinin moleküler sınıflaması, tümör biyolojisi ve tedaviye yanıt açısından kritik bilgiler sunar. Luminal A en iyi prognoza, Luminal B orta düzey prognoza sahip olup, HER2 pozitif tipte hedefe yönelik tedavi ile prognoz iyileşirken, üçlü negatif en agresif alt tip olup erken metastaz yapar (147).

Lenfovasküler İnvazyon (LVI): Tümör hücrelerinin lenfatik veya küçük kan damarlarına invazyon göstermesi, lokal veya uzak metastaz potansiyelini artırır. Patolojik incelemede lenfovasküler invazyonun saptanması, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir ve genellikle sistemik tedavi kararlarını etkiler (148).

Cerrahi Sınır Durumu: Tümörün cerrahi eksizyon sonrası mikroskopik veya makroskopik olarak cerrahi sınırlara yakın veya sınırlarda olması, rezidüel hastalık ve lokal nüks riskini artırır. Temiz cerrahi sınırların sağlanması, nüks riskini azaltarak sağkalım üzerinde doğrudan olumlu etki yaratır (149).

Genetik ve Moleküler Testler: Son yıllarda geliştirilen Oncotype DX, MammaPrint gibi gen ekspresyon testleri, hastalığın nüks etme olasılığını ve kemoterapi gerekliliğini daha net ortaya koymaktadır. Bu testler özellikle lenf nodu negatif, ER pozitif hastalarda tedavi kararlarını destekleyici niteliktedir (150).

2.7.11 Meme karsinomlarında tedavi

Meme karsinomunun tedavisinde temel hedef, hastalığın lokal kontrolünü sağlamak, sistemik yayılımı önlemek ve yaşam kalitesini korumaktır. Uygulanacak tedavi stratejisi; tümörün evresi, histopatolojik tipi, moleküler alt tipi, hastanın yaş ve genel sağlık durumu gibi çok sayıda faktöre göre bireyselleştirilir (151).

Cerrahi Tedavi: Cerrahi, erken evre meme kanserinin temel tedavisidir. Cerrahi yaklaşımlar genel olarak iki ana gruba ayrılır:

Meme Koruyucu Cerrahi (Lumpektomi): Tümörün, çevresindeki sağlıklı doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Genellikle tümörün küçük olduğu, tek odaklı yerleştiği ve hasta ile uyumlu olduğu durumlarda tercih edilir. Cerrahi sonrası genellikle radyoterapi uygulanır (152).

Mastektomi: Tüm meme dokusunun alınmasıdır. Tümör çok büyükse, meme dokusuna dağılmışsa ya da hasta mastektomiyi tercih ediyorsa uygulanır. Bazı hastalarda cilt koruyucu ya da meme başı koruyucu mastektomi seçenekleri değerlendirilir (153).

Ayrıca, aksiller lenf nodlarının durumu sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon ile değerlendirilir.

Radyoterapi, meme koruyucu cerrahiyi takiben standart olarak uygulanır ve lokal nüks riskini azaltır. Mastektomi sonrası ise yüksek riskli olgularda (örneğin tümör >5 cm, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu varsa) endikedir (154).

Modern tekniklerle uygulanan radyoterapi, sağlıklı dokulara zarar vermeden etkili bir lokal kontrol sağlar. Hipofraksiyone radyoterapi gibi kısa süreli uygulamalar da günümüzde yaygınlaşmıştır.

Sistemik tedaviler tüm vücudu hedefler ve hastalığın mikrometastatik yayılımını önlemeyi amaçlar. Bunlar şu başlıklar altında sınıflandırılır:

Kemoterapi: Özellikle yüksek proliferasyon gösteren, üçlünegatif veya HER2 pozitif tümörlerde kullanılır. Neoadjuvan (ameliyat öncesi) ya da adjuvan (ameliyat sonrası) olarak uygulanabilir. Antrasiklinler, taksanlar ve platin bazlı ajanlar sık kullanılan kemoterapötiklerdendir (155).

Endokrin Tedavi: Hormon reseptör pozitif (ER/PR+) tümörlerde etkilidir. Tamoksifen (pre-menopozal) ve aromataz inhibitörleri (post-menopozal) en sık kullanılan ilaçlardır. Tedavi süresi genellikle 5–10 yıl arasında değişir (156).

Hedefe Yönelik Tedavi: HER2 pozitif tümörlerde trastuzumab, pertuzumab gibi HER2'ye yönelik monoklonal antikorlar kullanılır. Ayrıca CDK4/6 inhibitörleri (palbosiklib vb.) ve PI3K inhibitörleri gibi moleküller, uygun alt tiplerde etkili olabilir (157).

İmmünoterapi: Özellikle TNMK alt tiplerinde umut vadeden bir tedavi seçeneğidir. PD-L1 inhibitörleri gibi ajanlar ile kombinasyon tedavileri, bazı hastalarda anlamlı klinik yanıtlar sağlamaktadır (158).

Takip ve Destekleyici Tedavi: Tedavi sonrası dönemde hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Takip protokolü; fizik muayene, görüntüleme tetkikleri ve gerekirse laboratuvar testlerini kapsar. Ayrıca kemoterapiye bağlı yan etkilerin yönetimi, menopoz semptomları, osteoporoz riski ve psikososyal destek de bu sürecin önemli bir parçasıdır (159).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

01.01.2015-15.09.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda meme karsinomu tanısı almış olan olgular gözden geçirildi. Olgulardan lobüler karsinom tanısı almış, neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi almış, arşivimizde tümör blokları olmayan, immünohistokimyasal işlemlere uygun parafin blokları olmayan ve ER, PR, HER2, KI67 immünohistokimyasal boyaları eksik olanlar çalışmaya dahil edilmedi. 182 adet mastektomi ve meme koruyucu cerrahi materyali çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait demografik veriler hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edildi. Her olguya ait uygun fiksasyona sahip, takip artefaktı içermeyen, nekroz alanı bulunmayan, yeterli tümör alanı bulunan ve immünohistokimyasal boyamalar için uygun birer adet tümör bloğu seçildi.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 16.10.2024 tarihinde 293 numaralı karar ile yerel etik kurul onayı alındı. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, TIP.25.002 nolu proje kod numarası ile desteklendi.

3.2 Histopatolojik Değerlendirme

Olgulara ait H&E ve İHK boyalı preparatlar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı arşivinden çıkarıldı. Bu preparatlar iki patolog (HBB,CA) tarafından Zeiss Axiolab 5 model ışık mikroskopunda, güncel DSÖ (5. baskı, 2019) ve AJCC kılavuzuna göre yeniden değerlendirildi.

Değerlendirme aşamasında olguların yaşı, histolojik alt tip tanısı, tümör boyutu (≤ 2 cm/ > 2 cm), Nottingham skorlama sistemine göre tümör derecesi (derece 1/derece 2/derece 3), patolojik tümör evresi (1/2/3/4), N evresi (0/1/2), TNM evresi (1/2/3/4),

lenf nodu metastaz varlığı (var/yok), lenfovasküler invazyon (var/yok), perinöral invazyon (var/yok), eşlik eden DKIS (var/yok), ER, PR, HER2 durumu (pozitif/negatif), moleküler sınıflaması (luminal A /luminal B-HER2 negatif / luminal B-HER2 pozitif / HER2 pozitif / triple negatif), Ki-67 proliferasyon indeksi (≤ 14 / > 14), cerrahi sınır durumu (pozitif/negatif) ve TT (tomurcuk sayısı şeklinde) kaydedildi.

HER2 için tümör hücrelerinden $> 10\%$ 'unda komplet membranöz, yoğun boyanma mevcut ise; 3+ (pozitif), $> 10\%$ 'unda zayıf-orta komplet membranöz boyanma mevcut ise; 2+ (şüpheli) olarak skorlandı. HER2'nin immünohistokimya skoru 2+ olduğu olgularda SISH (Silver In Situ Hibridizasyon) yöntemi kullanılarak çalışılmış olan HER2 raporları incelendi. Ayrıca $> 10\%$ 'unda soluk inkomplet membranöz boyanma (1+) ile $\leq 10\%$ 'unda inkomplet soluk boyanma veya hiç boyanma olmaması (0) negatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin ≥ 1 'i nükleer ER, PR boyanması gösterdiğinde pozitif kabul edildi (160). Ki-67 proliferasyon indeksi için sınır değer 14 kabul edilerek, ≤ 14 ise düşük; > 14 ise yüksek olarak değerlendirildi.

Histolojik derecelendirme Modifiye Bloom-Richardson metodu ile derece 1, 2 ve 3 olarak gruplara ayrıldı.

Olguların yaş, rekürrens durumu (yok/var/bilinmiyor), ölüm durumu (sağ/ölü/bilinmiyor) ile ilgili klinik bilgiler kaydedildi.

TT için "izole tek kanser hücresi veya 5 kanser hücresinden az küme" tanımı kabul edilerek ITBCC'nin 2016 yılı toplantısındaki önerileri göz önünde bulundurularak değerlendirildi (62). Olguların tüm tümör içeren kesitlerinde x40'lık büyütmede tümörün invaziv kenarı belirlendi. Kesitlerde tümör sınırları x100'lük büyütme, ile taranarak tümör tomurcuklarının varlığı ve en yoğun izlendiği alan belirlendi. Tümör tomurcukları, $0,785 \text{ mm}^2$ 'lik bir alana karşılık gelen x200'lük büyütme ile sayıldı. Tomurcuklanma oluşturan hücrelerdeki sitoplazmik ve nükleer özellikler, invaziv tümör hücreleri ile kıyaslanarak benzer histomorfolojik özellikler gösteren hücreler değerlendirmeye dahil edildi. Tümör tomurcuklarının taklitçileri olabilecek düz kas hücreleri, multinükleer dev hücreler, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler, endotelial hücreler, adipositler ve artefaktlar ile lenfatik, kan damarı ve

perinöral invazyon yapmış olan hücre grupları sayıma dahil edilmedi (161). En yüksek tümör tomurcuğuna sahip alandaki tomurcuk sayısı kaydedildi.

3.3 İmmünohistokimya

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait rutin doku takibi işlemleri uygulanmış bloklardan mikrotom cihazı (Shandon, ABD) kullanılarak adezivli lamlara (Isotherm, Almanya) 5µm kalınlığında kesit alındı. Kesit alınmadan önce doku bulaşmasını önlemek için mikrotom cihazı ksilen ile temizlendi ve her olgu için mikrotom bıçağı değiştirilerek mikrotom cihazı yeniden silindi. İHK çalışma için kesit alınan lamalar 65°C'lik etüvde 30 dakika bekletilerek deparafinizasyonu yapıldı ve lamlara dokuların yapışması sağlandı.

İHK'sal çalışmada E-kaderin (Dako omnis, fare IgG antikoru, NCH38 klonu, katalog no: GA059) ve Nektin-4 (Sigma-Aldrich, fare IgG antikoru, N4.61 klonu, katalog no: MABT64) kullanıma hazır formda primer antikorlar kullanıldı. Nektin-4 1:100 oranında dilue edildi.(Tablo 6)

Tablo 9. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar

Antikor	Klon	Sellüler Lokalizasyon	Dilüsyon	İnkübasyon	Firma
E-Kaderin	Monoklonal	Hücre membranı	RTU	60 dk	Dako
Nektin-4	Monoklonal	Hücre membranı/Sitoplazma	1:100	60 dk	Sigma Aldrich

İmmünohistokimyasal çalışma Ventana BenchMark Ultra (Roche Diagnostics, ABD) ve Dako omnis cihazlarında otomatik olarak, aşağıda belirtilen sıra ile yapıldı:

E-Kaderin antikoru için;

- 1) Cihaza yerleştirilen lamlar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.
- 2) 95°C'ye kadar ısıtılarak Ventana Conditioner 1-EDTA solüsyonu (ph:8)(Roche Diagnostics, ABD) ile 64 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.

3) Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.

4) Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 32 dakika süre ile inkübe edildi.

5) Arka plan boyanma için bir damla hematoksilin uygulanıp 16 dk, Bluing belirteci uygulanıp 4 dk süre ile inkübe edildi.

Nektin-4 antikoruna için;

1) Cihaza yerleştirilen lamalar, 72°C'ye kadar ısıtılarak deparafinizasyon yapıldı.

2) 95°C'ye kadar ısıtılarak Dako sitrat solüsyonu pH6 (Dako, Copenhagen, Denmark) ile 52 dakika inkübe edilerek hücre iyileştirmesi yapıldı.

3) Antikor inkübasyonu için lamalar 37°C'ye soğutuldu ve 4 dk süre ile inkübe edildi.

4) Bu aşamada primer antikor uygun dilüsyonda el ile lamlara uygulandı. 56 dakika süre ile inkübe edildi.

5) Arka plan boyanma için bir damla hematoksilin uygulanıp 20 dk, Bluing belirteci uygulanıp 8 dk süre ile inkübe edildi.

Makineden çıkarılan lamalar deterjanlı su ile zarar verilmeden yıkandı, saf alkolde 5 dakika boyunca bekletildi. Ardından 5 dakika boyunca ksilende bekletildi ve lamel ile kapatıldı.

Değerlendirme:

İmmünohistokimyasal boyama uygulanan preparatlar ışık mikroskopunda, 2 patolog tarafından (HBB,CA) semikantitatif ve subjektif olarak değerlendirildi.

E-kaderin immünoreaktivitesi tümörde ve tomurcuklanma alanında x200'lük büyütmede değerlendirildi. Tümörde ve tümör tomurcuklanma alanında %90 ve üzerindeki kuvvetli komplet membranöz boyanma pozitif, %90'ın

altındaki boyanma negatif kabul edildi (162). Komplet boyanma kaybı, sitoplazmik ve inkomplet boyanma negatif olarak değerlendirildi (163). Pozitif kontrol olarak çevre meme dokusu kullanıldı.

Nectin-4 ekspresyonu da tümörde ve tomurcuklanma alanında x200'lük büyütmede membranöz boyanma değerlendirildi. Nectin-4 boyaması, $QS = P$ (pozitif hücrelerin yüzdesi) $\times$ I (yoğunluk) formülü kullanılarak maksimum skor 300 olacak şekilde Quick skor (QS) ile değerlendirildi. Yüksek Nectin-4 ekspresyon grubu $QS > 100$ ve düşük Nectin-4 ekspresyon grubu $QS \leq 100$ olarak tanımlandı (164).

3.4 İstatiksel Analiz

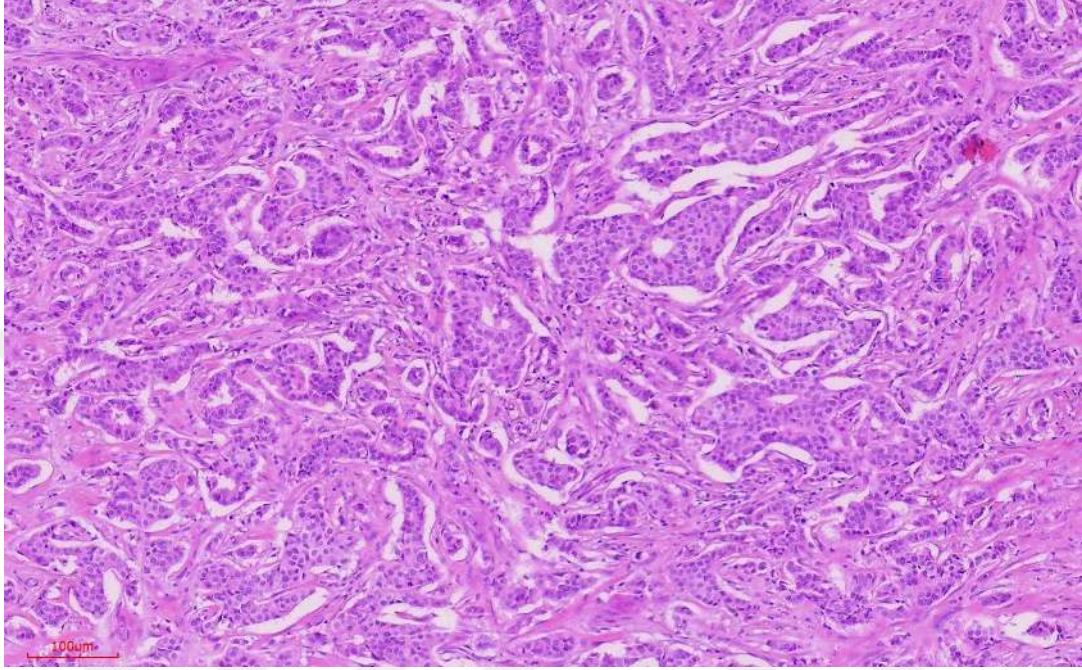
Bu çalışmanın örnek büyüklüğünü hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede “Ki-kare testi” hesaplanmıştır. Sürekli ölçümler arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Genel Sağkalım süresi “Kaplan-Meier Survival Analizi” ile hesaplanmıştır. Sürekli ölçümlerinin “mortalite varlığına göre” cut-off değerinin öngörülmesi açısından ROC analizi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

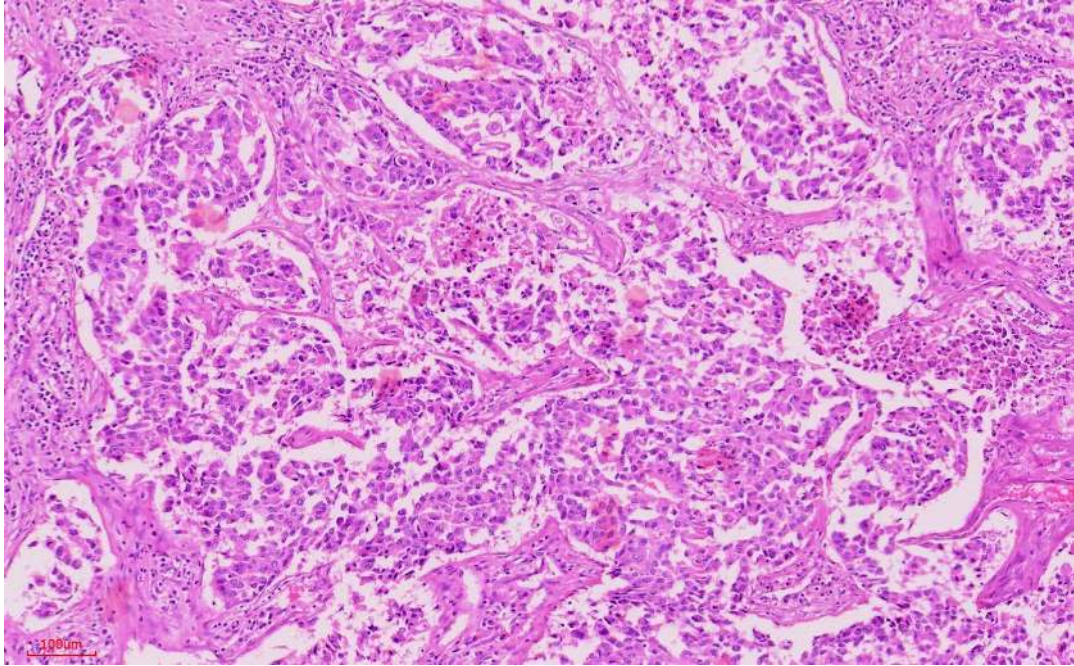
Çalışmaya alınan 182 olgunun 2'si (%1,9) erkek, 180'i (%98,9) kadındır. Olguların yaşları 29-86 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı $51 \pm 11,54$ olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların 73'üne (%40) modifiye radikal mastektomi (MRM), 109'una (%60) meme koruyucu cerrahi (lumpektomi, basit mastektomi ve benzeri eksizyonel biyopsi) uygulanmış idi.

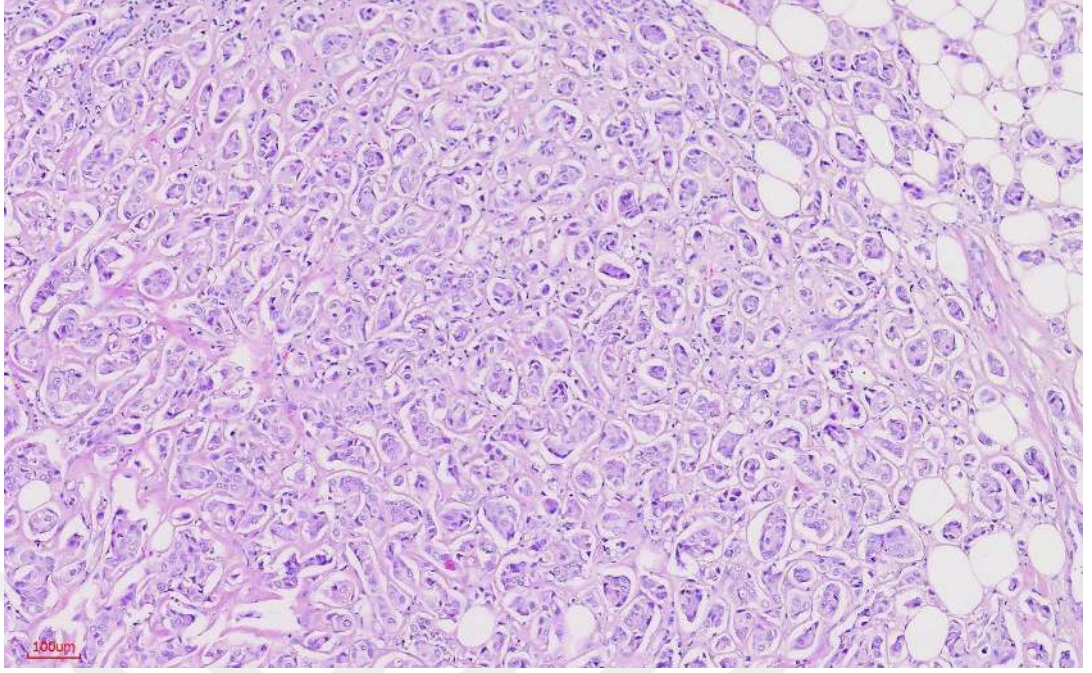
Çalışmaya dahil edilen 182 meme karsinomunun 143'ü (%78,6) özel tipte olmayan invaziv meme karsinomu, 12'si (%6,6) apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom, 11'i (%6) invaziv mikropapiller karsinom, 11'i (%6) kribriform karsinom, 5'i (%2,8) tübüler karsinom tanılıdır (Şekil 8-12).



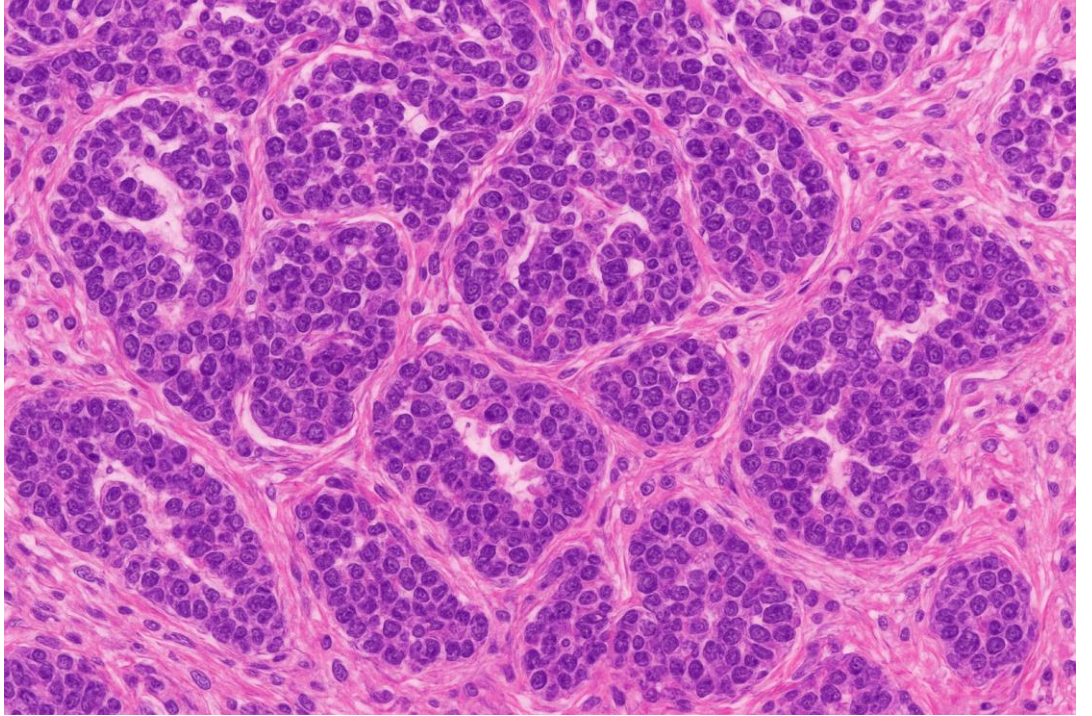
Şekil 8. İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan (H&E 100x)



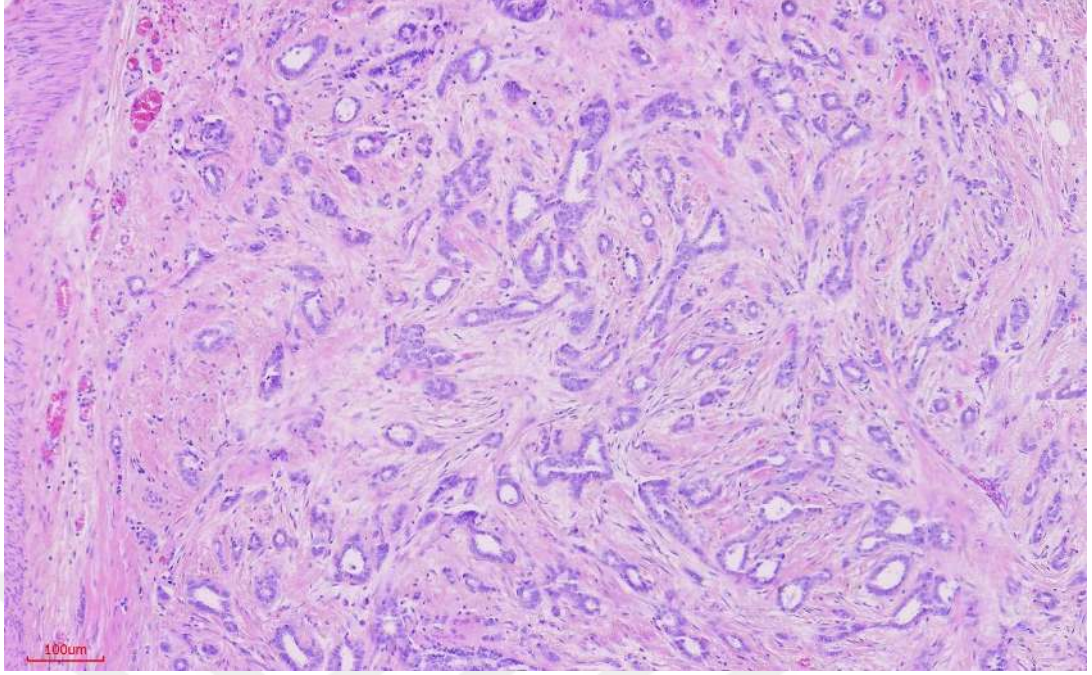
Şekil 9. Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom (H&E 100x)



Şekil 10. İnvaziv mikropapiller karsinom (H&E 100x)



Şekil 11. Kribriform karsinom (H&E 100x)



Şekil 12. Tübüler karsinom (H&E 100x)

182 olguda, tümör çapı 20 mm'ye eşit veya daha küçük olanların sayısı 60 olup, bu olgular tüm olguların %32,9'unu oluşturmaktadır. Tümör çapı 20 mm'den büyük olan olguların sayısı ise 122 olup, bu olgular tüm olguların %67,1'ini oluşturmaktadır. T evrelemesine göre 54 hasta (%29,7) T1, 123 hasta (%67,6) T2, 5 hasta (%2,7) T3 olarak dağılım gösterirken, TNM evrelemesine göre %20,4'ü (n=37) evre 1, %76,9'u (n=140) evre 2, %2,7'si (n=5) evre 3 olarak dağılım göstermektedir. (Tablo 8)

Histolojik tümör derecelendirmesine göre olguların %10,4'ü (n=19) derece 1, %51,7'si (n=94) derece 2, %37,9'u (n=69) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır.

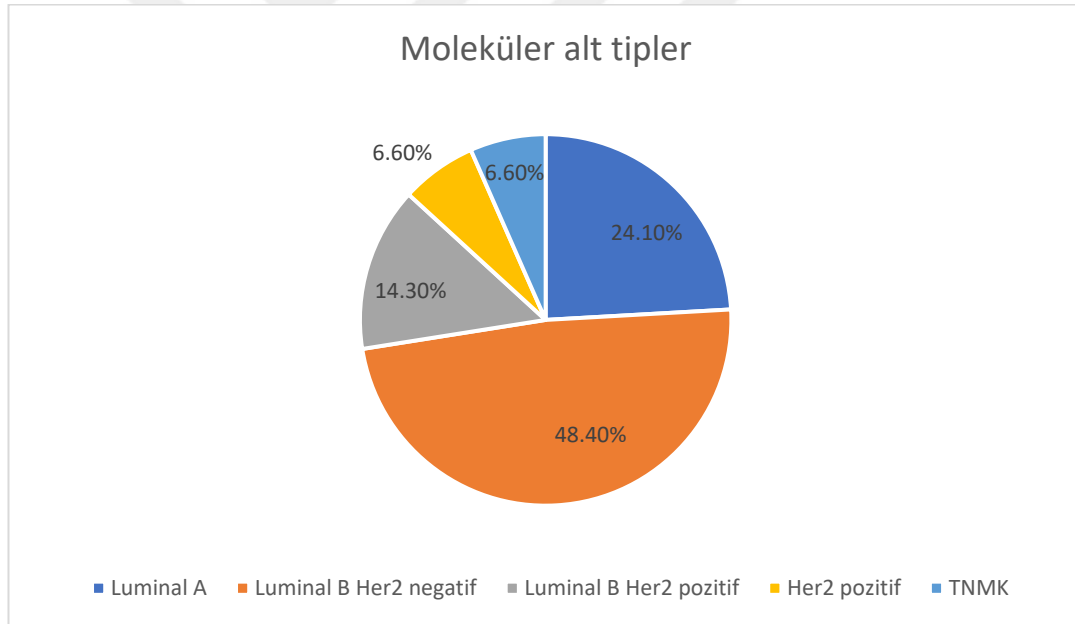
Metastatik lenf nodu sayıları olgularda 0 ile 8 arasında değişmektedir. 110 hastada (%60,5) lenf nodu metastazı görülmemiştir (N0). N evrelemesine göre 69 hasta (%37,9) N1, 3 hasta (%1,6) N2 olarak evrelenmiştir. Lenfovasküler invazyon (LVİ) açısından, olguların %93,4'ü (n=170) invazyon göstermezken, %6,6'sı (n=12) invazyon göstermektedir. Perinöral invazyon (PNİ) durumunda ise, olguların %7,1'i (n=13) invazyon gösterirken, %92,9'u (n=169) göstermemektedir.

Toplam 182 olgunun %59,3'ünde (n=108) eşlik eden DKİS bulunmaktayken, %40,7'sinde (n=74) ise eşlik eden DKİS bulunmamaktadır.

Tümörlerdeki hormon reseptör durumu ve HER2 durumu incelendiğinde; olguların 157'sinde (%86,2) ER pozitif, 25'inde (%13,8) ER negatif bulunmuştur. Olguların 136'sında (%74,7) PR pozitif, 46'sında (%35,3) PR negatiftir. HER2 2+ olan 24 olgu SISH sonuçlarına göre 4'ü pozitif, 20'si negatif olarak belirlendi. 38 olguda (%20,9) HER2 pozitif, 144 olguda (%79,1) HER2 negatif idi.

Ki-67 proliferasyon indeksi %2 ile %80 arasında değişim göstermekle birlikte ortalama $27,3 \pm 18,7$ 'dir. Olguların 134'u (%73,6) Ki-67 yüksek, 48'u (%26,4) Ki-67 düşük gruptadır.

İmmünohistokimya temelli moleküler gruplara göre incelendiğinde; olguların 44'ü (%24,1) luminal A, 88'i (%48,4) luminal B HER2 negatif, 26'sı (%14,3) luminal B HER2 pozitif, 12'si (%6,6) HER2 pozitif, 12'si (%6,6) de üçlü negatif gruptadır. Olguların 158'i (%86,8) luminal, 24'ü (%13,2) nonluminal'dir. (Şekil 13)

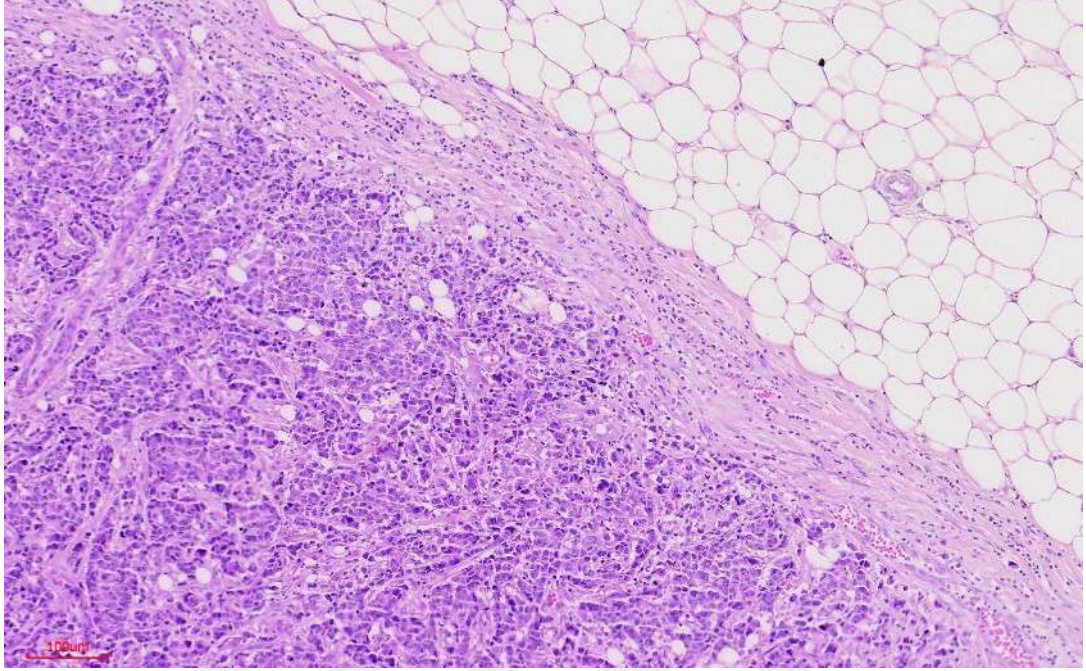


Şekil 13. Biyobelirteçlere göre moleküler alt tipler

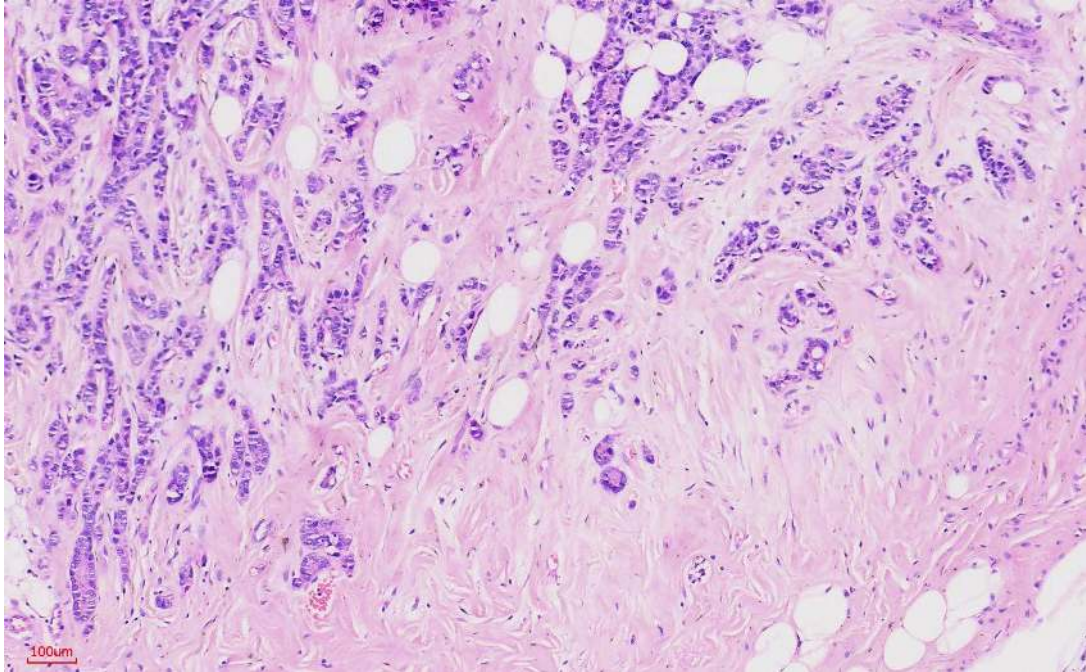
Olguların 6 'sında (%3,2) cerrahi sınır pozitif olup, bu olgulara genişletilmiş cerrahi ameliyatı yapılmıştır.

TT değerlendirmesinde en düşük 1; en yüksek 30 tümör tomurcuğu sayıldı. Ortanca değer 13 olarak saptandı. Ortalama değer ise $\pm$ standart sapma değeri ile birlikte $12,71 \pm 6,44$ olarak bulundu (Şekil 19). Ortanca değer eşik noktası olarak belirlendi ve tomurcuklanma sayısı ≤ 13 ise düşük, >13 ise yüksek TT olarak kabul

edildi. Olguların 94'ü (%51,6) düşük, 88'i (%48,4) yüksek dereceli TT olarak kategorize edildi (Şekil 14-15).



Şekil 14. Düşük dereceli tümör tomurcuklanması (H&E 100x)

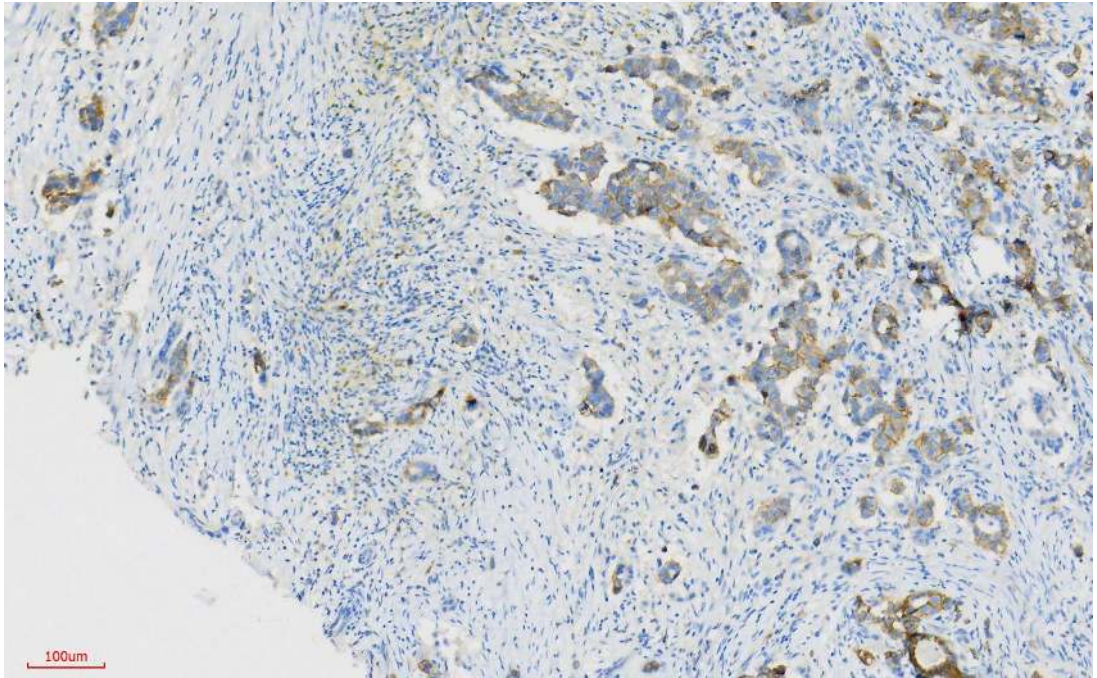


Şekil 15. Yüksek dereceli tümör tomurcuklanması (H&E 100x)

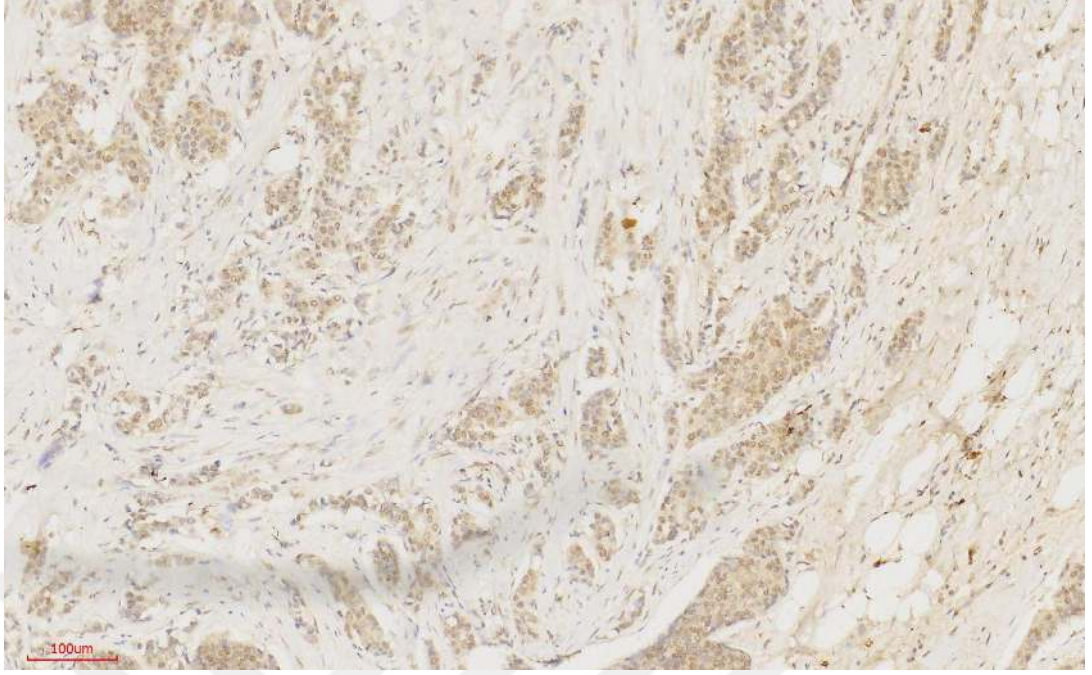
Olguların 3'ünde (%1,6) rekürrens görülmüştür. Rekürrens görülen hastaların üçünde de ikisi akciğer, biri sternum olmak üzere metastaz görülmüştür. Progresyon görülen üç hastanın ikisi hastalıktan kaybedilmiştir, biri nüks veya metastaz ile yaşamaktadır. Olguların 160'ında (%87,9) progresyon izlenmemiştir. 19 olgu (%10,5) ise takipten çıkmış olduğu için rekürrens durumları belirlenememiştir. 171 olgu (%93,9) hayatta iken; 11 olguda (%6,1) ölüm gerçekleşmiştir. Hastalıksız sağkalım 2 ile 108 ay arasında değişmektedir ve ortalama $92,8 \pm 19,5$ aydır.

182 olguya uygulanan İHK'sal çalışmada; tüm olgularda tümör hücrelerinde E-kaderin ile boyanma görülmüştür. Tümör tomurcuklarının ise 176'sında (%96,7) E-kaderin pozitif izlenirken 6'sında (%3,3) E-kaderin negatif izlendi (Şekil 16). Nektin-4 İHK boyamasında olguların 133'ünde (%73) düşük boyanma görülürken 49'unda (%27) ise yüksek boyanma izlendi (Şekil 17-18).

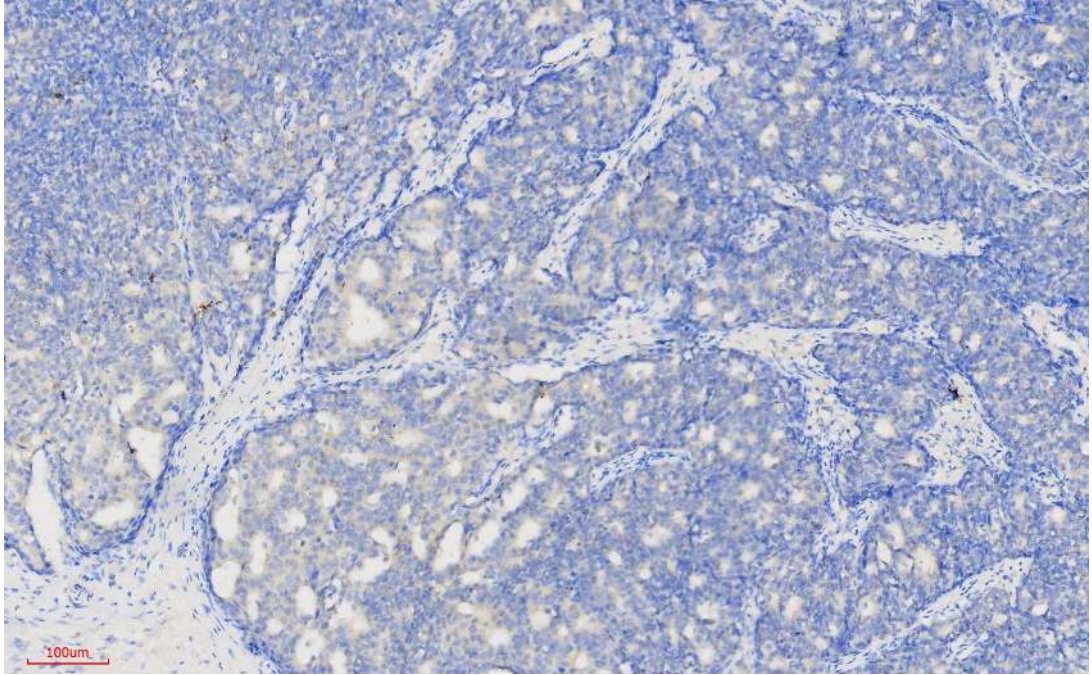
Olgulara ait klinikopatolojik veriler Tablo 7'de gösterilmektedir.



Şekil 16. Tümör tomurcuk hücrelerinde E-kaderin kaybı (100x)



Şekil 17. Yüksek Nektin-4 boyanması (100x)



Şekil 18. Düşük Nektin-4 boyanması (100x)

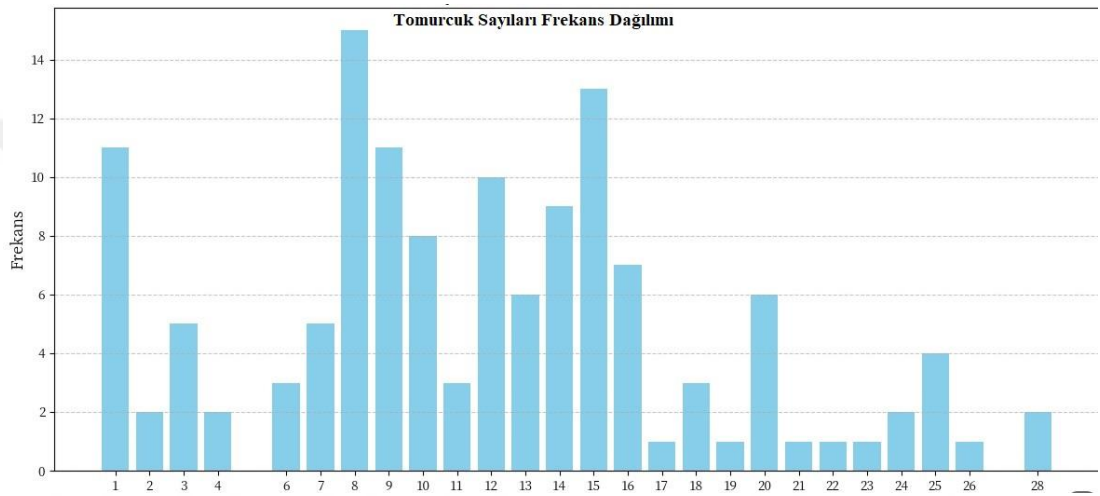
Tablo 10. Olgulara ait klinikopatolojik veriler

Klinikopatolojik Veriler		N (%)
Yaş, yıl		Ortalama $\pm$ standart sapma: 51 $\pm$ 11,54
Cinsiyet	Kadın Erkek	180 (%98,9) 2 (%1,9)
Histolojik tip	İMK-ÖTO Apokrin karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Kribriform karsinom Tübüler karsinom	143 (%78,6) 12 (%6,6) 11 (%6) 11 (%6) 5 (%2,8)
Tümör çapı	$\leq$ 20 mm >20mm	60 (%32,9) 122 (%67,1)
Histolojik derece	Derece 1 Derece 2 Derece 3	19 (%10,4) 94 (%51,7) 69 (%37,9)
Patolojik tümör evresi(pT)	Evre 1 Evre 2 Evre 3	54 (%29,7) 123 (%67,6) 5 (%2,7)
Lenf nodu metastazı	Var Yok	72 (%39,5) 110 (%60,5)
Lenfovasküler invazyon	Var Yok	12 (%6,6) 170 (%93,4)
Perinöral invazyon	Var Yok	13 (%7,1) 169 (%92,9)
Eşlik eden DKİS varlığı	Var Yok	108 (%59,3) 74 (%40,7)
Östrojen reseptörü	Pozitif Negatif	157 (%86,2) 25 (%13,8)
Progesteron reseptörü	Pozitif Negatif	136 (%74,7) 46 (%25,3)
HER2	Pozitif Negatif	38 (%20,9) 144 (%79,1)
Ki-67 indeksi	$\leq$ 14 >14	48 (%26,4) 132 (%73,6)
Moleküler alt tip	Luminal A Luminal B HER2(-) Luminal B HER2(+) HER2 (+) TNMK	44 (%24,1) 88 (%48,4) 26 (%14,3) 12 (%6,6) 12 (%6,6)
Tümör tomurcuklanması	Düşük Yüksek	94 (%51,6) 88 (%48,4)
E-kaderin	Pozitif Negatif	176 (%96,7) 6 (%3,3)
Nektin-4	Düşük Yüksek	133 (%73) 49 (%27)
Cerrahi sınır	Pozitif Negatif	6 (%3,2) 176 (%96,8)
Rekürrens durumu	Var Yok Bilinmiyor	3 (%1,6) 160 (%87,9) 19 (%10,5)
Ölüm durumu	Sağ Ölü	171 (%93,9) 11 (%6,1)

(İMK-ÖTO: İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan, DKİS: Duktal karsinoma insitu, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2, N: Sayı)

Tablo 11. Olguların AJCC'ye göre T, N ve TNM evre grupları dağılımı

T evresi	T1	54	%29,7
	T2	123	%67,6
	T3	5	%2,7
N evresi	N0	110	%60,5
	N1	69	%37,9
	N2	3	%1,6
TNM evresi	Evre I	37	%20,4
	Evre II	140	%76,9
	Evre III	5	%2,7



Şekil 19. Tümör tomurcuklanma sayılarının dağılımı

4.1 Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Veriler İle Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların 94'ünde (%51,6) TT sayısı ≤ 13 olup düşük dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Diğer 88 olguda (%48,4) ise tümör tomurcuk sayısı >16 olup yüksek dereceli olarak belirlenmiştir.

İMK-ÖTO tanılı 143 olgunun 78'inde (%54,5), Mikropapiller karsinom tanılı 11 olgunun 6'sında (%54,5), Kribriform karsinom tanılı 11 olgunun 1'inde (%9,1), Apokrin karsinom tanılı 12 olgunun 3'ünde (%25) TT sayısının yüksek olduğu izlenmiş olup, Tübüler karsinom tanılı 5 olgunun 5'inde (%100) TT sayısının düşük olduğu izlenmiştir. Histolojik tip ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,002$). Olgularımız içinde tümör alt tipleri arasında dağılım homojen olmadığından ve olgularımızın çoğu İMK-ÖTO tanılı olduğu için bu ilişkinin net olarak saptanması diğer histolojik tiplerden daha fazla olgu sayısına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Histolojik tümör derecesi 1 olan 19 olgunun 3'ünde (%25), derece 2 olan 94 olgunun 47'sinde (%50), derece 3 olan 69 olgunun 37'sinde (%53,6) TT sayısının yüksek olduğu izlenmiş olup, histolojik tümör derecesi ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,038**).

Düşük Nektin-4 boyanmasına sahip 133 olgunun 52'sinde (%39,1), yüksek Nektin-4 boyanmasına sahip 49 olgunun 36'sında (%73,5) TT sayısının yüksek olduğu izlenmiş olup, Nektin-4 boyanması ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,001**).

N evresi 0 olan 110 olgunun 47'sinde (%47,2), evre 1 olan 69 olgunun 38'inde (%55,1), evre 3 olan 3 olgunun 3'ünde (%100) TT sayısının yüksek olduğu izlenmiş olup, N evresi ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen (p=0,054) ileri N evresi ile yüksek TT sayısı arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir.

TT derecesi ile tanı yaşı, tümör boyutu (≤ 20 mm/ > 20 mm) lenf nodu metastazı (var/yok), lenfovasküler invazyon (var/yok), perinöral invazyon (var / yok), eşlik eden DKIS (var / yok), biyobelirteçler ile tanımlanan alt tipleri (luminal A / luminal B-HER2 negatif / luminal B-HER2 pozitif / HER2 pozitif / TNMK), TNM evresi (I/II/III), cerrahi sınır, rekürrens ve ölüm durumu, ER, PR, HER2, E-kaderin pozitifliği ve Ki-67 proliferasyon indeksi (≤ 14 / > 14) ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Genel Sağkalım süresi “Kaplan-Meier Survival Analizi” ile hesaplandı (Şekil 20). Tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve tümör tomurcuk sayısı ölçümlerinin “mortalite varlığına göre” cut-off değerinin öngörülmesi açısından ROC analizi yapıldı. (Şekil 21).

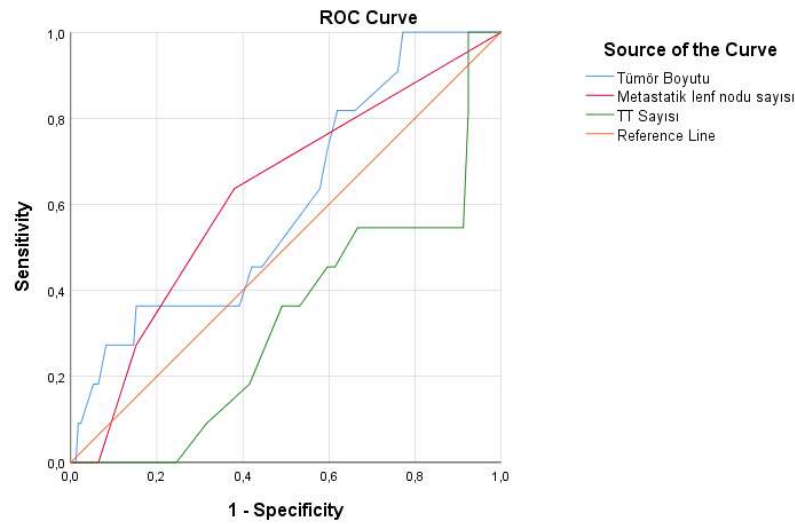
TT'nin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması ile ilgili bulgular Tablo 9'da özetlenmiştir.

	Total N	Ex N (%)	Censored	
			N	%
Genel Sağkalım	182	11 (%6,0)	171	%94,0

Genel Sağkalım Süreleri

	Mean			
	Ort. Sağkalım	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
	Tahmini (ay)		Alt	Üst
Genel Sağkalım	102,5	1,6	99,418	105,648

Şekil 20. Genel Sağkalım (Kaplan-Meier Survival) Analizi Sonuçları



Test Variables	Area (AUC)	Std. Error	Cut-Off	Sensitivity	Specificity
Tümör Boyutu	,602	,08	257	,550	,45
Metastatik lenf nodu sayısı	,623	,08	173	,50	,63
TT Sayısı	,669	,07	060	0,50	,45

AUC: Area Under Curve. TT: Tümör tomurculanması. Kategorik değişken: Grup. Cut-Off: Kesim Değeri. Pozitif (ex): 11

Şekil 21. Tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve tümör tomurcuk sayısı ölçümlerinin “mortalite varlığına göre” cut-off değerinin öngörülmesi açısından ROC analizi

Tablo 12. Tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

		TT derecesi				
		Düşük		Yüksek		
		N	%	N	%	
Histolojik tip	İMK-ÖTO	65	45,5%	78	54,5%	,002
	İnvaziv mikropapiller karsinom	5	45,5%	6	54,5%	
	Tübüler karsinom	5	100,0%	0	0,0%	
	Kribriform karsinom	10	90,9%	1	9,1%	
	Apokrin karsinom	9	75,0%	3	25,0%	
Histolojik Derece	1	15	78,9%	4	21,1%	,038
	2	47	50,0%	47	50,0%	
	3	32	46,4%	37	53,6%	
Lenf nodu metastazı	Var	31	43,1%	41	56,9%	,061
	Yok	63	57,3%	47	42,7%	
Lenfovasküler invazyon	Var	4	33,3%	8	66,7%	,189
	Yok	90	52,9%	80	47,1%	
Pnerinöral invazyon	Var	7	53,8%	6	46,2%	,869
	Yok	87	51,5%	82	48,5%	
Tümör Boyutu	≤20 mm	35	58,3%	25	41,7%	,206
	>20 mm	59	48,4%	63	51,6%	
Östrojen reseptörü	Pozitif	83	52,9%	74	47,1%	,410
	Negatif	11	44,0%	14	56,0%	
Progesteron reseptörü	Pozitif	75	55,1%	61	44,9%	,104
	Negatif	19	41,3%	27	58,7%	
HER2	Pozitif	17	44,7%	21	55,3%	,338
	Negatif	77	53,5%	67	46,5%	
Ki67	≤%14	26	54,2%	22	45,8%	,684
	>%14	68	50,7%	66	49,3%	
Eşlik eden DKİS	Var	51	47,2%	57	52,8%	,149
	Yok	43	58,1%	31	41,9%	
Ekaderin	Pozitif	92	52,3%	84	47,7%	,361
	Negatif	2	33,3%	4	66,7%	
Nektin4	Düşük	81	60,9%	52	39,1%	,001
	Yüksek	13	26,5%	36	73,5%	
Pt Evresi	1	33	61,1%	21	38,9%	,215
	2	58	47,2%	65	52,8%	
	3	3	60,0%	2	40,0%	
N Evresi	0	63	57,3%	47	42,7%	,054
	1	31	44,9%	38	55,1%	
	2	0	0,0%	3	100,0%	
TNM Evresi	1	24	64,9%	13	35,1%	,086
	2	69	49,3%	71	50,7%	
	3	1	20,0%	4	80,0%	
Moleküler Tip	Luminal A	26	59,1%	18	40,9%	,664
	Luminal B Her2(-)	46	52,3%	42	47,7%	
	Luminal B Her2(+)	11	42,3%	15	57,7%	
	Her2 (+)	6	50,0%	6	50,0%	
	TNMK	5	41,7%	7	58,3%	
Cerrahi sınır durumu	Pozitif	3	50,0%	3	50,0%	,935
	Negatif	91	51,7%	85	48,3%	

* Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi (TT: Tümör omurcuklanması, N: Sayı, İMK-ÖTO: İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan, DKİS: Duktal karsinoma insitu, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2, TNMK: Üçlü negatif meme kanseri)

4.2 Biyobelirteçlerle Alt Tiplerine Ayrılan Vakalarda Tümör Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Parametreler İle İlişkisi

182 olgu biyobelirteçler kullanılarak belirlenen alt tiplerine (Luminal A, Luminal B-HER2 negatif, Luminal B-HER2 pozitif, HER2 pozitif, TNMK) göre sınıflandırıldıktan sonra, bu kategorilerin her birinde TT klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldı. Bu kapsamda, Luminal A grubunda 44 olgu (%24,1), Luminal B HER2 (-) grupta 88 olgu (%48,4), Luminal B HER2(+) grupta 26 olgu (%14,3), HER2 (+) grupta 12 olgu (%6,6) ve TNMK grupta ise 12 olgu (%6,6) bulunmaktaydı.

Analiz sonucunda elde edilen verilere göre, luminal A grubuna dahil olgularda lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve N evresi parametrelerinde TT ile anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Lenf nodu metastazı olmayan 28 olgunun 20'sinde (%71,4) TT düşük iken, lenf nodu metastazı olan 16 olgunun 10'unda (%62,5) yüksek TT saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.028**). Lenfovasküler invazyonu olmayan 41 olgunun 26'sında (%63,4) düşük TT gözlemlenirken, lenfovasküler invazyonu olan 3 olgunun 3'ünde de (%100) yüksek TT gözlemlenmiş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.031**). Ayrıca N evresi 0 olan 28 olgunun 20'sinde (%71,4) düşük TT gözlemlenirken, N evresi 1 olan 16 olgunun 10'unda (%62,5) yüksek TT gözlemlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.028**). Bununla birlikte, karşılaştırılan diğer klinikopatolojik parametrelerde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (Tablo 10)

Luminal B HER2 negatif grubuna dahil olgularda düşük Nektin-4 boyanması olan 68 olgunun 44'ünde (%64,7) düşük TT izlenirken, yüksek Nektin-4 boyanması olan 20 olgunun 18'inde yüksek TT izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.001**). Karşılaştırılan diğer klinikopatolojik parametrelerde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (Tablo 11)

HER2 pozitif grubuna dahil olgularda İMK-ÖTO tanılı 9 olgunun 6'sında (%66,7) yüksek TT izlenirken, Apokrin karsinom tanılı 3 olgunun 3'ünde de (%100) düşük TT izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.046**). Ek olarak karşılaştırılan diğer klinikopatolojik parametrelerde anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Luminal B-HER2 pozitif olan 26 olgu ve TNMK olan 12 olguda yapılan analizlerde, TT ile karşılaştırılan klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 13. Luminal A olgularda, TT ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

		TT derecesi				
		1		2		
		N	%	N	%	
Tanı	İMK-ÖTO	17	48,6%	18	51,4%	,050
	İnvazi mikropapiller karsinom	2	100,0%	0	0,0%	
	Tübüler karsinom	4	100,0%	0	0,0%	
	Kribriform karsinom	3	100,0%	0	0,0%	
Histolojik Derece	1	7	70,0%	3	30,0%	,468
	2	14	51,9%	13	48,1%	
	3	5	71,4%	2	28,6%	
Lenf nodu metastazı	Var	6	37,5%	10	62,5%	,028
	Yok	20	71,4%	8	28,6%	
LVİ	Var	0	0,0%	3	100,0%	,031
	Yok	26	63,4%	15	36,6%	
PNI	Var	2	66,7%	1	33,3%	,782
	Yok	24	58,5%	17	41,5%	
Tümör Boyutu	≤20 mm	9	64,3%	5	35,7%	,632
	>20 mm	17	56,7%	13	43,3%	
Eşlik eden DKIS	Var	17	56,7%	13	43,3%	,632
	Yok	9	64,3%	5	35,7%	
Ekaderin	Pozitif	25	61,0%	16	39,0%	,347
	Negatif	1	33,3%	2	66,7%	
Nektin4	Düşük	21	65,6%	11	34,4%	,150
	Yüksek	5	41,7%	7	58,3%	
Pt Evresi	1	9	69,2%	4	30,8%	,668
	2	16	55,2%	13	44,8%	
	3	1	50,0%	1	50,0%	
N Evresi	0	20	71,4%	8	28,6%	,028
	1	6	37,5%	10	62,5%	
TNM Evresi	1	8	80,0%	2	20,0%	,126
	2	18	52,9%	16	47,1%	
Cerrahi sınır durumu	Pozitif	2	66,7%	1	33,3%	,782
	Negatif	24	58,5%	17	41,5%	

* Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi (TT: Tümör omurcuklanması, N: Sayı, İMK-ÖTO: İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, DKİS: Duktal karsinoma insitu)

Tablo 14. Luminal B HER2 negatif olgularda, TT ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

		TT derecesi				
		1		2		
		N	%	N	%	
Tanı	İMK-ÖTO	31	47,0%	35	53,0%	,096
	İnvazi mikropapiller karsinom	3	37,5%	5	62,5%	
	Tübüler karsinom	1	100,0%	0	0,0%	
	Kribriform karsinom	7	87,5%	1	12,5%	
	Apokrin karsinom	4	80,0%	1	20,0%	
Histolojik Derece	1	7	87,5%	1	12,5%	,108
	2	24	50,0%	24	50,0%	
	3	15	46,9%	17	53,1%	
Lenf nodu metastazı	Var	16	45,7%	19	54,3%	,317
	Yok	30	56,6%	23	43,4%	
LVI	Var	2	33,3%	4	66,7%	,336
	Yok	44	53,7%	38	46,3%	
PNI	Var	3	37,5%	5	62,5%	,380
	Yok	43	53,8%	37	46,3%	
Tümör Boyutu	≤20 mm	19	57,6%	14	42,4%	,440
	>20 mm	27	49,1%	28	50,9%	
Eşlik eden DKIS	Var	25	48,1%	27	51,9%	,344
	Yok	21	58,3%	15	41,7%	
Ekaderin	Pozitif	45	51,7%	42	48,3%	,337
	Negatif	1	100,0%	0	0,0%	
Nektin4	Düşük	44	64,7%	24	35,3%	,001
	Yüksek	2	10,0%	18	90,0%	
Pt Evresi	1	18	60,0%	12	40,0%	,468
	2	26	47,3%	29	52,7%	
	3	2	66,7%	1	33,3%	
N Evresi	0	30	56,6%	23	43,4%	,153
	1	16	50,0%	16	50,0%	
	2	0	0,0%	3	100,0%	
TNM Evresi	1	11	61,1%	7	38,9%	,266
	2	34	52,3%	31	47,7%	
	3	1	20,0%	4	80,0%	
Cerrahi sınır durumu	Pozitif	1	33,3%	2	66,7%	,504
	Negatif	45	52,9%	40	47,1%	

* Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi (TT: Tümör omurcuklanması, N: Sayı, İMK-ÖTO: İnvaziv meme karsinomu, özel tipte olmayan, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, DKIS: Duktal karsinoma insitu)

4.3 Nektin-4 Boyanmasının Klinikopatolojik Veriler İle Karşılaştırılması

182 olgunun Nektin-4 İHK boyamasında olguların 133'ünde (%73) düşük boyanma görülürken 49'unda (%27) ise yüksek boyanma izlenmişti.

Yapılan analiz sonuçlarına göre ER pozitif 157 olgunun 119'unda (%75,8) düşük Nektin-4 boyanması izlenirken, ER negatif 25 olgunun 11'inde (%44) yüksek

Nektin-4 boyanması izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.038**). Yine önceki analizlerimizde Nektin-4 boyanması ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştuk (**p=0,001**). Ek olarak karşılaştırılan diğer klinikopatolojik parametrelerde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. (Tablo 12)

Tablo 15. Nektin-4 boyanmasının klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

		Nektin4				
		1		2		
		N	%	N	%	
Tanı	İMİK-ÖTO	103	72,0%	40	28,0%	,645
	Mikropapiller karsinom	7	63,6%	4	36,4%	
	Tübüler karsinom	4	80,0%	1	20,0%	
	Kribriform karsinom	10	90,9%	1	9,1%	
	Apokrin karsinom	9	75,0%	3	25,0%	
Histolojik Derece	1	15	78,9%	4	21,1%	,476
	2	71	75,5%	23	24,5%	
	3	47	68,1%	22	31,9%	
Lenf nodu metastazı	Var	55	76,4%	17	23,6%	,415
	Yok	78	70,9%	32	29,1%	
LVI	Var	8	66,7%	4	33,3%	,604
	Yok	125	73,5%	45	26,5%	
PNI	Var	10	76,9%	3	23,1%	,746
	Yok	123	72,8%	46	27,2%	
Tümör Boyutu	≤20 mm	45	75,0%	15	25,0%	,682
	>20 mm	88	72,1%	34	27,9%	
Östrojen reseptörü	Pozitif	119	75,8%	38	24,2%	,038
	Negatif	14	56,0%	11	44,0%	
Progesteron reseptörü	Pozitif	104	76,5%	32	23,5%	,076
	Negatif	29	63,0%	17	37,0%	
HER2	Pozitif	26	68,4%	12	31,6%	,467
	Negatif	107	74,3%	37	25,7%	
KI67	≤%14	31	64,6%	17	35,4%	,122
	>%14	102	76,1%	32	23,9%	
Eşlik eden DKIS	Var	80	74,1%	28	25,9%	,714
	Yok	53	71,6%	21	28,4%	
TT derecesi	Düşük	81	86,2%	13	13,8%	,001
	Yüksek	52	59,1%	36	40,9%	
Ekaderin	Pozitif	130	73,9%	46	26,1%	,195
	Negatif	3	50,0%	3	50,0%	
Pt Evresi	1	40	74,1%	14	25,9%	,913
	2	89	72,4%	34	27,6%	
	3	4	80,0%	1	20,0%	
N Evresi	0	78	70,9%	32	29,1%	,665
	1	53	76,8%	16	23,2%	
	2	2	66,7%	1	33,3%	
TNM Evresi	1	27	73,0%	10	27,0%	,939
	2	102	72,9%	38	27,1%	
	3	4	80,0%	1	20,0%	
Moleküler Tip	Luminal A	32	72,7%	12	27,3%	,487
	Luminal B Her2(-)	68	77,3%	20	22,7%	
	Luminal B Her2(+)	19	73,1%	7	26,9%	
	HER2 (+)	7	58,3%	5	41,7%	
	TNMK	7	58,3%	5	41,7%	
Cerrahi sınır durumu	Pozitif	3	50,0%	3	50,0%	,195

	Negatif	130	73,9%	46	26,1%
--	---------	-----	-------	----	-------

* *Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi* (TT: Tümör omurcuklanması, N: Sayı, İMK-ÖTO: İnvaziv meme kansinomu, özel tipte olmayan, DKİS: Duktal karsinoma insitu, HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2, TNMK: Üçlü negatif meme kanseri)

5. TARTIŞMA

Kadınlarda en yaygın görülen malign tümör olan meme kanseri, tedaviye yanıt ve hastalığın seyri bakımından heterojen özellikler gösterir (1-2).

Meme kanserinin oluşumunda çok sayıda etken rol oynar; bu etkenler arasında yaş, en belirgin bireysel risk faktörlerinden biridir. Özellikle 50 yaş sonrasında hastalığın görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenir (70). 40 yaş altı kadınlarda nadir görülse de (yaklaşık %7 insidans), 15-39 yaş arası kadınlarda hala en sık görülen kanserdir (165). Çalışmamızda olgularımız içerisinde en genç olgu 29, en yaşlı ise 86 yaşındaydı. Olgularımızın 92'si (%50,5) 50 yaş üstü, 27'si (%14,8) 40 yaş altıydı ve ortalama tanı yaşı $51 \pm 11,54$ idi. Literatüre kıyasla 40 yaş altı olgularımızın yüzdesi yüksekti. Bu durum, genetik faktörlerden, yaşam tarzı farklılıklarından ya da reproduktif faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Veya çalışmamızın retrospektif olarak tek merkeze başvuran hastalar üzerinde yapılması da bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Meme kanserinin oluşum süreci, hücresel seviyede meydana gelen çeşitli genetik ve epigenetik değişimlerle başlar ve bu süreç, tümörün mikroçevresiyle kurduğu etkileşimlerle daha da karmaşık bir hâl alır (81).

DKİS meme kanserinin premalign bir lezyonudur. Ancak, meme kanseri vakalarının çoğunda DKİS ile ilişkili bir lezyon görülmemektedir. Bazı vakalarda, alternatif bir karsinogenez mekanizmasını temsil ettiği düşünülen tomurcuklanma karsinogenezi olarak adlandırılan yeni bir tümörleşme modelini destekleyen bulgular mevcuttur (171).

TT, tümör hücrelerinin epitel dokudan ayrılarak stromaya ilerlediği, genellikle 1 ila 5 hücreden oluşan küçük hücre grupları ya da tek hücreler şeklinde gözlenen histopatolojik bir oluşumdur (54). Bu yapıların, özellikle invaziv karsinomlarda, lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz gibi agresif biyolojik davranışlarla ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konmuştur (55). Bu hücreler çoğunlukla tümör ile stromanın kesişim noktasında, yani invaziv sınırda görülür ve klasik H&E ile

yapılan histolojik değerlendirmelerde tanımlanabilir. Ancak, yoğun inflamatuvar yanıt ya da belirgin stromal reaksiyon gibi durumlarda, pan-sitokeratin gibi immünohistokimyasal boyamalar sayesinde daha belirgin şekilde saptanabilirler (56).

TT temelinde EMT süreci bulunur. EMT, hücrelerin epitele özgü özelliklerini yitirip mezenkimal bir fenotip kazandığı bir biyolojik dönüşüm sürecidir (57).

Meme kanserinde TT prognostik önemi giderek daha fazla kabul edilmektedir. Araştırmalar, yüksek tomurcuklanma derecesinin tümör boyutunun artışı, yüksek histolojik grade, lenfovasküler invazyon, hormonal reseptörlerin negatifliği ve düşük sağkalım oranları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (58).

TT değerlendirilmesi, günümüzde kolorektal kanser için ITBCC kriterleriyle standart hale getirilmiştir; ancak meme kanseri için henüz yaygın kabul gören benzer bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır (62). Buna rağmen, artan sayıda çalışmada meme kanserlerinde tomurcuklanma sayısının belirli eşik değerlerinde prognostik bir öneme sahip olduğu gösterilmiş ve bu parametrenin histopatolojik incelemelere dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (63).

TT, meme karsinomlarında invazivlik ve metastaz potansiyelinin histolojik bir göstergesi olarak önem taşır. Bu yapılar, sadece tümörün agresif doğasını yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda hücreler arası ve hücre-matriks etkileşimleriyle bağlantılı moleküler değişiklikleri de içerir. Bu sebeple, TT'nın değerlendirilmesi hem morfolojik hem moleküler açıdan değerli bilgiler sağlar ve potansiyel hedefe yönelik tedavi stratejilerinde yol gösterici olabilir (64).

TT değerlendirmesi yapılan çalışmaların yaklaşık yarısında, sayım işlemi ya eş zamanlı ya da bağımsız olarak iki farklı patolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Kullanılan yöntemler açısından bakıldığında, bazı çalışmalarda yalnızca Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası tercih edilirken, diğerlerinde H&E'ye ek olarak İHK temelli pan-sitokeratin boyama da kullanılmıştır. Daha sınırlı sayıdaki araştırmalarda ise yalnızca pan-sitokeratin ile boyanmış kesitler üzerinden değerlendirme yapılmıştır (172). Rutin H&E boyası ile yapılan sayımlarda, tümör tomurcukları inflamatuvar hücreler arasında gizlenebilir, stromal hücrelerle karışabilir.

Bunun sonucunda yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir. Bu tür tanısal zorlukların azaltılması amacıyla pan-sitokeratin boyamanın yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

KRK çalışmalarında, TT değerlendirmesi sırasında İHK kullanımının, sayımı teknik olarak kolaylaştırdığı ancak duyarlılığı anlamlı şekilde artırmadığı ortaya konmuştur (62). Ayrıca literatürde TT'nin tanımı açısından da tutarsızlıklar mevcuttur. Bazı araştırmalar, KRK için ITBCC tarafından önerilen tanım kriterlerini benimsemişken, bazı çalışmalarda bu tanım genişletilerek 5 veya daha fazla hücreden oluşan hücre kümeleri de TT olarak kabul edilmiştir (173).

TT'yi düşük ve yüksek düzeyde sınıflandırmak için bazı çalışmalarda ROC analizi gibi istatistiksel yöntemlere başvurulmuş (174), bazı araştırmalarda ise daha önceki literatür verilerine dayalı eşik değerler kullanılmıştır (175).

Çalışmamızda, invaziv meme kanseri olgularında TT'nin klinik ve histopatolojik prognostik parametrelerle korelasyonu, E-kaderin ve Nektin-4 ekspresyonu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Meme kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması, DSÖ tarafından 2019 yılında güncellenerek, tümörlerin morfolojik, stromal ve moleküler özelliklerini kapsayacak şekilde daha ayrıntılı hale getirilmiştir (93). Bu sınıflama, tümörlerin biyolojik davranışını öngörmek ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından önemlidir. En sık görülen histolojik alt tip olan İMK-ÖTO, tüm invaziv meme tümörlerinin yaklaşık %75–80'ini oluşturmaktadır (166). Bu oran, çalışmamızda da benzer şekilde %78,6 olarak bulunmuştur. Kalan olgularımız ise tübüler, kribriform, mikropapiller ve apokrin alt tiplerden oluşmuştur. Literatürde TT değerlendirmelerinin çoğu yalnızca invaziv duktal karsinom (İDK) olgularında yapılmış olup, diğer histolojik alt tipler sıklıkla çalışmalara dâhil edilmemiştir (59-63-167-168). Bu nedenle farklı histolojik alt tiplerde TT'nin dağılımı hakkında bilgiler sınırlıdır. Agarwal ve arkadaşlarının (169) 35 İMK-ÖTO, 4 metaplastik ve 1 papiller karsinom olgusunu kapsayan çalışmasında, histolojik alt tip ile TT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kaundiyal ve arkadaşları (170) çoğunluğu İDK olan olgular üzerinden yaptıkları çalışmada yüksek TT oranı saptamış, özellikle derece 2 İDK olgularında bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise histolojik tümör alt tipleri ile TT derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptanmıştır. Özellikle daha iyi prognoza sahip olduğu bilinen tübüler ve kribriform karsinomlarda TT düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, TT'nin tümörün biyolojik davranışını yansıtan bir parametre olduğunu ve daha az agresif seyreden histolojik tiplerde daha düşük düzeyde görülebileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda bazı histolojik alt tiplerin az sayıda olması, bu ilişkinin genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Nadir görülen alt tiplerde TT'nin gerçek sıklığını ve prognostik değerini ortaya koyabilmek için daha fazla olgu sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Bu açıdan, farklı alt tipleri kapsayan çok merkezli, prospektif araştırmalar, TT'nin histolojik alt tiplerle olan ilişkisini daha sağlıklı şekilde ortaya koyabilir. Elde ettiğimiz veriler, TT'nin yalnızca invazivlik göstergesi değil, aynı zamanda tümörün histolojik yapısıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu yönüyle TT'nin, tümör alt tiplerine göre prognostik anlamda farklı değerlendirilebileceği düşünülmelidir.

Histolojik tümör derecesi, meme kanserinde prognostik öneme sahip temel parametrelerden biridir. Daha düşük dereceye sahip tümörler genellikle iyi diferansiye olup daha iyi klinik seyir izlerken, yüksek dereceli tümörlerde lokal invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak yayılım riski daha yüksektir (94). Pek çok çalışmada TT ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (59-168,169-176-178). Buch ve arkadaşlarının (182) 2023 yılında yayınladığı, 13 çalışma ve 1763 olguyu içeren geniş kapsamlı meta-analizde de TT ile tümör derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Buna karşın, bazı araştırmalarda TT ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki rapor edilmiştir (179-181). Salhia ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada ise TT, ITT ve PTT olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş ve özellikle ITT ile tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da histolojik tümör derecesi ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle derece 2 ve derece 3 tümörlerde, derece 1 tümörlere göre daha yüksek TT derecesi görülmüştür. Bu bulgumuz, TT'nin daha yüksek dereceli tümörlerde daha sık gözlenebileceğini desteklemektedir. Ancak literatürdeki çelişkili sonuçlar, TT'nin histolojik derece ile her zaman korele olmadığını ve bu iki parametrenin tümör biyolojisinin farklı yönlerini yansıttığını göstermektedir. Dolayısıyla, TT'nin yalnızca histolojik derecenin bir yansıması olmadığı, aksine histolojik dereceden bağımsız bir invazivlik

göstergesi olabileceği düşünülmelidir. Özellikle bazı derece 1 tümörlerde bile yüksek TT derecelerinin saptanabilmesi, TT'nin erken invazyon potansiyelini ortaya koymakta ve bu özelliğiyle bağımsız bir prognostik belirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Bu nedenle, TT'nin rutin histopatolojik değerlendirme sürecine dâhil edilmesi, tümörün biyolojik davranışını daha doğru tahmin etmede yardımcı olabilir.

Meme kanseri evrelemesinde, tümör boyutu ve yayılımı, lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz durumu değerlendirilir ve tedavi planlamasında altın standart olarak TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (136). Literatürde yapılan çalışmalarda, TT derecesi ile TNM evresi arasında olası bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Agarwal ve arkadaşları (169), daha ileri TNM evresi ile yüksek TT derecesi arasında anlamlı bir korelasyon saptayarak, TT'nin tümör progresyonunun histolojik bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kundu ve arkadaşlarının (176) çalışmasında ise benzer bir eğilim gözlenmiş; TT sayısı TNM evresiyle birlikte artış göstermiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, TNM evresi arttıkça TT derecesinde artış izlenmiş, ancak bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, TT ile TNM evresi arasındaki ilişkinin var olabileceğini, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak saptanabilir düzeyde güçlü olabilmesi için daha büyük olgu gruplarına ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Ayrıca, TNM evresi sadece tümör boyutu ve yayılımına değil, aynı zamanda lenf nodu ve metastatik duruma da bağlıdır; dolayısıyla TT gibi mikroskopik bir özelliğin, makroskopik evreleme sistemindeki her bir bileşenle aynı oranda korelasyon göstermemesi beklenebilir. TT'nin TNM evresiyle paralel artış göstermesi biyolojik anlamda anlamlı olsa da, istatistiksel düzeyde tutarlılık sağlanabilmesi için ileriye dönük, daha yüksek olgu sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. TT'nin TNM sistemiyle birlikte değerlendirilmesi, özellikle sınırda vakalarda risk stratifikasyonu açısından klinik anlam taşıyabilir.

Literatürdeki pek çok çalışmada TT ile lenf nodu metastazı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Özellikle yüksek tomurcuk sayısına sahip tümörlerde sentinel lenf nodu tutulumu veya daha ileri düzeyde aksiller metastaz görülme oranı anlamlı şekilde artmaktadır (59-63-168-177-183-185-186). Benzer şekilde, TT ile LVI arasında da yakın bir ilişki bulunmuştur (161-169-183-185). LVI, tümör hücrelerinin

lenfatik veya vasküler yapılara penetre olması anlamına gelir ve bu durum sıklıkla TT'nin yoğun olduğu tümörlerde gözlenmiştir. Yine TT ile TNM sınıflandırmasındaki N evresi arasında da doğrudan bir bağlantı kurulmuştur. Yüksek TT düzeyine sahip olguların, daha yüksek N evresi ile tanı aldığı ve bu hastalarda bölgesel lenf nodu tutulumunun daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. Özellikle TT'nin ileri N evresi (N2–N3) ile anlamlı ilişki gösterdiği çalışmalarda vurgulanmaktadır (55-184). Benzer şekilde Buch ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de TT ile lenf nodu metastazı ve LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak Gabal ve arkadaşlarının (187) 61 olguluk çalışmasında TT ile LVİ ve N evresi arasında ilişki saptanmamış, benzer şekilde Agarwal ve arkadaşlarının (169) serisinde LVİ ile anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen lenf nodu metastazı ile ilişki gösterilememiştir. Bu çelişkili sonuçlar, TT'nin prognostik etkisinin tümörün moleküler alt tipi, biyolojik davranışı ve değerlendirme kriterlerine göre değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda TT ile lenf nodu metastazı, LVİ ve TNM sistemine göre N evresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Genel analizde, TT derecesi ile lenf nodu metastazı ve N evresi arasında güçlü bir korelasyon izlenmiş olsa da, istatistiksel anlamlılık düzeyi sağlanamamıştır. Bu durum, tümör alt tipleri arasındaki dağılım farkı veya TT derecelendirmesindeki metodolojik farklılıklar gibi çeşitli etmenlerle açıklanabilir. Çalışmamızda ayrıca, olgular biyobelirteç temelli alt tiplere göre gruplandıktan sonra yapılan analizlerde, özellikle Luminal A alt tipinde, TT ile lenf nodu metastazı, LVİ ve N evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum, TT'nin prognostik değerinin tümörün moleküler alt yapısına göre farklılaşabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde TT'nin genellikle HER2 pozitif tümörlerde daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, Luminal A gibi nispeten daha iyi prognozlu alt tiplerde de TT varlığının lenf nodu metastazı gibi agresif özelliklerle ilişkili olabileceği, mevcut bulgumuzla birlikte yeniden değerlendirilebilir bir durum gibi görünmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, TT pozitif olguların PNI açısından da daha yüksek risk taşıdığı ve bu iki invazif özelliğin birlikte görüldüğü bildirilmiştir (188-190). Bu bulgular, TT'nin sadece stromal invazyon değil, aynı zamanda perinöral yayılım kapasitesiyle de bağlantılı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak, bu ilişki her çalışmada tutarlılık göstermemektedir. Literatürdeki bazı araştırmalarda, TT

ve PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (161-184-191-192). Bizim çalışmamızda da TT ile PNI varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, TT ve PNI'nin her ne kadar invazivliği temsil etseler de, tümör biyolojisinin farklı mekanizmalarını yansıttığını düşündürmektedir. TT, genellikle EMT ile ilişkiliyken; PNI, tümör hücrelerinin sinir mikroçevresine özgü etkileşimleriyle ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, TT'nin PNI ile doğrudan bir bağlantı göstermemesi anlamlı bir bulgu olabilir.

KRK çalışmalarında, TT ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (63-168). Ancak meme karsinomlarına yönelik çalışmalarda bu ilişkinin daha değişken olduğu görülmektedir. Agarwal ve arkadaşları (169) tümör boyutlarını 5 cm eşiğine göre gruplandırmış ve yüksek TT derecesine sahip olguların anlamlı şekilde daha büyük tümör boyutuna sahip olduğunu bildirmiştir. Usta ve arkadaşları (183) ise benzer şekilde, 2 cm'lik eşik kullanarak yaptıkları analizde, TT ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bazı araştırmacıların çalışmalarında da TT derecesi ile tümör boyutu ve pT evresi arasında anlamlı bağlantılar bildirilmiştir (59-161-177-179-183-184). Öte yandan, bazı çalışmalarda bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (180-187). Bu farklılıklar, hasta gruplarının heterojenliği, tümör alt tiplerinin dağılımı, TT değerlendirme yöntemleri ve tümör boyutunun sınıflandırılma biçimi gibi metodolojik faktörlerle açıklanabilir. Çalışmamızda, TT derecesi ile tümör boyutu ve pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yüksek TT derecesine sahip olgularda pT evresinin daha ileri düzeyde olduğu gözlenmiş ve TT sayısı ile tümör boyutu arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular, TT'nin tümör progresyonu ile ilişkili olabileceğini, ancak bu ilişkinin yalnızca boyut veya evre gibi parametreler üzerinden değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayabileceğini düşündürmektedir. TT'nin mikroskobik invaziv davranışları yansıtmaması, tümör boyutundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, tümör boyutu ile pozitif korelasyon bulunması, TT'nin tümörün büyüme potansiyeliyle de bağlantılı olabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle, TT'nin tümör boyutu ve pT evresi ile birlikte değerlendirilmesi, daha doğru yorumlamaya katkı sağlayabilir.

Son yıllarda, TT'nin moleküler belirteçlerle olan ilişkisini değerlendiren çalışmalar giderek artmaktadır. Özellikle ER ve PR pozitifliğinin TT ile olan ilişkisi araştırılmıştır, ancak bu konuda literatürde fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda TT ile ER ve PR ekspresyonu arasında anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır (59-169-194). Benzer şekilde, Buch ve arkadaşlarının (182) yaptığı meta-analiz çalışmasında da TT ile hormon reseptör durumu arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Buna karşılık, bazı araştırmalar TT ile hormon reseptör pozitifliği arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir. Gujam ve arkadaşları (168), yüksek TT saptanan olgularda anlamlı düzeyde ER pozitifliği oranının daha fazla olduğunu belirtmiş, ancak PR ile ilişki göstermemiştir. Lloyd ve arkadaşlarının (193) yürüttüğü, 7 çalışmayı kapsayan meta-analizde ise hem ER hem de PR pozitif tümörlerde TT düzeyinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, Salhia ve arkadaşlarının (63) çalışmasında iki patoloğtan yalnızca biri, ER pozitif olgularda TT ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir (63). Kundu ve arkadaşları da (176) TT ile ER/PR pozitifliği arasında korelasyon saptamış olmakla birlikte, bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını bildirmiştir. Okçu ve arkadaşlarının (196) çalışmasında ise PR negatifliği ile yüksek TT sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda, TT ile ER ve PR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bununla birlikte, PR negatif olgularımızda TT sayısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, Okçu ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. PR negatifliğinin TT artışı ile eşlik etmesi, bu alt grubun daha agresif biyolojik davranış gösterdiğini ve TT'nin bu durumla paralel seyredebileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar, TT'nin hormon reseptör durumu ile olan ilişkisinin oldukça değişken olduğunu ve bu parametreler arasındaki bağlantının diğer prognostik belirteçler ve tümör alt tipleri gibi faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, TT'nin tek başına hormon reseptör durumu ile doğrudan ilişkili bir belirteç olarak değerlendirilmesinden ziyade, moleküler alt tiplerle birlikte yorumlanmasının daha sağlıklı olacağını düşünüyoruz.

TT ve Ki-67 proliferasyon indeksi, her ikisi de meme karsinomlarında agresif biyolojik davranışı yansıtan önemli histopatolojik ve immünohistokimyasal göstergelerdir. Bu iki parametrenin ayrı ayrı kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, aralarındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Literatürde yer alan birçok çalışmada TT ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(168,185,194). Benzer şekilde, Buch ve arkadaşlarının (182) gerçekleştirdiği meta-analiz çalışmasında da TT ile Ki-67 arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Bu çalışmalara karşın, Okçu ve arkadaşlarının (196) yaptığı araştırmada, yüksek TT içeren olguların yüksek Ki-67 indeksi ile anlamlı düzeyde ilişki gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgu, TT'nin proliferatif aktivitesi yüksek olan tümörlerde daha belirgin olabileceği görüşünü desteklemesine karşın bu ilişkiyi destekleyen çalışma sayısı sınırlı olup, olgu gruplarının büyüklükleri ve değerlendirme kriterleri açısından farklılıklar barındırmaktadır. Bizim çalışmamızda, TT ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, çoğu literatür verisiyle uyumlu olup, TT ve Ki-67'nin tümör biyolojisinin farklı yönlerini yansıtan, birbirinden bağımsız prognostik göstergeler olabileceğini düşündürmektedir. Her iki parametre de agresif tümör davranışıyla ilişkilidir, ancak bu agresifliğe katkı mekanizmalarının farklı olması, aralarındaki ilişkinin zayıf veya değişken olmasına neden olabilir.

Memede TT, moleküler alt tiplerle değişken ilişkiler göstermektedir. Lloyd ve arkadaşlarının (193) meta-analizinde, TNMK olgularında düşük TT derecesinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Radhakrishnan ve arkadaşları da (185) benzer şekilde TNMK grubunda TT düzeyinin daha düşük olduğunu, buna karşılık Luminal A ve Luminal B gruplarında TT derecesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bazı araştırmacıların çalışmaları, TT ile moleküler alt tipler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (168-189-194). Bu farklılıklar, TT'nin yalnızca moleküler sınıflandırma ile açıklanamayacak kadar kompleks bir biyolojik süreci temsil ettiğini düşündürmektedir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise TNMK olgularında Luminal tiplere kıyasla daha yüksek TT derecesi saptanmış ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (167). Bu durum TNMK alt grubunun heterojen yapısı nedeniyle farklı çalışmalarda farklı TT dağılımlarının gözlenebileceğini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda da İHK temelli moleküler sınıflandırmaya göre yapılan değerlendirmede TT derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak dikkat çekici olarak, yüksek TT derecesi görülme oranı TNMK (%58,3) ve Luminal B HER2 pozitif (%57,7) alt gruplarında diğer gruplara göre daha

yüksekti. Bu alt tiplerin genellikle daha agresif klinik seyir göstermesi, TT'nin kötü prognozla ilişkili olabileceğini bir kez daha desteklemektedir. İstatistiksel anlamlılık elde edilememiş olsa da, bu eğilim biyolojik anlamlılık açısından dikkate değerdir.

Literatürde TT ile HER2 durumu arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Birçok çalışmada HER2 ekspresyonu ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (63-168-176-185-195). Bu sonuçlar, HER2'nin TT oluşumunu doğrudan etkileyen bir biyolojik belirleyici olmayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, Masilamani ve arkadaşları (194) tarafından yapılan çalışmada, yüksek dereceli TT gösteren olgularda HER2 pozitifliğinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum, bazı alt grup tümörlerde TT ile HER2 ekspresyonunun birlikte seyredebileceğini düşündürse de, bu ilişkinin genellenebilirliği henüz tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da, HER2 boyanması ile TT derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, daha önceki çok sayıda çalışma ile uyumludur ve TT'nin HER2 durumundan bağımsız bir morfolojik özellik olabileceğini desteklemektedir. Ancak HER2 pozitifliğinin tümör biyolojisi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, TT ile potansiyel ilişkisini aydınlatmak için daha geniş ve HER2 alt gruplarını da dikkate alan ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde yer alan birçok çalışmada, TT'nin esas olarak invaziv komponentle bağlantılı olduğu, buna karşın DKİS varlığıyla belirgin bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (161-169-177-184-188-189). Bu bulgular, TT'nin invazivlik kapasitesi kazanmış tümör hücrelerine özgü bir fenomen olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda da bu literatür verileriyle uyumlu olarak, DKİS varlığı ile TT derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, TT'nin genellikle stromaya invazyon kabiliyeti kazanmış, bazal membranı aşmış hücreler tarafından oluşturulduğu ve bu nedenle in situ lezyonlarla doğrudan ilişki içinde olmadığı görüşünü desteklemektedir. DKİS, her ne kadar invaziv meme karsinomları için bir öncül lezyon olarak kabul edilse de, TT oluşumunun başlaması için tümör hücrelerinin çevre stromaya geçiş yeteneği kazanması gerekmektedir. Bu bağlamda, TT değerlendirmesinin DKİS komponentinden ziyade invaziv karsinom bileşeni üzerinden yapılmasının daha anlamlı olduğu görülmektedir.

Literatürde TT ile lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve yüksek histolojik derece gibi pek çok agresif klinikopatolojik özellik arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiştir (59-168-185-194). Ancak bu prognostik etkisine rağmen, TT'nin cerrahi sınır pozitifliği ile olası ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Cerrahi sınır durumu, meme kanserinde lokal nüks riskini belirlemede kritik bir faktör olup, özellikle meme koruyucu cerrahi sonrası önem taşımaktadır. Teorik olarak, invazyon potansiyeli yüksek tümörlerin cerrahi sınıra yaklaşma veya sınırı geçme olasılığı daha yüksek olabilir. Bu bağlamda, TT'nin varlığı veya yoğunluğu ile cerrahi sınır pozitifliği arasında bir ilişki olabileceği varsayılabilir. Ancak çalışmamızda, TT derecesi ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, TT'nin doğrudan cerrahi sınır durumunu öngörmeye sınırlı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu konuda literatürdeki eksiklik dikkate alındığında, TT ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişkinin daha geniş olgu gruplarında, özellikle cerrahi teknik, tümör büyüklüğü ve lokalizasyon gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde, TT'nin diğer klinikopatolojik parametrelerden bağımsız olarak kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (59-167-168). Bu bulgular, TT'nin bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda TT derecesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi sağkalımı etkileyen diğer klinik faktörlerin (tedavi yöntemleri, komorbiditeler, moleküler alt tip dağılımı) TT etkisini gölgede bırakması olabilir.

E-kaderin, hücreler arası yapışmayı sağlayan ve kalsiyuma bağlı çalışan bir transmembran glikoproteindir. Epitel dokularda hücre polaritesi ve doku bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol üstlenir (13). E-kaderin, başlıca adezyon bağlantı komplekslerinde yer alır ve sitoplazmik kuyruk kısmı, β -katenin ve p120-katenin gibi proteinlerle etkileşerek hücre iskeletiyle bağlantı kurar (42).

E-kaderin, hücreler arası yapışmayı sağlayarak epitelyal hücrelerin yerinde kalmasına yardımcı olur ve bu sayede tümör invazyonu ile metastazı engelleyici bir rol oynar. Bu nedenle E-kaderin, tümör baskılayıcı proteinler arasında kabul edilir.

Tümör ilerlemesi sırasında, EMT süreci ile birlikte E-kaderin ifadesi azalır ya da tamamen kaybolur; bu durum hücrelerin hareketliliğini artırarak invaziv fenotipin oluşmasına zemin hazırlar. Dolayısıyla, tümör tomurcuklanma bölgesinde E-kaderin boyanmasının azaldığı veya kaybolduğu gözlenir (11-41).

Literatürde, E-kaderin ekspresyonundaki komplet membranöz kayba ek olarak, inkomplet membran boyanması ve sitoplazmik boyanma da negatif olarak değerlendirilmektedir(163). Sriwidyani ve arkadaşlarının (181) yaptığı çalışmada, TT derecesi ile E-kaderin kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu verilerle paralel olup, TT derecesi ile E-kaderin boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgu, TT'nin her zaman E-kaderin kaybına eşlik etmediğini ve hücrel adezyon kaybının TT oluşumundaki tek belirleyici mekanizma olmayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle bazı TT-pozitif odaklarda E-kaderin ekspresyonunun korunmuş olması, TT'nin heterojen biyolojik davranışına işaret etmektedir. Bu durum, TT gelişiminde yalnızca hücre adezyon kaybının değil, aynı zamanda sitoskeletal yeniden düzenleme, hücre-matriks etkileşimleri ve mikroskopik invazyon gibi başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu ilişkiyi daha derinlemesine anlamak için E-kaderin ile birlikte diğer EMT belirteçlerinin (örneğin N-kaderin, Snail, Twist) de değerlendirildiği kapsamlı moleküler çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz.

Nektin-4, immünoglobulin süper ailesine dahil olan transmembran bir adezyon molekülüdür ve özellikle epitel dokularda hücreler arası yapışmayı sağlamada görev yapar. Nektin ailesi dört üyeden oluşur: Nektin-1, 2, 3 ve 4. Bu moleküller, afadin adlı aktin bağlayıcı protein sayesinde aktin sitoskeletonuna bağlanarak adezyon komplekslerinin stabilitesini korur (47).

Nektin-4 ekspresyonunun özellikle meme, mesane, akciğer ve over kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (8-9). Bu bulgu, Nektin-4'ün tümör biyolojisindeki önemini ortaya koymakta ve onu potansiyel bir biyobelirteç ya da hedefe yönelik tedavi adayı olarak gündeme getirmektedir. Hücre-hücre adezyonundaki rolü göz önüne alındığında, bu molekülün tümör tomurcuklanması gibi lokal invaziv süreçlerle ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (49). Ayrıca Nektin-4, immünoterapötik ajanların hedef alabileceği bir yüzey proteini olarak da değerlendirilmektedir. Örneğin,

enfortumab vedotin adlı antikor-ilaç konjugatı, özellikle ürotelyal karsinom tedavisinde FDA onayı alarak Nektin-4'ün terapötik hedef olarak taşıdığı önemi ortaya koymuştur (50-51). Bu ajanın meme karsinomlarında uygulanması halen araştırılmaktadır (197). Ek olarak Galyum 68 etiketli Nektin-4 hedefli pozitron emisyon tomografisi radyonüklidleri, TNMK hastalarındaki Nektin-4 eksprese eden lezyonların noninvaziv görüntülenmesini sağlar ve immünohistokimyasal ekspresyon ile korelasyon gösterir (199).

Nektin-4 gen amplifikasyonları, meme kanserlerinin yaklaşık %15–21'inde meydana gelmektedir ve TNMK'da %58-60 oranında görülmektedir. Bu da onu ümit verici bir biyomarker ve terapötik hedef haline getirmektedir. (164-197).

Nektin-4, son yıllarda birçok solid tümörde olduğu gibi meme karsinomlarında da invaziv özellikler, EMT ve kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilen hücre adezyon moleküllerinden biridir. Literatürde, yüksek Nektin-4 ekspresyonunun genellikle kötü prognoz ve düşük sağkalım ile korele olduğu bildirilmiştir. Nitekim, bazı çalışmalarda Nektin-4 transkript seviyesindeki her 10 birimlik artışın, ölüm riskini %5 oranında artırdığı belirtilmiştir (197-198). Bununla birlikte, TNMK gibi heterojen ve agresif alt tiplerde yapılan bazı araştırmalar, Nektin-4'ün yüksek ekspresyonunun daha iyi genel sağkalım ve daha düşük tümör evresi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (164). Ayrıca, yakın tarihli bir çalışmada, erken evre TNMK hastalarında yüksek Nektin-4 ekspresyonunun neoadjuvan kemoterapiye daha yüksek oranda tam patolojik yanıtla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (200). Ancak bu verilerin doğrulanması için daha büyük ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, literatürde daha önce doğrudan incelenmemiş bir ilişki olan TT ile Nektin-4 boyanması arasındaki bağlantı değerlendirilmiş ve bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yüksek TT derecesi saptanan olgularda, anlamlı şekilde daha yüksek Nektin-4 ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu bulgu, her iki parametrenin de hücre invazyon mekanizmaları, hücre adezyonundaki bozulmalar ve EMT süreçleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nektin-4 aracılığıyla hücre-hücre bağlantılarındaki zayıflamanın, TT oluşumunu kolaylaştırabileceği veya bu süreci yansıtır olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Ayrıca çalışmamızda, Nektin-4 ekspresyonu ile diğer prognostik parametreler arasındaki ilişki de analiz edilmiş ve özellikle ER negatif olgularda Nektin-4 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, hormon reseptör negatifliğinin daha agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçeklik çerçevesinde değerlendirildiğinde, Nektin-4'ün agresif biyolojik davranışı yansıtan bir gösterge olabileceği yönündeki verileri güçlendirmektedir. Ek olarak İHK temelli moleküler alt tip analizinde ise, Luminal B HER2 negatif alt grupta yüksek Nektin-4 boyanma oranı saptanmıştır. Bu bulgu, Rajc ve arkadaşlarının (201) çalışmasıyla paralellik göstermekte olup, Nektin-4'ün yalnızca TNMK değil, bazı Luminal alt tiplerde de invaziv fenotiplerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler, Nektin-4'ün yalnızca prognostik bir belirteç olmanın ötesinde, TT gibi histolojik invazyon göstergeleriyle de doğrudan bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, Nektin-4'ün potansiyel bir hedef molekül olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ancak, bu ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş serili ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hem literatürde hem de çalışmamızda TT ile kötü prognostik değişkenler arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur. Bu sonuçlar, TT derecesinin meme kanseri vakaları raporlanırken dikkate alınması gereken değerlendirilebilir bir prognostik özellik olabileceği fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, TT derecesinin değerlendirmesinin yaygın olarak benimsenmesi için standardize edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Olguların tek merkezden seçilmesi, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesinde uluslararası düzeyde standardize edilmiş bir sınıflandırmanın bulunmaması, sonuçların diğer çalışmalarla doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, bu çalışmada sadece protein ekspresyon düzeyleri incelenmiş; moleküler düzeyde (mRNA veya genetik mutasyon gibi) doğrulayıcı analizler yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2015 ile 2024 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda değerlendirilen meme karsinomu tanılı 182 vaka incelenmiştir. Bu vakalara ait H&E boyalı lamalar değerlendirilmiş, tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik parametreler ile ilişki ve tümör tomurcuğu ile E-kaderin, Nektin-4 ekspresyonunun ilişkisi araştırılmıştır. Şu sonuçlar elde edilmiştir;

- 1- Çalışmaya alınan 182 olgunun 2'si (%1,9) erkek, 180'i (%98,9) kadındır. Olguların yaşları 29-86 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 51 olarak saptanmıştır.
- 2- Çalışmaya dahil edilen 182 meme karsinomunun 143'ü (%78,6) özel tipte olmayan invaziv duktal karsinom, 12'si (%6,6) apokrin karsinom, 11'i (%6) mikropapiler karsinom, 11'i (%6) kribriiform karsinom, 5'i (%2,8) tübüler karsinom tanılıdır.
- 3- Olguların 94'ünde (%51,6) düşük TT sayısı, 88'inde (%48,4) ise yüksek TT sayısı saptanmıştır.
- 4- Histolojik tip ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,002**).
- 5- Histolojik tümör derecesi ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,038**).
- 6- Nektin-4 boyanması ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,001**).
- 7- N evresi ile TT sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen (p=0,054) ileri N evresi ile yüksek TT sayısı arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir.
- 8- TT derecesi ile tanı yaşı, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, eşlik eden DKİS, biyobelirteçler ile tanımlanan alt tipler, cerrahi sınır, rekürrens ve ölüm durumu, sağkalım, ER, PR, HER2, E-kaderin pozitifliği ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

9- 182 olgu biyobelirteçler kullanılarak belirlenen alt tiplerine göre sınıflandırıldığında; Luminal A grubunda 44 olgu (%24,1), Luminal B HER2 (-) grupta 88 olgu (%48,4), Luminal B HER2(+) grupta 26 olgu (%14,3), HER2 (+) grupta 12 olgu (%6,6) ve TNMK grupta ise 12 olgu (%6,6) bulunmaktaydı.

10- Luminal A grubuna dahil olgularda TT derecesi karşılaştırıldığında; TT derecesi ile lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (**p=0,028, p=0,031, p=0,028**).

11- Luminal B HER2 negatif olgu grubunda TT derecesi ile Nektin-4 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,001**).

12- Nektin-4 ile klinikopatolojik veriler karşılaştırıldığında; Nektin-4 ile ER boyanması boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,038**).

KAYNAKLAR

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
2. Zardavas, D., Irrthum, A., Swanton, C. et al. *Clinical management of breast cancer heterogeneity. Nat Rev Clin Oncol* **12**, 381–394 (2015).
3. De Wever, O., & Mareel, M. (2003). *Role of tissue stroma in cancer cell invasion. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 200(4), 429–447.
4. Çakir, Y. (2015). *Kolon Adenokarsinomlarında Tümör/Stroma Oranı, Tümör Kök Hücreleri ile Entropinin İlişkisi ve Prognostik Önemi* (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey)).
5. Lobanova, O. A., Kolesnikova, A. O., Ponomareva, V. A., Vekhova, K. A., Shaginyan, A. L., Semenova, A. B., ... & Demura, T. A. (2024). *Artificial intelligence (AI) for tumor microenvironment (TME) and tumor budding (TB) identification in colorectal cancer (CRC) patients: A systematic review. Journal of Pathology Informatics*, 15, 100353.
6. Li, J. J., Tsang, J. Y., & Tse, G. M. (2021). *Tumor microenvironment in breast cancer—updates on therapeutic implications and pathologic assessment. Cancers*, 13(16), 4233.
7. Okuyama, T., Oya, M., & Ishikawa, H. (2002). *Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. Diseases of the colon & rectum*, 45(5), 628–634.
8. Tarighati, E., Keivan, H., & Mahani, H. (2023). *A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer. Clinical and experimental medicine*, 23(1), 1–16.
9. Yamaguchi, Y., Ishii, G., Kojima, M., Yoh, K., Otsuka, H., Otaki, Y., ... & Ochiai, A. (2010). *Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. Journal of thoracic oncology*, 5(9), 1361–1368.
10. Wijnhoven, B. P. L., Dinjens, W. N. M., & Pignatelli, M. (2000). *E-cadherin—catenin cell—cell adhesion complex and human cancer. British Journal of Surgery*, 87(8), 992–1005.
11. Thiery, J. P., Acloque, H., Huang, R. Y. J., & Nieto, M. A. (2009). *Epithelial–mesenchymal transitions in development and disease. Cell*, 139(5), 871–890.
12. Elzagheid A, Algars A, Bendardaf R, Lamlum H, Ristamaki R, Collan Y, Syrjanen K, Pyrhonen S. *E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome. World J Gastroenterol*. 2006 Jul 21;12(27):4304–9.
13. Li, Z., Yin, S., Zhang, L., Liu, W., & Chen, B. (2017). *Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. Oncotarget*, 8(10), 16445.

14. Li K, Zhou Y, Zang M, Jin X, Li X. Therapeutic prospects of nectin-4 in cancer: applications and value. *Front Oncol.* 2024 Mar 28;14:1354543.
15. Wang Y, Li G, Wang H, Qi Q, Wang X, Lu H. Targeted therapeutic strategies for Nectin-4 in breast cancer: Recent advances and future prospects. *Breast.* 2025 Feb;79:103838.
16. Liu, Y., Han, X., Li, L., Zhang, Y., Huang, X., Li, G., ... & Wang, G. (2021). Role of Nectin-4 protein in cancer. *International Journal of Oncology*, 59(5), 93.
17. Wang H, Sun D, Chen J, Li H, Chen L. Nectin-4 has emerged as a compelling target for breast cancer. *Eur J Pharmacol.* 2023 Dec 5;960:176129.
18. Wong JL, Rosenberg JE. Targeting nectin-4 by antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Jul;21(7):863-873.
19. Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2015). *Larsen's Human Embryology* (5th ed.). Churchill Livingstone.
20. Russo, J., & Russo, I. H. (2004). Development of the human mammary gland. *Microscopy Research and Technique*, 52(2), 154–162.
21. Howard, B. A., & Gusterson, B. A. (2000). Human breast development. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 5(2), 119–137.
22. Sadler, T. W. (2019). *Langman's Medical Embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
23. Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41st ed.). Elsevier.
24. Schnitt, S. J., & Collins, L. C. (2009). *Biopsy interpretation of the breast* (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
25. Guray, M., & Sahin, A. A. (2006). Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *The Oncologist*, 11(5), 435–449.
26. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2013). *Clinically Oriented Anatomy* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
27. Briot N, Chagnon G, Burlet L, Gil H, Girard E, Payan Y. Experimental characterisation and modelling of breast Cooper's ligaments. *Biomech Model Mechanobiol.* 2022 Aug;21(4):1157-1168.
28. Netter, F. H. (2018). *Atlas of Human Anatomy* (7th ed.). Elsevier.
29. Mysorekar VV. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *World J Oncol.* 2010 Feb;1(1):1-6.
30. Hamdi, M., Würinger, E., Schlenz, I., & Kuzbari, R. (2017). Anatomy of the breast: a clinical application. In *Vertical scar mammaplasty* (pp. 3-12). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
31. Rosen, P. P. (2014). *Rosen's Breast Pathology* (4th ed.). Wolters Kluwer.

32. Biswas, S. K., Banerjee, S., Baker, G. W., Kuo, C.-Y., & Chowdhury, I. (2022). *The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3883.
33. Tabár L, Dean PB, Tucker FL, Yen AM, Fann JC, Lin AT, Smith RA, Duffy SW, Chen TH. *Breast cancers originating from the terminal ductal lobular units: In situ and invasive acinar adenocarcinoma of the breast, AAB. Eur J Radiol.* 2022 Jul;152:110323.
34. Wellings, S. R., Jensen, H. H., & Marcum, R. D. (1975). *An atlas of the histology of the human breast with special reference to possible precancerous changes. Journal of the National Cancer Institute*, 55(2), 231–273.
35. Gudjonsson, T., Villadsen, R., Rønnov-Jessen, L., et al. (2002). *Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. Genes & Development*, 16(6), 693–706.
36. Bistoni, G., & Farhadi, J. (2015). *Anatomy and physiology of the breast. Plastic and reconstructive surgery: Approaches and techniques*, 477-485.
37. Page, D. L., & Anderson, T. J. (1987). *Diagnostic histopathology of the breast (1st ed.)*. Churchill Livingstone.
38. Eiro N, Gonzalez LO, Fraile M, Cid S, Schneider J, Vizoso FJ. *Breast Cancer Tumor Stroma: Cellular Components, Phenotypic Heterogeneity, Intercellular Communication, Prognostic Implications and Therapeutic Opportunities. Cancers (Basel).* 2019 May 13;11(5):664.
39. Tlsty, T. D., & Hein, P. W. (2001). *Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. Current Opinion in Genetics & Development*, 11(1), 54–59.
40. Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). *Putting tumours in context. Nature Reviews Cancer*, 1(1), 46–54.
41. Nieto, M. A., Huang, R. Y., Jackson, R. A., & Thiery, J. P. (2016). *EMT: 2016. Cell*, 166(1), 21–45.
42. Halbleib JM, Nelson WJ. *Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. Genes Dev.* 2006;20(23):3199–3214.
43. Berx G, van Roy F. *The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. Breast Cancer Res.* 2001;3(5):289–293.
44. Guilford P, et al. *E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature.* 1998;392(6674):402–405.
45. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. *Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of E-cadherin expression. Mod Pathol.* 2007;20(4):397–404.
46. Moll R, Mitze M, Frixen UH, Birchmeier W. *Expression of E-cadherin in human tumors. Am J Pathol.* 1993;143(2):528–535.

47. Takai Y, Irie K, Shimizu K, Sakisaka T, Ikeda W. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(8):603–615.
48. Siddharth S, Nayak A, Das S, Nayak D, Panda J, Wyatt MD, Kundu CN. The soluble nectin-4 ecto-domain promotes breast cancer induced angiogenesis via endothelial Integrin- β 4. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018 Sep;102:151-160.
49. Liu Y, Li G, Zhang Y, Li L, Zhang Y, Huang X, Wei X, Zhou P, Liu M, Zhao G, Feng J, Wang G. Nectin-4 promotes osteosarcoma progression and metastasis through activating PI3K/AKT/NF- κ B signaling by down-regulation of miR-520c-3p. *Cancer Cell Int.* 2022 Aug 11;22(1):252.
50. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-PD-1/PD-L1 therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2592–2600.
51. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–1135.
52. Fabre-Lafay, S., Monville, F., Garrido-Urbani, S., Berruyer-Pouyet, C., Ginestier, C., Reymond, N., ... & Lopez, M. (2007). Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. *BMC cancer*, 7(1), 73.
53. Boulefour, W., Guillot, A., & Magne, N. (2022). The anti-nectin 4: a promising tumor cells target. A systematic review. *Molecular cancer therapeutics*, 21(4), 493-501.
54. Lugli, A., Karamitopoulou, E., Zlobec, I. (2012). Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 106(11), 1713–1717.
55. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol.* 2016 Jan;47(1):4-19.
56. Cho, S. J., & Kakar, S. (2018). Tumor budding in colorectal carcinoma: translating a morphologic score into clinically meaningful results. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(8), 952-957.
57. Lamouille, S., Xu, J., & Derynck, R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), 178–196.
58. Grigoriadis, A., Mackay, A., Noel, E., et al. (2012). Molecular characterisation of cell line models for triple-negative breast cancers. *BMC Genomics*, 13, 619.
59. Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z. The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathol Res Pract.* 2013 May;209(5):269-75.
60. Brabletz, T., Jung, A., Spaderna, S., et al. (2005). Opinion: migrating cancer stem cells—an integrated concept of malignant tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 5(9), 744–749.

61. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(5):700-708. doi: 10.1038/s41416-020-0954-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32601463; PMCID: PMC7462864.
62. Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., et al. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*, 30(9), 1299–1311.
63. Salhia, B., Trippel, M., Pfaltz, K., et al. (2015). High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. *Breast Cancer Research and Treatment*, 150(2), 363–371.
64. Prall, F. (2007). Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology*, 50(1), 151–162.
65. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021;127(16):3029–3030.
66. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249.
67. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31–54.
68. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2022.
69. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438–451. doi:10.3322/caac.21583
70. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
71. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416.
72. Antoniou AC, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–1130.
73. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(10):950–964.
74. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243–3253.

75. Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611–621.
76. Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, Armaroli P, Berrino F, Cecchini M, Boutron-Ruault MC, Leitzmann M, Norat T, Powers H, Schüz J, Wiseman M, Romieu I. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015 Dec;39 Suppl 1:S101-6.
77. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32.
78. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227–236.
79. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):78-89.
80. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674–690.
81. Baselga, J., & Swain, S. M. (2009). Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews Cancer*, 9(7), 463–475.
82. Yuan, T. L., & Cantley, L. C. (2008). PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*, 27(41), 5497–5510.
83. Iorio, M. V., & Croce, C. M. (2012). MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. *Trends in Molecular Medicine*, 18(8), 460–469.
84. Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 21(3), 309–322.
85. Zaha, D. C. (2014). Significance of histological and immunohistochemical biomarkers in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 120–129.
86. Rocco, N., Della Corte, G. A., Rispoli, C., Sabatino, V., Romano, F., Altiero, M., ... & Accurso, A. (2014). Axillary masses in a woman with a history of breast cancer: dermatopathic lymphadenopathy. *International Journal of Surgery*, 12, S40-S43.
87. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Nov;21(11):2169-2174..
88. Freer, P. E. (2015). Mammographic breast density: Impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*, 35(2), 302–315.
89. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer.* 2020;126(13):2971–2979.

90. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies. *Radiology*. 2010;256(1):18–36.
91. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European Journal of Cancer*. 2010;46(8):1296–1316.
92. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. American College of Radiology; 2013.
93. Sinn, H. P., & Kreipe, H. (2013). A brief overview of the WHO classification of breast tumors (4th edition). *Pathologie*, 34(5), 332–336.
94. World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *Breast tumours*. 2019.
95. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012.
96. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149–R156.
97. Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
98. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):41–48.
99. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(1):49–61.
100. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(12):1650–1656.
101. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):181-185.
102. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 Dec 21;8:23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: 26740749; PMCID: PMC4689326.
103. Izquierdo Sanz, M., Tresserra Casas, F., Nacho Rodríguez, G., Fabregas Xaurado, R., Cusido Gimferrer, M., Ara Perez, C., & Baulies Caballero, S. (2011). Clinical features and prognosis of tubular breast cancer. *Breast Cancer Research*, 13(Suppl 2), P1.

104. McBoyle MF, Razek HA, Carter JL, Helmer SD. Tubular carcinoma of the breast: an institutional review. *Am Surg.* 1997 Jul;63(7):639-44; discussion 644-5. PMID: 9202540.
105. Hwang, H., Saluja, K., & Sahoo, S. (2022). Invasive breast carcinoma of No special type, microinvasive carcinoma, tubular carcinoma, and cribriform carcinoma. In *A Comprehensive Guide to Core Needle Biopsies of the Breast* (pp. 391-443). Cham: Springer International Publishing.
106. Mo CH, Ackbarkhan Z, Gu YY, Chen G, Pang YY, Dang YW, Feng ZB. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Sep 1;10(9):9917-9924.
107. Branca, G., Ieni, A., Barresi, V., Tuccari, G., & Caruso, R. A. (2017). An updated review of cribriform carcinomas with emphasis on histopathological diagnosis and prognostic significance. *Oncology reviews*, 11(1), 317.
108. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
109. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jun;27(6):832-5.
110. Diab, S. G., Clark, G. M., Osborne, C. K., et al. (1999). Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 17(5), 1442–1448.
111. Limaïem F, Ahmad F. Mucinous Breast Carcinoma. (Updated 2023 Feb 12). In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
112. Ginter, P. S., Tang, X., & Shin, S. J. (2020). A review of mucinous lesions of the breast. *The Breast Journal*, 26(6), 1168-1178.
113. André, S., Cunha, F., Soares, J., Bernardo, M., E Sousa, J. M., & Cortez, F. (1995). Mucinous carcinoma of the breast: a pathologic study of 82 cases. *Journal of surgical oncology*, 58(3), 162-167.
114. Koenig, C., Tavassoli, F. A. (1998). Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *American Journal of Surgical Pathology*, 22(12), 1501–1506.
115. Koufopoulos N, Goudeli C, Syrios J, Filopoulos E, Khaldi L. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: the challenge of diagnosing a rare entity. *Rare Tumors.* 2017 Oct 3;9(3):7016.
116. Nayak A, Bleiweiss IJ, Dumoff K, Bhuiya TA. Mucinous Cystadenocarcinoma of the Breast: Report of 2 Cases Including One With Long-Term Local Recurrence. *Int J Surg Pathol.* 2018 Dec;26(8):749-757.
117. Kaur, K., Shah, A., Gandhi, J. et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a new entity with broad differentials—a case report. *J Egypt Natl Canc Inst* **34**, 9 (2022).

118. Luna-Moré, S., et al. (1994). Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathology - Research and Practice*, 190(7), 668–674.
119. Pettinato, G., et al. (2004). Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *American Journal of Clinical Pathology*, 121(6), 857–866
120. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, Grignon D, Sarkar F, Cheng J, Adsay V. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol*. 2004 Sep;17(9):1045-50. doi: 10.1038/modpathol.3800166. PMID: 15154007..
121. Tang SL, Yang JQ, Du ZG, Tan QW, Zhou YT, Zhang D, Lv Q. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42455-42465.
122. Eren Kupik G, Altundağ K. The Clinicopathological Characteristics of Pure and Mixed Invasive Micropapillary Breast Carcinomas: A Single Center Experience. *Balkan Med J*. 2022 Jul 22;39(4):275-281.
123. Tavassoli, F. A., & Devilee, P. (2003). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press.
124. Wader JV, Jain A, Bhosale SJ, Chougale PG, Kumbhar SS. Apocrine carcinoma of breast: a case report with review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:170918.
125. Farmer, P., et al. (2005). A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Nature Medicine*, 11(5), 518–524.
126. Kandalaft, P. L., Simon, R. A., Isacson, C., & Gown, A. M. (2016). Comparative sensitivities and specificities of antibodies to breast markers GCDFP-15, mamaglobin A, and different clones of antibodies to GATA-3: a study of 338 tumors using whole sections. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 24(9), 609-614.
127. Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2002;9(1):43-9.
128. Lehmann-Che, J., et al. (2013). Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15. *Breast Cancer Research*, 15(2), R37.
129. Tse, G. M. K., & Tan, P. H. (2010). Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *Journal of Clinical Pathology*, 63(7), 561–565.
130. Rakha, E. A., et al. (2006). Prognostic markers in metaplastic carcinoma of the breast: a study of 71 cases. *Histopathology*, 49(5), 531–540.

131. Çelik, H., Başara Akin, I., Durak, M. G., & Balci, P. (2023). Multimodality imaging and histopathology of metaplastic breast cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 29(1), 59-67.
132. Salimoğlu S, Sert İ, Emiroğlu M, Karaali C, Kuzukıran D, Kırmızı YA, Diniz G, Aydın C. Metaplastic Breast Carcinoma: Analysis of Clinical and Pathologic Characteristics - A Case Series. *J Breast Health*. 2016 Apr 1;12(2):63-66.
133. Tray N, Taff J, Singh B, Suh J, Ngo N, Kwa M, Troxel AB, Chae YK, Kurzrock R, Patel SP, Sharon E, Denkert C, Ross JS, Adams S. Metaplastic breast cancers: Genomic profiling, mutational burden and tumor-infiltrating lymphocytes. *Breast*. 2019 Apr;44:29-32.
134. Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403–410.
135. Rakha, E. A., et al. (2008). The prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Cancer*, 112(3), 579–588.
136. Amin, M. B., et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.). Springer.
137. Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6), 1471–1474.
138. Giuliano, A. E., et al. (2017). Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), 290–303.
139. Perou, C. M., et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.
140. Paik, S., et al. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *NEJM*, 351(27), 2817–2826.
141. Fisher B, et al. Relation of number of positive axillary nodes to prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer*. 1983;52(9):1551–1557.
142. Giuliano AE, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer. *JAMA*. 2011;305(6):569–575.
143. Telloni, S. M. (2017). Tumor staging and grading: A primer. *Molecular Profiling: Methods and Protocols*, 1-17.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.

145. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus trastuzumab for metastatic breast cancer. *NEJM*. 2001;344(11):783–792.
146. Yerushalmi R, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncology*. 2010;11(2):174–183.
147. Sørlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas. *PNAS*. 2003;100(14):8418–8423.
148. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, Macmillan D, Ellis IO. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3670-80.
149. Singletary SE, et al. Revision of the AJCC breast cancer staging system. *JCO*. 2002;20(17):3628–3636.
150. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in ER-positive breast cancer. *JNCI*. 2006;98(23):1689–1701.
151. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–1220.
152. Veronesi U, et al. Breast-conserving surgery in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227–1232.
153. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5203-9.
154. McGale P, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on recurrence. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–2135.
155. McArthur HL, Hudis CA. Adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Apr;21(2):207-22.
156. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors vs tamoxifen. *Lancet*. 2015;386(10001):1341–1352.
157. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel. *NEJM*. 2015;372(8):724–734.
158. Schmid P, et al. Atezolizumab in triple-negative breast cancer. *NEJM*. 2018;379(22):2108–2121.
159. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, Hantel A, Henry NL, Muss HB, Smith TJ, Vogel VG, Wolff AC, Somerfield MR, Davidson NE; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):961-5.
160. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-72.

161. Kumarguru B, Ramaswamy A, Shaik S, Karri A, Srinivas V, Prashant B. Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone. *Indian J Pathol Microbiol.* 2020;63(5):117.
162. Lee SJ, Choi SY, Kim WJ, Ji M, Lee TG, Son BR, et al. Combined aberrant expression of E-cadherin and S100A4, but not beta-catenin is associated with disease-free survival and overall survival in colorectal cancer patients. *Diagn Pathol.* 2013;8:99.
163. Yamada N, Sugai T, Eizuka M, Tsuchida K, Sugimoto R, Mue Y, et al. Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be associated with the epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol.* 2017;60:151-9.
164. Zeindler J, Soysal SD, Piscuoglio S, Ng CKY, Mechera R, Isaak A, Weber WP, Muenst S, Kurzeder C. Nectin-4 Expression Is an Independent Prognostic Biomarker and Associated With Better Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2019 Sep 13;6:200.
165. Cathcart-Rake, E. J., Ruddy, K. J., Bleyer, A., & Johnson, R. H. (2021). Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. In *JCO Oncology Practice* (Vol. 17, Issue 6, pp. 305–313). American Society of Clinical Oncology (ASCO).
166. Nascimento, R., & Otoni, K. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?.
167. Li X, Wei B, Sonmez C, Li Z, Peng L. High tumor budding count is associated with adverse clinicopathologic features and poor prognosis in breast carcinoma. *Hum Pathol.* 2017;66:222-9.
168. Gujam FJ, McMillan DC, Mohammed ZM, Edwards J, Going JJ. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(7):1066-74.
169. Agarwal R, Khurana N, Singh T, Agarwal PN. Tumor budding in infiltrating breast carcinoma: Correlation with known clinicopathological parameters and hormone receptor status. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(2):222-5.
170. Kaundiya, S., Chandra, S., & Arora, A. (2024). Study of tumor budding and its association with clinicopathological parameters in breast carcinoma. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 70.
171. Vesal Yaghoobi, Thazin NWE Aung, Myrto Moutafi, Tyler L Cooke, David L Rimm; Abstract P4-03-01: Budding Tumorigenesis: A novel proposed model for breast cancer tumorigenesis. *Cancer Res* 15 February 2022; 82 (4_Supplement): P4-03-01.
172. Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T, Enomoto Y, Fujii H, Mukogawa T, et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 2008;28(3B):1831-6.

173. Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, Corti D, Barni S. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2015 Sep;46(3):212-8.
174. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol*. 2012;25(10):1315–1325.
175. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, et al. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):568–572.
176. Kundu, Tamanna; Giri, Ranjana; Hota, Subhransu K.; Sahu, Subrat K.I; Senapati, Urmila. Tumour budding in invasive breast carcinoma and its correlation with histopathological prognostic parameters and hormone receptor status. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 19(Suppl 2):p S664-S668.
177. Ranaee, M., Torabi, H., Azhganzad, N., Shirini, K., Hosseini, A. S., & Hajian, K. (2024). *The Relationship Between Tumor Budding and Patient's Survival in Breast Cancer*. In *Clinical Pathology* (Vol. 17). SAGE Publications.
178. Mozarowski, P., Rasaiah, B., Reed, M., Lewis, A., Walde, N., & Voutsadakis, I. A. (2021). Prognostic Role of Tumor Budding in Breast Cancer Patients Receiving Neo-Adjuvant Therapy. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 4, p. 827). MDPI AG.
179. Vasudevan, Sudha; Kannan, Kavitha; Raghavan, ATM Venkat; Sulochana, Sonti. Analyzing Tumor Budding Scores in Invasive Breast Carcinoma: A Tertiary Care Center Study in South India. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 16(Suppl 2):p S1850-S1853, April 2024.
180. Renuka IV, Madhavi K, Premalatha P, Krishnamacharyulu PAV, Vaishnavi R. Tumor budding in invasive carcinoma of breast of no special type (NST):Value as a prognostic factor. *J Diagnos Pathol Oncol* 2019;4:125–9.
181. Sriwidayani N, Manuaba I, Alit-Artha I, Mantik-Astawa I. Tumor budding in breast carcinoma: relation to E-Cadherin, MMP-9 expression, and metastasis risk. *Bali Med J* 2016;5(3):497-501.
182. Buch, Archana & Khan, Uzair & Rathod, Hetal & Jain, Khushi & Dwivedi, Aryan & Rajesh, Arasi. (2023). Tumor budding in breast carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 19. 1697-1713. 10.4103/jcrt.jcrt_188_22.
183. Usta İ, Yalta TD, Can N, Süt N, Taştekin E, Puyan FÖ, Usta U, Erdoğan EG, Demirtaş EM, Bağış M, Özcan E, Çiçin İ. Potential predictor of prognosis in breast carcinoma: Tumor budding. *Indian J Pathol Microbiol*. 2025 Apr 1;68(2):317-323.
184. Manimaran P, Shah A, Gami A, Gandhi J, Kakoty S, Rai V, Trivedi PP. Tumor Budding: A Novel Prognostic Marker in Breast Carcinoma with Correlation of Histopathological and Immunohistochemical Parameters. *South Asian J Cancer*. 2024 Aug 28;14(1):38-44.

185. Radhakrishnan, N; Mathews, A; Bhargavan, R1; Raghavan, RK2; George, PS3; Kattoor, J. Tumor budding in invasive breast carcinoma of no special type and its correlation with known histopathological prognostic factors: A retrospective study. *Indian Journal of Cancer* 61(3):p 567-574, Jul–Sep 2024.
186. Sivamayuran V, Wijesinghe HD, Constantine R, Lokuhetty MDS. Tumor Budding in Invasive Breast Carcinoma, No Special Type: Association With Pathological Prognostic Factors and Comparison of 2 Different Scoring Systems. *Int J Surg Pathol.* 2025 Apr;33(2):309-317.
187. Gabal SM, Bassam AM, Sedqi ME, Allam RM. Tumour budding and MMP-2 expression in breast invasive ductal carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018;12(5):25-9.
188. Borde, Neha D.; Thesiya, Yash M.; Mahajan, Meera S.; Bhale, Chandrashekhar P.. Correlation of tumor budding with a novel and other established prognostic parameters in patients with invasive breast carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 68(2):p 310-316, Apr–Jun 2025.
189. Ozer SP. Tumor budding in invasive breast carcinoma: correlation with clinicopathological parameters, hormone receptor status, and survival: an observational study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Sep 25;69(10):e20230191.
190. Silva, D. J., Miranda, G., Amaro, T., Salgado, M., & Mesquita, A. (2023). Prognostic Value of Tumor Budding for Early Breast Cancer. *Biomedicines*, 11(11), 2906.
191. Reshma, K. V., Hemalatha, J., & Preeta Naik, S. T. (2024). A clinicopathological study of Tumor budding in invasive breast cancer. *Medica*, 13(2), 6.
192. Yalçın, Ö., & Kulduk, G. (2024). Tumour budding in invasive breast carcinoma of no special type – relationship with clinicopathological parameters. *Polish Journal of Pathology*, 75(2), 77-82.
193. Lloyd, A.J., Ryan, É.J., Boland, M.R. et al. The histopathological and molecular features of breast carcinoma with tumour budding—a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* **183**, 503–514 (2020).
194. Masilamani S, Kanmani P. Evaluation of clinicopathologic significance of tumor budding in breast carcinoma. *International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology.* 2019;2(1):171-3.
195. Rathod GB, Desai KN, Shrivastava A, Maru AM. Correlation of Tumor Budding With Known Clinicopathological, Histomorphological and Hormonal Receptor Status in Patients With Invasive Breast Carcinoma. *Cureus.* 2022 Sep 26;14(9):e29637.
196. Okcu O, Öztürk Ç, Şen B, Arpa M, Bedir R. Tumor Budding is a reliable predictor for death and metastasis in invasive ductal breast cancer and correlates with other prognostic clinicopathological parameters. *Ann Diagn Pathol.* 2021 Oct;54:151792.
197. Medford, A. J., Niemierko, A., Abelman, R. O., Haradhvala, N., Knape, J., Spring, L., Getz, G., & Bardia, A. (2024). Nectin-4 expression in primary breast cancer and

associated clinical outcomes. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 42, Issue 16_suppl, pp. 570–570). American Society of Clinical Oncology (ASCO).

198. M-Rabet, M., Cabaud, O., Josselin, E., Finetti, P., Castellano, R., Farina, A., Agavnian-Couquiaud, E., Saviane, G., Collette, Y., Viens, P., Gonçalves, A., Ginestier, C., Charafe-Jauffret, E., Birnbaum, D., Olive, D., Bertucci, F., & Lopez, M. (2017). Nectin-4: a new prognostic biomarker for efficient therapeutic targeting of primary and metastatic triple-negative breast cancer. In *Annals of Oncology* (Vol. 28, Issue 4, pp. 769–776). Elsevier BV.

199. Sun, L., Sun, Y., Zuo, K., Fan, L., Wang, X., Zhang, J., Hu, S., Liu, X., Li, J., Li, Y., Shao, Z., Xu, X., Wu, A., & Song, S. (2025). Pilot Study of Nectin-4–Targeted PET Imaging Agent⁶⁸Ga-FZ-NR-1 in Triple-Negative Breast Cancer from Bench to First-in-Human. In *Journal of Nuclear Medicine* (Vol. 66, Issue 3, pp. 473–479). Society of Nuclear Medicine.

200. Gallegos, M. I., Ortega, P., Molero, A., Gómez, B., García, L., Gómez, A., Fiorini, A., & Cornide, M. (2025). Abstract P5-11-27: Analysis of Nectin-4 and its predictive value of pathological response in early Triple negative (TN) breast cancer. In *Clinical Cancer Research* (Vol. 31, Issue 12_Supplement, pp. P5-11-27-P5-11–27). American Association for Cancer Research (AACR).

201. Rajc, J., Gugić, D., Fröhlich, I., Marjanovic, K., & Dumenčić, B. (2017). Prognostic role of Nectin-4 expression in luminal B (HER2 negative) breast cancer.. *Pathology, research and practice*, 213 9, 1102-1108 .