

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İstanbul Tıp Fakültesi**  
**Patoloji Anabilim Dalı**



**Triple Negatif Meme Karsinomlarında CCR5, HS1 ve  
SMM Ekspresyon Profili ve Prognoz İlişkisi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ecem SÜNNETÇİOĞLU**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Semen ÖNDER**

**İSTANBUL**  
**2019**



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İstanbul Tıp Fakóltesi**  
**Patoloji Anabilim Dalı**

**Triple Negatif Meme Karsinomlarında CCR5, HS1 ve  
SMM Ekspresyon Profili ve Prognoz İlişkisi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ecem SÜNNETÇİOĞLU**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Semen ÖNDER**

**İSTANBUL**  
**2019**

**Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.**  
**(Proje No: 34046)**

## TEŞEKKÜR

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde ilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım, başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. M. Bilge BİLGİÇ ve danışman hocam Sn. Prof. Dr. Nesimi BÜYÜKBABANI olmak üzere, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam, tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Semen ÖNDER'e,

Klinik bilgilere ulaşmamda bana yol gösteren İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görevli Sn. Prof. Dr. Neslihan CABİOĞLU, istatistiksel değerlendirmeye kıymetli katkıları ve klinik bilgilere ulaşmamda yardımlarından dolayı İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde görevli Sn. Prof. Dr. Hasan KARANLIK, istatistiksel değerlendirmeye kıymetli katkılarından ötürü İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli Sn. Prof. Dr. M. Yasemin ÖZLÜK, değerli katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde görevli Sn. Uzm. Dr. Kamuran İBİŞ ve Sn. Uzm. Dr. Esra AYDIN'a,

Önerileriyle tezime katkıda bulunan, Sn. Uzm. Dr. Hüseyin KARATAY, Sn. Dr. Özge HÜRDOĞAN ve Sn. Dr. Sidar BAĞBUDAR'a,

Eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim Sn. Uzm. Dr. Evşen APAYDIN ARIKAN, Uzm. Dr. M. Özge KAPAR ve Uzm. Dr. Irmak URLA GÜNDÜZ'e,

Teknik çalışmalardaki yardımlarından ötürü Sn. Yasin GÜLSU, Sn. Jülide HOCAOĞLU ve Sn. Derya ŞAHİN'e,

Arşiv çalışmalarındaki katkılarından dolayı Sn. Balabey KALAÇAY ve Sn. Necati ÜZÜM'e,

Beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım, giden ve geride kalan tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                       | ii   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                    | iii  |
| KISALTMALAR .....                                                   | vii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                                  | ix   |
| GRAFİK LİSTESİ.....                                                 | x    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                  | xi   |
| RESİM LİSTESİ .....                                                 | xii  |
| BÖLÜM I.....                                                        | xiii |
| I. ÖZET .....                                                       | xiii |
| II. ABSTRACT .....                                                  | xvi  |
| BÖLÜM II.....                                                       | 1    |
| I. GİRİŞ .....                                                      | 1    |
| II. GENEL BİLGİLER.....                                             | 3    |
| MEME KARSİNOMLARI .....                                             | 3    |
| A. Epidemiyoloji.....                                               | 3    |
| B. Etiyoloji ve Meme Karsinomu ile İlişkili Sendromlar .....        | 3    |
| C. Klinik ve Radyolojik Bulgular .....                              | 4    |
| D. Gradlama .....                                                   | 4    |
| E. Evreleme.....                                                    | 6    |
| F. Moleküler Biyobelirteçler ve Ki-67 Proliferasyon Skorlaması..... | 10   |
| G. Moleküler Özellikler .....                                       | 12   |
| H. Gen Ekspresyon Profili .....                                     | 13   |
| İ. Makroskopik Bulgular.....                                        | 14   |
| J. Neoadjuvan Tedavi .....                                          | 14   |
| K. Triple Negatif Meme Karsinomları.....                            | 15   |
| L. Sınıflama .....                                                  | 16   |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| L.1. İn situ duktal karsinom .....                                                        | 18 |
| L.2. Lobüler neoplazi .....                                                               | 20 |
| L.3. Mikroinvaziv karsinom.....                                                           | 20 |
| L.4. Papiller lezyonlar .....                                                             | 21 |
| L.4.A. Enkapsüle papiller karsinom.....                                                   | 21 |
| L.4.B. Solid papiller karsinom .....                                                      | 22 |
| L.5. İnvaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış .....                              | 23 |
| L.5.A Mikst tip karsinom .....                                                            | 23 |
| L.5.B İnvaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış nadir morfolojik varyantlar ..... | 24 |
| L.6. İnvaziv Lobüler Karsinom .....                                                       | 25 |
| L.7. Tubuler Karsinom ve Kribriform Karsinom .....                                        | 27 |
| L.7.A. Tubuler Karsinom .....                                                             | 27 |
| L.7.B. Kribriform Karsinom .....                                                          | 28 |
| L.8. Medüller Diferansiyasyon Gösteren Karsinom .....                                     | 28 |
| L.9. Metaplastik Karsinom.....                                                            | 29 |
| L.9.A. Düşük Dereceli Adenoskuamöz Karsinom.....                                          | 29 |
| L.9.B. Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom.....                                     | 30 |
| L.9.C. Skuamöz Hücreli Karsinom .....                                                     | 30 |
| L.9.D. İğsi Hücreli Karsinom.....                                                         | 30 |
| L.9.E. Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren Metaplastik Karsinom.....                      | 30 |
| L.9.F. Mikst Metaplastik Karsinom .....                                                   | 31 |
| L.10. Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom.....                                      | 31 |
| L.11. Adenoid Kistik Karsinom .....                                                       | 32 |
| L.12. Mukoepidermoid Karsinom .....                                                       | 33 |
| L.13. Polimorfik Karsinom .....                                                           | 33 |
| L.14. Müsinöz Karsinom ve Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom .....                              | 34 |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| L.14.A. Müsinöz Karsinom.....                                             | 34 |
| L.14.B. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom .....                                | 35 |
| L.15. Nöroendokrin Bulgular İçeren Karsinom .....                         | 35 |
| L.15.A. İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör .....                          | 36 |
| L.15.B. Az Diferansiye Nöroendokrin Karsinom/Küçük Hücreli Karsinom.....  | 36 |
| L.15.C. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Meme Karsinomu..... | 36 |
| L.16. İnvaziv Papiller Karsinom .....                                     | 36 |
| L.17. İnvaziv Mikropapiller Karsinom .....                                | 37 |
| L.18. Diğer Nadir Tip ve Varyantlar.....                                  | 37 |
| L.18.A. Sekretuar karsinom .....                                          | 37 |
| L.18.B. Onkositik karsinom .....                                          | 38 |
| L.18.C. Sebace karsinom.....                                              | 39 |
| L.18.D. Lipidden zengin karsinom.....                                     | 39 |
| L.18.E. Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom .....                  | 40 |
| L.18.F. Asinik hücreli karsinom.....                                      | 40 |
| M. Çalışmada Kullanılan Belirleyiciler ile İlgili Genel Bilgiler .....    | 41 |
| M.1. CCR5 .....                                                           | 41 |
| M.2. HS1 .....                                                            | 42 |
| M.3. SMM.....                                                             | 42 |
| BÖLÜM III .....                                                           | 44 |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                     | 44 |
| I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması .....                 | 44 |
| II. Doku Microarray Yöntemi İçin Blokların Hazırlanması.....              | 44 |
| III. İmmünohistokimyasal Yöntem .....                                     | 45 |
| III.A. CCR5 ile immünohistokimyasal boyama.....                           | 45 |
| III.B. HS1 ile immünohistokimyasal boyama.....                            | 45 |
| III.C. SMM ile immünohistokimyasal boyama.....                            | 46 |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| IV. İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....                 | 47  |
| IV.A. CCR5.....                                             | 47  |
| IV.B. HS1 .....                                             | 47  |
| IV.C. SMM.....                                              | 47  |
| V. Biyoistatistiksel analiz.....                            | 48  |
| BÖLÜM IV .....                                              | 49  |
| BULGULAR .....                                              | 49  |
| I. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikler .....    | 49  |
| II. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Özellikleri.....  | 52  |
| III. İmmünohistokimyasal İnceleme Bulguları.....            | 58  |
| III.A. CCR5 ile immünohistokimyasal inceleme bulguları..... | 58  |
| III.B. HS1 ile immünohistokimyasal inceleme bulguları.....  | 65  |
| III.C. SMM ile immünohistokimyasal inceleme bulguları ..... | 69  |
| BÖLÜM V.....                                                | 72  |
| TARTIŞMA .....                                              | 72  |
| BÖLÜM VI .....                                              | 78  |
| SONUÇLAR .....                                              | 78  |
| BÖLÜM VII.....                                              | 80  |
| KAYNAKLAR.....                                              | 80  |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                              | 104 |

## KISALTMALAR

|              |                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------|
| AJCC:        | American Joint Committee on Cancer              |
| AKK:         | Adenoid kistik karsinom                         |
| AR:          | Androjen reseptörü                              |
| BB1:         | Bazal benzeri 1                                 |
| BB2:         | Bazal benzeri 2                                 |
| BŞT:         | Başka bir şekilde tanımlanmamış                 |
| CCL5:        | C-C kemokin ligand 5                            |
| CCR5:        | CCL5 ilişkili reseptör                          |
| DSÖ:         | Dünya Sağlık Örgütü                             |
| EMA:         | Epitelyal membran antijeni                      |
| GCDFP-15:    | Gross cystic disease fluid protein-15           |
| GS:          | Genel sağkalım                                  |
| HAX-1:       | HS1 ilişkili protein X-1                        |
| HCG:         | İnsan koryonik gonadotropin                     |
| HE:          | Hematoksilen-eozin                              |
| HER2/cerbB2: | İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2      |
| HS:          | Hastalıksız sağkalım                            |
| HS1:         | Hematopoetik kökenli hücreye spesifik protein-1 |
| İLK:         | İnvaziv lobüler karsinom                        |
| İM:          | İmmünomodülatör                                 |
| İSDK:        | İn situ duktal karsinom                         |
| İSH:         | İn situ hibridizasyon                           |
| İSLK:        | İn situ lobüler karsinom                        |
| LAR:         | Luminal androjen reseptör                       |
| LN:          | Lobüler neoplazi                                |
| M:           | Mezenkimal                                      |
| MEK:         | Mukoepidermoid karsinom                         |
| MK:          | Medüller karsinom                               |

MKHB: Mezenkimal kök hücre benzeri

MPK: Metaplastik karsinom

MR: Manyetik rezonans

ÖR: Östrojen reseptörü

PAS: Periyodik asit-Schiff

PR: Progesteron reseptörü

SEER: National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results

SMM: Düz kas miyozini

TK: Tubuler karsinom

TNMK: Triple negatif meme karsinomları

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Histolojik gradlama .....                                                                              | 5  |
| <b>Tablo 2:</b> Mitoz sayısı için belirlenen eşik değerler .....                                                       | 6  |
| <b>Tablo 3:</b> Primer Tümör Sınıflaması (T) – Klinik ve Patolojik .....                                               | 6  |
| <b>Tablo 4:</b> Bölgesel lenf nodu sınıflaması – Klinik (cN) .....                                                     | 7  |
| <b>Tablo 5:</b> Bölgesel lenf nodu sınıflaması – Patolojik (pN).....                                                   | 8  |
| <b>Tablo 6:</b> Uzak metastaz sınıflaması – (M) .....                                                                  | 9  |
| <b>Tablo 7:</b> Evreleme grupları.....                                                                                 | 9  |
| <b>Tablo 8:</b> CerbB2 immünhistokimyasal değerlendirmesi.....                                                         | 11 |
| <b>Tablo 9:</b> Meme karsinomu moleküler sınıflaması.....                                                              | 13 |
| <b>Tablo 10:</b> DSÖ-2012 Meme Tümörleri Sınıflaması.....                                                              | 16 |
| <b>Tablo 11:</b> Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler.....                      | 46 |
| <b>Tablo 12:</b> Neoadjuvan tedavi almamış hastaların evreleme bilgileri .....                                         | 50 |
| <b>Tablo 13:</b> Neoadjuvan tedavi almış hastaların evreleme bilgileri.....                                            | 51 |
| <b>Tablo 14:</b> Genel Sağkalımı Öngörme Gücünü Belirlemek Amacıyla Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ..... | 65 |

## GRAFİK LİSTESİ

|                                                                                                                    |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Grafik 1:</b> Neoadjuvan tedavili ve neoadjuvan tedavi almamış hastalarda genel sağkalım özellikleri.....       | 53                                      |
| <b>Grafik 2:</b> Neoadjuvan tedavili ve neoadjuvan tedavi almamış hastalarda hastalıksız sağkalım özellikleri..... | 54                                      |
| <b>Grafik 3:</b> Neoadjuvan tedavili olgularda evre ve genel sağkalım ilişkisi                                     | <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b> |
| <b>Grafik 4:</b> Neoadjuvan tedavili olgularda evre ve hastalıksız sağkalım ilişkisi                               | <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b> |
| <b>Grafik 5:</b> Neoadjuvan tedavi almamış olgularda evre ve genel sağkalım ilişkisi                               | <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b> |
| <b>Grafik 6:</b> Neoadjuvan tedavi almamış olgularda evre ve hastalıksız sağkalım ilişkisi.....                    | <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b> |
| <b>Grafik 7:</b> ROC eğrisi (Lokal nüks ve CCR5 H skoru ilişkisi) .....                                            | 61                                      |
| <b>Grafik 8:</b> ROC eğrisi (Hastalık nüksü ve CCR5 H skoru ilişkisi) .....                                        | 61                                      |
| <b>Grafik 9:</b> CCR5 ile genel sağkalım ilişkisi .....                                                            | 62                                      |
| <b>Grafik 10:</b> CCR5 ile hastalıksız sağkalım ilişkisi .....                                                     | 63                                      |
| <b>Grafik 11:</b> HS1 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi .....                                                | 68                                      |
| <b>Grafik 12:</b> HS1 pozitifliği ile hastalıksız sağkalım ilişkisi .....                                          | 68                                      |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Olguların histolojik tiplere göre dağılımı ..... | 50 |
|-----------------------------------------------------------|----|



## RESİM LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 1:</b> Doku microarray yöntemi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 45 |
| <b>Resim 2:</b> A. İnvaziv karsinom, BŞT (İTF Patoloji AD 33605-08) B. Solid tipte invaziv lobüler karsinom (İTF Patoloji AD 35973-07) C. Taşlı yüzük hücreli karsinom (İTF Patoloji AD 24280-05) D. Metaplastik karsinom (İTF Patoloji AD 1499-16) E. Apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom (İTF Patoloji AD 15692-12) F. Medüller karsinom (İTF Patoloji AD 16089-11) (A-F, HE x200).....                                                                                                                                           | 52 |
| <b>Resim 3:</b> CCR5 immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken lenfositlerde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 7723-01) B. Tümör hücrelerinde sitoplazmik zayıf şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 40649-11) C. Tümör hücrelerinde sitoplazmik orta şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 2850-07) D. Tümör hücrelerinde membranöz ve sitoplazmik kuvvetli boyanma (İTF Patoloji AD 23136-08) (A-D, CCR5, x200) .....                                                                                                          | 58 |
| <b>Resim 4:</b> HS1 immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken lenfositlerde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 36110-12) B. Tümör hücrelerinde sitoplazmik zayıf şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 6377-11) C. Tümör hücrelerinde sitoplazmik orta şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 36110-12) D. Tümör hücrelerinde sitoplazmik kuvvetli boyanma (İTF Patoloji AD 30092-08) (A-D, HS1, x200).....                                                                                                                         | 66 |
| <b>Resim 5:</b> SMM immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken duktuslar çevresinde ve damar duvarlarında fibriller karakterde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 15094-09) B. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, zayıf şiddette, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 9806-05) C. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, orta şiddette, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 40705-16) D. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 39061-14) (A-D, CCR5, x200)..... | 70 |

# BÖLÜM I

## I. ÖZET

**Amaç:** İnvaziv meme karsinomu, tüm kanserler içinde 2. sıklıkta olup kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır. Histopatolojik değerlendirme sonucu elde edilen bilgiler ışığında tedavi seçimi yapılmakta olup bu değerlendirme histolojik alt tip, histolojik grad, tümör boyutu, vasküler invazyon ve lenf nodlarının durumunun yanı sıra östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/cerbB2) ekspresyonları ve Ki-67 proliferasyon indeksine yönelik yapılan immünohistokimyasal çalışma sonuçlarını içermektedir. Meme karsinomları genel olarak reseptör (ÖR, PR) ve cerbB2 ekspresyonu göstermelerine göre sınıflandırılmaktadır. ÖR, PR ve cerbB2 ekspresyonu göstermeyen grup triple negatif meme karsinomları (TNMK) olarak adlandırılmaktadır. TNMK, hem morfolojik hem de moleküler özellikleri ile heterojen olmakla birlikte çoğunlukla yüksek gradlı ve agresif gidişli tümörleri içermektedir. Standart tedavide sitotoksik kemoterapötikler kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar çerçevesinde yeni moleküler sınıflamalarla birlikte prognoz ve tedavide önem taşıyabilecek, hem tümör hücrelerinde hem de tümör mikroçevresinde ekspresyonu saptanan biyobelirteçler ortaya konmuş ve hedefe yönelik tedaviler önerilmiştir. C-C kemokin ligand 5 (CCL5) ilişkili reseptör (CCR5) ve ligandlarının yüksek ekspresyonunun, tümör gelişim ve yayılım mekanizmasında etkili olması nedeniyle CCR5 bağımlı kemokin yolağı, prognostik belirteç ve potansiyel terapötik hedef olarak dikkat çekmektedir. Hematopoetik kökenli hücrelerde tanımlanmış, kortaktin homoloğu bir protein olan hematopoetik kökenli hücreye spesifik protein-1 (HS1) ve ilişkili proteininin (HAX-1) aşırı ekspresyonu, hematopoetik kökenli malignitelerin yanında over ve larinks karsinomlarında da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Myoepitelyal diferansiyasyon gösteren tümörlerin göstermeyenlere göre daha kötü, bazal fenotipe göre ise daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda heterojen bir grup olan TNMK’de CCR5, HS1 ve düz kas miyozini (SMM) ekspresyonlarının prognoz ile ilişkisini belirlemek ve bu belirteçleri kullanarak prognozu öngörmeyi amaçlamaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Genel Cerrahi Anabilim Dalı arşiv

kayıtlarından, Ocak 2000-Mayıs 2018 tarihleri arasında meme tümörü nedeniyle opere olmuş hasta kayıtlarına ulaşıldı. Oluşturulan listeler İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait bilgisayar ortamında oluşturulmuş arşiv kayıtları ile karşılaştırıldı. Bu kayıtlar içerisinde TNMK grubunda yer alan olgular seçildi. Bloklarına ulaşılan toplam 304 hastaya ait 310 adet tümörden elde edilen dokulardan 39 adet doku microarray bloğu oluşturuldu. Bu bloklardan hazırlanan kesitler üzerinde CCR5, HS1 ve SMM antikorları ile immünohistokimyasal incelemeler gerçekleştirildi. Çalışma grubuna dahil edilen olgulara ait klinikopatolojik özellikler, arşiv kayıtları üzerinden kaydedildi. Uzun süredir muayeneye gelmediği belirlenen hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Hastaların şikayetleri, evreleri, nüks ve metastaz durumları, aldıkları tedaviler ve sağkalımlarıyla ilgili güncel bilgiler elde edildi.

**Bulgular:** Takip süresi minimum 5 ay, maksimum 239 ay olup ortalama takip süresi 72,61 (medyan 65) ay olan hasta grubunda, hastaların 200'ünün (%65,8) sağ, 104'ünün (%34,2) ölü olduğu belirlendi. Yüz altı (%34,9) olguda lokal nüks ya da sistemik metastaz ile prezante olan hastalık nüksü saptandı. Hastalardan 53'ü (%17) neoadjuvan tedavi almış olup tedaviye minimal yanıtı ya da yanıtı olmayan olgulardır. Tüm olgularda, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım (GS) değerleri, sırasıyla %75,1 ve %58; 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım (HS) değerleri ise, sırasıyla %67,1 ve %60,7 olarak belirlendi. GS ve HS değerleri büyük boyutlu tümörlerde, küçük boyutlu tümörlere göre daha düşük olarak belirlendi. GS ve HS değerleri lenf nodu metastazı saptanan olgularda, saptanmayanlara göre daha düşük olarak belirlendi. TNM evresi sağkalımla ilişkili bulunmuş olup evre arttıkça genel sağkalım azalmaktadır. CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. CCR5 ekspresyonu ile lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. CCR5 ekspresyonu gösteren olgularda daha yüksek oranda lokal nüks ve sistemik metastaz saptandı. Bu olgularda GS ve HS değerleri, ekspresyon saptanmayan olgulara göre daha düşük izlendi. HS1 immünohistokimyasal incelemesinde, HS1 pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha düşük oranda sistemik metastaz saptanmıştır. HS1 pozitif olgularda daha yüksek GS ve HS değerleri saptandı. SMM immünohistokimyasal incelemesinin pozitif-negatifliğinin, boyanan hücre oranının, boyanma yüzdesinin ve H skorunun, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile ilişkileri değerlendirilmiş; SMM immünohistokimyasal incelemesi ile bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

**Sonuç:** Neoadjuvan tedaviye yanıtsızlık agresif klinik gidişle ilişkili bulunmuştur. Tümör boyutu, lenf nodu metastazı, evre gibi bilinen prognostik parametrelerin yanı sıra GS ve HS değerleri CCR5 pozitif olgularda, CCR5 negatif olgulara göre daha düşük olarak belirlenmiştir. Neoadjuvan tedavisiz olgularda tümör boyutu ( $>30,26$  mm), lenf nodu metastazı ve CCR5 pozitifliği çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde her üçü de genel sağkalımı öngörmede bağımsız faktör olarak belirlenmiştir. GS ve HS değerleri HS1 pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. SMM immünohistokimyasal incelemesinde, SMM pozitifliği ile prognostik parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



## II. ABSTRACT

**Objective:** Invasive breast carcinoma is the 2nd most frequent malignancy and the first cause of cancer among women. It is also the 4th cause of cancer-related deaths worldwide. Treatment choice is based on histopathological evaluation, including histological subtype, histological grade, tumor size, vascular invasion, and lymph node status as well as immunohistochemical expression of estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR), human epidermal growth factor reseptor 2 (HER2/cerbB2) and Ki-67 proliferation index. Breast carcinomas are usually classified based on their expression of receptors (ER, PR) and cerbB2. The subgroup without ER, PR and cerbB2 expression are ‘triple negative’ breast tumors. Although triple negative breast carcinomas (TNBC) are a heterogeneous group in terms of morphological and molecular features, they are generally high-grade and aggressive. Standard therapy includes cytotoxic chemotherapeutic agents. Based on current genetic studies and emerging molecular classification, new biomarkers that are both expressed in tumor cells and tumor microenvironment and have a potential role in prognosis and treatment, have been identified and targeted therapies have been suggested. Because high expression of C-C chemokine ligand 5 (CCL5) related receptor (CCR5) and its ligands play a role in mechanisms behind tumor development and tumor spread, CCR5 related chemokine pathway is outstanding as a prognostic marker and a potential therapeutic target. Overexpression of hematopoietic lineage cell specific protein (HS1), which is identified in hematopoietic cells and is homologous to cortactin, and the related protein (HAX-1) is related to worse prognosis in hematopoietic malignancies as well as ovarian and laryngeal carcinomas. Tumors with myoepithelial differentiation have a worse prognosis compared to those without and better prognosis compared to those with basal phenotype.

In our study, we aimed to determine the relationship between expression of CCR5, HS1 and smooth muscle myosin (SMM) and prognosis in a heterogeneous group of triple negative breast carcinomas and tried to estimate prognosis using these biomarkers.

**Materials and Methods:** Archive records between January 2000-May 2018 were retrieved from Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Department of General Surgery and Istanbul University Oncology Institute. The records were compared to computer-based archive records in Department of Pathology, Istanbul Faculty of Medicine. Triple negative breast carcinoma cases were chosen among these records to constitute the study group. A total of 310 tumors blocks of 304 patients were available and 39 tissue microarray blocks were

prepared. Immunohistochemical analyses were performed on these blocks using CCR5, HS1 and SMM antibodies. Clinicopathological characteristics of the study group were retrieved from archive records. Some patient records were completed over telephone calls. Information on the patients' medical history, tumor stage, recurrence or metastasis, treatment regimens and survival data were updated.

**Results:** Average follow-up time was 72.61 (5-239, median: 65) months. A total of 104 (34.2%) patients died of disease, and 200 (65.8%) patients were alive. One hundred and six patients (34.9%) showed progression, either as local recurrence or systemic metastasis. Fifty three patients (17%) received neoadjuvant therapy and showed minimal or no response. The 5-year-overall survival (OS) and 10-year-OS were 75.1% and 58%; 5-year-disease free survival (DFS) and 10-year-DFS were 67.1% and 60.7%, respectively. OS and DFS rates were lower in larger sized tumors compared to smaller ones. OS and DFS were also lower in cases with lymph node metastases compared to those without. TNM stage were correlated with survival and survival rates decreased as TNM stages increased. No correlation was shown between CCR5 positivity and lymphovascular invasion and lymph node metastasis. Correlation between CCR5 expression and local recurrence, systemic metastasis, OS and DFS were statistically significant. Cases with CCR5 expression demonstrated higher rates of local recurrence and systemic metastasis. OS and DFS rates were lower in cases with CCR5 expression. HS1 positive cases showed lower rate of systemic metastases compared to HS1 negative cases. HS1 positive cases also showed higher OS and DFS rates. Correlation between SMM immunohistochemical expression, percentage and ratio of positive cells, H score and lymphovascular invasion, lymph node metastases, local recurrence, systemic metastases, OS and DFS were investigated and no statistically significant relationship was shown.

**Conclusion:** Tumors unresponsive to neoadjuvant treatment are associated with aggressive clinical course. In addition to well-known prognostic parameters like tumor size, lymph node metastasis and stage, OS and DFS are lower in CCR5 positive cases compared to CCR5 negative cases. In multivariate analysis, tumor size (>30.26 mm), lymph node metastasis and CCR5 positivity are found to be independent factors for predicting OS in patients without receiving neoadjuvant therapy. OS and DFS rates are higher in HS1 positive cases compared to HS1 negative group. No prognostic difference is found related to immunohistochemical expression of SMM.

## BÖLÜM II

### I. GİRİŞ

İnvaziv meme karsinomu, tüm kanserler içinde 2. sıklıkta olup kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır<sup>1</sup>.

İnvaziv meme karsinomlu hastaların klinik yönetiminde rutin olarak üç moleküler biyobelirteç ve Ki-67 proliferasyon skorlaması kullanılmaktadır. Bu belirteçler östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2/cerbB2)'dir<sup>2,3</sup>.

Triple negatif meme karsinomları (TNMK), ÖR, PR ve cerbB2 ekspresyonu göstermeyen meme karsinomları olarak tanımlanmaktadır<sup>4</sup>. TNMK grubundaki tümörler genellikle daha büyük boyutlu, yüksek gradlı, tanı anında lenf nodu metastazı içeren, biyolojik olarak daha agresif tümörlerdir<sup>5</sup>. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt vermelerine karşın rezidüel tümör varlığında kötü prognozludurlar<sup>5,6</sup>.

Kemokinlerden C-C kemokin ligand 5 (CCL5) karsinom progresyonu ve metastazı ile ilişkili bulunmuştur<sup>7,8,9</sup>. CCL5, CCL5 ilişkili reseptör (CCR5) ekspresyonu gösteren meme karsinomu hücrelerinde proliferasyon ve metastaz artışı ile ilişkili bulunmuştur<sup>10,11</sup>. CCL5, TNMK için potansiyel bir immünoterapötik hedeftir<sup>11,12</sup>.

Hematopoetik hücre kökeni spesifik protein-1 (HS1), normal hematopoetik kökenli hücrelerde saptanan, diğer hücrelerde izlenmeyen, kortaktin homoloğu bir hücre iskeleti proteinidir<sup>13,14</sup>. HS1 ilişkili protein X-1 (HAX-1), esas olarak mitokondri yerleşimli, nükleus membranı ve endoplazmik retikulumda da bulunan anti-apoptotik bir proteindir<sup>15</sup>. Hemotopoetik kökenli malignitelerde, HS1 aşırı ekspresyonu invazyon ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>16,17,18</sup>. HS1 ve HAX-1'in aşırı ekspresyonunun, over, larinks ve meme karsinomlarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur<sup>19,20,21</sup>.

Myoepitelyal belirteç ekspresyonunun prognozla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, myoepitelyal diferansiyasyon gösteren tümörler, göstermeyenlerle kıyaslandığında daha kısa genel sağkalım (GS) ile ilişkili bulunmuştur<sup>22</sup>. TNMK üzerinde yapılan başka bir çalışmada myoepitelyal diferansiyasyon gösteren tümörler, bazal benzeri tümörlere göre daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur<sup>23</sup>.

Çalışmamızda heterojen bir grup olan TNMK’de CCR5, HS1 ve düz kas miyozini (SMM) ekspresyonlarının prognoz ile ilişkisini belirlemeyi ve bu belirteçleri kullanarak prognozu öngörmeyi amaçladık.



## II. GENEL BİLGİLER

### MEME KARSİNOMLARI

#### A. Epidemiyoloji

İnvaziv meme karsinomu, tüm kanserler içinde 2. sıklıkta olup kadınlarda görülen en sık kanser türüdür<sup>1</sup>. Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi sosyoekonomik düzeyin yüksek olduğu bölgelerde insidans en yüksektir<sup>2</sup>. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır<sup>1</sup>.

#### B. Etiyoloji ve Meme Karsinomu ile İlişkili Sendromlar

Meme karsinomu gelişimi multifaktöriyeldir. Önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, aile öyküsü, östrojen maruziyeti, eksojen hormon kullanımı, nulliparite, yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam, alkol kullanımı ve radyasyon maruziyeti bulunur.

Meme karsinomu riskinin arttığı çok sayıda sendrom bilinmektedir. Klinik olarak en önemli olanlar BRCA1, BRCA2 ve Li-Fraumeni sendromlarıdır.

BRCA1 ve BRCA2 sendromları, otozomal dominant geçişli, artmış meme ve over karsinomu riski ile ilişkili, *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde germline mutasyon ile karakterize sendromlardır<sup>2</sup>.

*BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonu görülme sıklıkları sırasıyla %0,32 ve %0,69'dur<sup>24</sup>. Kadınlarda, 70 yaşına kadar meme karsinomu gelişme riski, *BRCA1* mutasyonlu hastalarda %65 iken *BRCA2* mutasyonlu hastalarda %45'tir<sup>25</sup>. Erkeklerde ise 70 yaşına kadar meme karsinomu gelişme riski, *BRCA1* mutasyonlu hastalarda %1,2 ve *BRCA2* mutasyonlu hastalarda %6,8'dir<sup>26</sup>. BRCA sendromları, meme ve over karsinomlarının yanı sıra prostat, pankreas, serviks, mide karsinomları ve malign melanom ile ilişkili olarak da bildirilmiştir<sup>27,28</sup>.

Hereditör meme karsinomlarının büyük çoğunluğu (%70-80) invaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış (BŞT) morfolojisindedir. *BRCA1* geninde germline mutasyon saptanan olgularda medüller özellikler içeren karsinomların görülme insidansı artmıştır<sup>29,30</sup>. *BRCA1* sendromundaki tümörler, ekspansif sınırlı, lenfositik infiltrasyon içeren, yüksek mitotik indekse sahip, medüller benzeri yüksek gradlı tümörlerdir. *BRCA2* sendromunda, *BRCA1* sendromunda görüldüğü gibi spesifik bulgular izlenmemektedir. Morfolojik olarak heterojen

bir gruptur<sup>30</sup>. Çok değişkenli analizlerde BRCA2 sendromunda izlenen tümörlerin de ekspansif sınırlı, tubul içermeyen, yüksek gradlı tümörler olduğu saptanmıştır<sup>31</sup>.

BRCA1 ilişkili tümörler çoğunlukla (%70-90) triple (ÖR, PR, cerbB2) negatiftir. Büyük bir çoğunluğu bazal fenotiptedir<sup>32,33</sup>. BRCA2 ilişkili tümörlerde reseptör ekspresyonu sporadik tümörlere göre belirgin farklılık göstermez. *TP53* mutasyonu ve ekspresyonu, BRCA1 ilişkili tümörlerde sıklıkla görülürken; BRCA2 ilişkili tümörlerde izlenmemektedir<sup>34,35,36</sup>.

Li-Fraumeni sendromu, birçok kansere predispozan, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Yumuşak doku ve kemik sarkomları, meme karsinomu, beyin tümörleri ve adrenokortikal karsinomlar ile ilişkilidir. Klinik olarak tanımlanmış olan Li-Fraumeni ve Li-Fraumeni benzeri sendromlarda *TP53* geninde germline mutasyonlar sırasıyla %56-74 ve %16-33 oranında saptanmıştır<sup>37,38,39</sup>. Bu sendromda en sık meme tümörleri görülmektedir. Meme karsinomu tanısı alan hastaların yaklaşık %30'u 30 yaşın altındadır<sup>37,38</sup>. Meme tümörleri içerisinde en sık invaziv karsinom, BŞT görülmektedir<sup>37</sup>. *TP53* geninde germline mutasyon ile ilişkili vakalarda yüksek oranda cerbB2 amplifikasyonu saptanmıştır<sup>40</sup>.

### C. Klinik ve Radyolojik Bulgular

Meme karsinomlarında en sık belirti palpabl kitledir. Meme başı ve derisinde çekinti, meme başı akıntısı, kanlı meme başı akıntısı, meme boyutunda ve şeklinde değişiklik, deri renginde ve dokusunda değişiklik diğer sık görülen belirtilerdir. Nadiren lenf nodlarının büyümesine bağlı aksiller bölgede ele gelen kitleler şeklinde prezante olabilir.

En sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan mamografi ile saptanan klasik karsinom bulgusu spiküler kitledir. İyi sınırlı kitle, distorsiyon alanı, fokal asimetrik dansite ve kalsifikasyonlar da görülebilen diğer bulgulardır. Palpabl kitlelerin yaklaşık %5-15'i mamografide saptanamaz. Bu vakalarda ultrasonografi yararlı bir yöntemdir. Mamografi ve ultrasonografinin kombine kullanımında yalancı negatiflik oranı %0-3'tür. 40 yaş altı kadınlarda ise temel görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme en duyarlı yöntemdir ancak kullanımı lokal evreleme ve yüksek riskli hastaların (örneğin *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlu olgular) takibi ile sınırlıdır<sup>2</sup>.

### D. Gradlama

İnvaziv meme karsinomu, temel olarak tubul/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına dayanan semikantitatif bir gradlama sistemi olan Nottingham histolojik

gradlama (Modifiye Bloom&Richardson) sistemi kullanılarak gradlanır<sup>2</sup>. İlk defa Patey&Scarf tarafından yayınlanan orijinal sistem ile objektif hale gelen histolojik gradlama sistemi, Bloom&Richardson tarafından geliştirilmiş olup Elston&Ellis tarafından modifiye edilerek günümüzde yaygın olarak kullanılan halini almıştır<sup>41,42,43</sup>. Histolojik gradlama sistemi Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Histolojik gradlama

| Bulgu                                                                             | Skor |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Tubul ve gland formasyonu</i>                                                  |      |
| Tümörün çoğunluğunda mevcut (>%75)                                                | 1    |
| Orta derecede mevcut (%10-75)                                                     | 2    |
| Az/yok (<%10)                                                                     | 3    |
| <i>Nükleer pleomorfizm</i>                                                        |      |
| Küçük, düzenli, uniform hücreler                                                  | 1    |
| Hücreler arası boyut farklılıkları ve değişkenlik orta derecede artmış            | 2    |
| Belirgin değişkenlik                                                              | 3    |
| <i>Mitoz sayısı</i>                                                               |      |
| Mikroskop görme alanı çaplarına göre değişkenlik göstermektedir (Bakınız Tablo 2) |      |
| Toplam skor 3-5                      Grad 1                                       |      |
| Toplam skor 6,7                      Grad 2                                       |      |
| Toplam skor 8,9                      Grad 3                                       |      |

Mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanı için verilmektedir. Eşik değerler mikroskop görme alanı çaplarına göre değişkenlik göstermekte olup 0,58 mm ve 0,59 mm’lik görme alanı çapları için belirlenen eşik değerler Tablo 2’de gösterilmiştir<sup>2, 43</sup>.

**Tablo 2:** Mitoz sayısı için belirlenen eşik değerler

| Görme alanı çapı<br>(mm) | Mitoz sayısı |       |           |
|--------------------------|--------------|-------|-----------|
|                          | 1            | 2     | 3         |
| 0,58-0,59                | $\leq 9$     | 10-19 | $\geq 20$ |

### E. Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2017 yılında 8. baskısı yayınlanan TNM sınıflama kategori ve kriterleri Tablo 3, 4, 5 ve 6’da, evreleme grupları Tablo 7’de özetlenmiştir<sup>44</sup>.

**Tablo 3:** Primer Tümör Sınıflaması (T) – Klinik ve Patolojik

| T kategorisi | T kriteri                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx           | Primer tümör değerlendirilemedi                                                                                   |
| T0           | Primer tümör bulgusu yok                                                                                          |
| Tis (İSDK)*  | İn situ duktal karsinom                                                                                           |
| Tis (Paget)  | Memenin Paget hastalığı (Meme parankiminde invaziv ya da in situ karsinom olmaksızın)                             |
| T1           | En geniş tümör çapı $\leq 20$ mm                                                                                  |
| T1mi         | En geniş tümör çapı $\leq 1$ mm                                                                                   |
| T1a          | En geniş tümör çapı $>1$ mm, $\leq 5$ mm                                                                          |
| T1b          | En geniş tümör çapı $>5$ mm, $\leq 10$ mm                                                                         |
| T1c          | En geniş tümör çapı $>10$ mm, $\leq 20$ mm                                                                        |
| T2           | En geniş tümör çapı $>20$ mm, $\leq 50$ mm                                                                        |
| T3           | En geniş tümör çapı $>50$ mm                                                                                      |
| T4           | Tümör boyutundan bağımsız göğüs duvarı ve/veya deri invazyonu                                                     |
| T4a          | Göğüs duvarına yayılım**                                                                                          |
| T4b          | Meme derisinde ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodüller ve/veya ödem (peau d’orange dahil)*** |
| T4c          | T4a + T4b                                                                                                         |

|     |                       |
|-----|-----------------------|
| T4d | İnflamatuvar karsinom |
|-----|-----------------------|

\* İn situ lobüler karsinom (İSLK) benign olarak kabul edilerek 8. baskıda TNM sınıflamasından kaldırılmıştır.

\*\* Göğüs duvarı yapılarına invazyon olmadan pektoral kas invazyonu veya yapışıklığı T4 olarak değerlendirilmemelidir.

\*\*\* Tek başına dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmemelidir.

**Tablo 4:** Bölgesel lenf nodu sınıflaması – Klinik (cN)

| cN kategorisi | cN kriteri                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| cNx           | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                   |
| cN0           | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                                                        |
| cN1           | İpsilateral düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı, hareketli                                                                                                                                                         |
| cN1mi*        | Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, >0,2 mm <2,0 mm)                                                                                                                                                                     |
| cN2           | -İpsilateral düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı, fiks veya konglomere;<br>-Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazı                                                  |
| cN2a          | İpsilateral düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı, fiks veya konglomere                                                                                                                                              |
| cN2b          | Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazı                                                                                                                                   |
| cN3           | -İpsilateral infraklavikular (aksiller düzey III) lenf nodu metastazı;<br>-Düzy I, II aksiller lenf noduna ek olarak ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazı;<br>-İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı |
| cN3a          | İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                         |
| cN3b          | İpsilateral mamma interna lenf nodu ve aksiller lenf nodu metastazı                                                                                                                                                     |
| cN3c          | İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                         |

\* cN1mi tümör rezeksiyonundan önce sentinel lenf nodu örnekleme yapılmış vakalarda kullanılabilir.

**Tablo 5:** Bölgesel lenf nodu sınıflaması – Patolojik (pN)

| pN kategorisi | pN kriteri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pNx           | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| pN0           | Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücresi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pN0 (i+)      | Yalnızca izole tümör hücresi (<0,2 mm malign tümör grupları)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| pN0 (mol+)    | Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanmış pozitif moleküler bulgular, izole tümör hücresi yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pN1           | -Mikrometastaz; 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz;<br><br>-Klinik olarak negatif mamma interna lenf nodunda sentinel lenf nodu ile saptanmış mikrometastaz veya makrometastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| pN1mi         | Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, >0,2 mm, <2,0 mm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| pN1a          | 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz, en azından bir metastaz >2,0 mm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| pN1b          | İpsilateral mamma interna sentinel lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| pN1c          | pN1a + pN1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| pN2           | -4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz;<br><br>-Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik/radyolojik olarak saptanmış ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pN2a          | 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en azından bir metastaz >2,0 mm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pN2b          | Patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı yok, mikroskopik olarak konfirme edilmiş veya edilmemiş, klinik/radyolojik olarak saptanmış mamma interna lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| pN3           | -≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı;<br><br>-İnfraklavikular (düzey III) lenf nodu metastazı;<br><br>-Klinik/radyolojik olarak saptanmış ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazına ek olarak ≥1 adet düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı;<br><br>-Klinik olarak negatif ipsilateral mamma interna lenf nodunda sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış mikrometastaz/makrometastaza ek olarak >3 adet aksiller lenf nodu metastazı;<br><br>-İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pN3a | -≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı (en az biri >2,0 mm);<br>-İnfraklavikular (düzey III aksiller) lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pN3b | -Klinik/radyolojik olarak saptanmış ipsilateral mamma interna lenf nodu metastazına ek olarak 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz, en azından bir metastaz >2,0 mm veya 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en azından bir metastaz >2,0 mm) (cN2b + pN1a/pN2a);<br>-İpsilateral mamma interna sentinel lenf nodu metastazına ek olarak 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en azından bir metastaz >2,0 mm) (pN1b + pN2a) |
| pN3c | İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Tablo 6:** Uzak metastaz sınıflaması – (M)

| M kategorisi | M kriteri                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M0           | Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu yok                                                                                                                                                                                                      |
| cM0(i+)      | Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu olmayan, asemptomatik hastada, dolaşan kanda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında, moleküler tekniklerle veya mikroskopik olarak saptanmış, <2,0 mm tümör hücreleri veya grupları |
| M1           | Klinik ve radyolojik saptanmış metastaz (cM) ve/veya >0,2 mm, histolojik olarak kanıtlanmış metastaz (pM)                                                                                                                                                  |

**Tablo 7:** Evreleme grupları

| T   | N    | M  | Evreleme grubu |
|-----|------|----|----------------|
| Tis | N0   | M0 | 0              |
| T1  | N0   | M0 | IA             |
| T0  | N1mi | M0 | IB             |
| T1  | N1mi | M0 | IB             |
| T0  | N1   | M0 | IIA            |
| T1  | N1   | M0 | IIA            |
| T2  | N0   | M0 | IIA            |
| T2  | N1   | M0 | IIB            |

|                |                |    |      |
|----------------|----------------|----|------|
| T3             | N0             | M0 | IIB  |
| T0             | N2             | M0 | IIIA |
| T1             | N2             | M0 | IIIA |
| T2             | N2             | M0 | IIIA |
| T3             | N1             | M0 | IIIA |
| T3             | N2             | M0 | IIIA |
| T4             | N0             | M0 | IIIB |
| T4             | N1             | M0 | IIIB |
| T4             | N2             | M0 | IIIB |
| Herhangi bir T | N3             | M0 | IIIC |
| Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 | IV   |

Tümörün evresinin yanında biyolojik karakteri de prognozda önemlidir. Grad, hormon reseptör durumu, onkogen ekspresyonları, proliferasyon indeksi ve gen ekspresyon profili tümör diferansiyasyonunu gösteren parametreler olup biyolojik davranış ile ilişkilidir. AJCC 8. baskısında biyobelirteçlerin de evrelemede yer alması tartışılmış ancak henüz TNM evrelemesine entegre edilmemiştir. Biyobelirteçlerin raporda yer alması gerektiği kılavuzlarda belirtilmektedir<sup>44</sup>.

#### **F. Moleküler Biyobelirteçler ve Ki-67 Proliferasyon Skorlaması**

İnvaziv meme karsinomlu hastaların klinik yönetiminde rutin olarak ÖR, PR, cerbB2 reseptörlerinin durumu ve Ki-67 proliferasyon skorlaması kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tedaviler için bu belirteçlerin doğru değerlendirilmesi gereklidir<sup>3</sup>.

ÖR, östrojen hormonunun normal meme epitelinde büyümeyi stimüle etmesini sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür. Rutin olarak immünohistokimyasal yöntem kullanılarak değerlendirilir<sup>45</sup>. Değerlendirmede nükleer ekspresyon gösteren hücrelerin tümör hücrelerine oranı ve boyanma şiddeti belirtilmelidir<sup>46</sup>. Çoğu çalışmada ÖR'nin tamoksifen, aromataz inhibitörü gibi hormonal tedavilere yanıt açısından güçlü bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. ÖR negatif vakalar hormonal tedaviye yanıt vermezken, düşük ekspresyon

gösteren vakalarda tedaviye yanıt saptanmıştır<sup>47</sup>. Tümör hücrelerinde %1 veya daha fazla pozitiflik varlığında, ÖR pozitif kabul edilir<sup>46,48</sup>.

PR ekspresyonunun varlığı östrojen-ÖR yolağının fonksiyonel olduğunu gösterir<sup>45</sup>. İmmünohistokimyasal değerlendirmede nükleer ekspresyon gösteren hücrelerin tümör hücrelerine oranı ve boyanma şiddeti belirtilmelidir<sup>46</sup>. Tümör hücrelerinde %1 veya daha fazla pozitiflik varlığında, PR pozitif kabul edilir<sup>46</sup>. Ekspresyon düzeyi ile hormonal tedaviye yanıt arasında direkt korelasyon mevcuttur<sup>49</sup>.

*CerbB2* geni, 17. kromozomda lokalize, normal meme epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan büyüme faktörü reseptörünü kodlar<sup>50</sup>. Meme karsinomlarının yaklaşık %15'inde gen amplifikasyonu ve buna bağlı olarak artmış protein ekspresyonu görülür<sup>3,51,52</sup>. *CerbB2* durumu primer olarak immünohistokimyasal ve/veya in situ hibridizasyon (ISH) yöntemi ile belirlenir<sup>52</sup>. *CerbB2* pozitif tümörler trastuzumab ve lapatinib gibi *cerbB2* proteinine yönelik tedavilere iyi yanıt verirler. *CerbB2* immünohistokimyasal değerlendirmede kullanılan College of American Pathologists/American Society of Clinical Oncology (CAP/ASCO) 2018 kriterleri Tablo 8'de özetlenmiştir<sup>46</sup>.

**Tablo 8:** *CerbB2* immünohistokimyasal değerlendirmesi

| Sonuç             | Kriter                                                                                                                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Negatif (Skor 0)  | Boyanma yok<br><br>veya<br><br>≤%10 tümör hücresinde zor seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma mevcut                                          |
| Negatif (Skor 1)  | >%10 tümör hücresinde zor seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma mevcut                                                                         |
| Kuşkulu (Skor 2)* | >%10 tümör hücresinde zayıf-orta şiddette, komplet membranöz boyanma<br><br>veya<br><br>≤%10 tümör hücresinde kuvvetli, komplet membranöz boyanma |
| Pozitif (Skor 3)  | >%10 tümör hücresinde kuvvetli, komplet membranöz boyanma                                                                                         |

\* Refleks test uygulanmalı (aynı materyalde ISH ya da yeni materyalde immünohistokimyasal inceleme/ISH)

Ki-67 proliferasyon skoru, meme karsinomlarında ÖR, PR ve *cerbB2* gibi prognostik bir belirteçtir<sup>53</sup>. Halen kılavuzlarda raporlamada olması gereken biyobelirteçler arasında yer almamaktadır. Yüksek Ki-67 skoru kemoterapiye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur<sup>54,55</sup>.

Tedaviye yanıtı ya da parsiyel yanıt hastalarda rezidüel tümörde saptanan Ki-67 skoru prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>56</sup>. Ki-67 skoru heterojenite gösterebilir. Tümörün kenarları ve yoğun odaklarda daha yüksektir. Yoğun odaklar da dahil edilerek tüm kesitin değerlendirmeye alınması ve ortalama bir skor verilmesi önerilmektedir<sup>57</sup>.

### G. Moleküler Özellikler

Meme karsinomu, boyutu, gradı, metastatik potansiyeli ve prognozu değişken olan çok sayıda alt tip içeren heterojen bir hastalık grubudur<sup>2</sup>. Standart histopatolojik inceleme hastalığın sınıflaması ve tedavisi için hala etkili olan bir yöntemdir. Patolojik alt tip, grad, boyut, damar invazyonu, lenf nodlarının durumu, hastalığın prognozu ve tedavisi hakkında fikir vericidir<sup>58</sup>. Son yıllarda kanser gelişimi ve progresyonunun hücresel ve moleküler temelini anlaşılmaması ve yeni gelişmelerin ortaya çıkması ile meme kanserinin sınıflama ve tedavisinde de yeniliklerin önü açılmıştır<sup>59</sup>.

Son yıllarda microarray yöntemi kullanılarak yapılan genetik çalışmalarda saptanan binlerce gen ile tedaviye yanıt ya da prognoz ile ilişkili genetik imzalar ve alt tipler belirlenmiştir<sup>60</sup>.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve microarray bazlı genomik hibridizasyon çalışmalarında meme karsinomlarının genomik düzeyde oldukça heterojen olduğu belirlenmiştir. Gen kopya sayısındaki değişiklikler, histolojik grad ve ÖR ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır<sup>61,62,63</sup>.

Grad 1 karsinomlar genellikle diploid ya da diploide yakın saptanmış olup bu tümörlerde tekrarlayan 16q delesyonları, 1p ve 16p kazanımları belirlenmiştir<sup>64,65</sup>. Grad 3 karsinomlar belirgin derecede heterojen bir grup olup sıklıkla anöploiddir. Çok sayıda ve kompleks kopya sayısı değişikliği içermektedir. Yaklaşık %30 vakada 16q delesyonu saptanmıştır ve bu vakaların tamamı neredeyse ÖR negatif gruptadır. ÖR pozitif grad 3 tümörlerin %50'sinde grad 1 tümörlerdekine benzer paternde gen kopya sayısı değişiklikleri saptanmıştır<sup>64</sup>.

Lobüler karsinomlarda da 16q delesyonları, 1q ve 16p kazanımları saptanmıştır<sup>66,67</sup>. Lobüler karsinomda hedef genin *CDH1* geni olduğu gösterilmiştir. Bu gen, epitelyal hücrelerde homofilik ve homotipik adezyondan sorumlu e-cadherin adezyon molekülünü kodlar. E-cadherin ekspresyon kaybı lobüler karsinomda izlenen diskohezyon, invazyon ve metastaz paterninden sorumludur<sup>68</sup>.

Sekretuar karsinomda t(12;15) translokasyonu, adenoid kistik karsinomda (AKK) t(6;9) translokasyonu saptanmıştır. Bu translokasyonlar sırasıyla *ETV6-NTRK3* ve *MYB-NFIB* kimerik füzyonlarına neden olmaktadır<sup>69,70</sup>.

Gen ekspresyon dizi analizleriyle belirlenmiş intrinsik alt tiplerde de farklı paternlerde genetik değişiklikler görülmüştür. Her alt tip kendi içinde heterojen bir grubu temsil etmektedir<sup>71,72</sup>.

Meme karsinomlarına yönelik yapılan, tüm genom sekanslama çalışmalarında, meme karsinomlarının heterojen mutasyonlar, strüktürel varyasyonlar ve kopya sayısı değişiklikleri içerdiği saptanmıştır<sup>73,74</sup>. *TP53*, *PIK3CA* ve *PTEN* gibi bazı mutasyonlar daha yüksek oranda saptanmıştır<sup>73,75,76</sup>.

## H. Gen Ekspresyon Profili

Denetimsiz hiyerarşik küme analizleri sonucu meme karsinomları, ÖR pozitif ve ÖR negatif gruplara ayrılmıştır<sup>59,77</sup>. ÖR pozitif grup memenin luminal hücrelerine özgü genleri, ÖR negatif grup ise myoepitelyal hücrelere özgü genleri eksprese eder. Genomik analizlerle yapılan gruplandırmada meme tümörleri 4 kategoriye ayrılmıştır: Luminal, HER2 benzeri, Bazal benzeri, Normal meme benzeri<sup>59</sup>. Gen ekspresyon profillemeye çalışmalarında da saptanan intrinsik alt tipler de benzerdir: Luminal A, Luminal B, HER2 benzeri, Bazal benzeri<sup>78</sup>. Elde edilen gruplar, hormon reseptörü, cerbB2 ekspresyon durumu ve Ki-67 skoru ile örtüşmektedir. Rutin kullanımda immünohistokimyasal analizin daha ucuz ve pratik olması nedeniyle bu grupları ayırmada immünohistokimyasal özelliklerden faydalanılmaktadır. Meme karsinomunun moleküler sınıflaması Tablo 9’da özetlenmiştir<sup>44,59,78,79,80</sup>. Luminal benzeri A ve luminal benzeri B grupları arasında Ki-67 proliferasyon skoruna ait eşik değeri 2013 ‘Saint Gallen’ konsensusunda %20 olarak önerilmiş, 2015 konsensusunda ise eşik değeri %20-29 arasında olması gerektiği tartışılmıştır<sup>81,82,83</sup>.

**Tablo 9:** Meme karsinomu moleküler sınıflaması

|                   |                                                                                                                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Luminal benzeri A | Hormon reseptörü (+), cerbB2 (-), hormon reseptör ekspresyonu yüksek, proliferasyon skoru düşük, genellikle grad 1 ya da 2 tümörler               |
| Luminal benzeri B | Hormon reseptörü (+), cerbB2 (-), hormon reseptör ekspresyonu Luminal-A’ya göre daha düşük, proliferasyon skoru yüksek genellikle grad 3 tümörler |
| HER2 benzeri      | Hormon reseptörü (±), cerbB2 (+), genellikle grad 3 tümörler                                                                                      |

|                     |                                                                                                                                             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bazal benzeri       | ÖR, PR, cerbB2 (-) (Triple negatif), genellikle grad 3 tümörler                                                                             |
| Normal meme benzeri | Bazal epitelyal hücreler ve adipöz hücrelere özgü genleri yüksek oranda, luminal hücrelere özgü genleri düşük oranda eksprese eden tümörler |

## İ. Makroskopik Bulgular

İnfiltratif ya da ekspansif sınırlı olabilir. Spiküler uzanımlar içerebilir. Genellikle sert kıvamlıdır. Kesit yüzü çoğunlukla beyaz-gri renkte olup tümör tipine göre değişkenlik gösterebilir<sup>2</sup>.

## J. Neoadjuvan Tedavi

Lokal ileri evre meme karsinomlarında kullanılan neoadjuvan tedavi günümüzde TNMK'de sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir<sup>84</sup>. Neoadjuvan tedaviye yanıt ise önemli bir prognostik parametredir<sup>85,86</sup>. Yanıtı değerlendirmek için doğru alandan örnekleme yapılması gereklidir. Patolojik tam yanıt olan vakalarda tümör yatağı makroskopik olarak fibröz-elastik görünümde olabileceği gibi belirgin de olmayabilir.

Tedaviye yanıtı vakalarda çoğunlukla hücresellik azalır, tümör yatağı içerisinde dağılmış küçük yuvalar halinde karsinom hücreleri görülür. Rezidüel karsinomun yaygınlığı ve lenf nodlarının durumu uzun dönem sağkalım açısından güçlü prediktif faktörlerdir<sup>2,87</sup>. Bir grup vakada karsinom hücreleri yalnızca lenfatik boşluklar içerisinde izlenir. Bu bulgu neoadjuvan tedavi sonrası nükslerle ilişkili bulunmuştur<sup>88</sup>. Rezidüel karsinomda mitoz sayısı çoğunlukla düşüktür<sup>2</sup>.

Neoadjuvan tedavi sonrası çıkarılan lenf nodlarında metastatik hastalığa yanıt ile ilişkili fibrozis ya da geniş makrofaj toplulukları izlenebilir. İmmünohistokimyasal inceleme küçük metastatik tümörleri belirlemede yardımcıdır. Metastatik odak histolojik yanıt olmadan tamamen gerileyebilir<sup>2</sup>. Lenf nodlarındaki patolojik yanıt memedeki patolojik yanıttan daha önemli bir prognostik parametredir<sup>89</sup>.

Çoğu çalışmaya göre %10-30 hastada patolojik tam yanıt saptanırken %10-15 hasta yanıtsız ya da minimal yanıtı olarak izlenir. Geri kalan grup ise parsiyel yanıtıdır. Yanıtın derecelendirilmesi için çok sayıda sistem mevcuttur. Bu sistemlerden bazıları tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırırken diğerleri rezidüel karsinomun miktarını ölçmeye dayanır. Bu sistemlerden en sık kullanılan rezidüel kanser yükü skorlamasıdır. Primer tümör yatağı alanı,

karsinom hücresi oranı, in situ karsinom oranı, pozitif lenf nodu sayısı ve en büyük metastaz boyutu baz alınarak yapılan hesaplama sonucunda elde edilen skora göre klasifikasyonun sağlandığı bir sistemdir<sup>2,90,91,92</sup>. Tedavi öncesi ve sonrası evreyi belirlemek ek prognostik bilgi sağlaması açısından önemlidir<sup>93</sup>.

### K. Triple Negatif Meme Karsinomları

TNMK; ÖR, PR ve cerbB2 ekspresyonu göstermeyen meme karsinomları olarak tanımlanmaktadır<sup>4</sup>. Meme karsinomlarının %12-17'sini oluşturur<sup>6</sup>. TNMK grubundaki tümörler genellikle daha büyük boyutlu, yüksek gradlı, tanı anında lenf nodu metastazı içeren, biyolojik olarak daha agresif tümörlerdir<sup>5</sup>. Neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt olasılığı yüksektir<sup>94</sup>. Tedaviye iyi yanıt vermelerine karşın rezidüel tümör varlığında kötü prognozludurlar<sup>5,6,95</sup>. Beş yıllık sağkalım %30'un altındadır<sup>95</sup>.

TNMK, genetik, transkriptomik, histolojik ve klinik olarak farklılıklar gösteren heterojen bir gruptur<sup>6,96</sup>.

TNMK gen ekspresyon profili, *BRCA1* mutasyonlu olgularda mevcut olan profille benzerlikler göstermektedir<sup>5</sup>. Lehmann ve ark. tarafından, TNMK'ye uygulanan detaylı gen ekspresyon analizi sonucu 6 moleküler alt tip belirlenmiştir. Bu alt tipler; bazal benzeri 1 (BB1), bazal benzeri 2 (BB2), immünmodülatör (İM), mezenkimal (M), mezenkimal kök hücre benzeri (MKHB), luminal androjen reseptör (LAR) şeklinde adlandırılmıştır. BB1 alt tipi, artmış hücre siklusu ve DNA hasarından sorumlu gen ekspresyonu; BB2 alt tipi, büyüme faktör sinyali ve myoepitelyal belirteçlerin artışı ile karakterizedir. İM alt tipi, immün antijenler, sitokinler ve ana immün sinyal iletim yollarına ait genleri içermektedir. Bu genler, tümör hücreleri ve tümörü infiltre eden lenfositleri temsil etmektedir. M ve MKHB alt tipleri epitelyal-mezenkimal transizyon ve büyüme faktörü yollarına ait genlerin artmış ekspresyonu ile karakterizedir. MKHB alt tipinde ek olarak proliferasyona ait genlerde de artış izlenmektedir. LAR alt tipi androjen reseptörü (AR) ve luminal gen ekspresyonu ile karakterizedir. Bu alt tipler, neoadjuvan tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur. BB1 alt tipinde tedaviye yanıt en iyi (%52) iken, BB2 ve LAR alt tiplerinde yanıtın kötü olduğu (sırasıyla %0 ve %10) bildirilmiştir<sup>97</sup>. Daha sonra; ilişkili genlerin, İM alt tipinde tümörü infiltre eden lenfositleri; MKHB alt tipinde ise tümör çevresi mezenkimal hücreleri temsil ettiğine dair kanıtlar olması nedeni ile bu alt tipler sınıflamadan çıkarılmış ve sınıflama 4 alt tip (BB1, BB2, M, LAR) olacak şekilde revize edilmiştir<sup>98</sup>. Bu kategorilere ek olarak daha yakın zamanda Claudin-low grup tanımlanmıştır.

Bu grupta yer alan tümörler, kök hücre ilişkili, epitelyal-mezenkimal transizyon bulguları içeren tümörlerdir<sup>99,100</sup>.

## L. Sınıflama

Meme karsinomları ve prekürsör lezyonlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 sınıflamasına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Tablo 10)<sup>2</sup>. Bu bölümde meme karsinomlarına ilişkin genel bilgiler özetlenmiştir.

**Tablo 10:** DSÖ-2012 Meme Tümörleri Sınıflaması \*

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Prekürsör lezyonlar</b>                               |
| <b>İn situ duktal karsinom</b>                           |
| <b>Lobüler neoplazi</b>                                  |
| İn situ lobüler karsinom                                 |
| -Klasik in situ lobüler karsinom                         |
| -Pleomorfik in situ lobüler karsinom                     |
| Atipik lobüler hiperplazi                                |
| <b>Papiller lezyonlar</b>                                |
| <b>İntraduktal papiller karsinom</b>                     |
| <b>Enkapsüle papiller karsinom</b>                       |
| -İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom             |
| <b>Solid papiller karsinom</b>                           |
| -İn situ                                                 |
| -İnvaziv                                                 |
| <b>İnvaziv meme karsinomları</b>                         |
| <b>Mikroinvaziv karsinom</b>                             |
| <b>İnvaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış</b> |
| Pleomorfik karsinom                                      |
| Osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom  |

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Koryokarsinom bulguları gösteren karsinom                                           |
| Melanositik bulgular gösteren karsinom                                              |
| <b>İnvaziv lobüler karsinom</b>                                                     |
| Klasik lobüler karsinom                                                             |
| Solid lobüler karsinom                                                              |
| Alveoler tipte lobüler karsinom                                                     |
| Pleomorfik lobüler karsinom                                                         |
| Tubulolobüler karsinom                                                              |
| Mikst lobüler karsinom                                                              |
| <b>Tubuler karsinom</b>                                                             |
| <b>Kribriform karsinom</b>                                                          |
| <b>Medüller diferansiyasyon gösteren karsinom</b>                                   |
| Medüller karsinom                                                                   |
| Atipik medüller karsinom                                                            |
| Medüller diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış |
| <b>Metaplastik karsinom</b>                                                         |
| Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom                                                |
| Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom                                           |
| Skuamöz hücreli karsinom                                                            |
| İğsi hücreli karsinom                                                               |
| Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom                            |
| -Kondroid diferansiyasyon                                                           |
| -Osseöz diferansiyasyon                                                             |
| -Diğer                                                                              |
| Mikst metaplastik karsinom                                                          |
| Myoepitelyal karsinom                                                               |
| <b>Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom</b>                                    |

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>Müsinöz karsinom</b>                                       |
| <b>Taşı yüzük hücreli karsinom</b>                            |
| <b>İnvaziv mikropapiller karsinom</b>                         |
| <b>Nadir tipler</b>                                           |
| <b>Nöroendokrin bulgular içeren karsinom</b>                  |
| İyi diferansiye nöroendokrin tümör                            |
| Az diferansiye nöroendokrin karsinom (küçük hücreli karsinom) |
| Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom                |
| <b>Sekretuar karsinom</b>                                     |
| <b>İnvaziv papiller karsinom</b>                              |
| <b>Asinik hücreli karsinom</b>                                |
| <b>Mukoepidermoid karsinom</b>                                |
| <b>Polimorfik karsinom</b>                                    |
| <b>Onkositik karsinom</b>                                     |
| <b>Lipidden zengin karsinom</b>                               |
| <b>Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom</b>             |
| <b>Sebaseöz karsinom</b>                                      |
| <b>Epitelyal myoepitelyal tümörler</b>                        |
| <b>Adenoid kistik karsinom</b>                                |

\*Tabloda yalnızca meme karsinomları ve prekürsör lezyonlar gösterilmiştir.

### L.1. İn situ duktal karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** İn situ duktal karsinom (İSDK), memenin duktal-lobüler sistemine sınırlı neoplastik proliferasyondur. İnvaziv meme karsinomunun öncü lezyonudur<sup>2</sup>. Aile öyküsü, nulliparite, ilk doğumun ileri yaşta olması, geç menopo, menopo sonrası artmış beden kitle indeksi artmış risk ile ilişkilidir<sup>2,101</sup>.

**Klinik bulgular:** Palpabl kitle, meme başı akıntısı, meme başında Paget hastalığı gibi klinik bulgular görülebilir. Vakaların yaklaşık %80-85'i klinik bulgu olmaksızın mamografi ile tespit edilir. Yaklaşık %5 vaka da başka bir nedenle yapılmış biyopsilerde insidental olarak

saptanır. Mamografik olarak en sık bulgu lineer ya da segmental dağılım gösteren kalsifikasyonlardır. Pleomorfik, lineer kalsifikasyonlar, yüksek gradlı; granüler, segmental kalsifikasyonlar, düşük-intermediyer gradlı lezyonlarla ilişkilidir. MR görüntülemesinde tipik bulgu, kitle olmaksızın gecikmiş kontrastlanmadır<sup>2,102</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Çoğunlukla belirgin bir lezyon görülmemekle birlikte, sınırları seçilemeyen fibrotik alanlar izlenebilir<sup>2</sup>.

**Sınıflama, gradlama ve histopatoloji:** Primer olarak nükleer bulgulara göre gradlama önerilir<sup>103</sup>. Üç kategoriye ayrılır: Düşük gradlı, intermediyer gradlı, yüksek gradlı<sup>2</sup>.

**Düşük gradlı in situ duktal karsinom:** Düşük gradlı, küçük, monomorfik hücrelerden oluşan; köprüleşmeler gösteren, mikropapiller, kribriform, solid paternlerde olabilen; düzenli polarizasyon gösteren in situ duktal karsinomdur. Nükleuslar uniform, kromatin düzenlidir. Nükleoller belirsiz olup mitoz nadiren gözlenir. Nekroz nadir izlenen bir bulgu olmakla birlikte punktata ya da komedo tipte nekroz izlenebilir<sup>2</sup>.

**İntermediyer gradlı in situ duktal karsinom:** Nükleer grad, hafif-orta düzeydedir. Hücreler arası şekil ve boyutlarda orta derecede değişiklikler izlenir. Kromatin kaba, nükleoller belirgin olabilir. Hücre polarizasyonu düşük gradlı İSDK’de olduğu gibi düzenli değildir. Mitoz ve punktata ya da komedo tipte nekroz izlenebilir<sup>2</sup>.

**Yüksek gradlı in situ duktal karsinom:** Yüksek gradlı atipik hücrelerden oluşan, solid, kribriform ya da mikropapiller büyüme paterni gösteren in situ duktal karsinomdur. Nükleuslarda pleomorfizm belirgin, polarizasyon bozuktur. Nükleus sınırları düzensiz, kromatin kaba, kümelenmiş, nükleoller belirgindir. Mitoz genellikle yüksektir. Komedonekroz ve lümenler içinde nekrotik debri görülebilir. Debriye bağlı amorf kalsifikasyonlar izlenebilir<sup>2</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR, günümüzde klinik pratikte yeri olan tek belirteçtir. PR’nin kullanımı tartışmalıdır<sup>104</sup>. ÖR, İSDK’lerin yaklaşık %75-80’inde pozitifdir. PR daha az oranda pozitifdir<sup>2,48</sup>. CerbB2 yüksek gradlı İSDK’de yüksek oranda pozitifdir<sup>105,106</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** İSDK çoğu vakada tek bir segmenti ya da duktal-lobüler segmenti tutar. Ancak bazı vakalarda daha geniş bir segmenti tutabilir ya da atlamalı tutulum yapabilir<sup>107</sup>. İSDK’nin invaziv karsinom için prekürsör lezyon olduğu bilinmektedir, ancak invaziv karsinom gelişimi bir kural değildir<sup>2</sup>. Geliştiğinde ise İSDK ile invaziv karsinom arasındaki interval, yüksek gradlı lezyonlar için yaklaşık 5 yıl olup, düşük gradlı lezyonlar için ise 15 yıldan fazladır<sup>108,109</sup>.

## L.2. Lobüler neoplazi

**Tanım ve epidemiyoloji:** Lobüler neoplazi (LN) terimi, terminal duktal-lobüler üniteden kaynaklanan, genellikle küçük, diskoheziv, bazen terminal duktuslarda pagetoid yayılım içerebilen atipik epitel proliferasyonları için kullanılmaktadır. Başka bir nedenle yapılmış biyopsilerde %0,5-4 oranında LN saptanır<sup>2,110,111</sup>.

**Histopatoloji:** LN, terminal duktuslarda pagetoid yayılım gösterebilen, terminal-duktal lobüler ünite içerisinde izlenen proliferasyonlardır. Hastaların yaklaşık %80'inde multisentrik, %30-67'sinde bilateraldir<sup>112,113,114</sup>. Genişlemiş asinus yapıları içerisinde diskoheziv hücrelerden oluşan monomorfik hücre proliferasyonu izlenir. Hücreler dar sitoplazmalı ve küçük uniform nükleusludur. Kromatin yapısı düzenli, nükleoller belirsizdir<sup>2</sup>. LN, asinusun %50'sinden fazlasını tutuyorsa in situ lobüler karsinom (İSLK), tutmuyorsa atipik lobüler hiperplazi olarak değerlendirilir. Klasik İSLK küçük uniform nükleuslardan oluşur<sup>111</sup>. Pleomorfik İSLK'nin iki formu vardır. Biri boşlukları daha yaygın şekilde doldurmuş, komedo tipte nekrozlar içeren, klasik İSLK'nin hücreleri ile karakterize olan formdur. Diğer ise hücrelerde pleomorfizm izlenen formdur. Komedonekroz ya da apokrin diferansiyasyon içerebilir<sup>2</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Tipik olarak e-cadherin ekspresyon kaybı izlenir<sup>66,115</sup>. Çoğunlukla ÖR ve PR pozitifdir. CerbB2 ve p53 aşırı ekspresyonu nadirdir<sup>116,117,118</sup>. Pleomorfik İSLK, özellikle apokrin tip daha sıklıkla ÖR negatif; cerbB2 ve p53 pozitifdir<sup>66,119,115</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Atipik lobüler hiperplazi ve klasik İSLK, çoğunlukla insidental bir bulgu olup tespit edilen hastalarda her zaman karsinom gelişimi beklenmez. Çoğunlukla takip önerilir. Eğer eksizyon yapılmış ve klasik İSLK saptanmış ise raporda cerrahi sınır konusunda yorum yapılması önerilmemektedir. Komedonekroz içeren, pleomorfik görünümlü, kitle yapan lezyonlarda eksizyon önerilir. Pleomorfik İSLK daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirdiğinden raporda cerrahi sınırların belirtilmesi önemlidir. LN zemininde hem duktal hem de lobüler tipte karsinom gelişebilir<sup>2</sup>.

## L.3. Mikroinvaziv karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Genellikle yüksek gradlı İSDK zemininde gelişen, stromada 1 mm ya da daha küçük boyutlu invazyon oluşturan, nadir görülen bir karsinomdur<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Çoğunlukla yüksek gradlı İSDK'ye eşlik eden belirgin inflamatuvar infiltrasyon dikkati çeker. Malign hücreler stromada, küçük, köşelenme gösteren gruplar ya da tek hücreler halinde izlenebilir. İzlenen tümör, çoğunlukla invaziv karsinom, BŞT morfolojisindedir. Genellikle yüksek gradlıdır. Stromal ödem ve desmoplazi eşlik edebilir<sup>2</sup>. Multifokal olabilir. Bu durumda her odak ayrıntılı incelenmeli ve tüm odakların 1 mm'nin altında olduğu teyit edilmelidir<sup>120</sup>. En sık yüksek gradlı İSDK zemininde gelişse de nadiren daha düşük gradlı İSDK'ler ve İSLK zemininde de görülebilmektedir<sup>120,121</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Hormon reseptörleri ve cerbB2 ekspresyonları ile ilgili yeterli veri yoktur<sup>2</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Aksiller metastaz insidansı düşüktür. Ancak yayınlanan seriler oldukça küçük olduğundan metastaz araştırılırken dikkatli olunmalıdır<sup>122</sup>. Klinik davranış ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte prognozun İSDK ile benzer olduğu söylenebilir<sup>2</sup>.

#### **L.4. Papiller lezyonlar**

Bu bölümde enkapsüle papiller karsinom ve solid papiller karsinoma ait genel bilgiler özetlenmiştir.

##### **L.4.A. Enkapsüle papiller karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Fibröz bir kapsül ile çevrili, fibrovasküler korlar ile karakterize, düşük-orta derece nükleer gradlı neoplastik hücrelerden oluşan bir papiller karsinom varyantıdır. Nadir görülür. Ortalama görülme yaşı 65'tir<sup>2,123,124</sup>.

**Klinik bulgular:** Yuvarlak, iyi sınırlı kitlelerdir. Meme başı akıntısı eşlik edebilir<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Kistik kavite içerisinde fragil kitle izlenir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Küçük büyütmelerde kalın fibröz kapsül dikkat çekicidir. Kapsülün çevrelediği nodül içerisinde fibrovasküler korlar yoğun şekilde izlenir. Fibrovasküler korlar üzerinde düşük-orta nükleer gradlı, monomorfik hücreler görülür. Bu hücreler solid ya da kribriform patern oluşturur, nadiren iğsileşme görülebilir. Fibrovasküler korlarda ve lezyon çevresinde myoepitelyal hücrelerin izlenmemesi tipik bulgudur. Malign hücrelerin fibröz kapsülü aştığı durumlarda invazyondan söz edilebilir<sup>2,125</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Enkapsüle papiller karsinomun, in situdan ziyade minimal invaziv, yavaş seyirli bir invaziv karsinom formu olduğu varsayılmaktadır<sup>126,127</sup>. Konvansiyonel bir invaziv karsinom eşlik etmediğinde prognoz çok iyi olup lokal tedavi yeterlidir<sup>128,129</sup>. Lenf nodu metastazı nadiren bildirilmiştir<sup>130,131</sup>. İSDK eşlik ediyorsa lokal rekürrens riski artmaktadır<sup>132</sup>. Konvansiyonel invaziv karsinom eşlik etmiyorsa, DSÖ çalışma grubu enkapsüle papiller karsinomların Tis kategorisinde değerlendirilmesini önermektedir<sup>2</sup>.

#### **L.4.B. Solid papiller karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Ekspansif, sellüler nodüllerden oluşan papiller karsinom formudur. Fibrovasküler korlar nodüller içinde görünmeyebilir. Küçük büyütmede solid yapılar şeklinde izlenir<sup>2</sup>. Meme karsinomlarının %1'den azını oluşturur<sup>133</sup>. Ortalama görüldüğü dönem 7. dekattır<sup>134</sup>.

**Klinik bulgular:** Palpabl kitle izlenebilir. Vakaların %20-25'inde kanlı meme başı akıntısı görülür<sup>134</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Beyaz-gri ya da sarı-kahverenkli, hafif sert ya da yumuşak olabilen, iyi sınırlı, nodüler kitlelerdir<sup>134</sup>.

**Histopatoloji:** Küçük büyütmelede bazen coğrafi paternde olabilen, multipl, birbiri ile sıkı ilişkide, hücreli solid nodüller izlenir<sup>2</sup>. Nodüller noninvaziv görünse de çevrelerinde myoepitelyal hücre tabakası izlenmeyebilir. Coğrafi yapboz paterninde, sınırları biraz daha düzensiz, myoepitel içermeyen gruplar bazı yazarlar tarafından invaziv olarak değerlendirilmektedir. Belirgin papiller ya da kribriform yapı içermemekle birlikte zeminde izlenen damar yapısı papiller natürü desteklemektedir. Hücreler homojen ve koheziv yapıdadır. Hyalini kollajen çevresinde palizadik dizilim gösteren hücreler perivasküler psödorozet görünümü oluşturabilir<sup>2,134</sup>. Granüler sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, küçük, monoton, genellikle poligonal şekilli hücrelerle karakterizedir<sup>131</sup>. Çevrede konvansiyonel tipte invaziv karsinom görülebilir. Sıklıkla müsinöz ve/veya nöroendokrin bulgular gösteren karsinomlar izlenmekle birlikte duktal, lobüler ya da mikst tipte karsinomlar da görülebilir<sup>133,134</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Hormon reseptörleri diffüz olarak pozitif, cerbB2 negatiftir<sup>2,134</sup>. Vakaların %50'sinde kromogranin ya da sinaptofizin gibi nöroendokrin diferansiyasyonu destekleyen belirteçler ile pozitiflik saptanır<sup>133</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Belirgin invazyon bulgusu olmadığında in situ karsinom olarak sınıflandırılmalıdır<sup>2</sup>. Aşkar invazyon olmadan da nadiren metastaz görülebilir<sup>135</sup>.

### L.5. İnvaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış

**Tanım ve epidemiyoloji:** Önceleri invaziv duktal karsinom olarak adlandırılmış, tarihsel olarak bakıldığında skirröz karsinom, basit karsinom, sferoidal hücreli karsinom gibi çok farklı şekillerde isimlendirilmiş bir meme karsinomu formudur. 2003 yılında yayınlanan DSÖ sınıflamasının 3. baskısında invaziv karsinom, BŞT olarak revize edilmiştir<sup>2,136</sup>. Duktus epitelinden ziyade çoğu meme karsinomu gibi terminal-duktal lobüler üniteden köken aldığı gösterilmiştir<sup>137</sup>. Yayınlanan serilerde oranlar %40-75 arasında değişkenlik göstermekle birlikte meme karsinomlarının büyük bir çoğunluğu bu grupta yer almaktadır<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Makroskopik olarak diğer meme karsinomları ile benzerdir. Düzensiz sınırlı, nodüler görünümlü olabilir, spiküler uzanımlar içerebilir. Genellikle sert kıvamlıdır, kesit yüzleri beyaz-gri renkte olup sarı çizgilenmeler içerebilir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Histopatolojik olarak tanımlanmış özel tiplerin dışlanması ile tanı konur. Tümör sınırları infiltratif veya ekspansif olabilir. Arşitektürel olarak kordonlar, kümeler ve trabeküller yapabilir, solid ya da sinsisyal infiltrasyon paterni oluşturabilir. Bazı vakalarda tubuler yapılar belirgin olabilir. Nadiren, invaziv lobüler karsinomun (İLK) diğer morfolojik özellikleri olmadan, tek hücre infiltrasyonu alanları ve targetoid görünüm izlenebilir. Yaklaşık %80'e varan oranlarda invaziv komponente bir İSDK eşlik eder. Stromal komponent değişkendir. Hipsellüler fibroblastik proliferasyon izlenebileceği gibi hiposellüler bağ dokusu veya belirgin hyalinizasyon da görülebilir. Elastosis odakları ve fokal nekroz gözlenebilir. Bir grup vakada lenfoplazmatik infiltrasyon dikkat çekici olabilir. Lenfovasküler invazyon görülebilir ancak sadece tümörün etrafında görülen invazyon prognostik olarak anlamlıdır<sup>2</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** On yıllık sağkalım oranı %47'dir<sup>138</sup>. Histolojik grad, tümör boyutu, lenf nodlarının durumu, vasküler invazyonun yanı sıra ÖR ve cerbB2 durumu da prognozu etkilemektedir<sup>2</sup>.

#### L.5.A Mikst tip karsinom

Bir tümörün %50'den fazlası özel bir alt tipe uymuyorsa o tümör invaziv karsinom, BŞT olarak değerlendirilmelidir. Eğer özel bir tipe uymayan kısım tümörün %10-49'unu oluşturuyorsa ve tümörün kalanı özel bir tipe uyuyorsa, bu tümör mikst tipte bir karsinom olarak adlandırılmalıdır: Mikst invaziv karsinom, BŞT ve özel tip veya mikst invaziv karsinom, BŞT ve İLK gibi<sup>2</sup>.

## **L.5.B İnvaziv karsinom, başka bir şekilde tanımlanmamış nadir morfolojik varyantlar**

### **L.5.B.1 Pleomorfik karsinom**

Adenokarsinom veya metaplastik iğsi hücreli ve skuamöz diferansiyasyon gösteren bir adenokarsinom zemininde, hücrelerin %50'sinden fazlasında pleomorfik ve bizar görünüm, multinükleer, dev tümör hücresi görünümü içeren yüksek gradlı bir invaziv karsinom alt tipidir<sup>2,139</sup>. Yaş aralığı değişken (28-96 yaş) olup ortalama yaş 51'dir. Çoğu hasta büyük palpabl bir kitle ile başvurur. Vakaların %12 'sinde tanı anında metastaz mevcuttur<sup>2</sup>.

Çoğu vakada dev hücreler tümörün %75'ten fazlasını oluşturur. Tümör tipik olarak yüksek mitoz, santral nekroz içerir ve grad 3 özelliğindedir. Genellikle reseptör ekspresyonu görülmez, fakat bir grup vakada cerbB2 ekspresyonu izlenebilir. %50 vakada 3 veya daha fazla lenf nodunda aksiller lenf nodu metastazı mevcuttur. Çoğunlukla ileri evredir<sup>2,140,141</sup>.

### **L.5.B.2 Osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom**

Bu alt tip adını stromada izlenen osteoklast tipinde dev hücrelerden alır<sup>142</sup>. Dev hücrelere çoğunlukla inflamatuvar, fibroblastik ve hipervasküler bir stroma eşlik eder. Stroma içerisinde ekstrasöz eritrositler, lenfosit ve monositler, bazıları hemosiderin yüklü mononükleer ve binükleer histiyositler izlenir. Stroma özellikleri nedeni ile makroskopik olarak kahverengi bir görünüme sahiptir. Dev hücreler içerdiği çekirdek sayısı ve boyut bakımından değişkenlik gösterir. Epitelyal komponenti çevreleyebilir ya da karsinom hücreleri tarafından oluşturulmuş lümen yapıları içerisinde görülebilir<sup>2</sup>. Karsinomatöz komponent, çoğunlukla iyi-orta derecede diferansiye invaziv karsinom, BŞT'dir ancak invaziv kribriform, tubuler, müsinöz, papiller, lobüler, metaplastik ve pleomorfik karsinom morfolojisinde de olabilir<sup>142,143,144,145,146</sup>.

Vakaların yaklaşık 1/3'ünde lenf nodu metastazı bildirilmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranı %70 civarındadır<sup>147</sup>.

### **L.5.B.3 Koryokarsinom bulguları gösteren karsinom**

İnvaziv karsinomu olan hastalarda serumda insan koryonik gonadotropin (HCG) düzeyleri artmış olabilir. Yaklaşık %60 vakada tümör HCG pozitif hücreler içerebilir<sup>148</sup>. Ancak histomorfolojik olarak koryokarsinomatöz diferansiyasyon gösteren vaka sayısı birkaç vaka bildirimi ile sınırlı olup oldukça nadirdir<sup>149,150,151</sup>.

#### **L.5.B.4 Melanositik bulgular gösteren karsinom**

İnvaziv karsinom, BŞT ve malign melanom kombinasyonu birkaç vaka bildirimi halinde mevcuttur ve bu vakaların bazılarında hücreler arası dönüşümler izlenmiştir<sup>152,153,154</sup>.

#### **L.6. İnvaziv Lobüler Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** İLK fibröz stroma içerisinde koheziv olmayan tümör hücrelerinin dağınık halde ya da tek sıralı dizilim paterninde infiltrasyon oluşturduğu invaziv karsinom alt tipidir. Çoğunlukla İSLK ile ilişkilidir. İnvaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 57-65'tir<sup>2</sup>.

**Klinik bulgular:** Çoğu hasta memede palpabl kitle ile başvurur. Mamografide en sık spiküler kitle ya da distorsiyon alanı bulgusu görülür. Kalsifikasyon nadir bir bulgudur<sup>2</sup>. Mamografinin İLK'yi saptamada duyarlılığı invaziv karsinom, BŞT'ye göre daha düşüktür (%57-89) ve yanlış negatiflik oranları %19'u bulabilmektedir<sup>155,156,157</sup>. Ultrasonografi daha duyarlı bir yöntemdir<sup>158</sup>. MR görüntüleme İLK tanısı için oldukça yararlı bir yöntemdir. Özellikle multifokal lezyonların yakalanmasını sağlar<sup>159,160</sup>. Kontralateral, özellikle de senkron tümör insidansı %20'ye varmakta olup invaziv karsinom, BŞT'ye göre daha yüksektir<sup>161,162</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Çoğunlukla sınırları net olarak seçilemeyen düzensiz kitleler olarak gözlenirler. Hücrelerin diffüz büyüme paterni göstermesi makroskopik olarak saptanmalarını zorlaştırabilir<sup>163</sup>.

**Histopatoloji:** İLK, klasik olarak koheziv olmayan ve fibröz stroma içerisinde dağınık halde ya da tek sıralı dizilim paterni gösteren küçük hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir<sup>164,165</sup>. Kordon halindeki bu yapılar sıklıkla normal duktus yapıları çevresinde konsantrik dizilim gösterirler<sup>2</sup>. Tümör hücrelerinde yuvarlak veya çentikli ovoid bir çekirdek ve çevresinde ince bir sitoplazma gözlenir, intrasitoplazmik lümen içerebilirler<sup>166</sup>. Mitoz nadirdir<sup>2</sup>.

#### **Histolojik varyantlar:**

**Solid varyant:** Koheziv olmayan, lobüler morfolojideki küçük hücrelerin oluşturduğu tabakalar halinde infiltrasyonla karakterizedir. Bazen hücreler pleomorfik olabilir ve klasik tipe göre daha yüksek oranda mitoz içerebilir<sup>167</sup>.

**Alveoler varyant:** En az 20 hücreden oluşan globüler agregatlarla karakterizedir<sup>165,168</sup>.

**Pleomorfik lobüler karsinom:** Klasik İLK'nin büyüme paterninde ancak daha yüksek hücresel atipi ve pleomorfizm gösteren, mitotik aktivitesi daha yüksek olan varyanttır<sup>169</sup>.

**Tubulolobüler varyant:** Küçük uniform hücrelerin tek sıralı dizilimi ve tubuler büyüme paterni bir arada görülür<sup>170</sup>.

**Mikst tip:** Klasik tip İLK ile varyantlardan en az birinin birlikte görüldüğü gruptur<sup>171</sup>.

**Histolojik gradlama:** Klasik olarak tubul formasyonu içermemesi, uniform olması ve az mitoz içermesi nedeniyle Nottingham histolojik gradlama sistemini kullanmak tartışmalıdır<sup>2</sup>. Çoğu klasik İLK grad 2'dir. Grad 3 vakaların da büyük çoğunluğunu klasik olmayan tipler oluşturur<sup>172</sup>. Mitotik indeks prognozu öngörmede en yararlı parametre olup yüksek mitoz kötü prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>173</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR olguların %80-95'inde, PR ise %60-70'inde pozitifdir<sup>161</sup>. ÖR çoğunlukla klasik formda yüksek pozitiflik gösterirken, en yüksek pozitiflik (%100) alveoler varyantta, en düşük pozitiflik (%10) pleomorfik lobüler karsinomda saptanmıştır<sup>168,174</sup>. CerbB2 amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu nadirdir<sup>161</sup>. P53 ekspresyonu nadirdir<sup>175</sup>.

İLK'de en sık görülen moleküler değişiklik bir adezyon molekülü olan e-cadherin kaybıdır. Bu değişiklik de İLK hücrelerinde izlenen kohezyon kaybını açıklar niteliktedir<sup>176</sup>. Çoğu İLK'de ayrıca alfa, beta, gamma kateninlerin kaybı ile e-cadherin kompleks bütünlüğünde bozulma ve p120 kateninin hücre membranından sitoplazmaya yer değiştirmesi gözlenir<sup>177,178</sup>. E-cadherin ve p120 ekspresyon analizi İLK tanısı koymada destekleyici bir bulgu olarak kullanılabilir ancak yaklaşık %15 vakada e-cadherin ekspresyonu görüldüğünden pozitif boyanma varlığında invaziv karsinom, BŞT tanısı konmamalı, morfolojik bulgular esas alınmalıdır<sup>179</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Düşük grad, ÖR pozitifliği, cerbB2 negatifliği, düşük proliferasyon indeksi gibi olumlu prognostik bulgulara rağmen invaziv karsinom, BŞT ile İLK arasında prognoz açısından benzerlikler ortaya konmuştur<sup>161,171,180,181</sup>. Büyük serilerde invaziv karsinom, BŞT'ye göre daha büyük tümör boyutu (>5 cm), daha ileri evre tümör (Evre III/IV) ve daha çok lenf nodu pozitifliği saptanmıştır<sup>161,182</sup>. Tanı sonrası ilk 10 yılda İLK'nin prognozu benzer ya da daha iyi iken uzun dönemde daha kötü olduğu bildirilmiştir. Klasik tip, pleomorfik ve solid tipe göre daha iyi prognozludur<sup>169,171,181,183</sup>. Tubulolobüler karsinom ve alveolar İLK, düşük gradlı tümörlerdir<sup>168,184</sup>. Metastaz paterni, invaziv karsinom, BŞT'den farklılık gösterir.

Kemik, gastrointestinal kanal, uterus, meninksler, overlere metastaz ve diffüz serozal yayılım görülebilir<sup>161,180,185,186</sup>.

## **L.7. Tubuler Karsinom ve Kribriform Karsinom**

### **L.7.A. Tubuler Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tek katlı epitel ile döşeli iyi diferansiye tubuler yapılardan oluşan iyi prognozlu meme karsinomu tipidir. İnvaziv meme karsinomlarının %2'lik kısmını oluşturur<sup>2,187,188</sup>.

**Klinik bulgular:** Tubuler karsinomların (TK) %22-57'sinde mamografide kitle saptanmaz ancak kalan grupta spiküle kitle ve kalsifikasyonlar gözlenir. Ultrasonografide sınırları seçilemeyen hipoekoik kitle ve posteriyor akustik gölgelenme görülür<sup>189,190</sup>. Yaklaşık %10-20 vakada multifokalite saptanmıştır<sup>184, 191</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Sınırları seçilemeyen gri-beyaz, sert kıvamlı kitlelerdir. Çoğunlukla 1,5 cm boyutunda veya daha küçük olarak izlenir<sup>188,192,193</sup>.

**Histopatoloji:** Tek katlı epitel ile döşeli lümenleri açık tubuler yapıların baskın olduğu infiltrasyon ile karakterizedir. Bu komponent tümörün %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Tubüller oval, yuvarlak ya da köşelidir ve rastgele dizilim gösterirler. Hücreler küçük-orta büyüklükte olup minimal pleomorfizm içerirler. Nükleoller belirsiz, mitotik figürler seyrek. Nükleuslarda üst üste binmeler, belirgin nükleer pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite varlığı TK tanısından uzaklaştıran bulgulardır. Apikal uzanımlar vakaların 1/3'ünde görülmekle birlikte patognomonik bir bulgu değildir. Tubuler yapılara eşlik eden desmoplastik stroma sekonder olmakla birlikte önemli bir bulgudur<sup>188</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Neredeyse tamamı ÖR ve PR pozitif, cerbB2, EGFR, p-cadherin, p53 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin negatiftir<sup>188,194</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Düşük gradlı invaziv karsinom, BŞT ile karşılaştırıldığında TK, daha küçük olup daha az lenfovasküler invazyon ve lenf nodu yayılımı göstermektedir ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Aksiller metastaz varlığında bile prognoz çok iyi olduğundan bazı gruplarca adjuvan tedavi ve lenf nodu diseksiyonu gerekli görülmemektedir. On yıllık hastalıksız sağkalım (HS) ve GS değerleri sırasıyla %93,1-99,1 ve %99-100 olarak bildirilmiştir<sup>187,188,192,193,194</sup>.

### L.7.B. Kribriiform Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** İyi prognozlu bir invaziv meme karsinomu tipidir<sup>2</sup>. Meme karsinomlarının %0,3-0,8'lik grubunu oluşturur<sup>195,196</sup>. Ortalama görülme yaşı 53-58'dir<sup>197,198,199</sup>.

**Klinik bulgular:** Mamografide sıklıkla kalsifikasyon içeren spiküler kitleler şeklinde saptanır<sup>198,200</sup>. Vakaların %10-20'sinde multifokalite saptanmıştır<sup>196,197</sup>.

**Histopatoloji:** Saf invaziv kribriiform karsinom tanısı için tümörün %90'dan fazlası invaziv kribriiform paternde olmalıdır. Çoğunlukla köşelenme gösteren adalar halinde kribriiform yapılar izlenir. Apikal uzanımlar sıktır. Lümen içerisinde münis pozitif sekresyon ve mikrokalsifikasyonlar görülebilir<sup>197,198</sup>. Tümör hücreleri küçük-orta büyüklükte olup hafif-orta derecede pleomorfizm gösterirler. Mitoz nadir görülür. Belirgin fibroblastik stroma yaygındır, bazı vakalarda osteoklast benzeri dev hücreler bildirilmiştir<sup>2,201</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR tüm vakalarda, PR %69 vakada pozitifdir<sup>199</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Vakaların %14,3'ünde aksiller lenf nodu metastazı saptanmıştır. İyi prognozludur. On yıllık GS değerleri %90-%100'dür<sup>195,197,199</sup>.

### L.8. Medüller Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Yuvarlak, ekspansif sınırlı, sinsisyal büyüme paterni gösteren, yüksek gradlı nükleer özellikler içeren hücreler ile karakterize, belirgin lenfoid infiltrasyon içeren meme karsinomu tipidir. Bu grup, medüller karsinom (MK), atipik MK ve invaziv karsinom, BŞT'nin bir kısmını içermektedir. Daha yüksek oranlar bildirilse de klasik MK tüm meme karsinomlarının %1'den azını oluşturur. Yüksek prevalans bildirilen çalışmalarda vakaların bir kısmı atipik MK ve/veya medüller diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom, BŞT'dir. Ortalama görülme yaşı 45-52 olsa da vakaların %26'sı 35 yaşın altında tanı alır<sup>2,202,203,204</sup>.

**Klinik bulgular:** Radyolojik olarak iyi sınırlı kitlelerdir<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** İyi sınırlı, yumuşak-orta sertlikte kitlelerdir. Nekroz ve kanama alanları sıktır ve bazı vakalarda buna bağlı kistik dejenerasyon görülebilir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** MK tanısı için belirlenmiş kriterler; tümörün %75'ten fazlasının sinsisyal büyüme paterni göstermesi, histolojik olarak ekspansif sınırların izlenmesi, tubuler

diferansiyasyon yokluğu, stromada belirgin ve diffüz lenfoplazmasitik infiltrasyon varlığı, yuvarlak şekilli, bol sitoplazmalı, yüksek gradlı veziküler nükleus ve çok sayıda nükleol içeren pleomorfik hücrelerdir. Bu kriterleri doldurmayan tümörler için atipik MK veya medüller diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom, BŞT terimleri kullanılabilir. Çok sayıda mitoz görülür<sup>2,205,206</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Genellikle ÖR, PR, cerbB2 negatif olurlar. Lenfoid infiltrasyon çoğunlukla CD3 (+) T lenfositlerden oluşur ve CD8 (+) sitotoksik T lenfositlerin oranı artmıştır<sup>207,208</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Yüksek gradlı invaziv karsinom, BŞT'ye göre daha iyi prognozludur. MK'de HS oranları invaziv karsinom, BŞT'ye göre belirgin derecede yüksektir (sırasıyla %94,9, %77,5)<sup>204</sup>. MK, triple negatif/bazal benzeri karsinomlar alt grubunda yer almaktadır<sup>209</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda belirgin lenfoplazmasitik infiltrasyonun iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>210</sup>.

## L.9. Metaplastik Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Metaplastik karsinom (MPK), neoplastik epitelyal komponentin skuamöz hücrelere ve/veya mezenkimal elemanlara diferansiye olması ile karakterize bir meme karsinomu grubudur. Mezenkimal komponent iğsi, kondroid, osseöz ve rabdomyoblastik hücreli olabilir. Tamamen mezenkimal elemanlardan oluşabileceği gibi karsinom ve metaplastik alanların birlikte olduğu kombine tümörler şeklinde de görülebilir. Meme karsinomlarının %0,2-5'lik kısmını oluşturur<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Tümör, iyi sınırlı ya da düzensiz sınırlı olabilir. Genellikle büyük boyutludur<sup>145,211,212,213</sup>.

**Histopatoloji:** Morfolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrılabilir:

### L.9.A. Düşük Dereceli Adenoskuamöz Karsinom

İğsi hücreli zeminde iyi yapılanmış glandüler ve tubuler yapılar ile skuamöz hücreli solid yuvaların iç içe geçtiği bir morfoloji gözlenir. Glandüler yapılar yuvarlak ve düzgün görünümündedir. Skuamöz hücreli komponent, skuamöz inciler ve kistler içerebilir. İnvaziv yapılar periferde normal meme dokusu içerisine uzun silindir şeklinde uzanımlar gösterebilir<sup>214,215</sup>.

### **L.9.B. Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom**

Değişken derecede kollajenizasyon gösteren stroma içerisinde, iğsileşme gösteren, soluk, eozinofilik sitoplazmalı hücrel infiltrasyonla karakterizedir. İyi dağılmış kromatin yapısının dikkat çektiği, sivri uçlu silindir şeklindeki nükleuslarda atipi yoktur veya çok azdır. İğsi hücreler dalgalı, birbiri içine geçmiş patern ya da çevre meme parenkimine doğru parmaklı uzanımlar yapan uzun fasiküller oluşturabilir. Yer yer iğsi hücrelerde şişkinlik ve epitelioid görünüm dikkat çekebilir. Fokal skuamöz diferansiyasyon gözlenebilir<sup>216,217</sup>.

### **L.9.C. Skuamöz Hücreli Karsinom**

Çoğunlukla kistik lezyonlardır. Kavite çevresinde değişken oranlarda nükleer atipi ve pleomorfizm gösteren skuamöz hücreler izlenir. Belirgin stromal reaksiyonun eşlik ettiği tabakalar, kordlar ve yuvalar halinde infiltrasyon gözlenir. İnflamatuar infiltrasyon çoğunlukla belirgindir. Tümörün infiltratif alanlarında iğsileşme görülebilir<sup>213</sup>. Akantolitik varyantta psödoglandüler ya da psödoanjiosarkomatöz görünüm izlenebilir, bu durumda ayırıcı tanıda anjiosarkom akla gelmelidir<sup>218</sup>. Memenin primer skuamöz hücreli karsinomu tanısı için primer olabilecek diğer odaklar dışlanmalıdır<sup>213</sup>.

### **L.9.D. İğsi Hücreli Karsinom**

Atipik iğsi hücrelerin, balık sırtı paternden storiform paterne değişkenlik sergilediği tümörlerdir. Sitoplazma uzamış ya da şişkin olabilir. Nükleer pleomorfizm orta derecede ya da belirgindir. İnflamatuar infiltrasyon sıklıkla bulunur. Daha epitelioid morfolojide ya da skuamöz diferansiyasyon gösteren hücrelerin oluşturduğu küçük gruplar görülebilir. İğsi hücreli MPK, memenin atipik iğsi hücreli proliferasyonlarının ayırıcı tanısında her zaman akla gelmelidir. Tanı için epitelyal diferansiyasyon varlığı histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak ortaya konmalıdır. Çevrede İSDK varlığı da destekleyici bir bulgudur<sup>2,211,219</sup>.

### **L.9.E. Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren Metaplastik Karsinom**

Mezenkimal diferansiyasyon gösteren MPK, karsinomatöz alanlara mezenkimal elemanların eşlik ettiği karsinomdur. Karsinomatöz alanlar, glandüler tubüller, solid kümeler ve/veya skuamöz odaklar halinde olabilir. Kondroid, osseöz, rabdomyoid, nöroglial elemanlar tek başına ya da birlikte mezenkimal komponenti oluşturur. Mezenkimal komponent minimal atipi içerebileceği gibi belirgin sarkomatöz özellikler de gösterebilir. Karsinom komponenti fokal olabilir, bu yüzden geniş örnekleme yapılması gereklidir<sup>2, 145, 212, 219</sup>.

### L.9.F. Mikst Metaplastik Karsinom

Çoğu MPK farklı komponentler içerir. Bu vakalar MPK olarak rapor edilmeli ve içerdiği komponentler ayrıca belirtilmelidir<sup>2</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Tümörlerin %90'ından fazlasında ÖR, PR, cerbB2 negatif, keratin 5/6, keratin 14 ve EGFR pozitifdir<sup>214,220,221</sup>. Epitelyal diferansiyasyonu göstermek için çeşitli epitelyal belirteçler kullanmak gerekebilir. Yüksek molekül ağırlıklı keratinler pozitif, düşük molekül ağırlıklı keratinler negatiftir<sup>222,223</sup>. P63, MPK'lerin %90'dan fazlasında pozitif olup diğer işi hücreli ve mezenkimal malignitelerden ayırma yardımcıdır. Saf işi hücreli bir lezyonda keratin ve p63 pozitifliği MPK tanısına yönlendirir<sup>2,219,224</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Benzer boyut ve gradda olan invaziv karsinom, BŞT ile karşılaştırıldığında MPK'lerde lenf nodu metastazı daha az oranda görülür<sup>145,211,212,213</sup>. Diğer TNMK'ye benzer şekilde lenf nodu metastazı olmasa da uzak metastaz saptanabilir. Bilinen prognostik bir belirteç yoktur. Diğer TNMK'ye göre konvansiyonel adjuvan kemoterapiye daha az yanıt verdiği bildirilmektedir<sup>220,225,226,227</sup>. Düşük gradlı fibromatozis benzeri karsinom ve düşük gradlı adenoskuamöz karsinomun diğer MPK'lere göre daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir<sup>216,217</sup>.

### L.10. Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Apokrin hücre morfolojisi gösteren tümörlerdir. Fokal apokrin diferansiyasyon, invaziv karsinom, BŞT ve diğer bazı özel tiplerde yaygın bir bulgudur ancak yaygın apokrin diferansiyasyon meme karsinomlarının yaklaşık %4'ünde görülür<sup>2,66,169,228,229,230</sup>.

**Histopatoloji:** Bol, eozinofilik, granüler sitoplazmalı, nükleolleri belirgin iri nükleuslu hücrelerle karakterizedir. Sitoplazmada diyastaza dirençli periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyanma gözlenebilir (Tip A hücre) veya sitoplazma bol köpüksü görünümde olabilir (Tip B hücre). İntrasitoplazmik lipid de gösterilmiştir<sup>228,231</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR, PR genellikle negatiftir<sup>230</sup>. Bcl-2 negatif, 'Gross cystic disease fluid protein-15' (GCDFP-15) pozitifdir<sup>228,230</sup>. CerbB2 vakaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir<sup>230</sup>. AR, hücrelerin en az %10'unda pozitifdir<sup>232</sup>.

**Genetik:** Gen ekspresyon analizleri ile HER2 benzeri grup ile kesişen, androjen sinyali içeren bir “apokrin moleküler imza” tanımlanmıştır<sup>59,233,234,235</sup>. İmmünohistokimyasal olarak triple negatif olan grup ise TNMK’nin moleküler alt tiplerinden LAR ile kesişmektedir<sup>233</sup>.

**Prognoz ve prediktif bulgular:** Bazı çalışmalarda grad ve evre baz alınarak yapılan karşılaştırmalarda apokrin diferansiyasyon gösteren karsinomların prognozlarının invaziv karsinom, BŞT ile benzer olduğu gösterilmiştir<sup>229</sup>.

### L.11. Adenoid Kistik Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tükürük bezinde görülen AKK’nin morfolojik olarak analoğu olan malignite potansiyeli düşük bir tümördür. Meme karsinomlarının %0,1’inden azını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 64’tür<sup>2,236,237</sup>.

**Klinik bulgular:** Vakaların yaklaşık %50’si subareolar bölge yerleşimlidir<sup>236</sup>. Ağrılı olabilir<sup>238</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Genellikle iyi sınırlı, boyutları değişken tümörlerdir<sup>2</sup>. Nadiren pembe ya da gri mikrokistler belirgin olabilir<sup>239</sup>.

**Histopatoloji:** Memenin AKK’si, tükürük bezi, akciğer ve deride görülen AKK’ye benzer morfolojidedir. Epitelyal ve myoepitelyal hücre komponentlerini içerir. Klasik tubuler ya da kribriform yapılar halinde organize olur. Solid alanlar izlenebilir. Neoplastik hücreler gerçek glandüler boşluklar ve psödolümenler çevresinde polarize olurlar. Gerçek glandüler boşluklar, luminal hücreler ile çevirili olup nötral PAS pozitif müsin içerirler. Psödolümenler stromal invajinasyonlar ile meydana gelir ve bazal-myoepitelyal hücreler ile çevrilidir. Stromada Alcian mavisi ile boyanan asidik miksoid bir madde ve küçük kapillerler çevresinde kollajen lifler gözlenir. Bazen psödolümenler bazal membran benzeri hyalen materyalden oluşan sferül veya silindirlerle dolu olabilir. Üçüncü bir komponent olarak sebase diferansiyasyon gösteren hücreler de görülebilir<sup>239, 240,241,242,243,244</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Luminal hücreler keratin 8/18 ve CD117 pozitiftir<sup>240,245</sup>. Myoepitelyal hücreler düz kas aktini (SMA), p63, kalponin ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif reaksiyon verirken, CD10 ile boyanma göstermezler<sup>240,245,246,247</sup>. AKK, genellikle ÖR, PR, cerbB2 negatiftir<sup>240,245</sup>. EGFR aşırı ekspresyonu %65 vakada bildirilmiştir<sup>248</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** AKK basit mastektomi ile kür elde edilebilen düşük malignite potansiyelli bir tümördür. Tükürük bezindeki analogu gibi memede görülen AKK de nadiren lenfatik sisteme yayılıp bölgesel lenf nodu metastazı gösterir. Çok iyi prognozludur. Solid varyant, konvansiyonel AKK'ye göre daha sık lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Beş yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla >%95 ve %90'dır<sup>2,236,237,241,245</sup>.

### L.12. Mukoepidermoid Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tükürük bezinde görülen mukoepidermoid karsinomun (MEK) morfolojik olarak analogudur. Bazaloid, intermediyer, epidermoid ve müsinöz hücrelerden oluşur. Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %0,3'lük bir grubunu oluşturur<sup>2,249</sup>.

**Klinik bulgular:** Klinik olarak invaziv karsinom, BŞT ile benzerdir. Retroareolar bölge yerleşimi nedeniyle meme başı akıntısı ilk semptom olabilir<sup>250</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Düşük gradlı MEK iyi sınırlı olup bazen mukoid kistler içerebilir<sup>2</sup>.

**Histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler:** Epidermoid ya da mukus sekrete eden hücrelerin oluşturduğu santral yuvalar ve kistler çevresinde bazaloid ve intermediyer hücreleri içerir. Epidermoid hücreler keratin 7 ve keratin 18 ile, bazaloid hücreler keratin 14 ile, intermediyer hücreler keratin 5/6 ve p63 ile pozitif reaksiyon gösterirler<sup>250,251</sup>. İntermediyer hücreler EGFR ekspresyonu gösterebilirler. Hormon reseptörleri negatiftir<sup>252,253</sup>. Yüksek gradlı MEK nadirdir. Genellikle solid yapıdadır ve çoğunlukla intermediyer ve skuamöz hücrelerden oluşur<sup>253,254</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Düşük gradlı MEK'de takiplerde nüks izlenmezken yüksek gradlı MEK çoğunlukla aksiller lenf nodu ve uzak organ metastazı ile agresif seyir gösterir<sup>250</sup>.

### L.13. Polimorfik Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tükürük bezinin düşük gradlı polimorfik karsinomu ile benzer morfolojideki meme karsinomudur<sup>2</sup>. Yeni tanımlanan bir antite olduğu için gerçek insidansı bilinmemektedir. Vaka bildirimleri mevcuttur<sup>255</sup>.

**Histopatoloji:** Solid yuvalar, çevresinde alveolar, kribriform, trabeküler paternde veya İLK benzeri tek sıralı dizilim gösteren hücrelerle karakterize infiltrasyon izlenir. AKK'den

farklı olarak yuvarlak-oval nükleuslu belirgin mitoz içeren tek tipte hücre komponenti içerir<sup>2,251</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Neoplastik hücreler, bcl-2 ile kuvvetli, keratin 7 ve e-cadherin ile zayıf boyanma gösterirler. Epitelyal membran antijeni (EMA), ÖR, PR, keratin 14, aktin, cerbB2, CD117 negatiftir<sup>2</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Tüm tümörler tanı anında büyük boyutlu olup grad 2 olarak belirlenmiştir. Biyolojik davranış ve morfolojik bulgular tükrük bezinde görülen polimorfik karsinomun aksine yüksek gradlı karsinomlarla uyumlu bulunmuştur<sup>2,255</sup>.

#### **L.14. Müsinöz Karsinom ve Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**

##### **L.14.A. Müsinöz Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Ekstrasellüler müsin gölleri içerisinde yüzen, küçük, üniform hücre kümeleri ile karakterize tümörlerdir. Saf müsinöz karsinomlar tüm meme tümörlerinin %2'sini oluşturur<sup>2,256,257</sup>. Sıklıkla 55 yaş üzeri kadınlarda görülür<sup>258</sup>.

**Klinik bulgular:** Mamografide benign lezyonları taklit eder. MR görüntülemeye tipik dinamik kontrastlanma paterni gösterir<sup>259</sup>. Ultrasonografide neredeyse tümü hipoekoiktir<sup>260</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Ekspansif sınırlı, jelatinöz görünümlü, yumuşak kıvamlı kitlelerdir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Kapiller damar yapıları içeren fibröz septumlarla ayrılmış müsin gölleri içerisinde yüzen hücre grupları izlenir. Hücre gruplarının şekil ve boyutları değişkendir. Bazen tubuler yapılar izlenebilir. Klasik müsinöz karsinomda nükleer atipi ve mitoz nadirdir<sup>2,261</sup>. Hipsellüler ya da tip B müsinöz karsinom olarak adlandırılan, büyük hücre kümeleri ile karakterize tümörlerde sıklıkla nöroendokrin diferansiyasyon saptanır<sup>262,263,264</sup>. Müsinden baskın olan ve nöroendokrin diferansiyasyon göstermeyen grup, tip A müsinöz karsinomları oluşturur. Saf ya da mikst olarak görülebilirler. En sık invaziv karsinom, BŞT ile birliktelik bildirilmiştir. Saf müsinöz karsinom tanısı için tümörün %90'dan fazla müsinöz komponent içermesi gerekmektedir<sup>2,261,265,266</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Tipik olarak ÖR, PR pozitif, cerbB2 negatiftir. ÖR ve PR'ye göre daha düşük oranlarda AR ekspresyonu görülebilir<sup>258,267,268</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Saf müsinöz karsinomda genellikle düşük oranda nüks görülür. Beş yıllık sağkalım oranları çok yüksektir. On yıllık sağkalım oranları %80-100'dür. Mikst müsinöz karsinomlar, saf olanlara göre daha yüksek oranda lenf nodu metastazı yapar ve daha kötü prognozludur. Saf müsinöz karsinomlarda geç dönemde uzak metastazlar görülebilir<sup>258,265,266</sup>.

#### **L.14.B. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Bol intrasellüler müsin içeren, nükleusu bir tarafa itilmiş hücrelerle karakterize klasik taşlı yüzük hücre morfolojisi izlenen tümörlerdir. Taşlı yüzük hücrelerinden baskın ya da tümüyle taşlı yüzük hücreli karsinomlar nadirdir. Bu bulgu genellikle fokal olarak saptanır<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu en sık İLK'de görülür, ancak invaziv karsinom, BŞT ve diğer tiplerde de görülebilir. Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinomlar ayrı bir antite olarak adlandırılmamaktadır. Taşlı yüzük hücreli karsinomun iki tipi vardır. Biri, büyük intrasitoplazmik vakuoller, hedef tahtası görünümünde, PAS ve Alcian mavisi pozitif intrasitoplazmik lümen ve HMFG2 pozitif santral globül içeren tiptir. Bu tip daha çok LN'ler ile birlikte ve sıklıkla pleomorfik lobüler karsinom ile ilişkilidir<sup>2,66,269,270,271</sup>. Diğer tip daha çok midenin diffüz karsinomuna benzer. Klasik taşlı yüzük morfolojisinde olup sitoplazma asidik müsinöz madde ile doludur ve nükleus bir kenara itilmiş görünümündedir<sup>2,272</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR, PR ve GCDFP-15 sıklıkla pozitifdir<sup>272</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Belirgin taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren tümörlerin prognozu tam olarak bilinmemektedir<sup>2</sup>.

#### **L.15. Nöroendokrin Bulgular İçeren Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Gastrointestinal sistemde ve akciğerde görülen nöroendokrin tümörlere benzer morfoloji gösteren, değişken oranlarda nöroendokrin belirteçleri eksprese eden tümörlerdir. Meme karsinomları içinde insidansı %1'den azdır. Çoğu hasta 6. ya da 7. dekattadır. Nöroendokrin belirteçler rutin olarak kullanılmadığından gerçek insidans bilinmemektedir<sup>2,264</sup>.

**Klinik bulgular:** Hormon salınımına bağlı klinik bulgular oldukça nadirdir. Serolojik testlerle kanda kromogranin A saptanabilir<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** İnfiltratif ya da ekspansif olabilir. Müsin içeren tümörler yumuşak kıvamlı ve jelatinöz görünümündedir<sup>2</sup>.

### **Histopatoloji:**

#### **L.15.A. İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör**

Solid yuvalar, trabeküller oluşturan hücresel görünümlü tümörlerdir. Belirgin fibröz stroma içerirler. Hücreler içsi, plazmasitoid ve büyük berrak görünümlü olabilir. Karsinoid tümörde görülen kordonlar ve rozetler gibi klasik bulgular memenin nöroendokrin karsinomlarında görülmez. Çoğu düşük-orta gradlıdır<sup>2,264,273</sup>.

#### **L.15.B. Az Diferansiye Nöroendokrin Karsinom/Küçük Hücreli Karsinom**

Diğer bölgelerdeki analoglarından morfolojik ve immünohistokimyasal olarak ayırt edilemez. İnfiltratif büyüme paterni gösteren, dar sitoplazmalı, hiperkromatik hücrelerle karakterizedir. Yüksek oranda mitoz ve fokal nekroz alanları görülür. Benzer morfolojide in situ karsinom görülebilir. Lenfovasküler invazyon sıktır<sup>2,264,274</sup>.

#### **L.15.C. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Meme Karsinomu**

Nöroendokrin diferansiyasyon başta müsinöz karsinom olmak üzere invaziv karsinomlarda %30'a varan oranlarda görülebilmektedir<sup>2</sup>. Müsinöz karsinomun hipersellüler varyantı bu grubun yaklaşık 1/4'ünü oluşturur ve çoğunlukla düşük gradlıdır<sup>262,263,264</sup>. Solid papiller karsinom da sıklıkla nöroendokrin diferansiyasyon gösterir<sup>133</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Düşük-orta dereceli tümörlerde %50 oranında kromogranin A, %16 oranında sinaptofizin saptanmaktadır<sup>264</sup>. Küçük hücreli karsinomda %100 oranında nöron spesifik enolaz ekspresyonu görülmekte olup kromogranin A ve sinaptofizin ekspresyonu %50 oranında saptanmaktadır. ÖR ve PR iyi diferansiye tümörlerde sıklıkla, az diferansiye tümörlerde ise %50'nin üzerinde pozitifdir<sup>2,274</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Prognozda histolojik grad ve evre önemlidir. Memenin nöroendokrin tümörlerinde gradlama için belirlenmiş kılavuzlar henüz mevcut değildir<sup>2</sup>.

#### **L.16. İnvaziv Papiller Karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** İnvaziv komponenti baskın olarak (>%90) papiller morfolojide görülen meme karsinomu alt tipidir. Geçmişte iyi tanımlanmayan bir grup olduğundan spesifik epidemiyolojik veri mevcut değildir. Oldukça nadirdir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Malign epitelyal hücrelerin gerçek fibrovasküler korlar içeren papiller yapılar halinde organize olduğu infiltratif paternde tümörlerdir<sup>2</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Yeterli veri yoktur. Prognoz grad ve evre ile ilişkilidir<sup>2</sup>.

### L.17. İnvaziv Mikropapiller Karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Karsinom hücrelerinin, etrafında boşluklar bulunan küçük, morül benzeri yapılar halinde organize olduğu alt tiptir. Tümör hücreleri karakteristik olarak ters polarizasyon gösterirler<sup>2</sup>. Saf mikropapiller karsinom nadir olup meme karsinomlarının %0,9-2'lik kısmını oluşturur<sup>275, 276</sup>. Tüm meme karsinomları içerisinde mikropapiller alan içeren karsinomların oranı ise %7,4'tür<sup>2,277,278</sup>.

**Klinik bulgular:** Çoğunlukla palpabl kitle ile prezante olurlar<sup>2</sup>. Mamografide yoğun, düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren kitle saptanır. Ultrasonografide çoğunlukla hipoekoik kitleler olarak izlenirler<sup>275</sup>

**Histopatoloji:** Fibrovasküler korlar ile ayrılmış, çevresinde boşluklar bulunan, morül benzeri hücre kümelerinden oluşur. İlk bakışta lenfovasküler invazyona benzer ancak stromal boşluklar çevresinde endotel hücresi izlenmez. Hücrelerin apikal yüzleri tümör gruplarının ortasına doğru değil stromal boşluklara doğru bakar (ters polarizasyon). Bu patern MUC1 ile gösterilebilir. Hücreler küboidal ya da kolumnar görünümlüdür. Hücre sitoplazmaları eozinofiliktir; yoğun ya da granüler olabilir. Nükleuslarda pleomorfizm nadirdir. Mitoz düşük-orta düzeydedir. Nekroz ve belirgin lenfositik infiltrasyon nadir olarak saptanır. Çoğunluğu grad 2 veya 3'tür (Modifiye Bloom&Richardson)<sup>2,276,277,278,279,280</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Çoğunlukla ÖR ve PR pozitifdir. CerbB2 ekspresyonu %10-35 vakada saptanmış olup cerbB2 gen amplifikasyonu daha düşük oranlardadır<sup>276,279,280</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** İnvaziv karsinom, BŞT'ye göre daha sık lenfovasküler invazyon ve tanı anında daha sıklıkla lenf nodu metastazı izlenir<sup>277,281</sup>.

### L.18. Diğer Nadir Tip ve Varyantlar

#### L.18.A. Sekretuar karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** İntrasellüler ve ekstrasellüler sekretuar materyal içeren, solid, mikrokistik ve tubuler arşitektürde, translokasyon ilişkili, düşük gradlı bir karsinom alt tipidir

Tüm meme karsinomları içerisinde %0,15'ten az sıklıkta görülen nadir bir varyanttır<sup>2,282</sup>. Ortalama görülme yaşı 25'tir<sup>239,283,284</sup>.

**Klinik bulgular:** Çoğunlukla meme başı çevresi yerleşimli iyi sınırlı mobil kitleler ile başvururlar<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Değişken boyutlarda, ortalama 3 cm çapında, kesit yüzeyi gri-beyazdan sarıya doğru değişen kitlelerdir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Ekspansif sınırlıdır ancak sıklıkla aşikar invazyon alanları seçilebilir. Üç paterni vardır: Multikistik, solid ve tubuler. Bu paternler farklı kombinasyonlar halinde birlikte görülebilir. Mikrokistik patern tiroid foliküllerini taklit eden küçük kistik yapılar; tubuler patern, içinde sekresyon bulunan luminal yapılar şeklindedir. Çoğu tümör üç paterni de içerir. Hücreler poligonal şekilli, sitoplazmalar granüler, eozinofilik veya köpüksüdür. Nükleuslar düzenli, nükleoller belirsizdir. Mitotik aktivite düşüktür. İntrasellüler ve ekstrasellüler sekretuar materyal içerir. Bu materyal PAS ve Alcian mavisi ile pozitif boyanır. İn situ komponent var ise çoğunlukla invaziv tümörle benzer morfolojidedir, nadiren nekroz içerebilir veya düşük gradlı İSDK tipinde olabilir<sup>2,282</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Sıklıkla EMA, alfa-laktoalbumin ve S100 protein eksprese eder. ÖR, PR, cerbB2 ve p63 negatiftir. E-cadherin, keratin 8 ve 18, CD117 ve SMA ekspresyonu gösterebilir<sup>282,285</sup>.

**Genetik özellikler:** *ETV6-NTRK3* gen füzyonuna neden olan t(12;15) translokasyonunu içerir<sup>69</sup>.

**Prognoz:** Düşük gradlı ve iyi prognozludur<sup>286</sup>. Özellikle genç erişkin (<20 yaş) ve çocuklarda daha iyi seyirli iken daha ileri yaşlarda geç dönem nükslerle seyreden agresif gidiş görülebilir<sup>239,287,288</sup>. Nadiren aksiller lenf nodu metastazı görülebilir. Uzak metastaz çok nadirdir<sup>285</sup>.

#### L.18.B. Onkositik karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tümör hücrelerinin %70'inden fazlası onkositik karakterde olan meme karsinomu varyantıdır. Ortalama görülme yaşı 66'dır<sup>2,289</sup>.

**Klinik bulgular:** Palpabl kitle ile başvururlar. Tanı anında %44 oranında lenf nodu metastazı mevcuttur<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Ekspansif sınırlıdır. Solid paternde büyüme gösterir. Bol, granüler, eozinofilik sitoplazmalı, hücre sınırları seçilebilen, nükleusları monoton veya pleomorfik görünümde olabilen, nükleoller beliren hücrelerle karakterizedir<sup>2,289</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** EMA ve mitokondri ile pozitif, keratin 7, GCDFP-15, ÖR ve PR ile yüksek oranda pozitifdir. Bazı vakalarda da cerbB2 ile pozitiflik izlenmiştir<sup>289</sup>.

**Prognoz:** İnvaziv karsinom, BŞT ile benzerdir<sup>2</sup>.

#### L.18.C. Sebace karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında sebaceöz diferansiyasyonun olduğu karsinom grubudur. Bu tanı için tümörün derinin adneksiya sebace glandları ile ilişkisi olmamalıdır. Nadir görülen bir varyant olup vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Yaş aralığı 45-85'tir<sup>2,290,291,292</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Tümör boyutu 2 cm ile 20 cm arasında değişkenlik gösterir. Keskin sınırlı olup kesit yüzeyi sarı renklidir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Yuvalar halinde yapılanma gösterir. Bol, vakuoler, Oil-red O boyası ile pozitif boyanan sitoplazmaya sahip sebaceöz hücreler ve bunlarla iç içe geçmiş daha küçük ovoid-iğsi görünümde, vakuolizasyon göstermeyen eozinofilik sitoplazmalı hücreler olmak üzere iki tip hücre içerir. Her iki hücre çekirdeği de küresel olup nükleol içerir. Çok sayıda mitoz gözlemlenebilir. Skuamöz morüller görülebilir<sup>2,292</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Keratinler, ÖR, PR, AR ve cerbB2 ile pozitif boyanma gösterebilir<sup>290,291,292</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Prognoz ile ilgili yeterli veri yoktur<sup>2</sup>.

#### L.18.D. Lipidden zengin karsinom

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tümör hücrelerinin %90'ından fazlasında sitoplazmik nötral lipid içeren karsinom grubudur<sup>2</sup>. İnsidans <%1-1,6'dır<sup>293,294</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Tümör boyutu 1,2 cm ile 15 cm arasında değişkenlik gösterir<sup>294</sup>.

**Histopatoloji:** Meme karsinomlarının 2/3'ü ile 3/4'ünde bazılarında yaygın olacak şekilde sitoplazmik lipid damlacıkları bulunabilir<sup>295</sup>. Lipidden zengin karsinomda tümör

hücrelerinin %90'dan fazlasında lipid içeren sitoplazmik vakuoller izlenmelidir. Çoğu tümörde histolojik grad 3'tür. Kondroid metaplazi görülebilir<sup>239,296,231</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Tümör hücreleri alfa-laktoalbumin, laktoferrin, karsinoembriyonik antijen, EMA ve adipofilin ile pozitif; ÖR ve PR negatiftir<sup>2,296,297,298,299,300</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Aksiller diseksiyon yapılmış hastalarda tanı anında %51,4 oranında metastaz saptanmıştır. İki yıldan daha uzun takipli hastalarda %57,1 oranında uzak metastaz bildirilmiştir. Bugüne kadar yayınlanmış en geniş seride ilk yıl mortalite oranı %38,5'tir<sup>2</sup>.

#### **L.18.E. Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Tümör hücrelerinin %90'dan fazlasında glikojen içeren berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan meme karsinomudur. Meme karsinomlarının %1-3'ünü oluşturur. Yaş aralığı 41-78'dir<sup>2</sup>.

**Makroskopik özellikler:** Tümör boyutu 1 cm ile 8 cm arasında değişkenlik gösterir<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** Meme karsinomlarında doku takip işlemlerine bağlı artifisyonel olarak berrak hücreli görünüm sıklıkla görülür. Meme karsinomlarının %60'ında berrak hücreli görünüm olmadan intrasitoplazmik glikojen görülebilir. Bu nedenle glikojenden zengin berrak hücreli karsinom tanısı için berrak hücreli morfoloji, glikojen içeriği ve bu özelliklerin hücrelerin %90'dan fazlasında görülmesi gereklidir. Mikroskopik olarak iyi sınırlı ya da infiltratif olabilir. Tümör hücreleri keskin sınırlıdır. Granüler ya da berrak sitoplazmada PAS pozitifdir. Nükleuslar hiperkromatiktir, kromatin kümelenmiştir ve nükleoller belirgindir<sup>2,239</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** ÖR %50 vakada pozitif iken PR negatiftir<sup>301,302,303</sup>. ÖR ve PR negatif, cerbB2 pozitif vakalar da mevcuttur<sup>239</sup>. SMA, GCDFP-15 veya CD10 negatiftir<sup>2</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Çoğu yayında invaziv karsinom, BŞT'ye göre daha agresif seyir gösterdiği bildirilmesine rağmen bir yayında prognozun benzer olduğu bildirilmiştir<sup>303</sup>.

#### **L.18.F. Asinik hücreli karsinom**

**Tanım ve epidemiyoloji:** Zimojen benzeri sitoplazmik granüller içeren, parotis bezinin asinik hücreli karsinomuna benzeyen meme karsinomu tipidir. Çok nadir görüldüğünden gerçek insidansı bilinmemektedir. Vaka bildirimleri ile sınırlıdır<sup>2,304</sup>.

**Makroskopik özellikler:** İnfiltratif sınırlıdır<sup>2</sup>.

**Histopatoloji:** İyi diferansiye morfolojiden dediferansiye görünümüne kadar değişkenlik gösterebilir<sup>239</sup>. Mikrokistik ve mikroglandüler alanlar veya komedo benzeri nekroz içeren solid yuvalar ve bunları saran mikroglandüler yapılar görülebilir<sup>304</sup>. Hücreler, geniş, amfofilik-eozinofilik, granüler sitoplazma; düzensiz, yuvarlak-oval nükleus ve tek belirgin nükleol içerir. Granüller Paneth hücrelerine benzer şekilde büyük, kaba ve kırmızı olabilir. Bu granüller ultrastrüktüel olarak zimojen benzeri granüllerdir<sup>304,305,306</sup>. Mitoz 15/10 büyük büyütme alanına kadar çıkabilir<sup>305</sup>.

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Alfa-1-antikimotripsin, tükruk bezi amilazı, lizozim, EMA, S100 proteini ile pozitif boyanır<sup>305</sup>. ÖR, PR, cerbB2 ve AR negatiftir<sup>307</sup>.

**Prognoz ve prediktif faktörler:** Hastalık nedenli ölüm görülmemiştir ancak en uzun takip süresi 10 yıldır (ortalama: 3,3 yıl)<sup>239</sup>. Aksiller lenf nodu metastazı görülebilir<sup>2</sup>.

## **M. Çalışmada Kullanılan Belirleyiciler ile İlgili Genel Bilgiler**

### **M.1. CCR5**

Kemokinler, çözünebilir, düşük molekül ağırlıklı (8-14 Kda) sinyal proteinleridir. Birbiri ile ilişkili olan 7 adet transmembran G-proteinden oluşan reseptörlere bağlanarak onları aktive ederler. Bu aktivasyon sonucu kemotaksise yanıt ortaya çıkar<sup>308</sup>. Tanımlanmış 47 adet kemokin, 19 adet kemokin reseptörü ve 4 adet atipik kemokin reseptörü mevcuttur. Her kemokin, ilişkili olduğu kemokin reseptörüne bağlanarak onu aktive eder. Bu bağlanma reseptörde yapısal değişiklikleri tetikler ve hücre içi sinyal yolları aktive olur. Farklı kemokinler farklı sinyal yollarını aktive eder. Bu aktivasyonlar, kemotaksis, hücre göçü, hücre proliferasyonu, hücre yaşamı, hücre polaritesinin düzenlenmesini sağlar. Glikoliz ve lipid sentezinin artmasına neden olur<sup>309</sup>. Kemokinler, bu etkilerin yanı sıra hücre proliferasyonu ile tümörögenizde de rol oynar<sup>308</sup>. İnflamatuvar hücrelerle karakterize tümör mikroçevresi de tümör gelişimine etki etmektedir<sup>7</sup>. Kemokinlerden CCL5 karsinom progresyonu ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur<sup>8,9,12</sup>. CCL5, tümör ilişkili makrofajlar ve myeloid kökenli süpresör hücrelerin infiltrasyonunu artırarak tümör hücre proliferasyonuna neden olan büyüme faktörlerinin salınımının artmasına neden olmaktadır<sup>12,310</sup>. Tümör ilişkili makrofajlardan CCL22 salınımının sonucu, tümör mikroçevresine regülatör T hücre göçü tetiklenir. Regülatör T hücreleri ve myeloid kökenli süpresör hücreler, makrofajlardan interlökin-6 ve interlökin-10 salınımına

neden olur. Bunun sonucunda T hücre aktivitesi ve tümöre karşı immün yanıt azalır<sup>311,312</sup>. CCL5, CCR5'e bağlanarak hücre içi glikojen metabolizmasında, glikolitik aktivitenin, hücre içi glukoz alımının artması gibi değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda hücre içi enerji üretimi ve anabolik metabolizma artmaktadır<sup>313</sup>. CCL5 düzeyleri, daha agresif meme kansinomlarında ve daha yüksek gradlı tümörlerde düşük gradlılara göre belirgin şekilde yüksek saptanmıştır<sup>314</sup>. CCL5, CCR5 ekspresyonu gösteren meme kansinomu hücrelerinde proliferasyon ve metastaz artışı ile ilişkili bulunmuştur<sup>10,11</sup>. CCL5, TNMK için potansiyel bir immünoterapötik hedeftir<sup>11,12</sup>.

## **M.2. HS1**

Kortaktin, hücre motilitesi, adezyon ve endofagositozda görev alan bir hücre iskelet proteinidir<sup>13,315,316</sup>. Kortaktinin, tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu invazyon ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur<sup>317,318,319</sup>. HS1, normal hematopoetik kökenli hücrelerde saptanan, diğer hücrelerde izlenmeyen, kortaktin homoloğu bir hücre iskeleti proteindir<sup>13,14</sup>. HAX-1, esas olarak mitokondri yerleşimli, nükleus membranı ve endoplazmik retikulumda da bulunan HS1 ilişkili anti-apoptotik bir proteindir<sup>15</sup>. Anti-apoptotik etkisine ek olarak tümör hücrelerinde, hücre göçü ve invazyonda da rol oynamaktadır<sup>320</sup>. Hemotopoetik kökenli malignitelerde, HS1 aşırı ekspresyonu invazyon ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>16,17,18</sup>. HS1 ve HAX-1'in aşırı ekspresyonunun, over, larinks ve meme kansinomlarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur<sup>19,20,21</sup>.

## **M.3. SMM**

SMM, sitoplazmik kontraktıl bir proteindir<sup>321,322</sup>. Normal meme dokusu luminal ve bazal olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bazal tabaka hücreleri hem epitelyal hem düz kas hücrelerine ait bulgular içerdiğinden myoepitelyal hücreler olarak adlandırılmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı keratinlerin (keratin 5, 14 ve 17) yanı sıra SMA, SMM, kalponin, kaldesmon, p63, CD10 gibi belirteçleri de eksprese etmektedirler<sup>22,323,324,325,326</sup>. Bu belirteçler, günlük pratikte invaziv-noninvaziv lezyonların ayırımında myoepitel tabakası varlığını ortaya koymak için kullanılmaktadırlar<sup>327,328</sup>.

Myoepitelyal belirteç ekspresyonunun prognozla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada myoepitelyal diferansiyasyon gösteren tümörler, göstermeyenlerle kıyaslandığında daha kısa GS ile ilişkili bulunmuştur<sup>22</sup>. TNMK üzerinde yapılan başka bir çalışmada myoepitelyal

diferansiyasyon gösteren tümörler, bazal benzeri tümörlere göre daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur<sup>23</sup>.



## BÖLÜM III

### GEREÇ VE YÖNTEM

#### I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

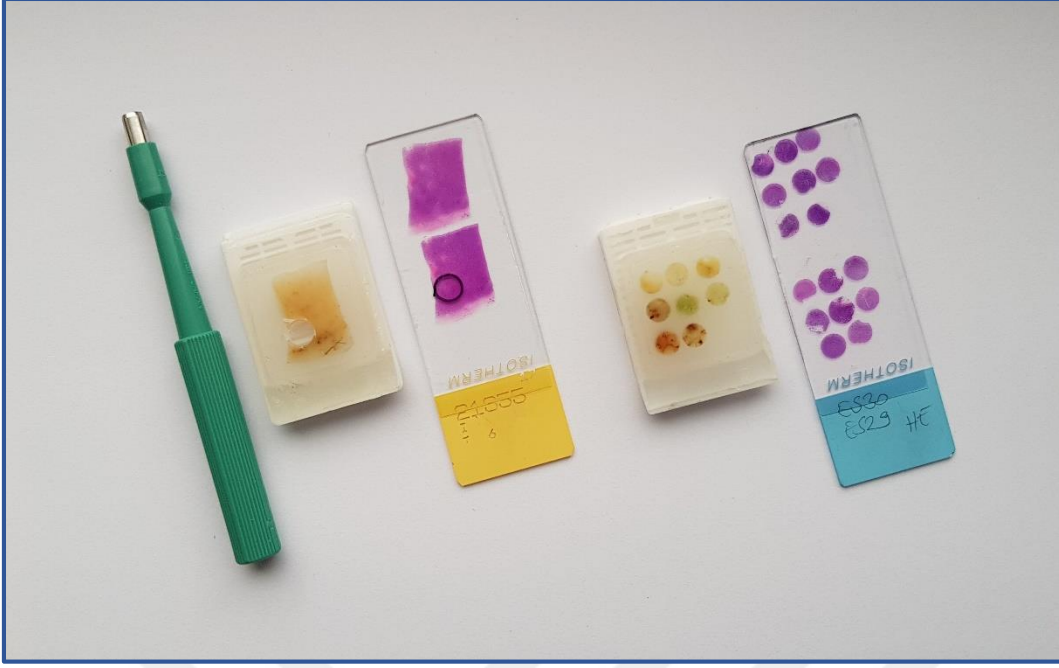
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Genel Cerrahi Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından, Ocak 2000-Mayıs 2018 tarihleri arasında meme tümörü nedeniyle opere olmuş hasta kayıtlarına ulaşıldı. Oluşturulan listeler İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait bilgisayar ortamında oluşturulmuş arşiv kayıtları ile karşılaştırıldı. Bu kayıtlar içerisinde düzenli klinik takipleri olduğu bilinen TNMK grubunda yer alan olgular seçilerek toplam 380 adet olgu belirlendi.

Bu olgular içerisinde neoadjuvan tedavi almış, tedaviye minimal yanıtla ya da yanıtla ve neoadjuvan tedavi almamış olgulardan blokları arşivimizde mevcut olanların tamamı çalışmaya alındı. Blokları temin edilemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Toplam 304 hastaya ait 310 adet tümörden oluşan çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubuna dahil edilen olgulara ait klinikopatolojik özellikler, arşiv kayıtları üzerinden kaydedildi. Rutin olarak operasyon sonrası ilk iki yıl için 3 ay, 2-5 yıl için 6 ay, 5 yıldan sonra 1 yıl aralıklarla takip edilen hastalardan, uzun süredir muayeneye gelmediği belirlenen hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Hastaların şikayetleri, evreleri, nüks ve metastaz durumları, aldıkları tedaviler ve sağkalımlarıyla ilgili güncel bilgiler elde edildi.

Seçilen olgulara ait arşiv materyalini oluşturan tüm preparatlar tekrar değerlendirildi ve doku microarray (DMA) yöntemi uygulanmak üzere, immünohistokimyasal inceleme için uygun özellikte 5 mm çaplı tümör alanları preparatlar üzerinde işaretlendi.

#### II. Doku Microarray Yöntemi İçin Blokların Hazırlanması

Preparatlar üzerinde işaretlenmiş tümör alanlarına parafin blokta karşılık gelen bölgeler, dermatoloji kliniklerinde kullanılan, 5 mm çaplı punch biyopsi aparatı (Kai Medical) ile parafin bloktan ayrıldı. Ayrılan dokular, bir blokta sekiz doku olacak şekilde sistematik olarak parafine gömülerek yeni parafin bloklar oluşturuldu. Altı olguda tümör boyutunun küçük olması nedeniyle ikişer adet tümör dokusu belirlendi. Toplam 310 adet tümörden elde edilen dokular, 39 adet parafin blokta bloklandı (Resim 1).



**Resim 1:** Doku microarray yöntemi

### **III. İmmünohistokimyasal Yöntem**

Bir gece etüvde bekletilen lamalar Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining modüle yerleştirildi ve aşağıdaki prosedürler uygulandı:

#### **III.A. CCR5 ile immünohistokimyasal boyama**

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8’de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H-E ile zıt boyama

#### **III.B. HS1 ile immünohistokimyasal boyama**

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8’de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu

4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H-E ile zıt boyama

### III.C. SMM ile immünohistokimyasal boyama

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8’de antijen geri kazanım yöntemi
3. On iki dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H-E ile zıt boyama

Makineden çıkarılan preparatlar deterjanlı suyla çalkalanıp saf alkolde üç kez üçer dakika boyunca bekletildi. Ardından ksilen içerisinde de üç kez üçer dakika bekletildikten sonra ‘Safe Mount’ kapatma maddesi ile kapatıldı. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait teknik özellikler Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler

| Antikor ve Klon                                               | Üretici       | Sulandırma oranı | İnkübasyon süresi ve sıcaklığı |
|---------------------------------------------------------------|---------------|------------------|--------------------------------|
| CCR5 – Human Specific Rabbit Antibody (Polyclonal)            | THERMO/Pierce | 1/100            | 120 dakika/37 derece           |
| HS1 – Human Specific Rabbit Antibody (D83A8)                  | CellSignaling | 1/200            | 120 dakika/37 derece           |
| SMM – Myosin Heavy Chain – Mouse Anti-Human Antibody (SMMS-1) | DAKO          | Kullanıma Hazır  | 12 dakika/37 derece            |

## IV. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

### IV.A. CCR5

Tümör hücrelerinde membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma esas alınarak değerlendirme yapıldı. Boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlendi. Hücrelerin boyanma şiddetine göre bir değer verildi (0, boyanma yok; 1, zayıf boyanma; 2, orta şiddette boyanma; 3, kuvvetli boyanma). Her bir boyanma şiddeti için belirlenen değer, boyanan hücrelerin yüzdesi ile çarpıldı. Elde edilen değerler toplanarak H-skoru elde edildi. Boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti ve H skoru kullanılarak üç ayrı yöntemle değerlendirme yapıldı. Boyanma yüzdesi ve H skoru için eşik değerler belirlendi<sup>329</sup>.

### IV.B. HS1

Tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlendi. Hücrelerin boyanma şiddetine göre bir değer verildi (0, boyanma yok; 1, zayıf boyanma; 2, orta şiddette boyanma; 3, kuvvetli boyanma). Boyanma şiddeti için belirlenen değer, boyanan hücrelerin yüzdesi ile çarpıldı. H-skoru elde edildi. Semikantitatif bir sistem olan immünoreaktif skor kullanılarak ayrı bir değerlendirme yapıldı. Bu skorlamada boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlenmektedir. Hücrelerin boyanma yüzdesi (0, negatif; %1-25, 1; %26-50, 2; %51-75, 3; %76-100, 4) ve boyanma şiddetine (0, boyanma yok; 1, zayıf boyanma; 2, orta şiddette boyanma; 3, kuvvetli boyanma) göre bir değer verilmektedir. Her bir boyanma şiddeti için belirlenen değer, boyanan hücrelerin yüzdesine ait değer ile çarpılıp elde edilen değerlere göre düşük ekspresyon (1-3) ve yüksek ekspresyon (4-12) olarak sınıflandırılmaktadır<sup>330,331,332</sup>. Ayrıca eşik değer %1 kabul edilerek immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme yapıldı. Boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti, semikantitatif immünoreaktif skor, H skoru ve immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme olmak üzere beş farklı yöntemle değerlendirildi.

### IV.C. SMM

Tümör hücrelerinde sitoplazmik, fibriller karakterde boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlendi. Hücrelerin boyanma şiddetine göre bir değer verildi (0, boyanma yok; 1, zayıf boyanma; 2, orta şiddette boyanma; 3, kuvvetli boyanma). Boyanma şiddeti için belirlenen değer, boyanan hücrelerin yüzdesi ile çarpıldı. H-

skoru elde edildi. Ayrıca eşik değeri %1 kabul edilerek immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme yapıldı. Boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti, H skoru ve immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme olmak üzere dört farklı yöntem kullanıldı<sup>23, 333</sup>.

## **V. Biyoistatistiksel analiz**

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS Sürüm: 22.0) paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında uygunluklarına göre Student t-test veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kümülatif sağkalım eğrileri Kaplan-Meier metoduyla oluşturulmuş, hastanın son muayene veya ölüm tarihine kadar hesaplanmıştır. Sağkalımı etkileyen faktörlerin karşılaştırılması log-rank testi ile yapılmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler Cox regresyon analiz testine tabi tutularak, bağımsız olup olmadıkları araştırılmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

## BÖLÜM IV

### BULGULAR

#### I. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikler

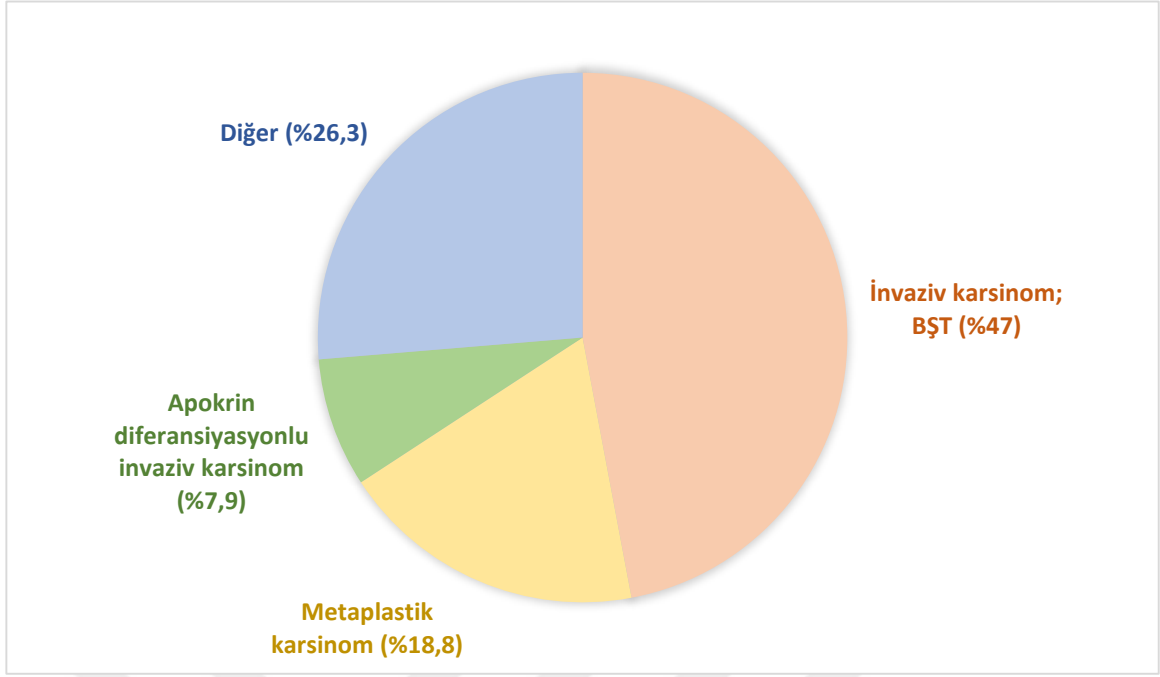
Hastaların tanı aldıkları andaki yaşları 24-88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $50,30 \pm 12,88$  (medyan 50)'dir. Olguların 303'ü (%99,7) kadın, 1'i (%0,3) erkektir.

Olguların 181 tanesinde (%59,5) meme koruyucu cerrahi, 123 tanesinde (%40,5) mastektomi uygulanmıştır.

Olguların 53'ü (%17,4) neoadjuvan tedavi almıştır. Tümör boyutları, neoadjuvan tedavi almış hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi 10-160 mm arasında değişkenlik göstermekte olup ortalama tümör boyutu  $51,60 \pm 29,03$  mm (medyan 45 mm); neoadjuvan tedavi sonrası 2-160 mm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu  $39,20 \pm 32,88$  mm (medyan 35 mm)'dir. Neoadjuvan tedavi almamış hastalarda tümör boyutu 5-250 mm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu  $30,26 \pm 20,95$  mm (medyan 26 mm)'dir. Yalnızca 32 (%10,5) olguda multifokalite saptanmıştır.

Nottingham gradlama sistemi kullanılarak yapılan gradlamada neoadjuvan tedavi almamış olguların 1'i (%0,4) grad 1, 2'si (%0,8) grad 2, 248'i (%98,8) grad 3 olarak belirlenmiştir. Neoadjuvan tedavi almış olgularda tedaviye bağlı değişiklikler izlenmesi nedeniyle gradlama yapılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen tümörlerin 143'ü (%47) invaziv karsinom, BŞT; 57'si (%18,8) MPK; 24'ü (%7,9) apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom tanısı almış olup tümörlerin 80'i (%26,3) ise diğer tanıları almıştır. Olguların histolojik tiplere göre dağılımı Şekil 1'de belirtilmiştir.



**Şekil 1:** Olguların histolojik tiplere göre dağılımı

Lenf nodu örnekleme 296 (%97,4) olguda yapılmıştır. Lenf nodu örnekleme yapılmış olguların 129'unda (%43,6) en az bir lenf nodunda metastaz saptanmış olup 167'sinde (%56,4) metastaz izlenmemiştir.

Neoadjuvan tedavi almamış ve lenf nodu örnekleme yapılmış hastalardan 62'si (%25,2), evre IA, 2'si (%0,8) evre IB, 95'i (%38,6) evre IIA, 50'si (%20,3) evre IIB, 19'u (%7,7) evre IIIA, 2'si (%0,8) evre IIIB ve 16'sı (%6,5) evre IIIC olarak belirlendi. Bu hastalara ait evreleme bilgileri Tablo 12'de özetlenmiştir.

**Tablo 12:** Neoadjuvan tedavi almamış hastaların evreleme bilgileri

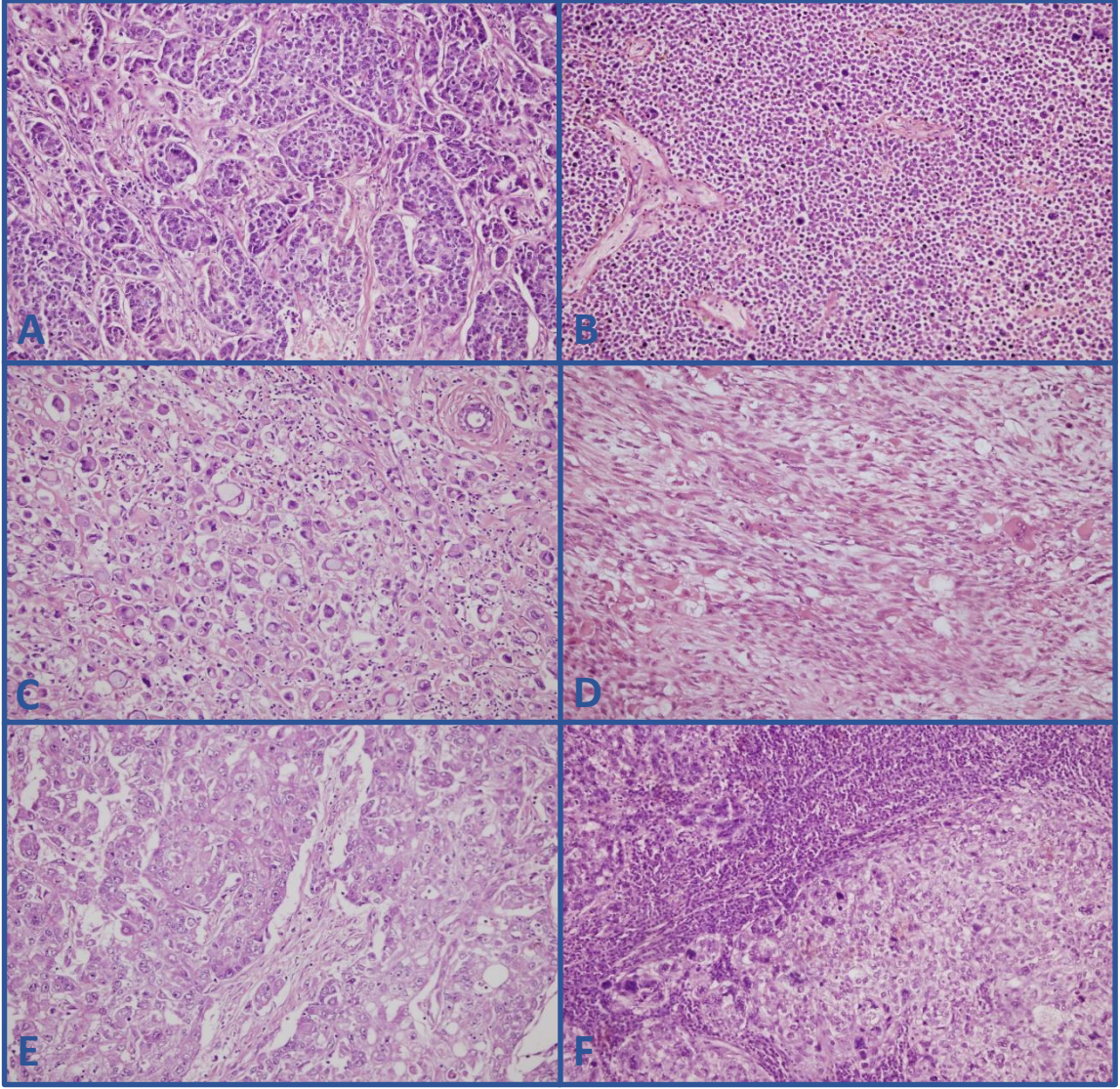
| Evre      | Vaka sayısı | Sıklık |
|-----------|-------------|--------|
| Evre IA   | 62          | 25,2   |
| Evre IB   | 2           | %0,8   |
| Evre IIA  | 95          | %38,6  |
| Evre IIB  | 50          | %20,3  |
| Evre IIIA | 19          | %7,7   |
| Evre IIIB | 2           | %0,8   |
| Evre IIIC | 16          | %6,5   |

Neoadjuvan tedavi almış hastaların tedavi öncesi lenf nodu değerlendirmelerine ulaşılamadığından tedavi sonrası evrelemeleri yapıldı. Neoadjuvan tedavi almış ve lenf nodu örnekleme yapılmış hastalardan 3'ü (%6) evre IA, 1'i (%2) evre IB, 11'i (%22) evre IIA, 3'ü (%6) evre IIB, 17'si (%34) evre IIIA, 6'sı (%12) evre IIIB ve 9'u (%18) evre IIIC olarak belirlendi. Bu hastalara ait evreleme bilgileri Tablo 13'te özetlenmiştir.

**Tablo 13:** Neoadjuvan tedavi almış hastaların evreleme bilgileri

| Evre      | Vaka sayısı | Sıklık |
|-----------|-------------|--------|
| Evre IA   | 3           | %6     |
| Evre IB   | 1           | %2     |
| Evre IIA  | 11          | %22    |
| Evre IIB  | 3           | %6     |
| Evre IIIA | 17          | %34    |
| Evre IIIB | 6           | %12    |
| Evre IIIC | 9           | %18    |

Olgularımızdan altısına ait hematoksilen-eozin (HE) kesitler Resim 2'de gösterilmiştir.



**Resim 2:** A. İnvaziv karsinom, BŞT (İTF Patoloji AD 33605-08) B. Solid tipte invaziv lobüler karsinom (İTF Patoloji AD 35973-07) C. Taşlı yüzük hücreli karsinom (İTF Patoloji AD 24280-05) D. Metaplastik karsinom (İTF Patoloji AD 1499-16) E. Apokrin diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom (İTF Patoloji AD 15692-12) F. Medüller karsinom (İTF Patoloji AD 16089-11) (A-F, HE x200)

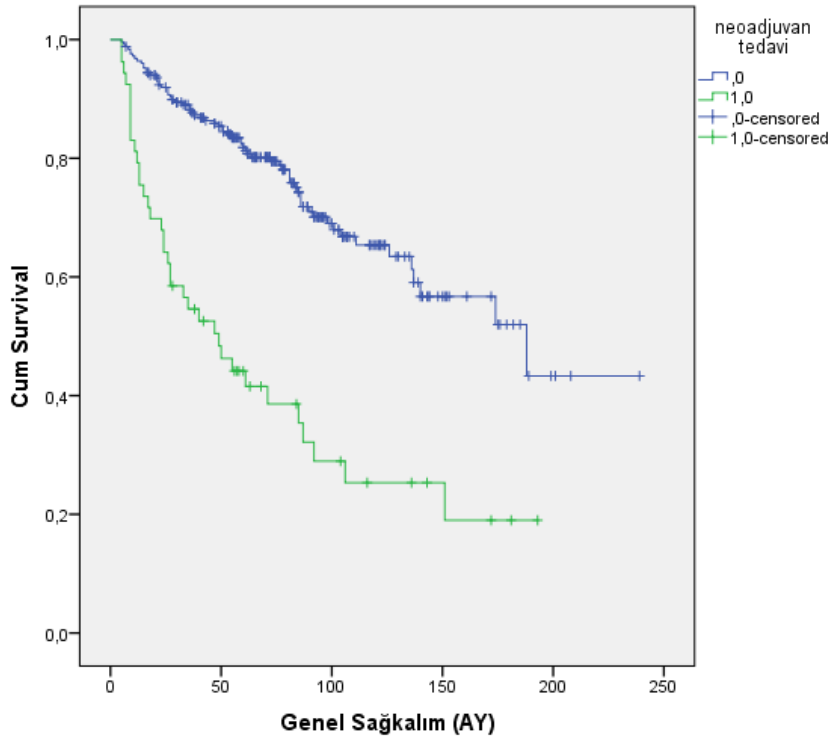
## II. Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Özellikleri

Tüm hastaların sağkalım bilgilerine ulaşıldı. Hastaların 200'ünün (%65,8) sağ, 104'ünün (%34,2) ölü olduğu belirlendi. Takip süresi minimum 5 ay, maksimum 239 ay olup ortalama takip süresi  $72,61 \pm 46,36$  (medyan 65) aydır.

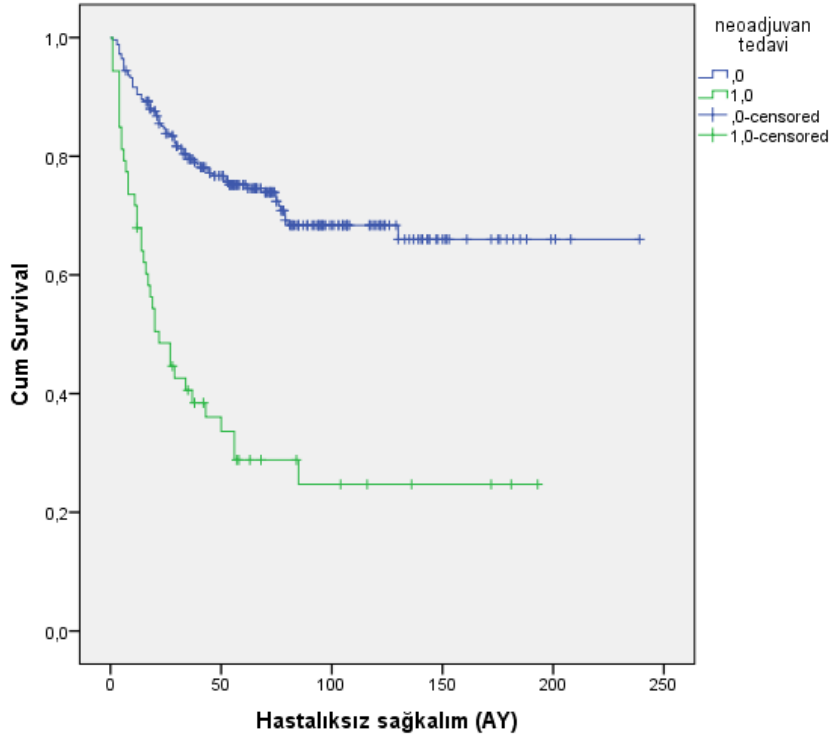
Yüz altı (%34,9) olguda lokal nüks ya da sistemik metastaz ile prezante olan hastalık nüksü saptanmıştır. Olgulardan 15'inde (%4,9) yalnızca lokal nüks, 70'inde (%23) sadece sistemik metastaz, 21'inde (%6,9) hem lokal nüks hem sistemik metastaz saptanmıştır.

Tüm olgularda, 5 ve 10 yıllık GS değerleri, sırasıyla %75,1 ve %58; 5 ve 10 yıllık HS değerleri ise, sırasıyla %67,1 ve %60,7 olarak belirlenmiştir.

Beş ve 10 yıllık GS değerleri; neoadjuvan tedavi almış olgularda, sırasıyla %44,2 ve %25,3 iken; neoadjuvan tedavisiz olgularda, sırasıyla %86,8 ve %80,2 olarak hesaplandı ( $p<0,001$ ) (Grafik 1). Beş ve 10 yıllık HS değerleri; neoadjuvan tedavi almış olgularda, sırasıyla %28,8 ve %24,7 iken; neoadjuvan tedavisiz olgularda, sırasıyla %75,2 ve %68,4 olarak bulundu ( $p<0,001$ ) (Grafik 2).

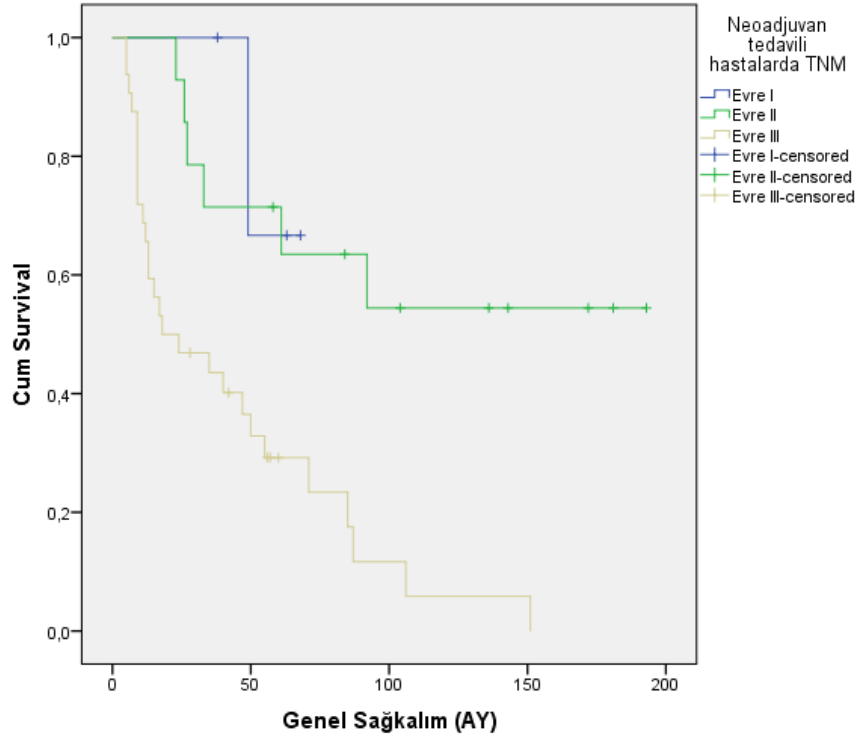


**Grafik 1:** Neoadjuvan tedavili ve neoadjuvan tedavi almamış hastalarda genel sağkalım özellikleri

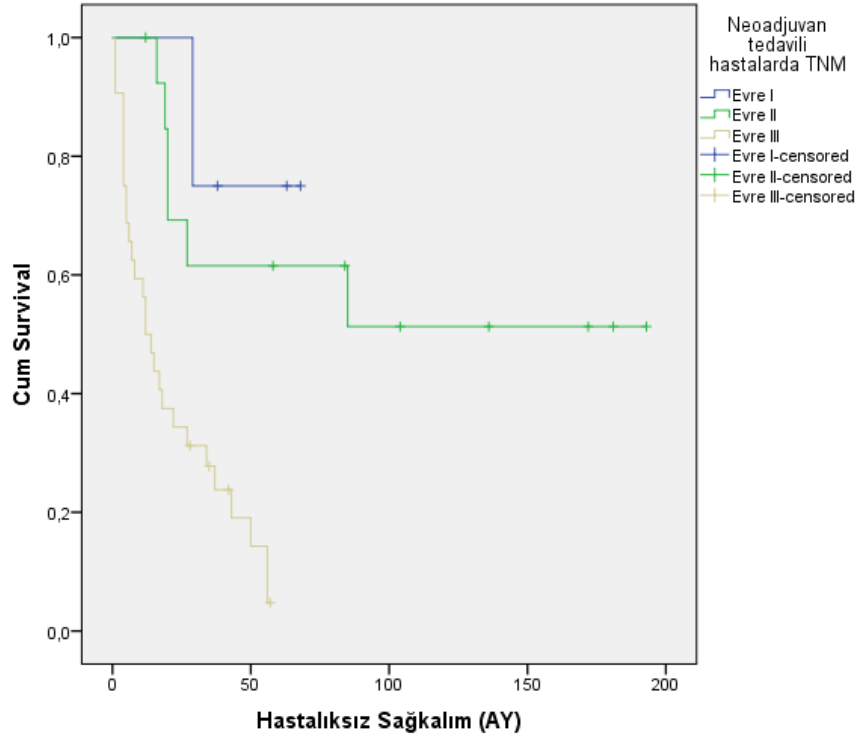


**Grafik 2:** Neoadjuvan tedavili ve neoadjuvan tedavi almamış hastalarda hastaliksız sağkalım özellikleri

Neoadjuvan tedavi almış olgularda tedavi sonrası evre ile GS ve HS ilişkisi değerlendirildi. Evre I, evre II ve evre III olarak yapılan gruplandırmada 5 yıllık GS sırasıyla %66,7, %71,4 ve %29,2 olarak hesaplandı. Evre I olguların 10 yıllık takibi mevcut olmadığı için 10 yıllık GS verileri evre II ve evre III olgularda belirlendi. Evre II ve Evre III olgularda 10 yıllık GS değerleri sırasıyla %54,4 ve %5,8 olarak saptandı ( $p=0,001$ ) (Grafik 3). Evre I, evre II ve evre III olgularda 5 yıllık HS değerleri sırasıyla %75, %61,5 ve %4,8 olarak belirlendi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4).



**Grafik 3:** Neoadjuvan tedavili olgularda evre ve genel sağkalım ilişkisi

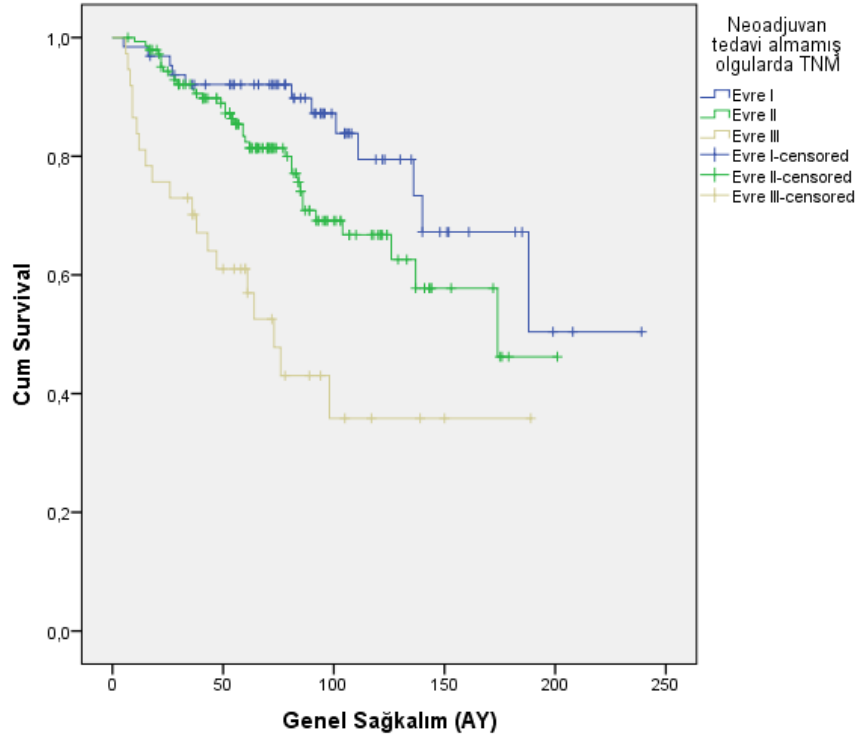


**Grafik 4:** Neoadjuvan tedavili olgularda evre ve hastalıksız sağkalım ilişkisi

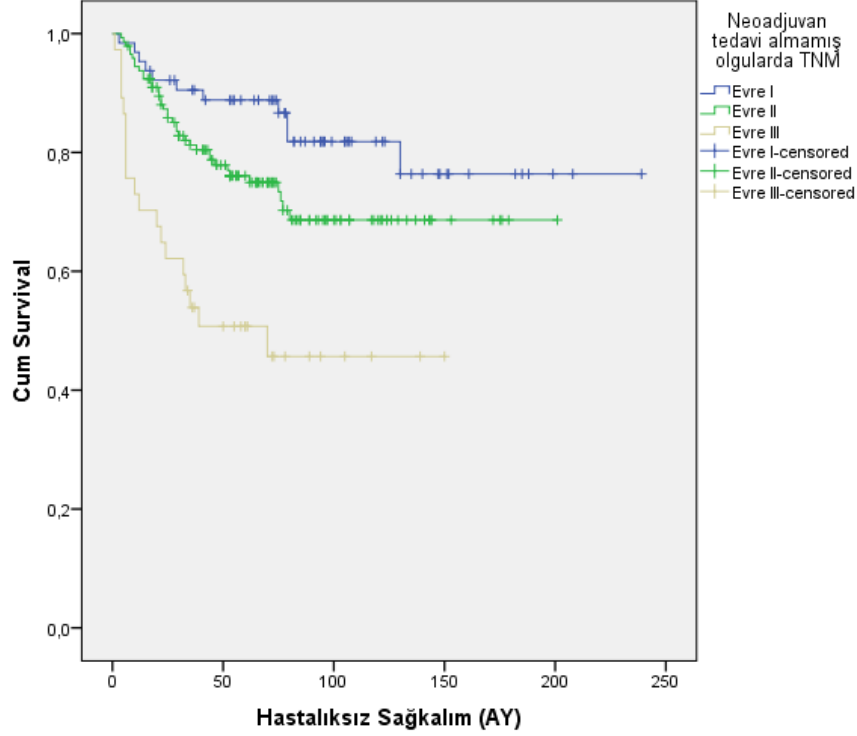
Neoadjuvan tedavi almamış olgularda tümör boyutu ortalamasının (30,26 mm) altında ve üstünde kalan olgular iki gruba ayrıldı. Tümör boyutu ile GS ve HS ilişkisi değerlendirildi. Beş ve 10 yıllık GS değerleri; ortalamanın altında kalan olgularda sırasıyla %88,1 ve %72,7; ortalamanın üzerindeki olgularda ise sırasıyla %70,3 ve %51 olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri; ortalamanın altında kalan olgularda sırasıyla %81,6 ve %73,8; ortalamanın üzerindeki olgularda ise sırasıyla %63,7 ve %58,8 olarak saptanmıştır ( $p=0,006$ ).

Neoadjuvan tedavi almamış olgularda lenf nodu metastazı ile GS ve HS ilişkisi değerlendirildi. Beş ve 10 yıllık GS değerleri; lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda sırasıyla %88,7 ve %75,3; lenf nodu metastazı saptanan olgularda ise sırasıyla %70,3 ve %49,6 olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri; lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda sırasıyla %85,6 ve %78,4; lenf nodu metastazı saptanan olgularda ise sırasıyla %58,7 ve %52,2 olarak belirlenmiştir ( $p=0,001$ ).

Neoadjuvan tedavi almamış olgularda evre ile GS ve HS ilişkisi değerlendirildi. Evre I, evre II ve evre III olarak yapılan gruplandırmada 5 yıllık GS değerleri sırasıyla %92,1, %82,4 ve %61; 10 yıllık GS değerleri sırasıyla %79,4, %66,8 ve %35,8 olarak belirlendi ( $p<0,001$ ) (Grafik 5). Bu olgularda 5 yıllık HS değerleri sırasıyla %88,8, %77, %50,7; 10 yıllık HS değerleri sırasıyla %81,8, %68,6 ve %45,7 olarak saptandı ( $p<0,001$ ) (Grafik 6).



**Grafik 5:** Neoadjuvan tedavi almamış olgularda evre ve genel sağkalım ilişkisi



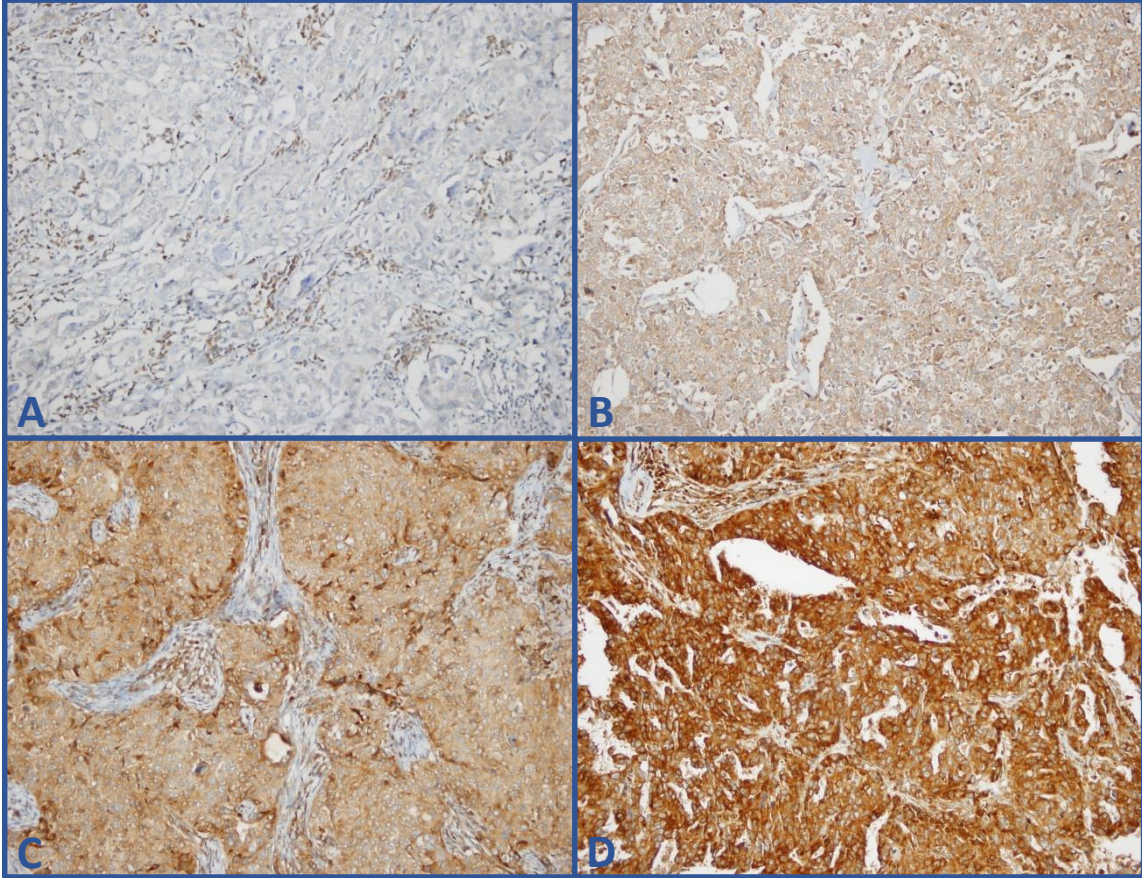
**Grafik 6:** Neoadjuvan tedavi almamış olgularda evre ve hastalıksız sağkalım ilişkisi

### III. İmmünohistokimyasal İnceleme Bulguları

Tüm olgular immünohistokimyasal olarak CCR5, HS1 ve SMM antikorları çalışılarak değerlendirildi. Olguların 2 tanesinde immünohistokimyasal inceleme uygulanan yeni kesitlerde doku tükendi. İki olguda da tekrarlanan incelemelere rağmen immünreaksiyon elde edilemedi. Bu nedenlerle 4 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.

#### III.A. CCR5 ile immünohistokimyasal inceleme bulguları

CCR5 antikoru ile yapılan değerlendirmede, 14 olguda (%4,6) tümör hücrelerinde boyanma izlenmezken, kalan 286 olguda (%95,4) değişen oranlarda zayıf, orta şiddette ya da kuvvetli boyanmalar izlenmiştir (Resim 3).



**Resim 3:** CCR5 immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken lenfositlerde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 7723-01) B. Tümör hücrelerinde sitoplazmik zayıf şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 40649-11) C. Tümör hücrelerinde sitoplazmik orta şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 40649-11) D. Tümör hücrelerinde sitoplazmik kuvvetli şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 40649-11)

Patoloji AD 2850-07) D. Tümör hücrelerinde membranöz ve sitoplazmik kuvvetli boyanma (İTF Patoloji AD 23136-08) (A-D, CCR5, x200)

Boyanan hücrelerin oranı %0-100 arasında değişmekte olup ortalama  $72,75 \pm 31,40$  (medyan 90) olarak hesaplanmıştır. Boyanma yüzdesi ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. CCR5 immünohistokimyasal incelemesinde, boyanan hücrelerin oranı ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,561$ ,  $p=0,100$ ). Lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilirken kullanılan ROC eğrisi ile eşik değer %87,5 olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Olguların 155'i (%51,7) bu değer üzerinde, 145'i (%48,3) bu değer altında saptanmıştır. Eşik değerin üzerindeki olgular pozitif, altındaki olgular negatif kabul edilmiştir.

Lokal nüks saptanan olguların %91,7'sinde ( $n=33$ ) CCR5 pozitif, %8,3'ünde ( $n=3$ ) CCR5 negatiftir. Lokal nüks saptanmayan olguların %46,2'sinde ( $n=122$ ) CCR5 pozitif, %53,8'inde ( $n=142$ ) CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

Sistemik metastaz saptanan olguların %65,6'sında ( $n=59$ ) CCR5 pozitif, %34,4'ünde ( $n=31$ ) CCR5 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %45,7'sinde ( $n=96$ ) CCR5 pozitif, %54,3'ünde ( $n=114$ ) CCR5 negatiftir ( $p=0,002$ ).

Beş ve 10 yıllık GS değerleri, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerin üzerinde olan olgularda, sırasıyla %67,6 ve %48,4 iken, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerin altında olan olgularda, sırasıyla %83,4 ve %69,7'dir. Beş ve 10 yıllık HS değerleri, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerin üzerinde olan olgularda, sırasıyla %54,8 ve %47,9 iken, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerin altında olan olgularda, sırasıyla %80,2 ve %74,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Boyanma izlenen olgularda boyanma şiddetleri heterojendir. Olguların %38,7'sinde ( $n=116$ ) en az %5 hücrede kuvvetli boyanma izlenmiştir.

Boyanma şiddetleri heterojen olduğundan zayıf, orta, kuvvetli boyanmalar birbirleri ile karşılaştırılmış ve kuvvetli boyanmanın varlığı CCR5 immünohistokimyasal incelemesi için pozitif kabul edilmiştir. Boyanma şiddeti ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. Kuvvetli boyanma tespit edilen

olgularda, kuvvetli boyanma varlığı ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,173$ ,  $p=0,097$ ).

Lokal nüks saptanan olguların %66,7'sinde ( $n=24$ ) kuvvetli boyanma izlenmiş, %33,3'ünde ( $n=12$ ) kuvvetli boyanma izlenmemiştir. Lokal nüks saptanmayan olguların %34,8'inde ( $n=92$ ) kuvvetli boyanma izlenmiş; %65,2'sinde ( $n=172$ ) kuvvetli boyanma izlenmemiştir ( $p<0,001$ ).

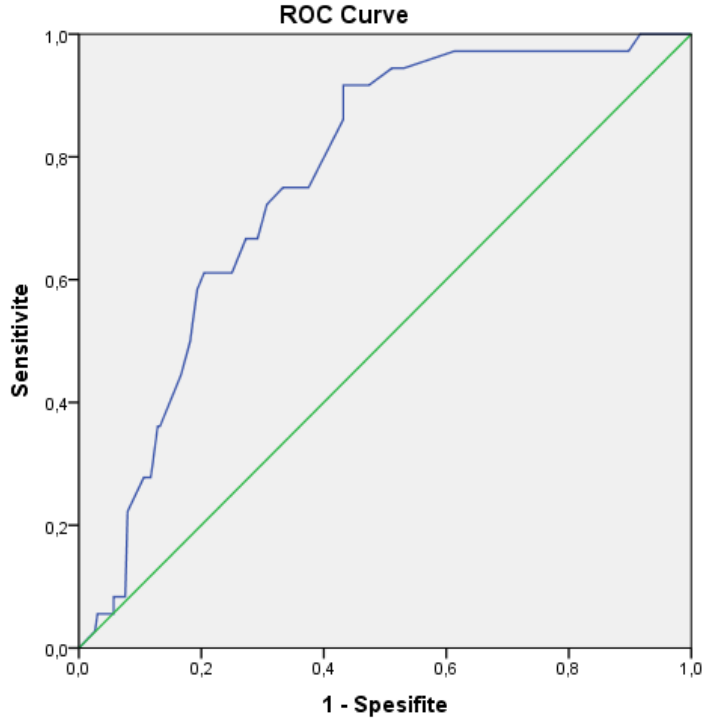
Sistemik metastaz saptanan olguların %52,2'sinde ( $n=47$ ) kuvvetli boyanma izlenmiş; %47,8'inde ( $n=43$ ) kuvvetli boyanma izlenmemiştir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %32,9'unda ( $n=69$ ) kuvvetli boyanma izlenmiş; %67,1'inde ( $n=141$ ) kuvvetli boyanma izlenmemiştir ( $p=0,002$ ).

Beş ve 10 yıllık GS değerleri, kuvvetli boyanma içeren olgularda, sırasıyla %65,9 ve %47,5 iken, kuvvetli boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %81,3 ve %64,8'dir ( $p=0,002$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri, kuvvetli boyanma içeren olgularda, sırasıyla %53,7 ve %46,7 iken, kuvvetli boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %75,4 ve %69,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

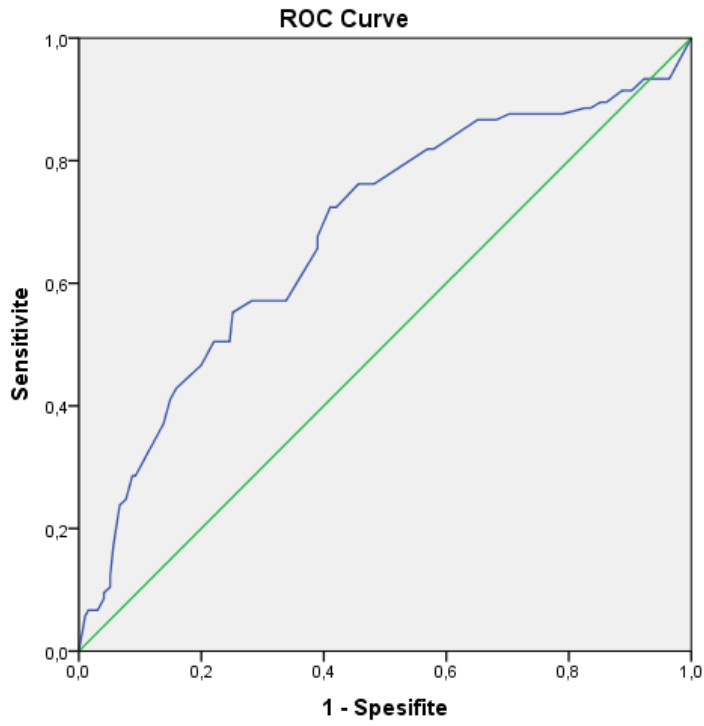
Olgu bazında kuvvet ve yaygınlık açısından heterojen boyanmalar olması nedeniyle, H skoru kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen değerler 0-300 aralığındadır (ortalama  $121,03\pm77,29$ ; medyan 110).

H skoru ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkileri değerlendirilmiş, bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,452$ ,  $p=0,118$ ).

H skoru ile lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiş, bu değerlendirmede, ROC eğrisi ile lokal nüks için eşik değer 112,5; sistemik metastaz, GS ve HS için eşik değerler 107,5 olarak belirlenmiş; bu değerlerin altında kalan olgular negatif, üzerinde olan olgular pozitif olarak kabul edilmiştir ( $p<0,001$ ) (Grafik 7-8).



**Grafik 7:** ROC eğrisi (Lokal nüks ve CCR5 H skoru ilişkisi)

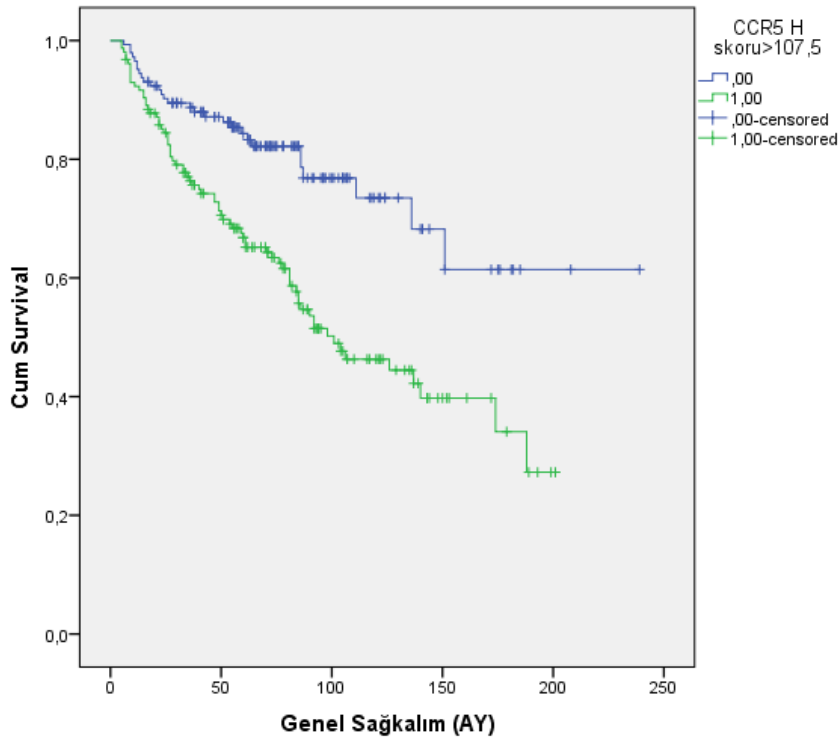


**Grafik 8:** ROC eğrisi (Hastalık nüksü ve CCR5 H skoru ilişkisi)

Lokal nüks saptanan olguların %91,7'sinde (n=33) CCR5 pozitif, %8,3'ünde (n=3) CCR5 negatiftir. Lokal nüks saptanmayan olguların %43,2'sinde (n=114) CCR5 pozitif; %56,8'inde (n=150) CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

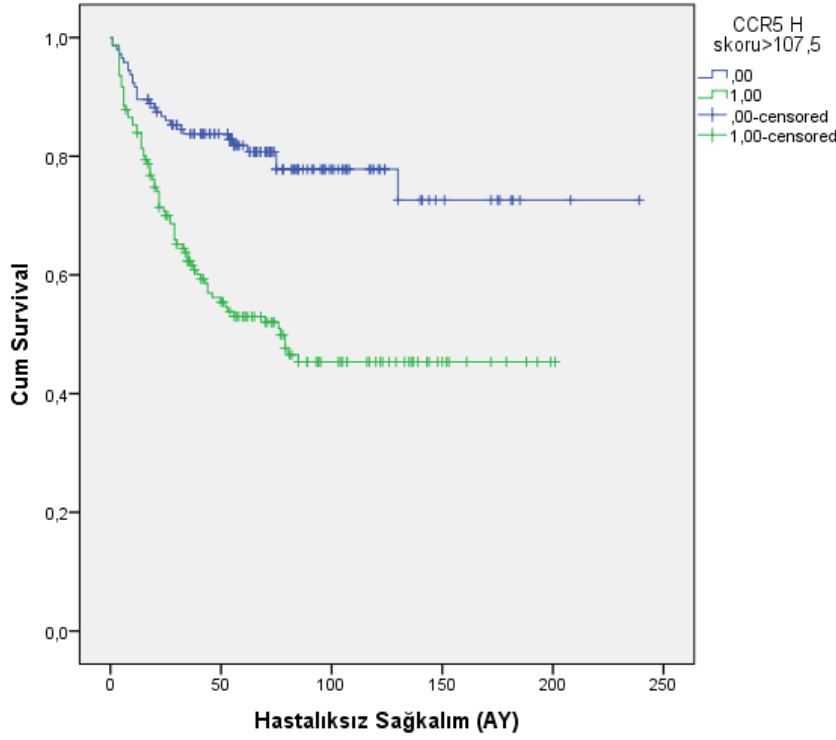
Sistemik metastaz saptanan olguların %68,9'unda (n=62) CCR5 pozitif, %31,1'inde (n=28) CCR5 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %44,8'inde (n=94) CCR5 pozitif; %55,2'sinde (n=116), CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

Beş ve 10 yıllık GS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %66,8 ve %46,3; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %84,3 ve %73,5 olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Grafik 9).



**Grafik 9:** CCR5 ile genel sağkalım ilişkisi

Beş ve 10 yıllık HS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %53 ve %45,4; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %81,8 ve %77,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Grafik 10).



**Grafik 10:** CCR5 ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

Neoadjuvan tedavili ve neoadjuvan tedavisiz olgular ayrı ayrı değerlendirmeye alınmıştır. Neoadjuvan tedavili olgularda CCR5 pozitifliği her üç yöntemle de araştırılmış ve prognostik verilerle karşılaştırılmış, aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Neoadjuvan tedavi almamış olgularda CCR5 immünohistokimyasal incelemesi her üç yöntemle de araştırılmıştır. Boyanma yüzdesi ve H skoru için belirlenen eşik değerler tüm vakalar için belirlenen eşik değerlerle eşit olarak saptanmıştır (sırasıyla %87,5 ve 107,5). Bu eşik değerlerin üzerinde kalan olgular pozitif olarak kabul edilmiştir.

Boyanma yüzdesine göre CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkileri değerlendirilmiş, bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,325$ ,  $p=0,859$ ).

Lokal nüks saptanan olguların %89,7'sinde ( $n=26$ ) CCR5 pozitif, %10,3'ünde ( $n=3$ ) CCR5 negatiftir. Lokal nüks saptanmayan olguların %42'sinde ( $n=92$ ) CCR5 pozitif, %58'inde ( $n=127$ ) CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

Sistemik metastaz saptanan olguların %59,3'ünde (n=32) CCR5 pozitif; %40,7'sinde (n=22) CCR5 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %44,3'ünde (n=86) CCR5 pozitif; %55,7'sinde (n=108) CCR5 negatiftir ( $p=0,052$ ).

Beş ve 10 yıllık GS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %77,4 ve %57,4; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %86,2 ve %74 olarak belirlenmiştir ( $p=0,009$ ). Beş ve 10 yıllık HS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %64,3 ve %56,9; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %85,5 ve %79,4 olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

Kuvvetli boyanma varlığına göre yapılan değerlendirmede CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkileri değerlendirilmiş, bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,124$ ,  $p=0,402$ ).

Lokal nüks saptanan olguların %65,5'inde (n=19) CCR5 pozitif, %34,5'inde (n=10) CCR5 negatiftir. Lokal nüks saptanmayan olguların %32'sinde (n=70) CCR5 pozitif; %68'inde (n=149) CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

Sistemik metastaz saptanan olguların %50'sinde (n=27) CCR5 pozitif; %50'sinde (n=27) CCR5 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %32'sinde (n=62) CCR5 pozitif; %68'inde (n=132) CCR5 negatiftir ( $p=0,015$ ).

Beş ve 10 yıllık GS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %75,2 ve %55,1; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %86 ve %72,1 olarak belirlenmiştir ( $p=0,007$ ). Beş ve 10 yıllık HS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %63 ve %56; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %82,2 ve %75,6 olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

H skoruna göre yapılan değerlendirmede CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkileri değerlendirilmiş, bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,325$ ,  $p=0,330$ ).

Lokal nüks saptanan olguların %89,7'sinde (n=26) CCR5 pozitif, %10,3'ünde (n=3) CCR5 negatiftir. Lokal nüks saptanmayan olguların %42'sinde (n=92) CCR5 pozitif; %58'inde (n=127) CCR5 negatiftir ( $p<0,001$ ).

Sistemik metastaz saptanan olguların %63'ünde (n=34) CCR5 pozitif; %37'sinde (n=20) CCR5 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %43,3'ünde (n=84) CCR5 pozitif; %56,7'sinde (n=110) CCR5 negatiftir ( $p=0,002$ ).

Beş ve 10 yıllık GS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %76,3 ve %55,6; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %87,3 ve %76,8 olarak belirlenmiştir ( $p=0,002$ ). Beş ve 10 yıllık HS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %62,7 ve %54,2; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %86,4 ve %81,9 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Neoadjuvan tedavisiz olgularda tümör boyutu ( $>30,26$  mm), lenf nodu metastazı ve CCR5 pozitifliği çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde her üçü de GS'yi öngörmeye bağımsız faktör olarak belirlenmiştir (Tablo 14).

**Tablo 14:** Genel Sağkalımı Öngörme Gücünü Belirlemek Amacıyla Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

|                                                 | Risk oranı | %95 güven aralığı | <i>p</i> değeri |
|-------------------------------------------------|------------|-------------------|-----------------|
| <b>Tümör boyutu (<math>&gt;30,26</math> mm)</b> | 1,734      | 1,047-2,872       | 0,032           |
| <b>Lenf nodu metastazı</b>                      | 2,366      | 1,432-3,910       | 0,001           |
| <b>CCR5 pozitifliği</b>                         | 2,069      | 1,202-3,562       | 0,009           |

Sonuç olarak, CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. CCR5 pozitif vakalarda lokal nüks ve sistemik metastaz sıklığının arttığı saptanmıştır. GS ve HS değerleri CCR5 pozitif olgularda, CCR5 negatif olgulara göre daha düşük olarak belirlenmiştir. CCR5 pozitifliğinin ayrıca GS'ye bağımsız etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

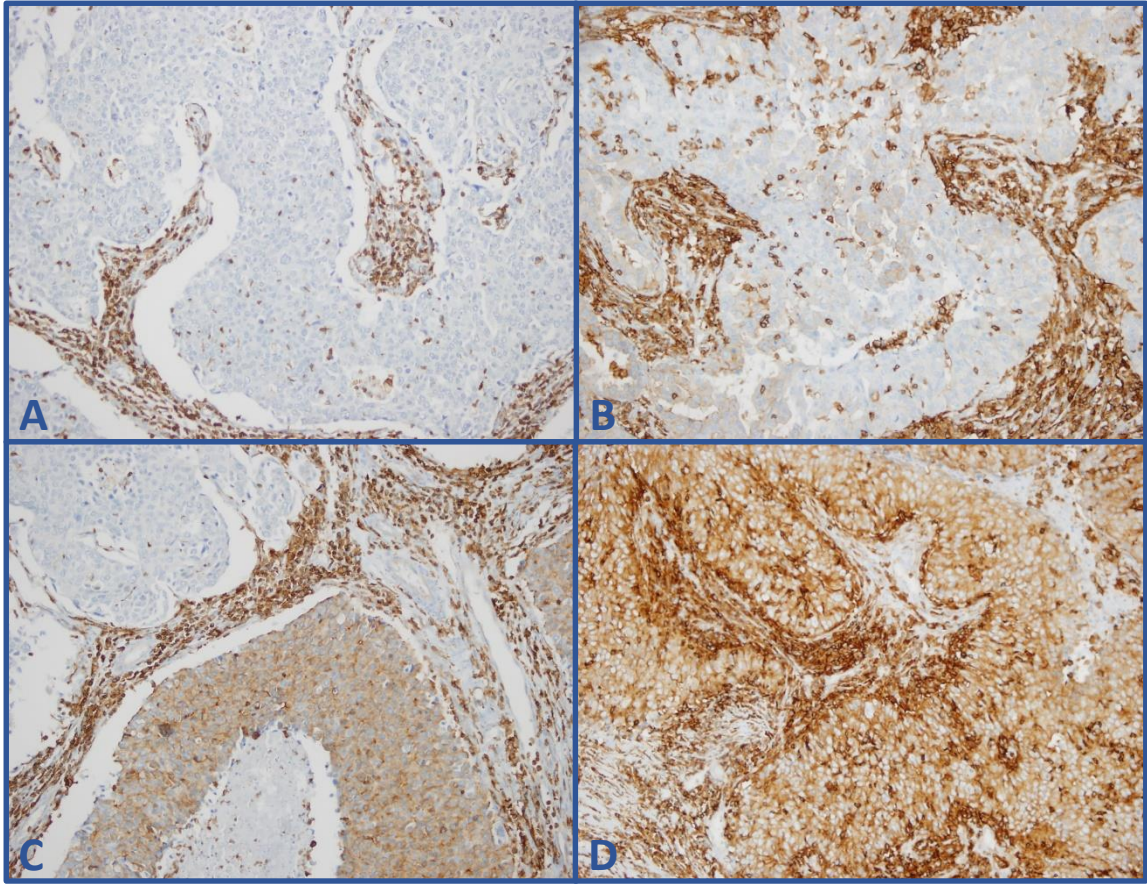
### III.B. HS1 ile immünohistokimyasal inceleme bulguları

HS1 ile reaksiyon izlenebilen olguların tamamında lenfositlerde ve iltihap hücrelerinde pozitiflik saptanmıştır. Tümör hücrelerinde boyanma ise olguların 21'inde (%7) tespit edilmiştir.

Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi 0-90 arasında değişmektedir. Ortalama boyanma yüzdesi  $2,15 \pm 10,58$  (medyan 0)'dir. Boyanma yüzdesi ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. Boyanan

hücrelerin oranı ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,422$ ,  $p=0,517$ ,  $p=0,439$ ,  $p=0,243$ ,  $p=0,271$ ,  $p=0,180$ ).

Boyanma şiddeti, boyanma izlenen olguların 15'inde (%71,4) zayıf, 3'ünde (%14,3) orta şiddette, 3'ünde (%14,3) kuvvetli olarak belirlenmiştir (Resim 4). Boyanma şiddetleri ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. Boyanma şiddeti ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,269$ ,  $p=0,497$ ,  $p=0,822$ ,  $p=0,811$ ,  $p=0,643$ ,  $p=0,811$ ).



**Resim 4:** HS1 immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken lenfositlerde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 36110-12) B. Tümör hücrelerinde sitoplazmik zayıf şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 6377-11) C. Tümör hücrelerinde sitoplazmik orta şiddette boyanma (İTF Patoloji AD 36110-12) D. Tümör hücrelerinde sitoplazmik kuvvetli boyanma (İTF Patoloji AD 30092-08) (A-D, HS1, x200)

Semikantitatif immünoreaktif skor kullanılarak yapılan incelemede olguların 279'u (%93) negatif saptanmış; 17'sinde (%5,7) düşük ekspresyon, 4'ünde (%1,3) yüksek ekspresyon

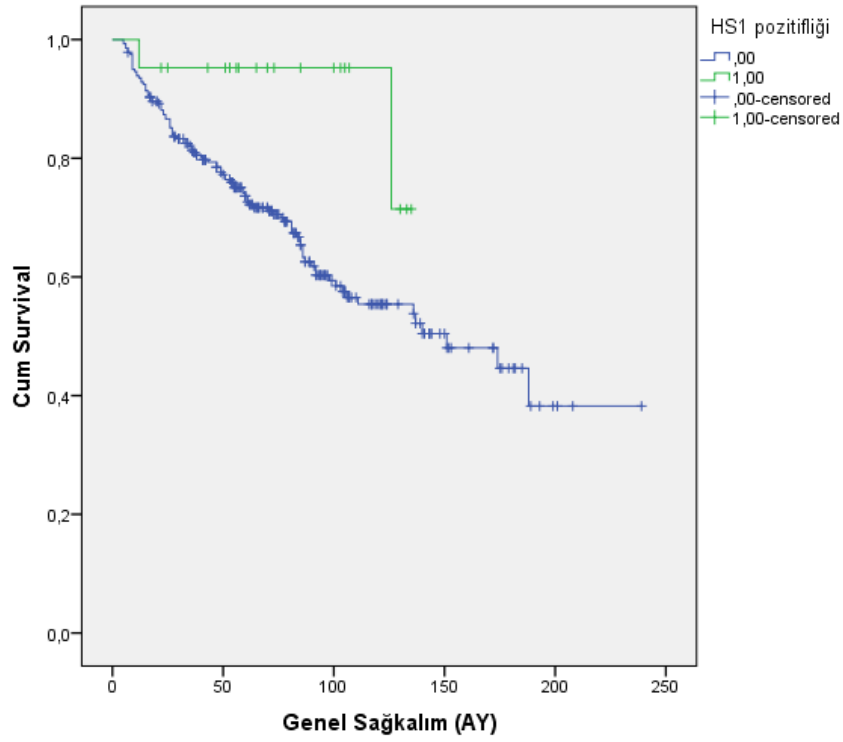
tespit edilmiştir. Yüksek ve düşük ekspresyon varlığı ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiş, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,214$ ,  $p=0,160$ ,  $p=0,457$ ,  $p=0,619$ ,  $p=0,277$ ,  $p=0,628$ ).

H skoru değerleri ise 0-270 arasında değişmekte olup ortalama H skoru  $3,73 \pm 23,19$  (medyan 0)'dur. H skoru ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. H skoru ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,420$ ,  $p=0,519$ ,  $p=0,439$ ,  $p=0,243$ ,  $p=0,270$ ,  $p=0,180$ ).

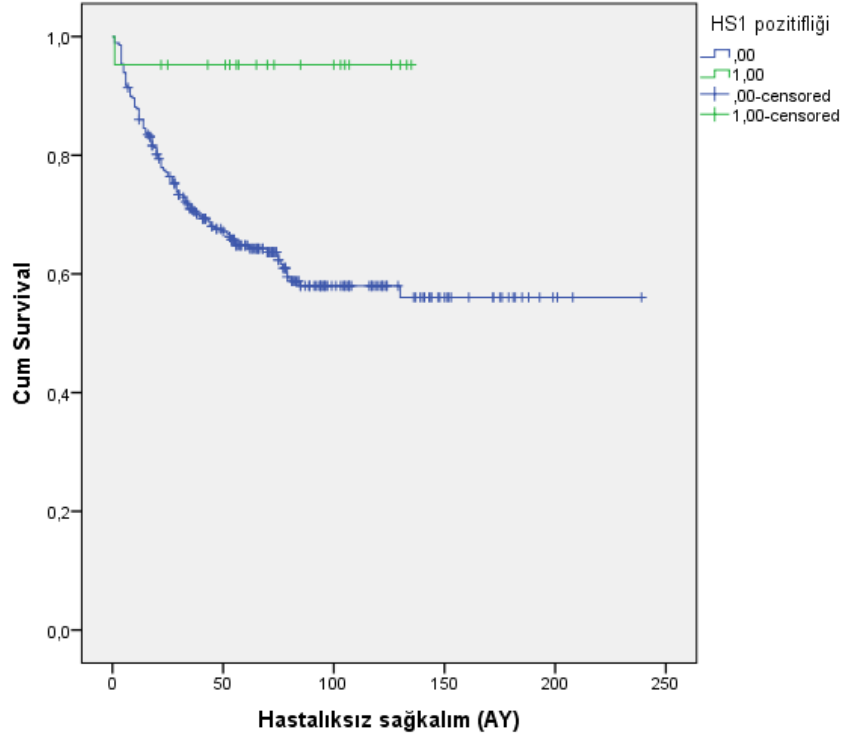
HS1 immünohistokimyasal incelemesinin, yalnızca pozitif ve negatif olarak değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile karşılaştırılmıştır. HS1 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,085$ ,  $p=0,152$ ,  $p=0,079$ ).

Sistemik metastaz saptanan olguların %1,1'inde ( $n=1$ ) HS1 pozitif; %98,9'unda ( $n=89$ ) HS1 negatiftir. Sistemik metastaz saptanmayan olguların %9,5'inde ( $n=20$ ) HS1 pozitif; %90,5'inde ( $n=190$ ) HS1 negatiftir ( $p=0,009$ ).

Beş ve 10 yıllık GS değerleri, HS1 ile pozitif boyanan olgularda, %95,2 ve %95,2 iken; boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %73,6 ve %55,4'tür ( $p=0,037$ ) (Grafik 11). Beş ve 10 yıllık HS değerleri, HS1 ile pozitif boyanan olgularda, %95,2 ve %95,2 iken; boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %64,8 ve %58 olarak saptanmıştır ( $p=0,007$ ) (Grafik 12).



**Grafik 11:** HS1 pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi



**Grafik 12:** HS1 pozitifliği ile hastalıksız sağkalım ilişkisi

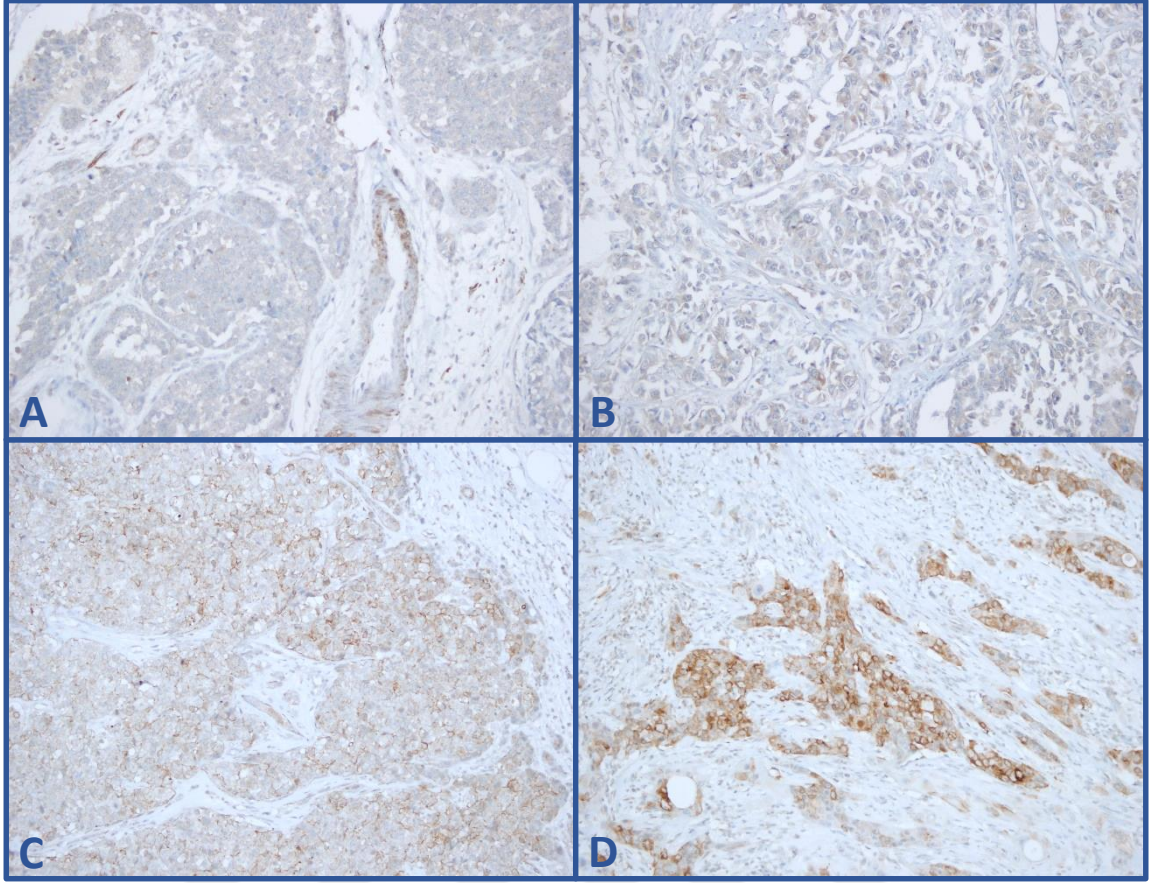
Sonuç olarak, serimizde HS1 ile immünreaksiyon gösteren olgularda, negatif olgulara göre daha düşük oranda sistemik metastaz saptanmıştır. HS1 pozitif olguların, HS1 negatif olgulara göre 5 ve 10 yıllık GS ve HS değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

### **III.C. SMM ile immünhistokimyasal inceleme bulguları**

SMM ile olguların 42'sinde (%14) boyanma tespit edilmiştir.

Boyanan hücrelerin yüzdesi 0-60 arasında değişmektedir. Ortalama boyanma yüzdesi  $2,07 \pm 7,85$  (medyan 0)'tir. Boyanma yüzdesi ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. Boyanan hücrelerin oranı ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,826$ ,  $p=0,863$ ,  $p=0,905$ ,  $p=0,770$ ,  $p=0,890$ ,  $p=0,969$ ).

Boyanma şiddeti, boyanma izlenen olguların 37'sinde (%88,1) zayıf, 3'ünde (%7,1) orta şiddette, 2'sinde (%4,8) kuvvetli olarak belirlenmiştir (Resim 5). Boyanma şiddetleri ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. Boyanma şiddeti ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,096$ ,  $p=0,086$ ,  $p=0,681$ ,  $p=0,406$ ,  $p=0,242$ ,  $p=0,383$ ).



**Resim 5:** SMM immünohistokimyasal incelemesi A. Tümör hücreleri negatif iken duktuslar çevresinde ve damar duvarlarında fibriller karakterde sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 15094-09) B. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, zayıf şiddette, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 9806-05) C. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, orta şiddette, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 40705-16) D. Tümör hücrelerinde fibriller karakterde, kuvvetli, sitoplazmik boyanma (İTF Patoloji AD 39061-14) (A-D, CCR5, x200)

H skoru değerleri ise 0-150 arasında değişmekte olup ortalama H skoru  $2,87 \pm 14,05$  (medyan 0)'tir. H skoru ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiştir. H skoru ile bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,836$ ,  $p=0,876$ ,  $p=0,903$ ,  $p=0,777$ ,  $p=0,891$ ,  $p=0,977$ ).

SMM immünohistokimyasal incelemesinin yalnızca pozitif ve negatif olarak değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile karşılaştırılmıştır. SMM pozitifliği ve bu veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,613$ ,  $p=0,692$ ,  $p=0,984$ ,  $p=0,611$ ,  $p=0,464$ ,  $p=0,637$ ).

Sonuç olarak, SMM immünhistokimyasal incelemesinin pozitif-negatifliğinin, boyanan hücre oranının, boyanma yüzdesinin ve H skorunun, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile ilişkileri değerlendirilmiş; SMM immünhistokimyasal incelemesi ile bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.



## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, seçilmiş TNMK olgularında DMA yöntemi ile hazırlanan kesitlerde CCR5, HS1, SMM immünohistokimyasal belirteçlerini uygulayıp, elde edilen sonuçların klinik değişkenlerle ilişkisini saptamayı ve prognostik değerlerini ölçmeyi hedefledik. Bununla birlikte tümör boyutu, lenf nodu durumu, evre ve neoadjuvan tedavi yanıtı gibi diğer önemli klinik ve histolojik parametrelerin de çeşitli değişkenlerle ilişkilerini saptadık.

TNMK grubundaki tümörler genellikle büyük boyutlu, yüksek gradlı, tanı anında lenf nodu metastazı içeren, biyolojik olarak agresif tümörlerdir<sup>5,334</sup>.

Nottingham gradlama sistemi kullanılarak yapılan gradlamada neoadjuvan tedavi almamış olguların 1'i (%0,4) grad 1, 2'si (%0,8) grad 2, 248'i (%98,8) grad 3 olarak belirlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğunun yüksek gradlı olması kaynaklarla uyumludur.

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) dataları üzerinden 158358 hasta üzerinden yapılan bir araştırmada, TNMK grubunda yer alan olgulara ait sağkalım verileri TNMK dışı olgulara ait verilerle karşılaştırılmıştır. TNMK grubundaki olgularda GS değerleri her evre için diğer gruba kıyasla daha düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca yaş, ırk, grad ve tedavi seçimini içeren çok değişkenli analizlerde de TNMK grubunda yer almak GS açısından bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır<sup>334</sup>.

Çalışmamızda tüm olgularda, 5 ve 10 yıllık GS değerleri, sırasıyla %75,1 ve %58; 5 ve 10 yıllık HS değerleri ise, sırasıyla %67,1 ve %60,7 olarak belirlenmiştir.

Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu, prognozu öngörmede önemli faktörlerden biridir<sup>335</sup>. Carter ve ark.'nın yaptığı 24740 meme karsinomu olgusunu içeren çalışmada tümör boyutu ve lenf nodu metastazı varlığının sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır<sup>336</sup>. Braunstein ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada lenf nodu evresi N2 ve N3 olan olgularda, N0 ve N1 olgulara göre daha yüksek oranda lokal nüks saptanmıştır<sup>337</sup>.

Olguların 53'ü (%17,4) neoadjuvan tedavi almıştır. Tümör boyutları; neoadjuvan tedavi almış hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi ortalama 51,60 mm; neoadjuvan tedavi sonrası

ortalama 39,20 mm'dir. Neoadjuvan tedavi almamış hastalarda tümör boyutu ortalama 30,26 mm'dir.

Neoadjuvan tedavi almamış olgularda tümör boyutu ortalamasının (30,26 mm) altında ve üstünde kalan olgular iki gruba ayrılmıştır. Tümör boyutu ile GS ve HS ilişkisi değerlendirilmiştir. Beş ve 10 yıllık GS değerleri; ortalamanın altında kalan olgularda sırasıyla %88,1 ve %72,7; ortalamanın üzerindeki olgularda ise sırasıyla %70,3 ve %51 olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri; ortalamanın altında kalan olgularda sırasıyla %81,6 ve %73,8; ortalamanın üzerindeki olgularda ise sırasıyla %63,7 ve %58,8 olarak saptanmıştır ( $p=0,006$ ). GS ve HS değerleri büyük boyutlu tümörlerde küçük boyutlu tümörlere göre daha düşük olarak belirlenmiştir.

Lenf nodu örnekleme yapılmış olguların 129'unda (%43,6) en az bir lenf nodunda metastaz saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi almamış olgularda lenf nodu metastazı ile GS ve HS ilişkisi değerlendirilmiştir. Beş ve 10 yıllık GS değerleri; lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda sırasıyla %88,7 ve %75,3; lenf nodu metastazı saptanan olgularda ise sırasıyla %70,3 ve %49,6 olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri; lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda sırasıyla %85,6 ve %78,4; lenf nodu metastazı saptanan olgularda ise sırasıyla %58,7 ve %52,2 olarak belirlenmiştir ( $p=0,001$ ). GS ve HS değerleri lenf nodu metastazı saptanan olgularda saptanmayanlara göre daha düşük olarak belirlenmiştir.

Tümör boyutu ve lenf nodu durumu, prognozu öngörmede bağımsız faktörler olmalarının yanında TNM evresini belirler. Evre sağkalımla doğrudan ilişkilidir<sup>44,335</sup>. TNMK'de, neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt olasılığı yüksektir<sup>94</sup>. Tedaviye iyi yanıt vermelerine karşın rezidüel tümör varlığında kötü prognozludurlar<sup>5,6,95</sup>. Tedaviye yanıtı olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım %30'un altındadır<sup>95</sup>. Neoadjuvan tedavi sonrası belirlenen evre de prognostik olarak önemli bir parametredir<sup>44,338</sup>.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi almamış ve neoadjuvan tedavi almış olgulara ait evre verileri ile GS ve HS ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi almamış olgularda, evre I, evre II ve evre III olarak yapılan gruplandırmada 5 yıllık GS sırasıyla %92,1, %82,4 ve %61; 10 yıllık GS sırasıyla %79,4, %66,8 ve %35,8 olarak belirlendi ( $p<0,001$ ). Bu olgularda 5 yıllık HS sırasıyla %88,8, %77, %50,7; 10 yıllık HS sırasıyla %81,8, %68,6 ve %45,7 olarak saptandı ( $p<0,001$ ).

Neoadjuvan tedaviye minimal yanıtla ya da yanıtı olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Neoadjuvan tedavi almış olgularda, evre I, evre II ve evre III olarak yapılan

gruplandırmada 5 yıllık GS sırasıyla %66,7, %71,4 ve %29,2 olarak hesaplandı. Evre I, evre II ve evre III olgularda 5 yıllık HS değerleri sırasıyla %75, %61,5 ve %4,8 olarak belirlendi ( $p<0,001$ ).

Beş ve 10 yıllık GS değerleri; neoadjuvan tedavi almış olgularda, sırasıyla %44,2 ve %25,3 iken; neoadjuvan tedavisiz olgularda, sırasıyla %86,8 ve %80,2 olarak hesaplanmıştır ( $p<0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri, neoadjuvan tedavi almış olgularda, sırasıyla %28,8 ve %24,7 iken, neoadjuvan tedavisiz olgularda, sırasıyla %75,2 ve %68,4 olarak bulundu ( $p<0,001$ ). Neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık agresif klinik gidişle ilişkili bulunmuş olmakla birlikte tedaviye yanıtı olguların çalışma grubumuzda yer almaması, bu verilerin karşılaştırılması açısından bizim çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerindendir.

CCR5 immünohistokimyasal incelemesi, kaynaklarda semikantitatif bir sistem olan immünoreaktif skor kullanılarak değerlendirilmiştir<sup>330,331</sup>. Ancak çalışmamızda yer alan olgularda heterojen boyanmalar tespit edilmesi nedeniyle daha önce kullanılan semikantitatif skora sistem kullanılmamıştır. Boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti ve H skoru kullanılarak üç ayrı yöntemle değerlendirme yapılmış, boyanma yüzdesi ve H skoru için eşik değerler belirlenmiştir. Boyanma şiddetleri heterojen olduğundan zayıf, orta, kuvvetli boyanmalar birbirleri ile karşılaştırılmış ve kuvvetli boyanmanın varlığı CCR5 immünohistokimyasal incelemesi için pozitif kabul edilmiştir. Her üç yöntemde de pozitiflik saptanan olgular, her yöntem için ayrı ayrı lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS verileri ile karşılaştırılmıştır. Her üç yöntemle de elde edilen bulgular benzerdir.

Zhang ve ark.'nın bir çalışmasında CCR5 ekspresyonu artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur<sup>329</sup>. Çalışmamızda CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

CCL5, CCR5'e bağlanarak hücre içi glikojen metabolizmasında, glikolitik aktivitenin, hücre içi glukoz alımının artması gibi değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda hücre içi enerji üretimi ve anabolik metabolizma artmaktadır<sup>313</sup>. CCL5 düzeyleri, daha agresif meme kansinomlarında ve daha yüksek gradlı tümörlerde düşük gradlılara göre belirgin şekilde yüksek saptanmıştır<sup>314</sup>. CCL5, CCR5 ekspresyonu gösteren meme kansinomu hücrelerinde proliferasyon ve metastaz artışı ile ilişkili bulunmuştur<sup>10,11</sup>. CCL5, TNMK için aynı zamanda potansiyel bir immünoterapötik hedeftir<sup>11,12</sup>. Norton ve ark.'nın bir çalışmasında yüksek CCR5

ekspresyonunun hücre göçünde, tümör büyümesinde ve invazyonda etkili olduğu belirlenmiş, maraviroc tedavisi ile tümör büyümesinde yavaşlama tespit edilmiştir<sup>339</sup>.

Çalışmamızda CCR5 pozitifliği ile lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Beş ve 10 yıllık GS değerleri, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerinin üzerinde olan olgularda, sırasıyla %67,6 ve %48,4 iken; CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerinin altında olan olgularda, sırasıyla %83,4 ve %69,7'dir. Beş ve 10 yıllık HS değerleri, CCR5 pozitif hücre oranı eşik değerinin üzerinde olan olgularda, sırasıyla %54,8 ve %47,9 iken; CCR5 pozitif hücre oranı %85'in altında olan olgularda, sırasıyla %80,2 ve %74,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Beş ve 10 yıllık GS değerleri, kuvvetli boyanma içeren olgularda, sırasıyla %65,9 ve %47,5 iken; kuvvetli boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %81,3 ve %64,8'dir ( $p=0,002$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri, kuvvetli boyanma içeren olgularda, sırasıyla %53,7 ve %46,7 iken; kuvvetli boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %75,4 ve %69,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). H skoru ile yapılan değerlendirmede 5 ve 10 yıllık GS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %66,8 ve %46,3; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %84,3 ve %73,5 olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Beş ve 10 yıllık HS; CCR5 pozitif olgularda, sırasıyla %53 ve %45,4; CCR5 negatif olgularda ise, sırasıyla %81,8 ve %77,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak CCR5 pozitif vakalarda lokal nüks ve sistemik metastaz sıklığının arttığı saptanmıştır. GS ve HS değerleri CCR5 negatif olgulara göre daha düşük olarak belirlenmiştir.

Neoadjuvan tedavisiz olgularda tümör boyutu ( $>30,26$  mm), lenf nodu metastazı ve CCR5 pozitifliği çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde her üçü de GS'yi öngörmede bağımsız faktör olarak belirlenmiştir.

HS1 immünohistokimyasal incelemesi kaynaklarda semikantitatif immünoreaktif skor yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir<sup>332</sup>. Tarafımızca boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti, semikantitatif immünoreaktif skor, H skoru ve immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme olmak üzere beş farklı yöntemle değerlendirilmiştir. Boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti, semikantitatif immünoreaktif skor ve H skoru ile elde edilen sonuçlar ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ilişkileri değerlendirilmiş, her dört yöntemle de bu açılardan istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda HS1 immünohistokimyasal incelemesinin, yalnızca pozitif ve negatif olarak değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile karşılaştırılmıştır. HS1 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,085$ ,  $p=0,152$ ,  $p=0,079$ ). Sistemik metastaz saptanan olguların %1,1'inde ( $n=1$ ), sistemik metastaz saptanmayan olguların ise %9,5'inde ( $n=20$ ); HS1 ile pozitif boyanma tespit edilmiştir. Sistemik metastaz saptanan olguların %98,9'unda ( $n=81$ ), sistemik metastaz saptanmayan olguların ise %90,5'inde ( $n=190$ ); HS1 ile pozitif boyanma izlenmemiştir ( $p=0,009$ ). Beş ve 10 yıllık GS değerleri, HS1 ile pozitif boyanan olgularda, %95,2 ve %95,2 iken; boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %73,6 ve %55,4'tür ( $p=0,037$ ). Beş ve 10 yıllık HS değerleri, HS1 ile pozitif boyanan olgularda, %95,2 ve %95,2 iken; boyanma içermeyen olgularda, sırasıyla %64,8 ve %58 olarak saptanmıştır ( $p=0,007$ ). Sonuç olarak bizim serimizde HS1 ile immünreaksiyon gösteren olgularda, negatif olgulara göre daha düşük oranda sistemik metastaz saptanmıştır. GS ve HS değerleri; pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Koya ve ark.'nın yaptığı over tümörlerine yönelik bir çalışmada evre I hastalarda HS1 ekspresyonu ile GS arasında ilişki saptanmamış olmakla birlikte, evre II-IV hastalarda HS1 ekspresyonunun varlığı, HS1 ekspresyonu olmayan olgulara göre azalmış GS ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada HS1, hücre göçü ve invazyon ile ilişkili bulunmuştur<sup>19</sup>. Butrym ve ark.'nın çalışmasında kronik lenfositik lösemili olgularda, yüksek HS1 ekspresyonu saptananlarda, düşük ekspresyon izlenen olgulara göre GS değerleri daha düşük izlenmiştir<sup>17</sup>.

Bizim serimizde HS1 pozitif olguların, HS1 negatif olgulara göre 5 ve 10 yıllık GS ve HS değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlar kaynaklarla uyumluluk göstermemektedir. Bu fark, HS1 ile boyanma saptanan olguların sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi kullandığımız DMA yöntemi nedeniyle fokal boyanmaların tespit edilememiş olmasına da bağlı olabilir.

Myoepitelyal ve bazal belirteçlere ait immünohistokimyasal incelemeler, kaynaklarda H skoru yöntemi ile ya da eşik değer %1 kabul edilerek immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirilmiştir<sup>23,333</sup>. SMM immünohistokimyasal incelemesi için tarafımızca boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti, H skoru ve immünreaksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirme olmak üzere dört farklı yöntem kullanılmıştır.

Çalışmamızda SMM immünohistokimyasal incelemesinin pozitif-negatifliğinin, boyanan hücre oranının, boyanma yüzdesinin ve H skorunun, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile ilişkileri değerlendirilmiş; SMM immünohistokimyasal incelemesi ile bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Rakha ve ark.'nın yaptığı çalışmada, myoepitelyal diferansiyasyon varlığını göstermek için SMA ve p63 gibi myoepitelyal belirteçler kullanılmıştır. Myoepitelyal belirteçlerin yanında bazal belirteçler de çalışmaya dahil edilmiş, bazal belirteçler ve myoepitelyal belirteçler ile prognostik veriler arasındaki farklar ortaya konmuştur. Ayrıca bazal ve myoepitelyal belirteç ekspresyonu göstermeyen olgular, yalnızca bazal belirteç, yalnızca myoepitelyal belirteç ve hem bazal hem myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösteren olgularla karşılaştırılmıştır. Myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösteren olguların, göstermeyenlere göre GS değerleri daha düşük tespit edilmiştir. Bu gruplar arasında HS değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hem bazal hem myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösteren olguların GS ve HS değerleri, yalnızca bazal ya da yalnızca myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösterenlere göre daha düşük saptanmıştır. Yalnızca myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösteren olguların, diğer iki gruba (yalnız bazal belirteç ekspresyonu gösteren ve hem bazal hem myoepitelyal belirteç ekspresyonu gösteren olgular) göre GS ve HS değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir<sup>22</sup>. Thike ve ark.'nın yaptığı çalışmada, TNMK'lerde CD117, SMA, EGFR ve bazal belirteç ekspresyonları değerlendirilmiş, bu belirteçler ile GS ve HS verileri karşılaştırılmıştır. SMA ekspresyonu gösteren olgularda HS değerleri, negatif olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur<sup>23</sup>. Bizim çalışmamızda myoepitelyal diferansiyasyon yalnızca SMM ile araştırılmış; bazal belirteç ekspresyonu varlığının araştırılamaması nedeniyle bazal belirteç ve myoepitelyal belirteçler arasındaki farklılıkları ortaya koymak adına karşılaştırmalar yapılamamıştır. Bu durum çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerinden biridir.

## BÖLÜM VI

### SONUÇLAR

- Çalışma grubumuzda 304 olgu yer almaktadır. Bu olgulardan 53 tanesi neoadjuvan tedavi almış olup tedaviye minimal yanıtı ya da yanıtı olmayan olgulardır.
- Neoadjuvan tedaviye yanıtı olmama agresif klinik gidişle ilişkili bulunmuştur.
- Neoadjuvan tedavi almamış olgularda Nottingham gradlama sistemi kullanılarak yapılan gradlamada olguların 1'i (%0,4) grad 1, 2'si (%0,8) grad 2, 248'i (%98,8) grad 3 olarak belirlenmiştir.
- GS ve HS değerleri büyük boyutlu tümörlerde küçük boyutlu tümörlere göre daha düşük olarak belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,006$ ).
- GS ve HS değerleri lenf nodu metastazı saptanan olgularda saptanmayanlara göre daha düşük olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- TNM evresi sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Evre arttıkça GS azalmaktadır ( $p<0,001$ ).
- CCR5 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- CCR5 pozitif vakalarda lokal nüks ve sistemik metastaz sıklığının arttığı saptanmıştır ( $p<0,001$ ). GS ve HS değerleri CCR5 pozitif olgularda, CCR5 negatif olgulara göre daha düşük olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- Neoadjuvan tedavi almamış olgularda tümör boyutu ( $>30,26$  mm), lenf nodu metastazı ve CCR5 pozitifliği çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde her üçü de GS'yi öngörmede bağımsız faktör olarak belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0,032$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,009$ ).
- HS1 pozitifliği ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve lokal nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- HS1 pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha düşük oranda sistemik metastaz saptanmıştır ( $p=0,009$ ).
- GS ve HS değerleri HS1 pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,037$ ,  $p=0,007$ ).
- SMM immünohistokimyasal incelemesinin pozitif-negatifliğinin, boyanan hücre oranının, boyanma yüzdesinin ve H skorunun, lenfovasküler invazyon, lenf nodu

metastazı, lokal nüks, sistemik metastaz, GS ve HS ile ilişkileri değerlendirilmiş; SMM immünohistokimyasal incelemesi ile bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.



## BÖLÜM VII

### KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. World factsheet Globocan 2018. 2018;876:2018-2019. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
2. Frank GA, Danilova N V., Andreeva YY, Nefedova NA. WHO Classification of tumors of the breast, 2012. *Arkh Patol.* 2013;75(2):53-63.
3. Allred DC. Issues and updates: Evaluating estrogen receptor- $\alpha$ , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol.* 2010. doi:10.1038/modpathol.2010.55
4. Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and Low-Grade Lesions. *Am J Pathol.* 2017;187(10):2139-2151. doi:10.1016/j.ajpath.2017.03.016
5. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006. doi:10.1200/JCO.2006.06.5664
6. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010. doi:10.1056/NEJMr1001389
7. Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog.* 2013. doi:10.1615/CritRevOncog.v18.i1-2.40
8. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007. doi:10.1038/nature06188
9. Khalid A, Wolfram J, Ferrari I, et al. Recent Advances in Discovering the Role of CCL5 in Metastatic Breast Cancer. *Mini-Reviews Med Chem.* 2015. doi:10.2174/138955751513150923094709
10. Robinson SC, Scott KA, Wilson JL, Thompson RG, Proudfoot AEI, Balkwill FR. A Chemokine Receptor Antagonist Inhibits Experimental Breast Tumor Growth. *Cancer Res.* 2003.
11. Velasco-Velázquez M, Jiao X, De La Fuente M, et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res.* 2012. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3917
12. Lv D, Zhang Y, Kim HJ, Zhang L, Ma X. CCL5 as a potential immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Immunol.* 2013. doi:10.1038/cmi.2012.69
13. Wu H, Reynolds AB, Kanner SB, Vines RR, Parsons JT. Identification and characterization of a novel cytoskeleton-associated pp60src substrate. *Mol Cell Biol.* 1991. doi:10.1128/mcb.11.10.5113
14. Kitamura D, Kaneko H, Miyagoe Y, Ariyasu T, Watanabe T. Isolation and characterization of a novel human gene expressed specifically in the cells of hematopoietic lineage. *Nucleic Acids Res.* 1989.

15. Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol.* 1997.
16. Scielzo C, Bertilaccio MTS, Simonetti G, et al. HS1 has a central role in the trafficking and homing of leukemic B cells. *Blood.* 2010;116(18):3537-3546. doi:10.1182/blood-2009-12-258814
17. Butrym A, Majewski M, Dzietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High expression of hematopoietic cell specific Lyn substrate-1 (HS1) predicts poor survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res.* 2012;36(7):876-880. doi:10.1016/j.leukres.2012.01.017
18. Frezzato F, Gattazzo C, Martini V, et al. HS1, a lyn kinase substrate, is abnormally expressed in B-chronic lymphocytic leukemia and correlates with response to fludarabine-based regimen. *PLoS One.* 2012;7(6):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0039902
19. Koya Y, Liu W, Yamakita Y, et al. Hematopoietic lineage cell-specific protein 1 (HS1), a hidden player in migration, invasion, and tumor formation, is overexpressed in ovarian carcinoma cells. *Oncotarget.* 2018;9(66):32609-32623. doi:10.18632/oncotarget.25975
20. You Y, Yao H, You B, et al. Clinical significance of HAX-1 expression in laryngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2015. doi:10.1016/j.anl.2014.12.003
21. Trebinska A, Rembiszewska A, Ciosek K, et al. HAX-1 overexpression, splicing and cellular localization in tumors. *BMC Cancer.* 2010. doi:10.1186/1471-2407-10-76
22. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* 2006;208(4):495-506. doi:10.1002/path.1916
23. Thike AA, Iqbal J, Cheok PY, et al. Triple negative breast cancer: Outcome correlation with immunohistochemical detection of basal markers. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(7):956-964. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e02f45
24. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: A kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006. doi:10.1093/jnci/djj465
25. Antoniou A, 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. doi:10.1086/375033
26. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007. doi:10.1093/jnci/djm203
27. Breast Cancer Linkage Consortium T. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999. doi:10.1093/jnci/91.15.1310
28. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *Obstet Gynecol Surv.* 2003. doi:10.1097/00006254-200301000-00016

29. Stratton MR. Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet*. 1997. doi:10.1016/S0140-6736(96)10109-4
30. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1998. doi:10.1093/jnci/90.15.1138
31. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*. 2007. doi:10.1097/01.pas.0000213351.49767.0f
32. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2064
33. Foulkes WD. Germline BRCA1 Mutations and a Basal Epithelial Phenotype in Breast Cancer. *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2003. doi:10.1093/jnci/djg050
34. Armes JE, Trute L, White D, et al. Distinct molecular pathogeneses of early-onset breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A population-based study. *Cancer Res*. 1999.
35. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231
36. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002. doi:10.1200/JCO.2002.09.023
37. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A Cancer Family Syndrome in Twenty-four Kindreds. *Cancer Res*. 1988.
38. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994.
39. Ruijs MWG, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. 2010. doi:10.1136/jmg.2009.073429
40. Wilson JRF, Bateman AC, Hanson H, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet*. 2010. doi:10.1136/jmg.2010.078113
41. Patey DH, Scarff RW. the Position of Histology in the Prognosis of Carcinoma of the Breast. *Lancet*. 1928;211(5460):801-804. doi:10.1016/S0140-6736(00)76762-6
42. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957. doi:10.1038/bjc.1957.43
43. Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long- term follow- up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x

44. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Heidelberg: Springer.*; 2017.
45. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. In: *Steroids.* ; 2003. doi:10.1016/S0039-128X(03)00122-3
46. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast Includes interpretative content from the CAP/ASCO HER2 Guidelines (2018) With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting C. 2019;(August):1-15. [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).
47. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999. doi:10.1200/jco.1999.17.5.1474
48. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529
49. Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: A validation study. *Mod Pathol.* 2004. doi:10.1038/modpathol.3800229
50. Fukushige S, Matsubara K, Yoshida M, et al. Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol.* 1986. doi:10.1128/mcb.6.3.955
51. Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her2-positive breast cancer: Herceptin and beyond. *Eur J Cancer.* 2008. doi:10.1016/j.ejca.2008.09.013
52. Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009. doi:10.1007/s10911-009-9116-x
53. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011. doi:10.1200/JCO.2010.31.2835
54. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009. doi:10.1200/JCO.2008.18.2808
55. Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol.* 2009. doi:10.1200/JCO.2008.18.1024
56. Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. doi:10.1007/s10549-008-0081-7
57. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. *J Natl Cancer*

*Inst.* 2011. doi:10.1093/jnci/djr393

58. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010. doi:10.1186/bcr2607
59. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000. doi:10.1038/35021093
60. Van De Vijver MJ, He YD, Van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002. doi:10.1056/NEJMoa021967
61. Buerger H, Otterbach F, Simon R, et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast - Evidence of multiple genetic pathways. *J Pathol.* 1999. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199903)187:4<396::AID-PATH286>3.0.CO;2-L
62. Chin SF, Teschendorff AE, Marioni JC, et al. High-resolution aCGH and expression profiling identifies a novel genomic subtype of ER negative breast cancer. *Genome Biol.* 2007. doi:10.1186/gb-2007-8-10-r215
63. Hicks J, Krasnitz A, Lakshmi B, et al. Novel patterns of genome rearrangement and their association with survival in breast cancer. *Genome Res.* 2006. doi:10.1101/gr.5460106
64. Natrajan R, Lambros MBK, Geyer FC, et al. Loss of I6q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: Evidence for progression in tumors with a luminal phenotype? *Genes Chromosom Cancer.* 2009. doi:10.1002/gcc.20646
65. Flagiello D, Gerbault-Seureau M, Sastre-Garau X, Padoy E, Vielh P, Dutrillaux B. Highly recurrent der(1; 16)(q10;p10) and other 16q arm alterations in lobular breast cancer. *Genes Chromosom Cancer.* 1998. doi:10.1002/(SICI)1098-2264(199812)23:4<300::AID-GCC4>3.0.CO;2-N
66. Chen YY, Hwang ESS, Roy R, et al. Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol.* 2009. doi:10.1097/PAS.0b013e3181b18a89
67. Gruel N, Lucchesi C, Raynal V, et al. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.05.013
68. Cleton-Jansen AM. E-cadherin and loss of heterozygosity at chromosome 16 in breast carcinogenesis: Different genetic pathways in ductal and lobular breast cancer? *Breast Cancer Res.* 2002. doi:10.1186/bcr416
69. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell.* 2002. doi:10.1016/S1535-6108(02)00180-0
70. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. doi:10.1073/pnas.0909114106
71. Adélaïde J, Finetti P, Bekhouche I, et al. Integrated profiling of basal and luminal breast cancers.

- Cancer Res.* 2007. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2536
72. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosom Cancer*. 2006. doi:10.1002/gcc.20366
  73. Kan Z, Jaiswal BS, Seshagiri S. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Genome Biol.* 2010. doi:10.1186/gb-2010-11-s1-p37
  74. Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*. 2011. doi:10.1038/nature09807
  75. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 2008. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6854
  76. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007. doi:10.1038/nature05610
  77. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002. doi:10.1038/415530a
  78. Bastien RR, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MT, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012. doi:10.1186/1755-8794-5-44
  79. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010. doi:10.1186/bcr2635
  80. Eiermann W, Rezai M, Kümmel S, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for er-positive, nodenegative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol.* 2013. doi:10.1093/annonc/mds512
  81. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat.* 2016. doi:10.1007/s10549-016-3950-5
  82. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013. doi:10.1093/annonc/mdt303
  83. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015. doi:10.1093/annonc/mdv221
  84. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
  85. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988. doi:10.1002/1097-

0142(19881215)62:12<2507::AID-CNCR2820621210>3.0.CO;2-D

86. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.93
87. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American joint committee on cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005. doi:10.1093/jnci/dji206
88. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004. doi:10.1200/JCO.2004.09.062
89. HM K, LA N, AU B, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am.* 1998.
90. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823
91. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast.* 2003. doi:10.1016/S0960-9776(03)00106-1
92. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology.* 2007. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x
93. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting. *Cancer Res.* 2008. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6520
94. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014. doi:10.1016/S1470-2045(14)70160-3
95. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
96. Pareja F, Geyer FC, Marchiò C, Burke KA, Weigelt B, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer: The importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *npj Breast Cancer.* 2016. doi:10.1038/npjbcancer.2016.36
97. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011. doi:10.1172/JCI45014
98. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.* 2016. doi:10.1371/journal.pone.0157368
99. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of

- breast cancer. *Breast*. 2015;24:S26-S35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008
100. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007. doi:10.1186/gb-2007-8-5-r76
  101. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *J Am Med Assoc*. 1999. doi:10.1001/jama.281.22.2091
  102. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007. doi:10.1016/S0140-6736(07)61232-X
  103. Schwartz GF. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ: The consensus conference committee. In: *Cancer*. ; 1997. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1798::AID-CNCR15>3.0.CO;2-0
  104. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2009. doi:10.6004/jnccn.2009.0079
  105. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: A retrospective of the last decade. *J Pathol*. 2010. doi:10.1002/path.2648
  106. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: Molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03568.x
  107. Holland R, Schuurmans Stekhoven JH, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Mravunac M. Extent, distribution, and mammographic/ histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*. 1990. doi:10.1016/0140-6736(90)90747-S
  108. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: Results from the nurses' health study. *Cancer*. 2005. doi:10.1002/cncr.20979
  109. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*. 2005. doi:10.1002/cncr.21069
  110. Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J*. 1999;5(5):296-303. doi:10.1046/j.1524-4741.1999.00002.x
  111. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so- called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978. doi:10.1002/1097-0142(197808)42:2<737::AID-CNCR2820420247>3.0.CO;2-T
  112. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RVP. Lobular carcinoma in situ of the breast: Clinical, pathologic, and mammographic features. *Am J Roentgenol*. 1991. doi:10.2214/ajr.157.2.1853802
  113. Newman W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg*. 1966.

doi:10.1097/00000658-196608000-00018

114. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, Ashikari R. Noninvasive breast carcinoma. Frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg.* 1979. doi:10.1097/00000658-197903000-00021
115. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: A report of 24 cases. *Mod Pathol.* 2002. doi:10.1097/01.MP.0000030450.20581.E3
116. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, Rinaldi R, Nenci I. Biological profile of in situ breast cancer investigated by immunohistochemical technique. *Cancer Detect Prev.* 1998. doi:10.1046/j.1525-1500.1998.CDOA41.x
117. Ramachandra S, Machin L, Ashley S, Monaghan P, Gusterson BA. Immunohistochemical distribution of c-erbB-2 in in situ breast carcinoma—a detailed morphological analysis. *J Pathol.* 1990. doi:10.1002/path.1711610104
118. Rudas M, Neumayer R, Gnant MFX, Mittelböck M, Jakesz R, Reiner A. p53 Protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer Part A.* 1997. doi:10.1016/S0959-8049(96)00368-1
119. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol.* 2005. doi:10.1002/path.1806
120. Yang M, Moriya T, Oguma M, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int.* 2003. doi:10.1046/j.1440-1827.2003.01498.x
121. Nemoto T, Castillo N, Tsukada Y, Koul A, Eckhert KHJ, Bauer RL. Lobular carcinoma in situ with microinvasion. *J Surg Oncol.* 1998;67(1):41-46. doi:10.1002/(sici)1096-9098(199801)67:1<41::aid-jso9>3.0.co;2-m
122. Bianchi S, Vezzosi V. Microinvasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res.* 2008. doi:10.1007/s12253-008-9054-8
123. Carter D, Orr SL, Merino MJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast after mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer.* 1983. doi:10.1002/1097-0142(19830701)52:1<14::AID-CNCR2820520104>3.0.CO;2-N
124. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: A clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol.* 1994. doi:10.1016/0046-8177(94)90250-X
125. Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP. Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. *Am J Surg Pathol.* 1994. doi:10.1097/00000478-199409000-00004
126. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: A reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol.* 2006. doi:10.1097/00000478-200608000-00011

127. Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: From intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2005. doi:10.1309/XG7TPQ16DMJAV8P1
128. Calderaro J, Espie M, Duelos J, et al. Breast intracystic papillary carcinoma: An update. *Breast J.* 2009. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00823.x
129. Solorzano CC, Middleton LP, Hunt KK, et al. Treatment and outcome of patients with intracystic papillary carcinoma of the breast. *Am J Surg.* 2002. doi:10.1016/S0002-9610(02)00941-8
130. Mulligan AM, O'Malley FP. Metastatic potential of encapsulated (intracystic) papillary carcinoma of the breast: A report of 2 cases with axillary lymph node micrometastases. *Int J Surg Pathol.* 2007. doi:10.1177/1066896906299119
131. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: An invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2011. doi:10.1097/PAS.0b013e31821b3f65
132. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. *Cancer.* 1977. doi:10.1002/1097-0142(197704)39:4<1689::AID-CNCR2820390444>3.0.CO;2-L
133. Otsuki Y, Yamada M, Shimizu SI, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: Clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int.* 2007. doi:10.1111/j.1440-1827.2007.02118.x
134. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast: A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995. doi:10.1097/00000478-199511000-00003
135. Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, Gilcrease MZ. Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. *Histopathology.* 2007. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02849.x
136. Tavassoli F a, Devilee P. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *World Heal Organ.* 2003.
137. Wellings SR, Jensen HM MR. An Atlas of Subgross Pathology of the Human Breast With Special Reference to Possible Precancerous Lesions<xref ref-type="fn" rid="fn2">2</xref>. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1975. doi:10.1093/jnci/55.2.231
138. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long- term follow- up. *Histopathology.* 1992. doi:10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x
139. Silver SA, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: Clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology.* 2000. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00924.x
140. Zhao J, Lang R, Guo X, et al. Clinicopathologic characteristics of pleomorphic carcinoma of the breast. *Virchows Arch.* 2010. doi:10.1007/s00428-009-0862-3
141. Nguyen C V., Falcón-Escobedo R, Hunt KK, et al. Pleomorphic ductal carcinoma of the breast: Predictors of decreased overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2010. doi:10.1097/PAS.0b013e3181ce97bf

142. Herrington CS, Tarin D, Buley I, Athanasou N. Osteosarcomatous differentiation in carcinoma of the breast: a case of 'metaplastic' carcinoma with osteoclasts and osteoclast-like giant cells. *Histopathology*. 1994. doi:10.1111/j.1365-2559.1994.tb00525.x
143. Ng WK. Fine needle aspiration cytology of invasive cribriform carcinoma of the breast with osteoclastlike giant cells: A case report. *Acta Cytol*. 2001. doi:10.1159/000327870
144. Phillipson J, Ostrzega N. Fine needle aspiration of invasive cribriform carcinoma with benign osteoclastlike giant cells of histiocytic origin: A case report. *Acta Cytol*. 1994.
145. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol*. 1989. doi:10.1016/0046-8177(89)90149-4
146. Kurokawa K, Mouri Y, Asano A, et al. Pleomorphic carcinoma with osteoclastic giant cells of the breast: Immunohistochemical differentiation between coexisting neoplastic and reactive giant cells. *Pathol Int*. 2009. doi:10.1111/j.1440-1827.2008.02334.x
147. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol*. 1990. doi:10.1016/0046-8177(90)90151-T
148. Horne CHW, Reid IN, Milne GD. Prognostic significance of inappropriate production of pregnancy proteins by breast cancers. *Lancet*. 1976. doi:10.1016/S0140-6736(76)90731-5
149. Giannotti Filho O, Mijji LN, Vainchenker M, Gordan AN. Breast cancer with choriocarcinomatous and neuroendocrine features. *Sao Paulo Med J*. 2001. doi:10.1590/S1516-31802001000400009
150. Green DM. Muroid carcinoma of the breast with choriocarcinoma in its metastases. *Histopathology*. 1990. doi:10.1111/j.1365-2559.1990.tb01554.x
151. Saigo PE, Rosen PP. Mammary carcinoma with "choriocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol*. 1981. doi:10.1097/00000478-198112000-00006
152. Nobukawa B, Fujii H, Hirai S, et al. Breast carcinoma diverging to aberrant melanocytic differentiation: A case report with histopathologic and loss of heterozygosity analyses. *Am J Surg Pathol*. 1999. doi:10.1097/00000478-199910000-00015
153. Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, et al. Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast: A report of two cases. *Cancer*. 1996. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19961215)78:12<2515::AID-CNCR11>3.0.CO;2-Z
154. Ruffolo EF, Koerner FC, Maluf HM. Metaplastic carcinoma of the breast with melanocytic differentiation. *Mod Pathol*. 1997.
155. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: Mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991. doi:10.1148/radiology.178.1.1984294
156. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: Mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *Am J Roentgenol*. 1993. doi:10.2214/ajr.161.5.8273634

157. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. In: *Radiology*. ; 1992. doi:10.1148/radiology.185.3.1438749
158. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *Am J Roentgenol*. 1999. doi:10.2214/ajr.172.2.9930776
159. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, et al. Magnetic resonance mammography of invasive lobular versus ductal carcinoma: Systematic comparison of 811 patients reveals high diagnostic accuracy irrespective of typing. *J Comput Assist Tomogr*. 2010. doi:10.1097/RCT.0b013e3181db9f0e
160. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol*. 2004. doi:10.1007/s00330-004-2275-7
161. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004. doi:10.1186/bcr767
162. Broët P, De La Rochefordière A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: Annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol*. 1995. doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1578
163. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer*. 1994. doi:10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1673::AID-CNCR2820730620>3.0.CO;2-B
164. Foote FW, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery*. 1946. doi:10.5555/uri:pii:0039606046900876
165. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology*. 1979. doi:10.1111/j.1365-2559.1979.tb03029.x
166. Quincey C, Raitt N, Bell J, Ellis IO. Intracytoplasmic lumina—a useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology*. 1991. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00898.x
167. Fechner RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1975. doi:10.1016/S0046-8177(75)80099-2
168. Shousha S, Backhous CM, Alaghband-Zadeh J, Burn I. Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A tumor rich in estrogen receptors. *Am J Clin Pathol*. 1986. doi:10.1093/ajcp/85.1.1
169. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: An aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol*. 1992. doi:10.1016/0046-8177(92)90321-S
170. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Tubulolobular invasive breast cancer: A variant of lobular invasive cancer. *Hum Pathol*. 1977. doi:10.1016/S0046-8177(77)80096-8
171. DIXON JM, ANDERSON TJ, PAGE DL, LEE D, DUFFY SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1982. doi:10.1111/j.1365-2559.1982.tb02712.x
172. Talman MLM, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol (Madr)*. 2007. doi:10.1080/02841860601137397
173. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an

- independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008. doi:10.1007/s10549-007-9768-4
174. Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: Higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology.* 2000. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00810.x
  175. Domagala W, Harezga B, Szadowska A, Markiewski M, Weber K, Osborn M. Nuclear p53 protein accumulates preferentially in medullary and high- grade ductal but rarely in lobular breast carcinomas. *Am J Pathol.* 1993.
  176. De Leeuw WJF, Berx G, Vos CBJ, et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol.* 1997. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199712)183:4<404::AID-PATH1148>3.0.CO;2-9
  177. Sarrió D, Pérez-Mies B, Hardisson D, et al. Cytoplasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions. *Oncogene.* 2004. doi:10.1038/sj.onc.1207439
  178. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: The diagnostic utility of P120 catenin. *Am J Surg Pathol.* 2007. doi:10.1097/01.pas.0000213386.63160.3f
  179. Harigopal M, Shin SJ, Murray MP, Tickoo SK, Brogi E, Rosen PP. Aberrant E-cadherin staining patterns in invasive mammary carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005. doi:10.1186/1477-7819-3-73
  180. Toikkanen S, Pylkkänen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer.* 1997. doi:10.1038/bjc.1997.540
  181. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast - The prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer.* 1989. doi:10.1038/bjc.1989.323
  182. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005. doi:10.1038/sj.bjc.6602787
  183. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: Results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008. doi:10.1002/cncr.23811
  184. Green I, McCormick B, Cranor M, Rosen PP. A comparative study of pure tubular and tubulolobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1997. doi:10.1097/00000478-199706000-00004
  185. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery.* 1993. doi:10.5555/uri:pii:003960609390249D
  186. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RIC, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 1984. doi:10.1038/bjc.1984.135

187. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA. Tubular carcinoma of the breast: A population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J*. 2001. doi:10.1046/j.1524-4741.2001.007001008.x
188. Rakha EA, Lee AHS, Evans AJ, et al. Tubular carcinoma of the breast: Further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*. 2010. doi:10.1200/JCO.2009.23.5051
189. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast: Mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol*. 2007. doi:10.1016/j.ejrad.2006.08.021
190. Hee JS, Hak HK, Sun MK, et al. Pure and mixed tubular carcinoma of the breast: Mammographic and sonographic differential features. *Korean J Radiol*. 2007. doi:10.3348/kjr.2007.8.2.103
191. Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, et al. Tubular carcinoma of the breast: Sensitivity of diagnostic techniques and correlation with histopathology. *Am J Roentgenol*. 1999. doi:10.2214/ajr.172.2.9930775
192. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular nad mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1999. doi:10.1200/jco.1999.17.5.1442
193. Fedko MG, Scow JS, Shah SS, et al. Pure tubular carcinoma and axillary nodal metastases. In: *Annals of Surgical Oncology*. ; 2010. doi:10.1245/s10434-010-1254-2
194. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg*. 2001. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01779.x
195. Louwman MWJ, Vriezen M, Van Beek MWPM, et al. Uncommon breast tumors in perspective: Incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2007. doi:10.1002/ijc.22625
196. Marzullo F, Zito FA, Marzullo A, et al. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996.
197. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983. doi:10.1111/j.1365-2559.1983.tb02265.x
198. Shousha S, Schoenfeld A, Moss J, Shore I, Sinnett HD. Light and electron microscopic study of an invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcification developing in a breast with silicone augmentation. *Ultrastruct Pathol*. 1994. doi:10.3109/01913129409023228
199. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: A distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1990. doi:10.1016/0046-8177(90)90235-W
200. Stutz JA, Evans AJ, Pinder S, et al. The radiological appearances of invasive cribriform carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 1994. doi:10.1016/S0009-9260(05)82662-5
201. Holland R, van Haelst UJGM. Mammary carcinoma with osteoclast- like giant cells: Additional observations on six cases. *Cancer*. 1984. doi:10.1002/1097-0142(19840501)53:9<1963::AID-CNCR2820530927>3.0.CO;2-N
202. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns

- for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0191
203. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: A population-based perspective. *Med Oncol.* 2011. doi:10.1007/s12032-010-9526-z
  204. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.008
  205. Lidang Jensen M, Kiær H, Andersen J, Jensen V, Melsen F. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Histopathology.* 1997. doi:10.1046/j.1365-2559.1997.5720795.x
  206. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer.* 1977. doi:10.1002/1097-0142(197710)40:4<1365::AID-CNCR2820400402>3.0.CO;2-N
  207. Guo X, Fan Y, Lang R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast. *Mod Pathol.* 2008. doi:10.1038/modpathol.2008.72
  208. Orlando L, Renne G, Rocca A, et al. Are all high-grade breast cancers with no steroid receptor hormone expression alike? The special case of the medullary phenotype. *Ann Oncol.* 2005. doi:10.1093/annonc/mdi213
  209. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011. doi:10.1007/s10549-010-0897-9
  210. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2009. doi:10.1016/j.ejca.2009.02.014
  211. Wargotz ES, Does PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1989. doi:10.1016/0046-8177(89)90065-8
  212. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer.* 1989. doi:10.1002/1097-0142(19891001)64:7<1490::AID-CNCR2820640722>3.0.CO;2-L
  213. E.S. W, H.J. N. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer.* 1990.
  214. Drudis T, Arroyo C, Van Hoeven K, Cordon-Cardo C, Rosen PP. The pathology of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. An immunohistochemical study. *Pathol Annu.* 1994.
  215. Rosen PP, Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma: A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1987. doi:10.1097/00000478-198705000-00003
  216. Gobbi H, Simpson JF, Borowsky A, Jensen RA, Page DL. Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer.* 1999. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990515)85:10<2170::AID-CNCR11>3.0.CO;2-X

217. Podetta M, D'Ambrosio G, Ferrari A, et al. Low-grade fibromatosis-like spindle cell metaplastic carcinoma: A basal-like tumor with a favorable clinical outcome. Report of two cases. *Tumori*. 2009. doi:10.1177/030089160909500224
218. Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG, Fedeli F, Millis RR. Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1986. doi:10.1097/00000478-198612000-00004
219. Carter MR, Hornick JL, Lester S, Fletcher CDM. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006. doi:10.1097/01.pas.0000184809.27735.a1
220. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol*. 2006. doi:10.1093/annonc/mdl006
221. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02467.x
222. Dunne B, Lee AHS, Pinder SE, Bell JA, Ellis IO. An Immunohistochemical Study of Metaplastic Spindle Cell Carcinoma, Phyllodes Tumor and Fibromatosis of the Breast. *Hum Pathol*. 2003. doi:10.1053/S0046-8177(03)00414-3
223. Adem C, Reynolds C, Adlakha H, Roche PC, Nascimento AG. Wide spectrum screening keratin as a marker of metaplastic spindle cell carcinoma of the breast: An immunohistochemical study of 24 patients. *Histopathology*. 2002. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01417.x
224. Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: A highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004. doi:10.1097/01.pas.0000138183.97366.fd
225. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 2005. doi:10.1200/JCO.2004.00.9589
226. Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010. doi:10.1007/s10549-010-0780-8
227. Luini A, Aguilar M, Gatti G, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007. doi:10.1007/s10549-006-9301-1
228. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol*. 1986.
229. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol*. 1990. doi:10.1093/ajcp/94.4.371
230. Leal C, Henrique R, Monteiro P, et al. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: Histologic classification and expression of biologic markers. *Hum Pathol*. 2001. doi:10.1053/hupa.2001.24327
231. Moritani S, Ichihara S, Hasegawa M, et al. Intracytoplasmic lipid accumulation in apocrine carcinoma of the breast evaluated with adipophilin immunoreactivity: A possible link between apocrine carcinoma and lipid-rich carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011.

doi:10.1097/PAS.0b013e31821a7f3e

232. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, et al. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2010. doi:10.1038/modpathol.2010.50
233. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005. doi:10.1038/sj.onc.1208561
234. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. doi:10.1073/pnas.191367098
235. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003. doi:10.1073/pnas.0932692100
236. Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE, Huycke MM, Lavigne JA, Dores GM. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): A population-based cohort study. *Breast Cancer Res*. 2010. doi:10.1186/bcr2613
237. Sumpio BE, Jennings TA, Merino MJ, Sullivan PD. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Data from the Connecticut Tumor Registry and a review of the literature. *Ann Surg*. 1987. doi:10.1097/00000658-198703000-00013
238. McClenathan JH, De La Roza G. Adenoid cystic breast cancer. *Am J Surg*. 2002. doi:10.1016/S0002-9610(02)00858-9
239. Tavassoli F, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. AFIP Atlas of tumor Pathology, series 4. Washington, DC Am Regist Pathol. 2009.
240. Mastropasqua MG, Maiorano E, Pruneri G, et al. Immunoreactivity for c-kit and p63 as an adjunct in the diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2005. doi:10.1038/modpathol.3800423
241. Shin SJ, Rosen PP. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features: A study of nine cases. *Am J Surg Pathol*. 2002. doi:10.1097/00000478-200204000-00002
242. Lamovec J, Us-Krašovec M, Zidar A, Kljun A. Adenoid cystic carcinoma of the breast: A histologic, cytologic, and immunohistochemical study. *Semin Diagn Pathol*. 1989. doi:10.5555/uri:pii:0740257089900063
243. Cheng J, Saku T, Okabe H, Furthmayr H. Basement membranes in adenoid cystic carcinoma an immunohistochemical study. *Cancer*. 1992. doi:10.1002/1097-0142(19920601)69:11<2631::AID-CNCR2820691103>3.0.CO;2-P
244. Tavassoli FA, Norris HJ. Mammary adenoid cystic carcinoma with sebaceous differentiation. A morphologic study of the cell types. *Arch Pathol Lab Med*. 1986.
245. Azoulay S, Laé M, Fréneaux P, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol*. 2005. doi:10.1038/modpathol.3800483

246. Neves CDO, Soares AB, Costa AF, et al. CD10 (neutral endopeptidase) expression in myoepithelial cells of salivary neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010. doi:10.1097/PAI.0b013e3181b8f7c5
247. Foschini MP, Krausz T. Salivary gland-type tumors of the breast: A spectrum of benign and malignant tumors including “triple negative carcinomas” of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol*. 2010. doi:10.1053/j.semdp.2009.12.007
248. Vranic S, Frkovic-Grazio S, Lamovec J, et al. Adenoid cystic carcinomas of the breast have low Topo II $\alpha$  expression but frequently overexpress EGFR protein without EGFR gene amplification. *Hum Pathol*. 2010. doi:10.1016/j.humpath.2010.04.013
249. Fisher ER, Gregorio RM, Palekar AS, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia and giant cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 1983. doi:10.1097/00000478-198301000-00002
250. Di Tommaso L, Foschini MP, Ragazzini T, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 2004. doi:10.1007/s00428-003-0923-y
251. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: Surgical and molecubr pathology. *J Clin Pathol*. 2003. doi:10.1136/jcp.56.7.497
252. Hornychová H, Ryška A, Betlach J, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Neoplasma*. 2007. doi:10.1097/md.0000000000009385
253. Hastrup N, Sehested M. High- grade mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1985. doi:10.1111/j.1365-2559.1985.tb02873.x
254. Leong ASY, Williams JAR. Mucoepidermoid carcinoma of the breast: High grade variant. *Pathology*. 1985. doi:10.3109/00313028509105513
255. Asioli S, Marucci G, Ficarra G, et al. Polymorphous adenocarcinoma of the breast. Report of three cases. *Virchows Arch*. 2006. doi:10.1007/s00428-005-0084-2
256. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008. doi:10.1007/s10549-007-9809-z
257. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, et al. Mucinous carcinoma of the breast: A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1994. doi:10.1097/00000478-199407000-00006
258. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg*. 2008. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.06.013
259. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, et al. Can MR imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? *Radiographics*. 2010. doi:10.1148/rg.306105511
260. Liu H, Tan H, Cheng Y, Zhang X, Gu Y, Peng W. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol*. 2011. doi:10.1016/j.ejrad.2010.06.008
261. Tan PH, Tse GMK, Bay BH. Mucinous breast lesions: Diagnostic challenges. *J Clin Pathol*.

2008. doi:10.1136/jcp.2006.046227
262. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1980. doi:10.1111/j.1365-2559.1980.tb02957.x
  263. Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: Established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol*. 2010. doi:10.1053/j.semmp.2009.12.003
  264. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol*. 2001. doi:10.1038/modpathol.3880387
  265. Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Monden Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer*. 1988. doi:10.1002/1097-0142(19880301)61:5<989::AID-CNCR2820610522>3.0.CO;2-E
  266. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: A clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol*. 1989. doi:10.1016/0046-8177(89)90069-5
  267. Park S, Koo J, Park HS, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2009. doi:10.1093/annonc/mdp510
  268. Lacroix-Triki M, Suarez PH, Mackay A, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol*. 2010. doi:10.1002/path.2763
  269. Karabagli P, Kilic H. Primary pure signet cell carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. *Breast Cancer*. 2013. doi:10.1007/s12282-010-0210-0
  270. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer*. 1981. doi:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1830::AID-CNCR2820480821>3.0.CO;2-H
  271. Fadare O. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast composed almost entirely of signet ring cells. *Pathol Int*. 2006. doi:10.1111/j.1440-1827.2006.02030.x
  272. O'Connell FP, Wang HH, Odze RD. Utility of immunohistochemistry in distinguishing primary adenocarcinomas from metastatic breast carcinomas in the gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2005. doi:10.1043/1543-2165(2005)129<338:UOIIDP>2.0.CO;2
  273. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol*. 2000.
  274. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol*. 2000. doi:10.1097/00000478-200009000-00006
  275. Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Üstün EE, Memis A, Erhan Y. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2002. doi:10.2214/ajr.179.4.1790927

276. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: A prognostic study. *Hum Pathol*. 1999. doi:10.1016/S0046-8177(99)90168-5
277. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast : Association of Pathologic Features With Lymph Node Metastasis. *Am J Clin Pathol*. 2006. doi:10.1309/axyy-4ajt-mnw6-frmw
278. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol*. 2001. doi:10.1053/hupa.2001.24988
279. Luna-Moré S, Casquero S, Pérez-Mellado A, Rius F, Weil B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 45. *Pathol Res Pract*. 2000. doi:10.1016/S0344-0338(00)80019-9
280. Marchiò C, Irvani M, Natrajan R, et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol*. 2008. doi:10.1002/path.2368
281. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med*. 2005. doi:10.1016/s1077-9108(08)70268-8
282. Laé M, Fréneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. *Mod Pathol*. 2009. doi:10.1038/modpathol.2008.184
283. Oberman HA. Secretory carcinoma of the breast in adults. *Am J Surg Pathol*. 1980. doi:10.1097/00000478-198010000-00006
284. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 1991. doi:10.7863/jum.2008.27.6.947
285. Herz H, Cooke B, Goldstein D. Metastatic secretory breast cancer. Non-responsiveness to chemotherapy: Case report and review of the literature. *Ann Oncol*. 2000. doi:10.1023/A:1008387800525
286. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220
287. Krausz T, Jenkins D, Grontoft O, Pollock DJ, Azzopardi JG. Secretory carcinoma of the breast in adults: emphasis on late recurrence and metastasis. *Histopathology*. 1989. doi:10.1111/j.1365-2559.1989.tb02111.x
288. Maitra A, Tavassoli FA, Albores-Saavedra J, et al. Molecular abnormalities associated with secretory carcinomas of the breast. *Hum Pathol*. 1999. doi:10.1016/S0046-8177(99)90165-X
289. Ragazzi M, De Biase D, Betts CM, et al. Oncocytic carcinoma of the breast: Frequency, morphology and follow-up. *Hum Pathol*. 2011. doi:10.1016/j.humpath.2010.07.014
290. Hisaoka M, Takamatsu Y, Hirano Y, Maeda H, Hamada T. Sebaceous carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2006. doi:10.1007/s00428-006-0264-8

291. Murakami A, Kawachi K, Sasaki T, Ishikawa T, Nagashima Y, Nozawa A. Sebaceous carcinoma of the breast: Case Report. *Pathol Int*. 2009. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02349.x
292. Varga Z, Kolb SA, Flury R, Burkhard R, Caduff R. Sebaceous carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 2000. doi:10.1046/j.1440-1827.2000.01003.x
293. Ramos C V., Taylor HB. Lipid- rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer*. 1974. doi:10.1002/1097-0142(197403)33:3<812::AID-CNCR2820330328>3.0.CO;2-4
294. van Bogaert LJ, Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1977;375(4):345-353. doi:10.1007/bf00427064
295. Fisher ER, Gregorio R, Kim WS, Redmond C. Lipid in invasive cancer of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1977. doi:10.1093/ajcp/68.5.558
296. Varga Z, Robl C, Spycher M, Burger D, Caduff R. Metaplastic lipid-rich carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 1998. doi:10.1111/j.1440-1827.1998.tb03861.x
297. Tsubura A, Hatano T, Murata A, Shoji T, Shikata N, Morii S. Breast Carcinoma in Patients Receiving Neuroleptic Therapy Morphologic and Clinicopathologic Features of Thirteen Cases. *Pathol Int*. 1992. doi:10.1111/j.1440-1827.1992.tb03094.x
298. Two Cases of Lipid-Secreting Carcinoma of the Breast: Case Reports with an Electron Microscopic Study. *Jpn J Clin Oncol*. 1988. doi:10.1093/oxfordjournals.jjco.a039245
299. Wrba F, Ellinger A, Reiner G, Spona J, Holzner JH. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of lipid-rich carcinoma of the breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988. doi:10.1007/BF00716986
300. Aida Y, Takeuchi E, Shinagawa T, et al. Fine needle aspiration cytology of lipid-secreting carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol*. 1993;37(4):547-551.
301. Gürbüz Y, Özkara SK. Clear cell carcinoma of the breast with solid papillary pattern: A case report with immunohistochemical profile. *J Clin Pathol*. 2003. doi:10.1136/jcp.56.7.552
302. Akbulut M, Zekioglu O, Kapkac M, Erhan Y, Ozdemir N. Fine needle aspiration cytology of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: Review of 37 cases with histologic correlation. *Acta Cytol*. 2008. doi:10.1159/000325436
303. Hayes MMM, Seidman JD, Ashton MA. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995. doi:10.1097/00000478-199508000-00005
304. Roncaroli F, Lamovec J, Zidar A, Eusebi V. Acinic cell-like carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 1996;429(1):69-74. doi:10.1007/bf00196823
305. Damiani S, Pasquinelli G, Lamovec J, Peterse JL, Eusebi V. Acinic cell carcinoma of the breast: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2000. doi:10.1007/s004280000206
306. Schmitt FC, Ribeiro CA, Alvarenga S, Lopes JM. Primary acinic cell-like carcinoma of the

- breast-a variant with good prognosis? *Histopathology*. 2000. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.0872f.x
307. Peintinger F, Leibl S, Reitsamer R, Moinfar F. Primary acinic cell carcinoma of the breast: A case report with long-term follow-up and review of the literature [3]. *Histopathology*. 2004. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01957.x
  308. Wong MM, Fish EN. Chemokines: Attractive mediators of the immune response. *Semin Immunol*. 2003. doi:10.1016/S1044-5323(02)00123-9
  309. Gao D, Fish EN. Chemokines in breast cancer: Regulating metabolism. *Cytokine*. 2018;109(October 2017):57-64. doi:10.1016/j.cyto.2018.02.010
  310. Zhang Q, Qin J, Zhong L, et al. CCL5-Mediated Th2 Immune Polarization Promotes Metastasis in Luminal Breast Cancer. *Cancer Res*. 2015. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3590
  311. Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, Bronte V. Tumor-induced myeloid deviation: When myeloid-derived suppressor cells meet tumor-Associated macrophages. *J Clin Invest*. 2015. doi:10.1172/JCI80006
  312. Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol*. 2009. doi:10.1189/jlb.0609385
  313. Gao D, Rahbar R, Fish EN. CCL5 activation of CCR5 regulates cell metabolism to enhance proliferation of breast cancer cells. *Open Biol*. 2016. doi:10.1098/rsob.160122
  314. Yaal-Hahoshen N, Shina S, Leider-Trejo L, et al. The chemokine CCL5 as a potential prognostic factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0074
  315. Weed SA, Parsons JT. Cortactin: Coupling membrane dynamics to cortical actin assembly. *Oncogene*. 2001. doi:10.1038/sj.onc.1204783
  316. Sparks AB, Hoffman NG, McConnell SJ, Fowlkes DM, Kay BK. Cloning of Ligand Targets: Systematic Isolation of SH3 Domain-Containing Proteins. *Nat Biotechnol*. 1996. doi:10.1038/nbt0696-741
  317. Schuurin E. The involvement of the chromosome 11q13 region in human malignancies: Cyclin D1 and EMS1 are two new candidate oncogenes-a review. *Gene*. 1995. doi:10.1016/0378-1119(94)00562-7
  318. Li Y, Tondravi M, Liu J, et al. Cortactin potentiates bone metastasis of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2001.
  319. Chuma M, Sakamoto M, Yasuda J, et al. Overexpression of cortactin is involved in motility and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2004. doi:10.1016/j.jhep.2004.06.018
  320. Ramsay AG, Keppler MD, Jazayeri M, et al. HS1-associated protein X-1 regulates carcinoma cell migration and invasion via clathrin-mediated endocytosis of integrin  $\alpha\beta$  6. *Cancer Res*. 2007. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0318
  321. Pollard TD. Cytoplasmic contractile proteins. *J Cell Biol*. 1981;91(3 II).

doi:10.1083/jcb.91.3.156s

322. Longtine JA, Pinkus GS, Fumiwara K, Corson JM. Immunohistochemical localization of smooth muscle myosin in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 1985;33(3):179-184. doi:10.1177/33.3.3882826
323. Purkis PE, Steel JB, Mackenzie IC, Nathrath WBJ, Leigh IM, Lane EB. Antibody markers of basal cells in complex epithelia. *J Cell Sci.* 1990.
324. Wetzels RHW, Kuijpers HJH, Lane EB, et al. Basal cell-specific and hyperproliferation-related keratins in human breast cancer. *Am J Pathol.* 1991.
325. Stingl J, Eaves CJ, Zandieh I, Emerman JT. Characterization of bipotent mammary epithelial progenitor cells in normal adult human breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2001. doi:10.1023/A:1010615124301
326. Popnikolov NK, Ayala AG, Graves K, Gatalica Z. Benign myoepithelial tumors of the breast have immunophenotypic characteristics similar to metaplastic matrix-producing and spindle cell carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2003. doi:10.1309/G6CTR8MDTFUW19XV
327. Raju UB, Lee MW, Zarbo RJ, Crissman JD. Papillary neoplasia of the breast: immunohistochemically defined myoepithelial cells in the diagnosis of benign and malignant papillary breast neoplasms. *Mod Pathol.* 1989.
328. Gottlieb C, Raju U, Greenwald KA. Myoepithelial cells in the differential diagnosis of complex benign and malignant breast lesions: an immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 1990.
329. Zhang Y, Meng FY, Li WL, Zhou CX, Guan Z, Fan HY. Association of chemotactic factor receptor 5 gene with breast cancer. *Genet Mol Res.* 2013. doi:10.4238/2013.November.7.4
330. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue TT - Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistoche. *Pathologe.* 1987;8(3):138-140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303008>.
331. González-Arriagada WA, Lozano-Burgos C, Zúñiga-Moreta R, González-Díaz P, Coletta RD. Clinicopathological significance of chemokine receptor (CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7 and CXCR4) expression in head and neck squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(8):755-763. doi:10.1111/jop.12736
332. Liu W, Kajiyama H, Shibata K, Koya Y, Senga T, Kikkawa F. Hematopoietic lineage cell-specific protein 1 immunoreactivity indicates an increased risk of poor overall survival in patients with ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 2018;15(6):9406-9412. doi:10.3892/ol.2018.8493
333. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998.
334. Li X, Yang J, Peng L, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017. doi:10.1007/s10549-016-4059-6

335. Fitzgibbons PL, Page DL, Wicker LS, et al. College of American Pathologists. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol.* 1999.
336. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H
337. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017. doi:10.1007/s10549-016-4031-5
338. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015. doi:10.1038/modpathol.2015.74
339. Norton KA, Wallace T, Pandey NB, Popel AS. An agent-based model of triple-negative breast cancer: The interplay between chemokine receptor CCR5 expression, cancer stem cells, and hypoxia. *BMC Syst Biol.* 2017;11(1):1-15. doi:10.1186/s12918-017-0445-x

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Ecem SÜNNETÇİOĞLU

**Doğum tarihi ve yeri:** 13.07.1990, İzmir

**Mezun olduğu ilkokul:** Milas Sakarya İlköğretim Okulu (1995-2004)

**Mezun olduğu lise:** İzmir Atatürk Lisesi (2004-2008)

**Mezun olduğu üniversite:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2008-2014)

**Uzmanlık eğitimi:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (2015-2019)

E-mail: [ecem.sunnetcioglu@istanbul.edu.tr](mailto:ecem.sunnetcioglu@istanbul.edu.tr)