

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNDE
PROGRAMLI ÖLÜM LİGANDI-1 İLE TÜMÖRÜ İNFİLTRE
EDEN LENFOSİTLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Berna ÖRS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Burak BAHADIR

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLERİNDE
PROGRAMLI ÖLÜM LİGANDI-1 İLE TÜMÖRÜ İNFİLTRE
EDEN LENFOSİTLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Berna ÖRS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Burak BAHADIR

ZONGULDAK

2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde çok emekleri olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Burak BAHADIR'a ve Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN, Prof. Dr. Figen BARUT, Dr. Öğr. Üyesi Filiz KUTLU, Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ÖNAL ve Dr. Öğr. Üyesi Emre IŞIK'a teşekkür ederim.

Çalışmamın gerçekleşmesine katkıda bulunan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimine (Proje No: 2022-65051751-01) verdiği destekten dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda önemli yerleri olan Ankara Gazi Anadolu Lisesi ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte güzel zamanlar paylaştığımız, çalışma ortamımızı güzelleştiren arkadaşlarım Dr. Hilmi UYGUN, Dr. Fatih KORKMAZ, Dr. Elif HEPTAŞ, Dr. Eda AYMAN, Dr. Hakan KILINÇ ve yollarımızın kesiştiği, güzel günlerimizi hep hatırlayacağım arkadaşlarım, iyi ki varsınız.

Teknikerlerimize, sekreterlerimize ve tüm çalışanlarımıza, bölümümüze verdikleri emekler için teşekkür ederim. Ayrıca makroskopide birlikte çalıştığımız Dilaver KARAHASAN'a yardımları için teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahipleri, annem Gülay ÖRS, babam Ömer ÖRS ve kardeşim İntörn Dr. Beyza ÖRS'e sonsuz teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

Zonguldak, 2023

Dr. Berna ÖRS

ÖZET

Berna ÖRS, Üçlü Negatif Meme Kanserlerinde Programlı Ölüm Ligandı-1 ile Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin İlişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023

Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK), meme kanserleri içerisinde, yaklaşık %12-20'lik kısmı oluşturan kötü seyirli bir alt gruptur. ÜNMK; Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (Her2/cerb-B2) eksprese etmez. Bu yönü ile diğer meme kanserlerinden ayrılır. Standart kemoterapinin, radyoterapinin ve hormon terapisinin faydasının sınırlı olduğu bu tümör grubu için henüz özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Son yıllarda tanımlanan Programlı Ölüm Proteini-1/Programlı Ölüm Ligandı-1 (PD-1/PD-L1) sinyal yolağı, bağışıklık tepkisinden kaçmak amacıyla, tümör hücreleri tarafından aktive edilen, adaptif bağışıklık direnci mekanizmasıdır. Araştırmalar, PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen ajanların, kemoterapiyle kombine edilmesinin hem erken evre hem de metastatik ÜNMK'de olumlu sonuç verdiğini gösterdi. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TİL) ise ÜNMK'de önem kazanan bir diğer faktördür. TİL, tümörün içinde veya tümörün stromasında görülen mononükleer hücrelerden oluşan bağışıklık yanıtıdır. ÜNMK'de, TİL oranının yüksekliği, tümörü, bağışıklık tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirir.

Çalışmaya 2012-2023 yılları arasında üçlü negatif özellikteki meme kanserine ait 62 olgu dahil edildi. PD-L1 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle ve TİL'leri hematoksilin eozin ile değerlendirdik. Sonuçları birbiriyle ve klinikopatolojik bulgularla karşılaştırdık. Ayrıca bulguların genel ve hastalıksız sağ kalıma etkilerini inceledik. Olguların ortalama takip süresi 38,9±28,1 aydı. PD-L1 ekspresyon varlığı ile TİL arasında anlamlı ilişki bulduk. PD-L1 ekspresyonu ile yüksek TİL oranı anlamlı olarak ilişkiliydi. PD-L1'i tümör hücrelerinde (TC) ve bağışıklık hücrelerinde (İC) ayrı ayrı inceledik ve iki grubun birbiriyle uyumunu tespit ettik. PD-L1 İC'nin genel sağ kalıma etkisiz olduğunu ancak hastalıksız sağ kalımda anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koyduk. TİL'lerin oranlarını hem genel hem de hastalıksız sağ kalım ile karşılaştırdık ancak anlamlı sonuç elde edemedik. Klinikopatolojik

bulgularдан ileri yaşın, segmental mastektomi operasyonu geçirmiş olmanın, lenfovasküler invazyon ve nüks varlığının genel sağ kalım üzerinde; PD-L1 İC ekspresyonunun, histolojik derecenin, segmental mastektomi operasyonu geçirmiş olmanın ve uzak metastaz varlığının hastalıksız sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olduğunu gözlemledik. PD-L1 ve TİL değerlendirmesinin üçlü negatif meme kanserlerinde patoloji raporlarında rutin olarak yer almasının tedavi alabilecek hastaların seçiminde ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: *Üçlü negatif meme kanseri, programlı ölüm ligandı-1, tümörü infiltre eden lenfositler, immün kontrol noktası blokajı.*

ABSTRACT

Berna ÖRS, The Relationship between Programmed Death Ligand-1 and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancers, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Pathology Department, Medical Specialty Thesis, 2023

Triple negative breast cancer (TNBC) is a subgroup of malignant breast cancers which constitutes approximately 12-20% of breast cancers. TNBC does not express estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/cerb-B2). In this respect, it differs from other breast cancers. There is no specific treatment method for this tumor group, where the benefits of standard chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy are limited. Recently identified Programmed Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 (PD-1/PD-L1) signaling pathway is an adaptive immune resistance mechanism activated by tumor cells to evade the immune response. Studies have shown that agents targeting PD-1 or PD-L1 combined with chemotherapy have positive results in both early-stage and metastatic TNBC. Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) is another factor that has gained increasing importance in TNBC. TIL is an immune response consisting of mononuclear cells found inside the tumor or in the stroma of the tumor. The high rate of TIL in TNBC makes the tumor a potential target for immunotherapy.

In this study, 62 cases of triple negative breast cancer between 2012 and 2023 were included. We evaluated PD-L1 expression by immunohistochemistry and TILs with hematoxylin-eosin. We compared the results with each other and with clinicopathological findings. We also examined the effects of the findings on overall and relapse-free survival. Mean follow-up of the cases was 38.9 ± 28.1 months. We found a significant relationship between the presence of PD-L1 expression and TIL. PD-L1 expression was significantly associated with high TIL rate. We examined PD-L1 in tumor cells (TC) and immune cells (IC) separately and found concordance between the two groups. We demonstrated that PD-L1 IC did not affect overall survival but was associated with a significant reduction in relapse-free survival. We compared the rates of TILs with both overall and relapse-free survival, but we could not find any significant results. Among the clinicopathological findings, advanced age,

segmental mastectomy, lymphovascular invasion and the presence of recurrence had an effect on overall survival. We observed that PD-L1 IC expression, histological grade, segmental mastectomy and the presence of distant metastasis had a significant effect on disease-free survival. We think that including PD-L1 and TIL evaluation in pathology reports in triple negative breast cancers may be helpful in the selection of patients who can receive treatment and in the development of new treatments.

Keywords: *Triple negative breast cancer, programmed death ligand-1, tumor-infiltrating lymphocytes, immune checkpoint blockade.*



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa No
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin Embriyolojisi	3
2.2. Memenin Anatomisi	4
2.3. Memenin Histolojisi ve Fizyolojisi	6
2.4. Meme Kanseri	8
2.4.1. Epidemiyoloji	8
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.4.3. Meme Kanserinde Klinik ve Radyolojik Özellikler	11
2.4.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması	12
2.4.5. Histolojik Alt Tipler	18
2.4.5.1. İn Situ Karsinomlar	18
2.4.5.2. İnvaziv Karsinomlar	19
2.4.6. Meme Tümörlerinde Histolojik Değerlendirme	21
2.4.7. Genetik Profile Göre Alt Gruplar	22
2.4.8. Hormon Reseptörleri ve Her2/cerb-B2	25
2.4.9. Meme Tümörlerinin TNM Evrelemesi	28
2.5. Sentinel Lenf Nodu ve Metastaz	30
2.6. Meme Kanserinde Tedavi	31
2.7. Üçlü Negatif Meme Kanseri	32
2.8. PD-1/PD-L1	36

2.9. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Olguların Seçimi	42
3.2. PD-L1'in İmmünohistokimyasal Boyanma Yöntemi	43
3.3. PD-L1'in İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi	44
3.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin Değerlendirilmesi	44
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR	46
4.1. Üçlü Negatif Meme Kanseri Klinik ve Histopatolojik Bulgular	46
4.1.1. Yaş, Tümörün Yerleşim Yeri ve Operasyon Türü	46
4.1.2. Üçlü Negatif Meme Kanseri Histopatolojik Özellikler	47
4.1.3. Üçlü Negatif Meme Kanseri Prognostik Özellikler	47
4.1.4. Üçlü Negatif Meme Kanseri Ki-67 Değerlendirmesi	48
4.2. PD-L1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi	49
4.2.1. PD-L1 Ekspresyonu ile Yaş, Tümörün Yerleşim Yeri ve Operasyon Türü İlişkisi	52
4.2.2. PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik ve Prognostik Özellikler ile İlişkisi	52
4.2.3. PD-L1 Ekspresyonu ile Ki-67 Proliferasyonu Arasındaki İlişki	53
4.3. PD-L1 Ekspresyonu ve TİL ile İlişkisi	54
4.4. PD-L1 ve Klinikopatolojik Bulgularda Sağ Kalım Analizleri	57
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	89
EK 1. Etik Kurul Kararı	89
EK 2. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklama
ÜNMK	Üçlü Negatif Meme Kanseri
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
Her2/cerb-B2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
PD-1	Programlı Ölüm Proteini-1
PD-L1	Programlı Ölüm Ligandı-1
TİL	Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit
SMA	Düz Kas Aktin
EMA	Epitelyal Membran Antijeni
GATA-3	GATA Bağlayıcı Protein 3
GCDFP-15	Makroskopik Kistik Hastalık Sıvı Proteini
panCK	Pansitokeratin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü β
GLOBOCAN	Küresel Kansere İstatistikleri
BRCA 1/BRCA 2	Meme kanseri 1/Meme kanseri 2
PTEN	Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
ÖÖT	Özel Olmayan Tip
ASCO/CAP	Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu ve Amerikan Patoloji Grubu
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
CEP 17	Her2/Kromozom 17 Sentromer
ADJJ	Amerikan Ortak Komitesi
SEER	İzleme, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
BL1/BL2	Bazal Benzeri 1/Bazal Benzeri 2
M	Mezenkimal
MSL	Mezenkimal Kök Benzeri
IM	İmmünomodülatör
LAR	Luminal Androjen Reseptörü
PARP	Poli ADP-Riboz Polimeraz
SOX-10	SRY ilişkili HMG-box 10
TRPS1	Trikorinofalangial Sendrom Tip 1
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksleri
TCR	Sitotoksik T Hücreleri Üzerindeki Reseptörler
IFN	İnterferon
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
LBMK	Lenfosit Baskın Meme Kanseri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Nottingham histolojik derecelendirme	22
2	Östrojen ve progesteron reseptörleri değerlendirmesi için Allred skoru	25
3	Östrojen ve progesteron reseptörleri değerlendirmesi için H puanı	26
4	Her2/CEP17 ve sinyal/hücre oranlarına göre in situ hibridizasyon grupları	27
5	Her2 in situ hibridizasyon, ikili proba göre tanı kriterleri	28
6	Her2 in situ hibridizasyon, tekli proba göre tanı kriterleri	28
7	Meme tümörlerinin TNM evrelemesi	29
8	Üçlü negatif meme kanserlerinde histopatolojik ve prognostik özellikler	48
9	Üçlü negatif meme kanserlerinde Ki-67 proliferasyonu	49
10	Üçlü negatif meme kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu	52
11	PD-L1 ekspresyonu ile tümörün histopatolojik ve prognostik özellikleri arasındaki ilişki	53
12	PD-L1 ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyonu arasındaki ilişki	54
13	TİL değerlendirme bulguları	56
14	PD-L1 İC ile TİL değerlendirme bulguları	56
15	PD-L1 TC ile TİL değerlendirme bulguları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	6 haftalık fetüsün meme gelişimi (A: 6. hafta, B: 7. hafta, C: 4. ay, D: 6. ay, E: 8.ay)	4
2	Memenin yapısı (a) ve laktasyon döneminde memedeki değişiklikler (b)	5
3	Memenin gelişim basamakları ve terminal duktal lobüler ünitenin oluşumu	7
4	Her iki cinsiyette tüm yaş gruplarında yeni vaka sayıları, Türkiye, 2020	9
5	Kadınlarda tüm yaş gruplarında yeni vaka sayıları, Türkiye, 2020	9
6	Meme kanserinde gen ekspresyon profiline göre alt sınıflama	24
7	ÜNMK'nin düşük dereceliden yüksek dereceye doğru histolojik varyantları	34
8	Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 antikorlarının etki mekanizması	37
9	H&E boyalı kesitlerde tümörü infiltre eden lenfositlerin değerlendirilmesi (A ve B %1, C ve D %5, E %10, F %20, G %30, H %40, I %50, J %60, K %70, L %80, M %90)	39
10	TİL'lerin değerlendirilmesi için örnek yüzdelik değerler	41
11	Üçlü negatif meme kanserlerinde yaş ve tümörün yerleşim yeri dağılımı.	46
12	PD-L1 ekspresyonu, Skor 0 (x100)	49
13	PD-L1 ekspresyonu, Skor 1 (x100)	50
14	PD-L1 ekspresyonu, Skor 2 (x100)	50
15	PD-L1 ekspresyonu, Skor 3 (x100)	51
16	Düşük derecede tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)	54
17	Orta derecede tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)	55
18	Yüksek derecede tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)	55
19	PD-L1 İC için öngörülen hastalıksız sağ kalım	57
20	Nüks ile lenf nodu, uzak metastaz ve eksitus ilişkisi	59
21	Eksitus ile lenfovasküler invazyon ve nüks ilişkisi	60

1. GİRİŞ

Dünyada, 2022 yılı verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanser, meme kanseridir. Meme kanseri, tüm yeni tanı kanserler içerisinde üçte birlik kısmı oluşturmaktadır (1).

Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK), meme kanserleri içerisinde, yaklaşık %12-20'lik kısmı oluşturan kötü seyirli bir alt gruptur. ÜNMK; Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (Her2/cerb-B2) eksprese etmez. Bu yönü ile diğer meme kanserlerinden ayrılır. ÜNMK, klinik ve moleküler olarak çeşitlilik gösterir. Tanı konulduktan sonra 5 yıl içerisinde tekrarlama eğilimi vardır (2–4). Standart kemoterapinin, radyoterapinin ve hormon terapisinin faydasının sınırlı olduğu bu tümör grubu için henüz özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yeni tedavi yöntemleri ile ilgili araştırmalar bu grup üzerinde yoğunlaşmaktadır (5).

Programlı ölüm proteini-1 (PD-1, CD279), bağışıklık düzenlemede bir kontrol noktası molekülüdür. Hücrenin kendine karşı toleransının korunmasında yardımcı olur. PD-1; aktive edilmiş T hücreler, doğal öldürücü hücreler, monositler ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilir (6,7).

Programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1, B7-H1, CD274), 9. kromozom üzerindeki CD274 geni tarafından kodlanan bir transmembran proteinidir. İnflamasyona yanıt olarak hematopoetik, endotelial ve epitelial hücrelerde eksprese edilmekle birlikte birçok normal hücrede de bulunabilir. Bunların yanı sıra özellikle, bir dizi tümör hücresinde bulunur. Tümör mikro çevresinde bağışıklığın baskılanmasında önemli rol oynar. T hücre aktivasyonunu baskılar ve T hücre apoptozunu başlatır (6,7).

Bağışıklık kontrol noktası düzenleyicisi PD-1, ligandı PD-L1 ile birleşir. PD-L1/PD-1 kompleksi, baskılayıcı sinyaller salgılar. Aktive edilmiş CD8 + T hücrelerinin çoğalmasını azaltarak bağışıklık sistemini negatif yönde düzenler (6,7).

PD-L1/PD-1 sinyal yolağı, bağışıklık tepkisinden kaçmak amacıyla, tümör hücreleri tarafından aktive edilen, adaptif bağışıklık direnci mekanizması olarak tanımlanır (8). Son yıllardaki araştırmalar, PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen ajanların, kemoterapiyle kombine edilmesinin, hem erken evre hem de metastatik ÜNMK'de olumlu sonuç verdiğini gösterdi (9–12).

Tümörü infiltre eden lenfosit (TİL), meme kanserinin histolojik ve moleküler alt tiplerinde farklı oranlarda saptanır. TİL, tümörün içinde veya tümörün stromasında görülür. TİL varlığı, özellikle erken evre ÜNМК’de, tedaviye yanıtın prognozunda güçlü bir belirleyicidir (13). ÜNМК’de, TİL oranının yüksekliği, tümörü, bağışıklık tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirir (14).

Literatürde PD-L1’in olumlu (6) ve olumsuz (15) prognostik bir değişken olduğu konusunda farklı görüşler vardır. Geniş kapsamlı çalışmaların bulguları, yüksek PD-L1 ekspresyonunun yüksekliği ile TİL oranının yüksekliğinin birbiriyle ilişkili olduğunu bildirdi. PD-L1 ekspresyonu ile TİL’ler arasında hem genel hem de hastalıksız sağ kalım açısından güçlü bir etkileşim bulundu. TİL oranı fazla olan hastalar, az olanlara göre daha iyi genel sağ kalıma sahiptir. ÜNМК’nin sınıflandırılması ve yeni bağışıklık tedavilerinin geliştirilmesinde, bu belirteçlerin kullanılması yararlı olabilir (15).

Çalışmamızda; üçlü negatif meme kanserlerinde, PD-L1’in ekspresyonunun saptanması, tümörü infiltre eden lenfositlerin değerlendirilmesi, bulguların birbirleriyle ve klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması amaçlandı. Bulgular, ÜNМК’de, PD-L1 ve TİL’lerin davranışının tanımlanmasına yardımcı olacak ve arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

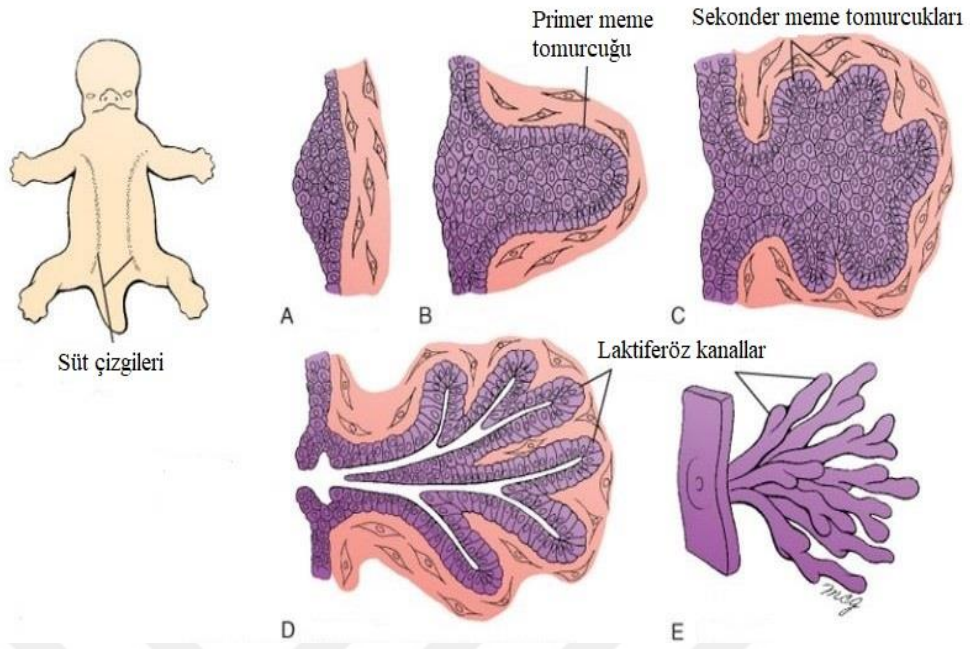
2.1. Memenin Embriyolojisi

İnsan meme bezinin gelişimi, fetüsün ventral yüzeyinde, ektodermin kalınlaşmasının görüldüğü 5. gebelik haftasında başlar. Süt çizgisi olarak da bilinen bu meme çıkıntıları, gövdenin her iki yanında aksilladan başlayıp inguinal bölgeye kadar lineer hatta devam eder. Pektoral bölgedeki küçük bir alan dışında, fetüs gelişmeye devam ettikçe bu çıkıntılar geriler ve 9. haftada kaybolur. Süt çizgisinin diğer alanları gerilemez ise ektopik meme dokusu veya aksesuar meme uçları görülebilir (16,17).

Meme gelişimi, meme başının oluşumu ve meme bezinin gelişimi olmak üzere iki aşamadan oluşur. İlk olarak, içeri girmiş meme başı “*inverted nipple*” adındaki çöküntülü alan, ektoderme ait epitel hücrelerinin süt çizgisi boyunca birikimiyle oluşur. Doğumdan sonra, meme başı bölgesi dışarı çıkar ve areola belirginleşir. İkinci olarak, epitelyal tomurcuk adındaki ektoderm hücre topluluğu, mezodermin altına girer ve çiçeklenmiş ağaç dallarına benzeyen 10-15 segment şeklinde gelişir. Epitelyal tomurcuktan, epitelyal kordonlar gelişir. Kordonlar çukurlaşır ve laktiferöz kanalları oluşturur (Şekil 1) (16,17).

Fetal papiller dermisin bir kısmı, gelişmekte olan meme loblarının etrafını saran damardan zengin fibröz bağ dokuyu oluşturur. Retiküler dermis ise kolajenden zengin olan kısımdır. *Cooper'in asıcı ligamentinden* deriye doğru uzanır ve memeyi deriye bağlar (18).

Doğum sırasında prolaktin uyarımı, kolostrum salgılanmasına neden olur. Her iki cinsiyette de yenidoğanda meme tomurcuğu belirginleşir. Doğumdan sonraki ilk aylarda maternal ve plasental seks steroidleri düzeyi düştüğü için salgı aktivitesi sona erer. Böylelikle yenidoğan meme bezi etkisiz hale gelir. Ergenliğe kadar memede alveollerde farklılaşma olmaksızın salgılayıcı kanallarda dallanmalar gelişebilir (16-18).



Şekil 1: 6 haftalık fetüsün meme gelişimi (A: 6. hafta, B: 7. hafta, C: 4. ay, D: 6. ay, E: 8.ay) - Schoenwolf'tan (19) uyarlanmıştır.

2.2. Memenin Anatomisi

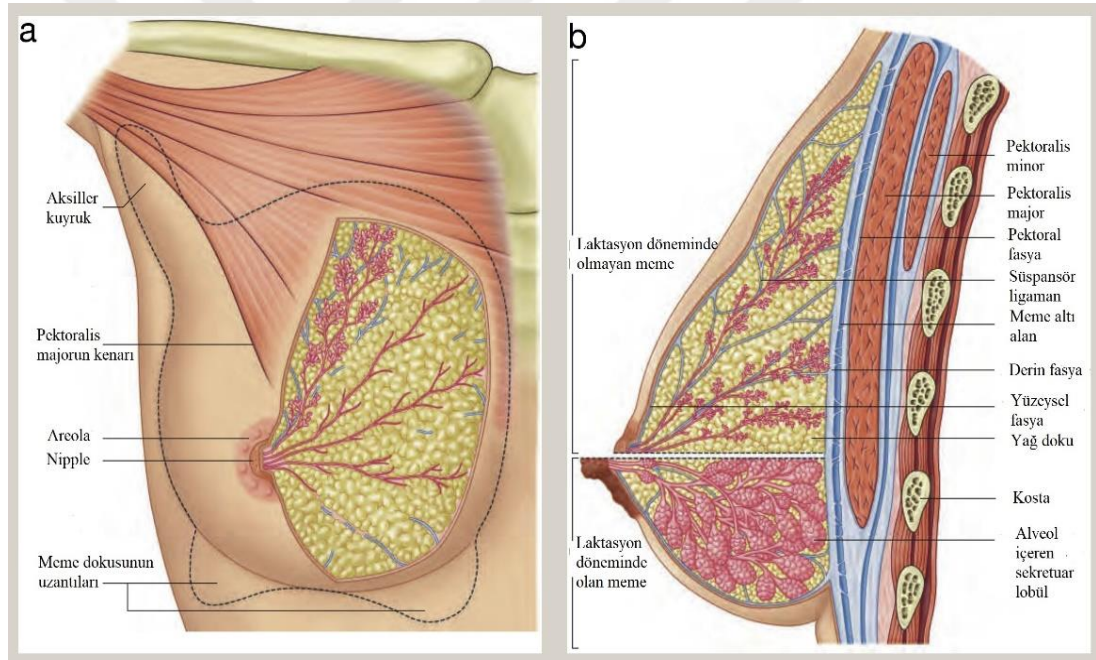
Yetişkin kadın memesi, 2. ve 6. kostalar arasında yerleşimli, geniş bir tabana sahiptir. Sınırlarını; medialde sternum gövdesinin lateral kenarı, lateralde orta aksiller çizgi oluşturur. Meme, üst dış kadranda aksillaya dil benzeri bir çıkıntı yapar. Bu çıkıntıya “*Spence'in aksiller kuyruğu*” denir. Memenin üst dış kadranı, hem malign hem de benign neoplazmların en sık görüldüğü bölgedir (18).

Meme tepesinde 15-20 salgılayıcı kanalın açıldığı bir meme başı vardır. Meme başı, genellikle çıplak gözle görülebilen yağ bezlerini (*Montgomery bezleri*) içeren areolayla çevrilidir. Doğum yapmamış kadında meme başı genellikle 4. interkostal aralıkta yerleşimlidir. Memenin yaklaşık 2/3'ü pektoralis major kasının üzerinde yer alır. Lateral kısımda meme, serratus anterior üstündedir ve aşağıda rektus kılıfının üst kısmına ulaşır (16-18).

Meme dokusu, meme bezlerinin yanı sıra, yağ ve bağ doku bileşenlerinden oluşmaktadır. Meme bezleri, anterior ve lateral torasik duvarda, derinin altında yerleşimlidir (16). Memenin fasya ile ilişkisi klinik öneme sahiptir. Fasya, ektodermal bir bileşendir. Meme, dermisin hemen altında yüzeysel bir fasya üzerinde bulunur. Bu

fasyanın yüzeysel tabakası, memedeki kitlelerin hızlı, temiz ve nispeten damarsız bir zeminde çıkarılmasını kolaylaştırır. Bu fasya tabakasının lifleri cilde ve meme ucuna kadar uzanır ve memenin üst kısmında “*Cooper’in asıcı ligamenti*”ni oluştururlar. Malign infiltrasyon ile bu yapının kasılması meme başında karakteristik bir çöküntüye (*Peau d’orange*) neden olur. Yüzeysel fasyanın derin tabakası, deri altındaki dokudan daha kalındır ve memenin derin kısmını kaplar (Şekil 2) (16-18).

Pektoralis major ve serratus anterior kaslarının altındaki fasyal örtü üzerinde, memenin serbestçe hareketine kolaylık sağlayan, ince, areolaya ait bir doku tabakası bulunur. Bu tabaka, retromammaryan boşluğu oluşturur. Tümörün, retromammaryan boşluktan, alttaki pektoralis fasyasına yayılımı, malignite göstergesidir (16-18).



Şekil 2: Memenin yapısı (a) ve laktasyon döneminde memedeki değişiklikler (b) - Standring'den (20) alınmıştır.

Memenin beslenmesi; aksiller arter, iç torasik arter ve interkostal arterlerden oluşan bir anastomoz ağı ile sağlanır. Ana beslenme kaynağı, internal torasik arterin perforan dalları ile sağlanır. Bu dallar, 1-4. interkostal aralıkta, sternal kenara bitişik anterior göğüs duvarını deler. Yardımcı beslenme kaynakları ise aksiller arterin dört

dalından (süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, lateral torasik arter ve subskapular arter) sağlanır (18).

Memenin lenfatik drenajı, klinik olarak, tümörün yayılımını temsil eder. Bundan dolayı özel bir öneme sahiptir. İnternal torasik ve aksiller lenf nodları memenin drenajını sağlar. Yaklaşık 20-30 adet aksiller lenf nodu vardır. Apikal lenf nodlarından gelen götürücü lenfatik drenaj, subklavyen gövdeyi oluşturmak için birleşir. Sol tarafta bu oluşum genellikle doğrudan torasik kanala boşalır. Sağda ise subklavyen gövde doğrudan juguler subklavyen bileşkeye veya ortak bir lenfatik kanala boşalır.

Klinik açıdan aksiller lenf nodları, pektoralis minor kası ile anatomik ilişkilerine göre 3 gruba ayrılır:

Düzyey 1: Pektoralis minörden aşağıda olanlar

Düzyey 2: Pektoralis minörün arkasında olanlar

Düzyey 3: Pektoralis minörün üzerinde olanlar

İnternal torasik lenf nodları; toraks ön duvarını, ön diyaframı, rektus kılıfının üst kısmını ve rektus abdominis kasını drene eder. Ayrıca memenin medial kenarı yanı sıra karaciğerin üst kısmının da drenajını sağlar. Sternal kenardan başlayıp her iki tarafta 2-3 cm'lik alanda, internal torasik damarlar boyunca devam eden birkaç adet lenf düğümünden oluşur.

Memenin %75'i aksiller lenf nodlarına, geri kalanı ise internal torasik lenf nodlarına drene olur. İnfiltrasyon nedeniyle aksiller lenf nodlarında yoğun tıkanıklık olduğunda geriye dönük yayılım oluşur ve drenaj doğrudan derin servikal lenf nodlarına yönelebilir (16-18).

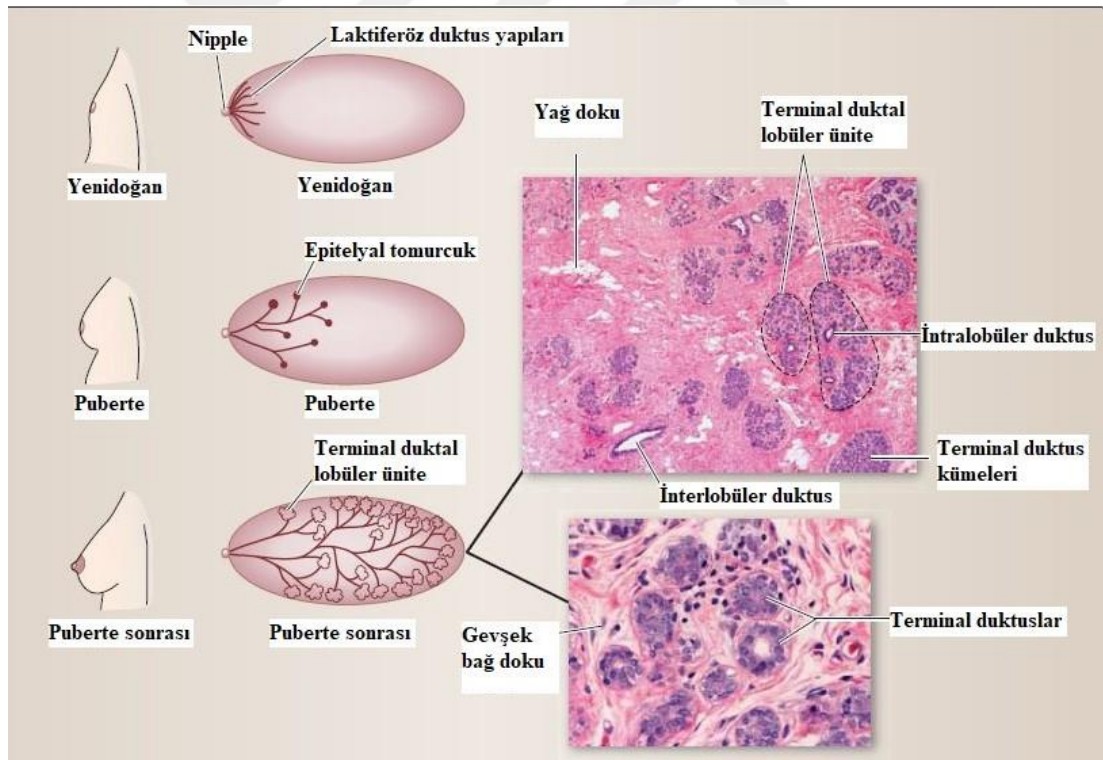
2.3. Memenin Histolojisi ve Fizyolojisi

Her bir lobun drene olduğu bir adet laktiferöz duktus vardır. Laktiferöz duktuslar, kübik/silindirik epitel ile döşeli, çevresi miyoepitelyal hücreler ile çevrili kör keseciklerle sonlanan kanallardır. Her duktus, gevşek bağ doku ve kapiller ağ ile

desteklenmiştir. Laktiferöz duktusların meme başının altında genişlemiş haline laktiferöz sinüs adı verilir. Laktiferöz sinüs meme başına açılır (21,22).

Gebelik sırasında duktuslar dallara ayrılır ve asinüslerden oluşan keselerde sonlanırlar. Bir grup lobül birleşerek laktiferöz kanala boşalan bir adet lobu oluşturur. Laktasyonda, laktiferöz duktus sistemi ve alveoller, işlevsel olacak şekilde gelişmiştir. Prolaktin hormonu, alveolleri salgı yapması amacıyla uyarır (21,22).

Terminal duktal lobüler ünite, memede fizyolojik olarak aktif bölgedir ve neoplazmların gelişim bölgesidir. Çift sıralı epitel içeren kör uçlu terminal kanalcıklar (asinüs ve intralobüler terminal duktus) ve bunların drene olduğu bir kanal sistemine (ekstralobüler terminal duktus) verilen isimdir. Asinüsler, fibrovasküler stromayla çevrilidir. Bu özelleşmiş stroma, intralobüler stromadır ve hormonlara duyarlıdır (21,22) (Şekil 3).



Şekil 3: Memenin gelişim basamakları ve terminal duktal lobüler ünitenin oluşumu - Harrell ve Dudek'ten (23) uyarlanmıştır.

Duktus epitelinde iç epitelyal ve dış miyoepitelyal tabaka olmak üzere çift sıralı epitel izlenir. Miyoepitelyal tabaka, immünohistokimyasal olarak düz kas aktin (SMA), kalponin, kaldesmon, düz kas miyozin, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ve p63 ile pozitif reaksiyon gösterir. Epitelyal tabaka ise düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler, epitelyal membran antijeni (EMA), GATA bağlayıcı protein (GATA-3) ve makroskopik kistik hastalık sıvı proteini (GCDFP-15) ile pozitif reaksiyon gösterir (21). Pansitokeratin (panCK) ile hem epitelyal tabaka hem de miyoepitelyal tabaka reaksiyon verir (22).

Meme gelişiminde hücre bölünmesi ve farklılaşmasını etkileyen uyarıcı ve engelleyici bir dizi parakrin faktör vardır. Bu parakrin düzenleyiciler, insülin benzeri büyüme faktörlerini (IGF), epidermal büyüme faktörünü (EGF) ve transforme edici büyüme faktörü β 'yı (TGF- β) içerir (16).

Her iki cinsiyetteki yenidoğanlarda, laktiferöz duktus epitel, maternal hormonlara yanıt verebilir. “*Witch's milk*” adı verilen α laktalbümin, yağ ve lökositler içeren salgı üretebilir (21,22).

Pubertede kadın memesinin ilk büyümesi östrojen hormonundan etkilenir. Östrojen hormonu, kanal sisteminin çoğalması ve dallanmasını uyarır. Meme uçlarının olgunlaşması ve belirginleşmesini de östrojen hormonu sağlar. Bununla birlikte kanalların uçlarındaki asinüslerin gelişimi ve çoğalması, östrojen ve progesteron hormonlarının birlikte etkisi ile oluşur (16-18).

Menopozdan sonra memenin epitel dokusu körelir. Bağ dokunun hücreliliği ve kolajen miktarı yaşa bağlı olarak azalır (16-18).

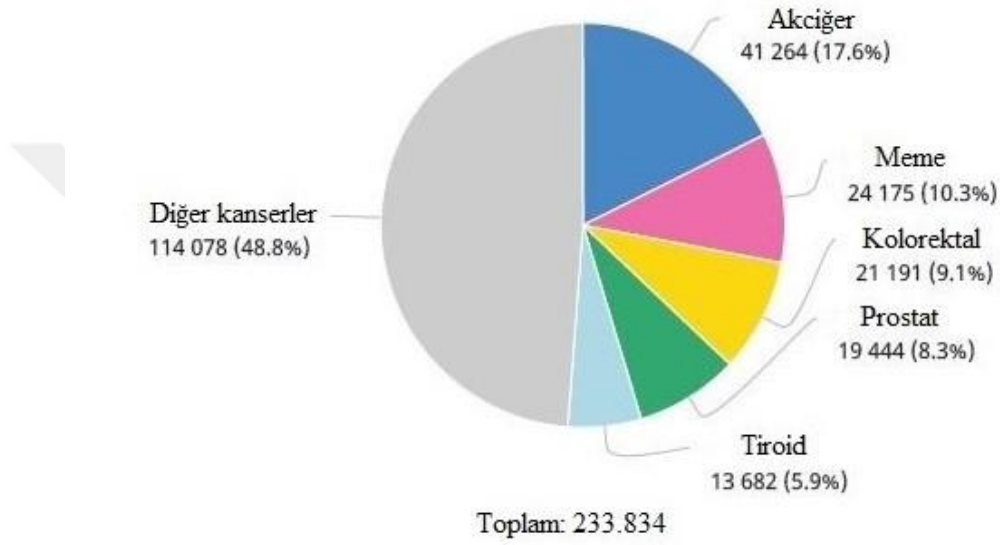
2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

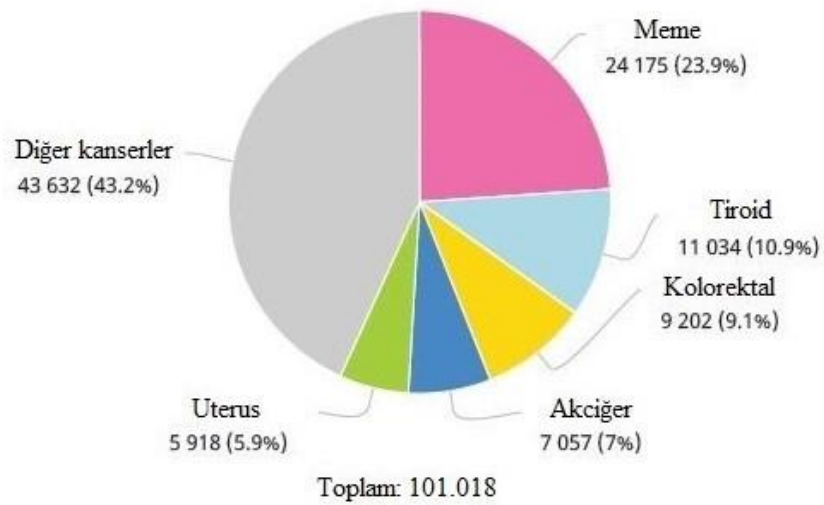
Küresel Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) 2020 verilere göre meme kanseri, bir yıl içerisinde 2 milyondan fazla yeni olgu sayısı ile dünya genelinde, kadınlarda (melanom dışı deri kanserleri hariç) en sık görülen kanserdir. Kadınlarda, yaklaşık 2,3 milyon olgu sayısı ile yeni tanı alan tüm kanserlerin %11,7'sini; yaklaşık 700 bin ölüm sayısı ile kansere bağlı ölümlerin %6,9'unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı tüm ölümler arasında meme kanseri 5. sırayı almaktadır (24).

Erkek meme kanseri, tüm meme kanserlerinin %1'ini oluşturur. Meme kanseri, erkeklerdeki tüm maligniteler arasında %1'den azdır (25).

GLOBOCAN 2020'nin Türkiye'deki çeşitli merkezlerden alınmış verilerine göre, her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında yeni tanı alan 233.834 vakanın 24.175'i (%10,3) meme kanseridir (Şekil 4). Kadınlarda, tüm yaş gruplarında, meme kanseri, yeni tanı alan 101.018 vaka içerisinde, 24.175 (%23,9) ile (melanom dışı deri kanserleri hariç) ilk sırayı almaktadır (Şekil 5) (24).



Şekil 4: Her iki cinsiyette tüm yaş gruplarında yeni vaka sayıları, Türkiye, 2020 – GLOBOCAN 2020'den (24) alınmıştır.



Şekil 5: Kadınlarda tüm yaş gruplarında yeni vaka sayıları, Türkiye, 2020 – GLOBOCAN 2020'den (24) alınmıştır.

Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 yılının verilerine göre kadınlarda, 25-49 yaş arası, 50-69 yaş arası ve 70 yaş üzeri gruplarda meme kanseri ilk sırada yer almaktadır. Meme kanseri için ortalama yaş 53'tür. Yeni tanı alan kadınlar arasında her 4 kadından biri meme kanseridir. Olguların %11'i tanı anında ileri evrededir (26).

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, etiyolojik açıdan oldukça heterojendir. 45 yaşın altında tanı almış olmak, ileri evre tümörle ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (27). Bununla birlikte en güçlü risk faktörü ilerleyen yaştır (28). Aile öyküsü de, meme kanseri gelişiminde son derece önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece yakınların, 40 yaşından önce tanı alması riski 2 kat arttırır. Birinci derece yakınların, 60 yaşın üstünde tanı almasıyla bu risk 2 kattan daha az olur. İkinci derece yakınların tanı almasıyla risk 1.5-2 kat artar (29).

Doğum yapmamış olmak, genel olarak 1-1.5 kat artmış risk ile ilişkilidir (29). Her doğum, özellikle östrojen pozitif meme kanseri riskini %7 azaltır. Ancak, gebelikte başlayan meme dokusu farklılaşma süreci, menopoza sonrası kadınlarda üçlü negatif meme kanseri riskini önemli ölçüde artırabilir (27). İlk doğum yaşının 30 yaşın üstünde olması riski artırırken 20 yaşın altında olması riski azaltır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, 12 ay ve üzeri emzirmenin riski azalttığına ilişkin bulgular mevcuttur (29).

Menopoz öncesi kadınlarda, menopoz sonrası kadınlara göre meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Östrojen düzeylerinin, endojen (obezite, erken menarş, geç menopoz) veya ekzojen (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi) olarak artması meme kanseri riskini arttırır (28,29).

Benign meme tümörü tanısı almış olmak, heterojen yoğun meme ve dağınık fibroglandüler oluşumlar da meme kanseri riskini 1.5-2 kat arttırır (29).

Benign meme lezyonlarından proliferatif olmayan meme hastalıkları (adenozis, basit fibroadenom, fibrokistik değişiklikler, basit apokrin ve skuamöz metaplaziler ve duktal ektazi) meme kanseri için minimal risk artışı içerir veya risk artışı içermez. Atipisiz proliferatif meme hastalığı (duktal hiperplazi, kompleks fibroadenom, sklerozan adenozis, papillomatozis ve radyal skar) 1.5-2 kat risk artışına sebep olur.

Atipili proliferatif meme hastalığında ise (atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi) bu risk 4-5 kat artar. Karsinoma in situ (duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ) tanısı alan hastalarda ise invaziv meme kanseri gelişme riski 8-10 kat artmıştır (30).

Meme kanseri 1 (BRCA 1) ve meme kanseri 2 (BRCA 2) mutasyonları, kalıtsal meme kanserlerinin %60'ından sorumludur. BRCA 1 veya BRCA 2 mutasyonu olan kadınlarda, erken yaşlarda meme ve over kanseri gelişme oranı belirgin şekilde artar. Bunun yanı sıra, daha nadir görülen protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) ve p53 mutasyonları da meme kanseri ile ilişkilidir. Kalıtsal genetik mutasyonlara (BRCA 1, BRCA 2) sahip kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma oranı %40-%85'tir (31).

Meme kanseri risk artışında ırk ve sigara açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (28). Haftada ortalama 7 saatlik orta derecede fiziksel aktivite, meme kanseri riskini %20 oranında azaltabilir (32). Alkol alımı, miktar ile bağlantılı olmak üzere risk artışına neden olur. Doğumdan önceki gelişim sürecinde folik asit, B6 ve B12 vitaminlerinin düşüklüğü de risk faktörü olarak kabul edilir (28).

Meme kanseri riskini hesaplamak amacıyla birçok model bulunmaktadır. Bu modeller yardımıyla, çoğunlukla aile öyküsü ve diğer risk faktörleri birlikte değerlendirilerek risk derecesi oluşturulur. En sık kullanılanlar *Gail* ve *Claus* modelleridir. *Gail* modelinde genetik geçiş ve aile öyküsü değerlendirmeye katılmadığından ailevi geçişli meme kanserlerinde uygun değildir. *Claus* modelinde ise aile öyküsü dışındaki faktörler katılmaz. Bu nedenle *Claus* modelinin de yeterliliği sınırlıdır (33).

Jonker, *Antoniou*, *Van Asperen* ve *Tyrer-Cuzick* modelleri diğer kullanılan modellerdir. Bu modellerde BRCA 1 ve 2 gen mutasyonları saptanarak risk belirlenir. *Tyrer-Cuzick* modeli tüm risk faktörlerini değerlendiren en kapsamlı modeldir (33).

2.4.3. Meme Kanserinde Klinik ve Radyolojik Özellikler

Meme kanserlerinin yaklaşık %75'inde memede kitle ilk bulgudur. Meme kanserinin %58'i üst dış kadranda veya aksillada, %14'ü üst iç kadranda, %10'u alt

dış kadranda, %9'u alt iç kadranda, %9'u santral bölgede (areolaya 1 cm mesafedeki alan) yer almaktadır (34,35).

İlk klinik muayenede benign ve malign kitlelerin fiziksel özellikleri çoğunlukla benzerdir. Bu nedenle detaylı klinik öykü, radyolojik görüntüleme ve biyopsi birlikte değerlendirilerek karar verilir (35). Meme kanserlerinin çoğu, görüntüleme yöntemleriyle saptanmakta olup, tümörün yalnızca %10'u palpasyonla saptanabilmektedir (36). Benign olarak düşünülen olguların yaklaşık %15'inde, malign olarak düşünülen olguların yaklaşık %10'unda klinik izlenim yanlıştır. Özellikle aksiller lenf nodunun değerlendirilmesi için patolojik tanı gereklidir (37).

Meme kanserinin erken tanısında, en etkili ve en sık kullanılan yöntem mamografi'dir (38). Klinik malignite şüphesi mamografi yapılarak doğrulanabilir. Mamografi'de; kalsifikasyon, opasite ve çevre dokuya uzanımlar görülür. Mamografi, özellikle mikrokalsifikasyonlar mevcutsa tümörün derecesini belirleyebilir. Ayrıca fizik muayene ile saptanamayan lezyonları tespit edebilir. Mamografi, meme kanserinin %10'unda tümörü saptamakta yetersiz kalır. Meme muayenesi ve mamografiye ek olarak ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, duktografi, sintigrafi yöntemleri de kullanılabilir. Modern ultrason cihazları doppler yardımıyla sentinel lenf nodlarının saptanması için kullanılır (39). Kesin tanıda ince iğne aspirasyonu, tru-cut biyopsi, stereotaktik biyopsi ve eksizyonel biyopsi kullanılan yöntemlerdendir (38).

Randomize kontrollü çalışmalar, menopoz sonrası kadınlarda klinik meme muayenesinden bağımsız olarak mamografi taramasının mortaliteyi yaklaşık %20 oranında azalttığını göstermektedir (35). BRCA 1 veya 2 mutasyonu taşıyan kadınlarda tümörü saptama açısından manyetik rezonans görüntüleme, mamografiye üstün bulunmuştur (40).

2.4.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme tümörlerinin son sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (*WHO Classification of Breast Tumors, 5th Edition*) tarafından 2019 yılında yapılmıştır (41).

1) Memenin Epitelyal Tümörleri

Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prek rs rler

- Olağan duktal hiperplazi
- Kolumnar hücre lezyonları (Düz epitelyal atipi dahil)
- Atipik duktal hiperplazi

Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar

- Sklerozan adenozis
- Apokrin adenoma
- Mikrogland ler adenozis
- Radyal skar/Kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

- Tübüler adenom, NOS
- Laktasyon adenomu
- Duktus adenomu

Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler

- Pleomorfik adenom
- Adenomiyoepitelyoma, NOS
- Karsinom içeren adenomiyoepitelyoma
- Epitelyal-Miyoepitelyal karsinom

Papiller Neoplaziler

- İntraduktal papillom
- Duktal karsinoma in situ, papiller
- Enkapsüle papiller karsinom
- İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom
- Solid papiller karsinom
- İnvazyon g steren solid papiller karsinom
- İnvazyon g steren intraduktal papiller adenokarsinom

Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi

- Atipik lobüler hiperplazi
- Lobüler karsinoma in situ
 - Klasik lobüler karsinoma in situ
 - Florid lobüler karsinoma in situ
 - Pleomorfik lobüler karsinoma in situ

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

- İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom, NOS
 - Düşük nükleer dereceli DKİS
 - Orta nükleer dereceli DKİS
 - Yüksek nükleer dereceli DKİS

İnvaziv Meme Karsinomları

- İnfiltratif duktal karsinom, NOS
- Onkositik karsinom
- Lipitten zengin karsinom
- Glikojenden zengin karsinom
- Sebaseöz karsinom
- Lobüler karsinom, NOS
- Tübüler karsinom
- Kribriform karsinom, NOS
- Müsinöz adenokarsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom, NOS
- Memenin invaziv miksopapiller karsinomu
- Apokrin adenokarsinom
- Metaplastik karsinom, NOS

Nadir Tükürük Bezi Tipinde Tümörler

- Asiner hücreli karsinom
- Adenoid kistik karsinom
 - Klasik adenoid kistik karsinom
 - Solid-bazaloid adenoid kistik karsinom

- Yüksek dereceli transformasyon içeren adenoid kistik karsinom
- Sekretuvar karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Polimorfik adenokarsinom
- Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom

Nöroendokrin Neoplaziler

- Nöroendokrin tümör, NOS
- Nöroendokrin tümör, Derece I
- Nöroendokrin tümör, Derece II
- Nöroendokrin karsinom, NOS
- Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli
- Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli

2) Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları

- Hamartom
- Fibroadenom, NOS
- Filloides tümör, NOS
 - Periduktal stromal tümör
- Filloides tümör, benign
- Filloides tümör, borderline
- Filloides tümör, malign

3) Meme Başının Tümörleri

Epitelyal Tümörler

- Siringom, NOS
- Meme başı adenomu
- Meme başının Paget hastalığı

4) Memenin Mezenkimal Tümörleri

Vasküler Tümörler

- Hemanjiom, NOS
 - Perilobüler hemanjiom
 - Venöz hemanjiom

- Kavernöz hemanjiom
 - Kapiller hemanjiom
- Anjiomatozis
 - Olağan anjiomatozis
 - Kapiller anjiomatozis
- Atipik vasküler lezyon
 - Lenfanjiom benzeri lenfatik atipik vasküler lezyon
 - Hemanjiom ya da hobnail hemanjiom benzeri atipik vasküler lezyon
- Postradyasyon anjiosarkom
 - Epiteloid anjiosarkom
- Anjiosarkom
 - Epiteloid anjiosarkom

Fibroblastik ve Myofibroblastik Tümörler

- Nodüler Fasiit
- Myofibroblastom
- Desmoid tip fibromatozis
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
 - Epiteloid inflammatuar myofibroblastik sarkom

Düz Kas Tümörleri

- Leiomyom, NOS
 - Kutanöz (pilar) leiomyom
 - Meme başı/areola leiomyomu
 - Meme parankim leiomyomu
- Leiomyosarkom

Adipositik Tümörler

- Lipom, NOS
- Anjiolipom, NOS
- Liposarkom, NOS

Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

- Schwannom, NOS
 - Sellüler schwannom
 - Epiteloid schwannom
 - Pleksiform schwannom
 - Melanotik schwannom
- Nörofibrom, NOS
 - Diffüz nörofibrom
 - Atipik nörofibrom
 - Pleksiform nörofibrom
- Granüler hücreli tümör, NOS
- Malign granüler hücreli tümör

Diğer Mezenkimal Tümörler ve Tümör Benzeri Durumlar

- Psödoanjomatöz stromal hiperplazi

5) Memenin Hematolenfoid Tümörleri

Lenfoma

- Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
- Foliküler lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
- Burkitt lenfoma, NOS/Akut lisemi, Burkitt tip
 - Endemik burkitt lenfoma
 - Sporadik burkitt lenfoma
 - İmmün yetmezlik ilişkili burkitt lenfoma
- Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

6) Erkek meme tümörleri

Epitelyal Tümörler

- Jinekomasti
 - Florid jinekomasti
 - Fibröz jinekomasti
- İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom, NOS

- Duktal karsinoma in situ
- Lobüler karsinoma in situ
- Meme başının Paget hastalığı
- İnfiltratif duktal karsinom, NOS

2.4.5. Histolojik Alt Tipler

2.4.5.1. İn Situ Karsinomlar

a) Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS), meme stromasından sağlam bazal membran ile ayrılan epitel hücrelerinin duktus içi neoplastik gelişimidir (42). DKİS çoğunlukla kalsifikasyon ile ilişkilidir. Vakaların %75'inde kalsifikasyon görülür. Bu nedenle mamografide tanımak kolaydır (43). İn situ lezyonlar, invaziv lezyonlara göre daha sık mikrokalsifikasyon sergiler. Mamografinin rutinde kullanılmasıyla beraber, in situ lezyonlar daha kolay tespit edilebilmektedir (44).

Patoloji raporunda; tümörün nükleer derecesi, hücre polarizasyonu, mimari paterni ve tümörde nekroz varlığının belirtilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur. DKİS için çeşitli derecelendirme sistemleri ve histolojik sınıflamalar geliştirilmiştir. DKİS'nin komedo, kribriiform, mikropapiller, solid olmak üzere çeşitli alt tipleri mevcuttur. Günümüzde, DKİS için, kabul edilmiş standart bir derecelendirme yöntemi yoktur. Tümörün, histolojik özelliklere göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak değerlendirilmesi en yaygın kullanılan yöntemdir (45–47).

Lokal nüks için en önemli faktörlerden biri cerrahi sınır pozitifliği'dir. Meme koruyucu cerrahi sonrası cerrahi sınır pozitifliği, lokal nüksü %26'ya kadar artırabilmektedir (48).

b) Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS), terminal duktal lobüler ünitelerde yoğunlaşan proliferasyondur. Asinüslerin yarısından fazlasını dolduran neoplastik

hücrelerden oluşur. *Klasik tip, pleomorfik tip ve florid tip* şeklinde adlandırılan 3 alt tipi vardır. Klasik tip lobüler karsinoma in situ, biyopsi sonucunda saptandığında, radyolojik bulgular ile uyumluysa cerrahi eksizyon zorunlu değildir. Klasik olmayan alt tiplerden biri, biyopsi sonucunda saptandığında ise, radyolojik bulgulardan bağımsız olarak cerrahi eksizyon yapılması gerekir (49).

2.4.5.2. İnvaziv Karsinomlar

a) İnvaziv Karsinom, Özel Olmayan Tip (ÖOT)

İnvaziv karsinomun özel olmayan tip tümörleri, herhangi bir özel histolojik tipe göre sınıflandırılmayan grubu oluşturur. İnvaziv meme karsinomlarının içinde geniş bir grup, özel morfolojiye sahip alt tiplerden herhangi birini (lobüler, müsinöz ve tübüler) saf olarak içermez. Tümör, özel morfolojiye sahip alt tiplerden birini saf olarak içermiyor ise özel olmayan tip invaziv karsinom olarak nitelendirilir. Mamografide düzensiz sınırlı kitle şeklinde görülür (41).

Tümör, yapısal olarak kordlar, trabeküller ve kümeler halinde görülebilir. Bazı durumlarda, solid veya sinsityal patern göstererek stromanın çok az görülmesine neden olabilir. Tümöre ait hücreler, tübüler lümenli yapıya sahip olabildiği gibi tek tek dağınık görünümde de izlenebilir. Tümör hücreleri tipik olarak lobüler karsinomdan daha pleomorfiktir ve membranöz E-kadherin ekspresyonu gösterirler. Tümörde nekroz, apoptoz ve mitoz görülebilir. Lenfovasküler veya perinöral invazyon %20-30 oranında izlenir. Vakaların yaklaşık %70-80'i ER, %60-70'i PR ve %12-20'si Her2 pozitifdir (41).

Özel olmayan tip invaziv karsinom için hastanın yaşı, tümörün histolojik derecesi, tümörün evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, androjen reseptör durumu ve Ki-67 proliferasyon oranı prognoz üzerinde etkilidir (41).

b) İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom, birbirine bağı olmayan hücrelerin tek sıra halinde dizilim gösterdiği karsinomdur. Kordon yapısı oluşturan neoplastik hücreler, normal duktuslar etrafında, fibröz bağ doku arasında seyrederek. Mamografide düzensiz sınırlı kitle izlenebilir, mimari bozulma tespit edilebilir ya da kitle izlenmeyebilir. Klasik tip, pleomorfik tip, solid tip, alveolar tip, tübülobüler tip, mikst tip ve histiyositik tip şeklinde adlandırılan alt tipleri mevcuttur. Vakaların %80-95'i ER, %60-70'i PR pozitifdir. Her2 pozitifliği nadirdir. E-kadherin ile ekspresyon kaybı lobüler karsinom için en önemli moleküler değişikliktir (41).

Klasik alt tipte hücreler, yuvarlak ya da oval çekirdekli, merkezinde mukus benzeri inklüzyonlara sahip, ince sitoplazmalı görünümündedir. Mitoz tipik olarak nadirdir (41). Pleomorfik alt tipte hücreler, yüksek derecede pleomorfik görünümde ve lenfositin en az 4 katı büyüklükte izlenir. Apokrin özellik gösterebilir veya göstermeyebilir. Bu tümörün görünümü sıklıkla aynı özellikleri gösteren lobüler karsinoma in situ ile ilişkilidir (41).

c) Tübüler Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının %1,6'sını oluşturan tübüler karsinom, genellikle menopoz sonrası kadınlarda görülür. İyi diferansiyedir. Boyutu diğer invaziv karsinoma göre daha küçük olma eğilimindedir. Mikroskopik olarak desmoplastik stroma içerisinde yuvarlak, oval veya keskin sınırlı, lümenleri açık gland yapıları oluşturur. Glandları oluşturan kübik veya prizmatik hücreler, küçük veya orta büyüklükte, birbirine benzer görünümündedir (41).

d) Kribriform Karsinom

İnvaziv karsinomlar içerisinde %0,4 oranında görülür. Kribriform karsinom, düşük dereceli bir tümördür. Saf kribriform karsinom oldukça nadirdir. Kribriform görünüm, duktal karsinoma in situ ya benzer yuvarlak alanlar içeren invaziv epitel

adalarından oluşur. Bu adalar desmoplastik stroma içerisinde yer alır. Adalar, oval veya köşeli görünümde olabilir. Mitoz seyrek ve çekirdeklerde atipi yoktur (41).

e) Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, genellikle ileri yaştaki kadınlarda görülen, iyi seyirli, iyi sınırlı bir tümördür. İnvaziv karsinomlar içerisinde %2'lik kısmı oluşturur. Mikroskopik olarak kapiller damarlar içerir. Tümör, ince fibröz septalar tarafından bölünen epitel hücre kümeleri şeklinde gözlenir. Epitelyal hücre kümeleri, hücre dışı müsin birikimleri içerisinde yüzer (41).

f) Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinom, neoplastik epitelin skuamöz veya mezenkimal görünümde farklılaşması sonucu oluşan invaziv tümördür. Tümörde, bu bileşenlerin yanı sıra içsi, kondroid ve osseöz hücreler şeklinde farklılaşmalar da olabilir. İnvaziv karsinomlar arasında %0,5-3 oranında bulunur. Metaplastik karsinomların ileri evrede ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Metaplastik karsinom, immünohistokimyasal olarak üçlü negatif meme karsinomuyla benzerlik gösterir. Metaplastik karsinomların çoğunda ER, PR ve Her2 negatif olarak izlenmektedir. Metaplastik karsinoma özgü biyobelirteç bulunmamaktadır (50).

2.4.6. Meme Tümörlerinde Histolojik Değerlendirme

Meme tümörlerinin histolojik derecelendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen Nottingham (Modifiye Bloom Richardson) histolojik derecelendirmesi kullanılır. Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değişkenlerinden her biri 1'den 3'e kadar puanlanır ve toplam puan belirlenir. Toplam puanı 5 ve 5'ten düşükse, tümör 1. derece, 6 ve 7 ise 2. derece, 8 ve 9 ise 3. derecedir (Tablo 1). Mitotik aktivite hesaplaması kullanılan mikroskopun milimetrik alan çapına göre değişmektedir (51).

Tablo 1: Nottingham histolojik derecelendirme

ÖZELLİK	PUAN
Tübül formasyonu	
%75'ten fazla	1
%10-75	2
%10'dan az	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, uniform hücreler	1
Boyut ve çeşitlilikte orta düzeyde artış	2
Belirgin boyut ve şekil farklılığı	3
Mitotik aktivite	
Mikroskop çapına bağlı değişmektedir	1-3

TOPLAM PUAN	DERECE
3-5	1
6-7	2
8-9	3

2.4.7. Genetik Profile Göre Alt Gruplar

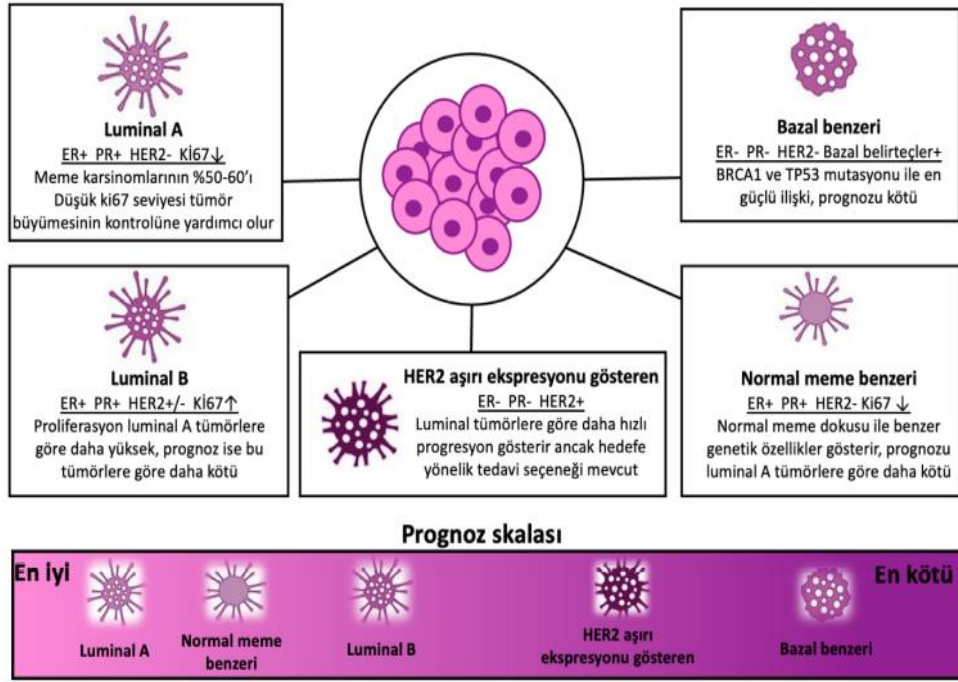
Meme kanserinde, klinik yönetimi, tedaviyi ve hastalığın seyrini belirlemek amacıyla çeşitli gruplamalar bulunmaktadır. Meme kanserinde başlıca değerlendirilen konular, meme kanserinin sınıflandırılması, tedavide tümör genetiğinin rolü, tümörün heterojenitesi, bağışıklık sistemi ve mikroçevrenin rolüdür (52).

Son yıllarda, gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi, tümör davranışının tanımlanmasında oldukça etkili olmuştur. Meme kanserinin 5 klinikopatolojik alt grubu (Luminal A, Luminal B/Her2 negatif-Luminal B/Her2 pozitif, Her2 ekspresyonu fazla, Bazal benzeri/Üçlü negatif ve Normal meme benzeri) tanımlanmıştır (Şekil 6) (52–55). Bu alt tipler genetik profillerinin yanı sıra 4 belirtece göre tanımlanmaktadır: ER, PR, Her2 ve Ki-67.

- 1) Luminal A: ER ve/veya PR pozitif, Her2 negatif ve Ki-67'nin düşük proliferasyon gösterdiği grubu ifade eder. Moleküler alt tipler içerisinde %50-60 oran ile en yaygın gruptur. Bu tümörler düşük histolojik dereceye, düşük

derecede nükleer pleomorfizme, düşük mitotik aktiviteye sahiptir. İyi prognoz ile ilişkili özel tipleri (tübüler, kribriiform, müsinöz, lobüler) içerir. Genel olarak hastalığın seyri iyidir, nüks oranı diğer alt tiplere göre anlamlı derecede düşüktür. Tedavide hormon terapisi kullanılması fayda sağlar.

- 2) Luminal B/Her2 negatif: ER ve/veya PR pozitif, Her2 negatif ve Ki-67'nin yüksek proliferasyon gösterdiği ya da değerlendirilmediği grubu ifade eder. Luminal B/Her2 pozitif: ER ve/veya PR pozitif, Her2 pozitif ve Ki-67'nin yüksek proliferasyon gösterdiği ya da değerlendirilmediği grubu ifade eder. Luminal B grup tümörler moleküler alt tipler içerisinde %15-20 oranında görülür. Luminal A'ya göre daha agresif seyirli, daha yüksek dereceli, proliferasyonu yüksek, kötü prognozlu alt tiptir.
- 3) Her2 ekspresyonu fazla: ER negatif, PR negatif ve Her2 pozitif grubu ifade eder. Meme kanseri moleküler alt tiplerinin %15-20'sini oluşturur. Her2 pozitifliği daha agresif seyirli biyolojik ve klinik davranışa neden olur. Bu tümörler Her2 geninin 17q12 kromozomunda yer alan bölgenin yüksek proliferasyonu ile karakterizedir. Tümörlerin, %75'i yüksek nükleer dereceli, %40'tan fazlası p53 mutasyonlarına sahiptir. Tedavisiz kalan Her2 pozitif tümörlerin seyri kötüdür. Doksorubisin gibi bazı sitotoksik ajanlar tedaviye direnç neden olabilir.
- 4) Bazal benzeri/Üçlü negatif: ER negatif, PR negatif ve Her2 negatif grubu ifade eder. Az diferansiye tümörlerdir. Moleküler alt tiplerin %8-37'sini oluşturur. Sitokeratin 5, sitokeratin 14, sitokeratin 17 ve laminin eksprese eder. Ayrıca P-kadherin, fasin, kaveolin 1-2, alfa-beta kristalin ve epidermal büyüme faktörü (EGF) ile yakın ilişkilidir. Bazal benzeri tümörler, tümör proteini 53 geninde sık mutasyon ve retinoblastom yolağının işlevinin durması ile kendini gösterir.
- 5) Normal meme benzeri: ER pozitifliği, PR pozitifliği ve Her2 negatifliğiyle normal meme dokusuna benzer özellik gösterir. Ki-67 proliferasyonu genellikle düşüktür. Tüm meme karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. Bu grup ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu grubun alt tip olarak kabul edilmesi konusunda net fikir birliği yoktur (54,55).



Şekil 6: Meme kanserinde gen ekspresyon profiline göre alt sınıflama – Bouchal ve ark.’dan (54) alınmıştır.

Üçlü negatif ve bazal benzeri tümörler birbirinin tamamen aynısı değildir. Üçlü negatif tümörler, ER, PR ve Her2 negatifliği ile karakterizedir. Bazal benzeri tümörler ise gen ekspresyonunun *mikroarray* analizi ile tanımlanır. Üçlü negatif fenotip klinikte rutin kullanımda fayda sağlarken, bazal benzeri fenotip yalnızca deneysel olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bazal benzeri fenotipi tanımlayabilecek özel bir immünohistokimyasal belirteç bulunmamaktadır (52,53,55).

Luminal B grubunda proliferasyonla ilişkili genlerin (*avian miyeloblastozis viral onkojen homoloğu*, *gama glutamil hidrolaz*, *lizozom ile ilişkili transmembran protein 4-beta*, *nükleaz duyarlı element bağlayıcı protein 1* ve *siklin E1*) ekspresyonu, luminal A grubuna göre daha fazla artmıştır. Bu genlerin ekspresyon düzeyleri, Luminal A ile luminal B arasındaki temel ayrımı sağlar. İki grubu ayıran önemli belirteçlerden biri de Ki-67’nin proliferasyon oranıdır. Luminal A grubunda Ki-67 proliferasyonu, Luminal B’den daha yüksektir (55).

2.4.8. Hormon Reseptörleri ve Her2/cerb-B2

Meme kanserinin tanımlanmasında ER, PR ve Her2 rutin uygulamada kullanılmaktadır. Hormonoterapi ve kemoterapi düzenlenmesinde bu parametreler yardımcıdır. ER pozitifliği olan erken meme kanserinde en az 5-10 yıllık hormon tedavisi uygulanması gerekir (56). ER, meme tümörü için en öngörücü faktördür. DKİS olgularına da rutin olarak uygulanır (57).

ER ve PR, birer transkripsiyon faktörüdür. Tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %65-75'i ER pozitifdir ve anti-östrojen tedavisi için uygundur. PR pozitifliği büyük ölçüde ER ile ilişkilidir. PR, invaziv meme kanserlerinin %55-65'inde pozitifdir. PR negatifliği durumunda tamoksifen tedavisine yanıt azalır. Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu ve Amerikan Patoloji Grubu (ASCO/CAP) protokollerine göre, tümör hücrelerinde %1 veya daha fazlasında, herhangi bir yoğunlukta nükleer boyanma mevcutsa tümör, ER ve PR için pozitif kabul edilir. Allred skoru (Tablo 2) ve H puanı (Tablo 3), ER'yi ve PR'yi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir (58,59).

Tablo 2: Östrojen ve progesteron reseptörleri değerlendirmesi için Allred skoru – Rai ve ark.'dan (59) alınmıştır.

Pozitif hücre yüzdesi	Skor	Pozitif hücre yoğunluğu	Skor
0	0	Yok	0
<1	1	Zayıf	1
1-10	2	Orta	2
11-33	3	Kuvvetli	3
34-66	4		
≥67	5		
Toplam			

Allred skoru, pozitif hücre yüzdesi ve yoğunluğunun puanlanmasını esas alır. İki puanın toplamı 8 üzerinden değerlendirilir. Toplamda, 0-2 puan negatif, 3-8 puan pozitif kabul edilir.

Tablo 3: Östrojen ve progesteron reseptörleri değerlendirmesi için H puanı – Rai ve ark.’dan (59) alınmıştır.

Hücre sinyali	H puanının hesaplanması için hücre yüzdesi	H puanının hesaplanması için çarpılan değer
Sinyali olmayan hücreler	%	x0
Zayıf sinyalli hücreler	%	x1
Orta sinyalli hücreler	%	x2
Güçlü sinyalli hücreler	%	x3
Toplam		

H puanı, yoğunluk kategorisinde göre sınıflanan hücrelerin yüzdesinin, 0’dan 3’e kadar karşılık gelen değer ile çarpımını ve bu puanların toplamını esas alır. Toplamda 300 üzerinden değerlendirilir. Toplam puan 1’den az ise negatif kabul edilir.

Tümör hücrelerinde ER ile %1-10 oranında reaksiyon veren tümörler için ER-düşük pozitif kategorisi eklendi. ER-düşük pozitif tümörler, biyolojik ve prognostik açıdan heterojen bir gruptur. Genetik profili, ER ve PR negatif tümörler ile benzerlik gösterir (60). Düşük pozitif ER, düşük pozitif PR ve Her2 negatif panele sahip tümörlerin, ÜNМК ile benzer özelliklere sahip olabileceği, ileri evre meme kanserlerinin tedavisinde bu durumun dikkate alınması önerilir (61).

İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %12-20’si Her2 gen amplikasyonu veya protein ekspresyonu gösterir. Her2, hücre dışı sinyallere bağlanan, hücre çoğalması ve hayatta kalmasına yardımcı olan bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Her2 pozitif tümörler anti-Her2 tedavilerinden fayda görür. ASCO/CAP protokollerine göre tümör hücrelerinde %10 veya daha fazlasının, güçlü membranöz boyanması Her2 pozitifliği olarak kabul edilir. %10-15’lik kesim ise ER, PR ve Her2 negatiftir (58).

Günümüzde immünohistokimyasal çalışma ve floresan in situ hibridizasyon (FISH), Her2'nin değerlendirilmesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan iki önemli testtir. Günümüze kadar olan süreçte Her2'nin değerlendirilmesinde, bu yöntemler değişik kombinasyonlarda kullanılmıştır (62).

ASCO/CAP 2018 protokollerine göre Her2'nin immünohistokimyasal yöntemler ile değerlendirirken, tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında kuvvetli komplet membranöz reaksiyon 3(+), %10'dan fazlasında zayıf-orta komplet membranöz reaksiyon 2(+), %10'dan fazlasında zayıf inkomplet membranöz reaksiyon 1(+) olarak kabul edilmektedir. Tümör hücrelerinin %10'dan azında zayıf inkomplet membranöz reaksiyon olması veya hiç reaksiyon olmaması 0 olarak değerlendirilir. 0 ve 1(+) olgular Her2 negatif olarak kabul edilir, FISH kullanılmaz. 3(+) olgular Her2 pozitif olarak değerlendirilir. Bu durumda da FISH kullanılmaz. Her2 değerlendirilmesinde, 2(+) olgularda FISH kullanılır. FISH, hem gen amplifikasyonu hem de protein ekspresyonu bakılarak değerlendirilir (63,64).

ASCO/CAP protokollerinin 2018'de güncellenmesiyle birlikte sınıflamaya bazı değişiklikler eklenmiştir. Her2/Kromozom 17 sentromer (CEP 17) oranı ve hücre başına düşen Her2 sinyaline göre 5 ayrı grup tanımlanmıştır (Tablo 4) (64). Her2'nin tekli ve ikili proba göre değişen tanı kriterleri Tablo 5 ve 6'de açıklanmıştır.

Tablo 4: Her2/CEP17 ve sinyal/hücre oranlarına göre in situ hibridizasyon grupları – Wolff ve ark.'dan (64) alınmıştır.

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Her2/CEP17 oranı ≥ 2.0	Her2/CEP17 oranı ≥ 2.0	Her2/CEP17 oranı < 2.0	Her2/CEP17 oranı < 2.0	Her2/CEP17 oranı < 2.0
Sinyal/Hücre oranı ≥ 4.0	Sinyal/Hücre oranı < 4.0	Sinyal/Hücre oranı ≥ 6.0	Sinyal/Hücre oranı ≥ 4.0 ve < 6.0	Sinyal/Hücre oranı < 4.0

Tablo 5: Her2 in situ hibridizasyon, ikili proba göre tanı kriterleri – Wolff ve ark.’dan (64) alınmıştır.

Her2 Pozitif	Her2 Negatif
Grup 1	Grup 2 ve 0/1(+)/2(+)
Grup 2 ve 3(+) skor	Grup 3 ve 0/1(+)
Grup 3 ve 2(+)/3(+) skor	Grup 4 ve 0/1(+)/2(+)
Grup 4 ve 3(+) skor	Grup 5

Tablo 6: Her2 in situ hibridizasyon, tekli proba göre tanı kriterleri – Wolff ve ark.’dan (64) alınmıştır.

Her2 Pozitif	Her2 Negatif
Her2 kopya sayısı ≥ 6.0 Sinyal/Hücre	Her2 kopya sayısı < 4.0 Sinyal/Hücre
Her2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 Sinyal/Hücre ve 3(+) skor	Her2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 Sinyal/Hücre ve 0/(1+) skor
Her2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 Sinyal/Hücre ve ikili proba göre grup 1	Her2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 Sinyal/Hücre ve ikili proba göre grup 5

2.4.9. Meme Tümörlerinin TNM Evrelemesi

Meme tümörleri, tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve metastaz varlığı (M) değerlendirilerek, Amerikan Ortak Komitesi (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) tarafından sınıflandırılır (Tablo 7) (51).

Tablo 7: Meme tümörlerinin TNM evrelemesi (51).

T: Primer Tümör (pT)	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok
pTis (DKİS)	Duktal Karsinoma İn Situ
pTis (Paget)	Meme parankiminde invaziv kanser ve/veya in situ karsinom ilişkisiz meme başının Paget hastalığı
pT1	En büyük boyutu 2 cm ve daha küçük tümör
pT1mi	En büyük boyutu 1 mm ve daha küçük tümör
pT1a	1 mm'den büyük fakat 5 mm ve daha küçük tümör
pT1b	5 mm'den büyük fakat 1 cm ve daha küçük tümör
pT1c	1 cm'den büyük fakat 2 cm ve daha küçük tümör
pT2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük fakat 5 cm ve daha küçük tümör
pT3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük tümör
pT4	Göğüs duvarı ve/veya deriye (ülserasyon veya cilt nodülü) direkt yayılan herhangi bir boyuttaki tümör
pT4a	Göğüs duvarına yayılım (göğüs duvarı yapılarına invazyon olmaksızın pektoral kas invazyonu veya yapışıklıklar hariç)
pT4b	Cildin inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ülserasyonu ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodüller ve/veya ödem (portakal kabuğu görünümü dahil)
pT4c	T4a ve T4b'nin birlikteliği
pT4d	İnflamatuvar karsinom
N: Bölgesel Lenf Nodu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı bulgusu yok ya da yalnızca izole tümör hücreleri var
pN0 (i+)	Yalnızca izole tümör hücreleri içeren lenf nodu/nodülleri var (0.2 mm'den büyük olmayan malign hücre grupları)
pN0 (mol+)	Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular (izole tümör hücreleri yok)
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, hiçbirisi 2 mm'den büyük değil)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, en az birindeki metastaz 2 mm'den büyük
pN1b	İpsilateral internal mammaryan sentinel lenf nodu metastazı varlığı (izole tümör hücreleri olmadan)
pN1c	pN1a ve pN1b birlikteliği
pN2a	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı, en az birindeki tümör depoziti 2 mm'den büyük)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda mikroskopik olarak saptanmış/saptanmamış klinikçe tespit edilmiş internal mammaryan lenf nodu metastazı varlığı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (en az 1 depoziti 2 mm'den büyük) veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı
pN3b	pN2b (görüntüleme pozitif internal mamaryan nodlar varlığı), (pN1a/pN2a/pN1b varlığında pN2a)
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
M: Uzak Metastaz (pM)	
pM0	Uzak metastaz yok
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış 2 mm'den büyük metastazlar

2.5. Sentinel Lenf Nodu ve Metastaz

Sentinel lenf nodu biyopsisi, meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazını belirlemede oldukça faydalı bir yöntemdir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu bölgesel tümörün kontrolünü sağlar. Adjuvan tedavinin planlanmasında önemlidir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu, tüm üstünlüğüne karşın, skar oluşumu, kolda uyuşukluk bazen de lenfödeme neden olabilen bir operasyondur (65).

Sentinel lenf nodunun tümörün uğradığı ilk lenf nodu olduğu, negatifse diğer lenf nodlarının da negatif olduğu kabul edilir. Lenf nodu pozitif ise sonraki lenf nodunda tümör bulunma oranı %0-27'dir (66).

İzole tümör hücre kümeleri, rutin hematoksilen ve eozin kesitleri veya immünohistokimyasal çalışma ile tespit edilir. Boyutu 0,2 mm'den küçük ve/veya 200 hücreden az sayıda kümeleşmiş tümör hücreleri, bu şekilde adlandırılır (67).

Boyutu 0,2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden fazla olan ancak 2,0 mm'den küçük metastazlar, mikrometastaz olarak tanımlanır. Elipsoid görünümdeki lenf nodlarının, uzun eksene paralel 0,2 cm ölçülerinde dilimlenmesi önerilir. Afferent lenfatikler yoluyla gelebilen tümör, bu yöntemle daha rahat gözlenir (41,67).

SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) verilerine göre, lenf nodundaki 2,0 mm'den küçük boyutlu mikrometastazların, 10 yıllık sağ kalımda genel bir azalma ile ilişkili olduğu bulundu (68).

Meme kanseri taramasındaki, teşhisindeki ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %30'unda metastaz gelişir (69). En sık metastaz görülen lenf nodu lokalizasyonları aksiller ve internal mammaryan bölge lenf nodlarıdır. Uzak metastazlar ise genellikle kemik, akciğer, plevra ve beyinde yerleşim gösterir (70).

2.6. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinin tedavisinde, cerrahi eksizyon, kemoterapi, radyoterapi, hormon terapi ve hedefe yönelik tedavi çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Meme kanserinin tedavisi için çok yönlü yaklaşım gerekir. Tedavi seçeneklerini belirleyen ilkeler; tümörün boyutu, tümörün lokalizasyonu, tümörün tek/çok odaklı olması, lenf nodu tutulumunun derecesi, biyobelirteçlerin durumu ve tümörün gen ekspresyonu profilidir. Hastanın yaşı değişken bir parametredir ve tek başına tedavide belirleyici faktör olmamalıdır (71).

Günümüzde olguların % 60-80'i meme koruyucu tedaviye (geniş lokal eksizyon ve radyoterapi) uygundur. Bu grubun içerisinde de meme boyutuna oranla tümörün büyük olması, tümörün çok merkezli olması, negatif cerrahi sınırlara ulaşılamaması, hastanın radyoterapiye uygun olması nedeniyle mastektomi tercih edilebilir (71). Patoloji raporunda cerrahi sınıra 0,2 cm'den yakın olan DKİS varsa, özellikle belirtilmelidir. Bu durumda tekrardan cerrahi operasyon gerekir. Daha uzak DKİS varlığında, tekrardan operasyon gerekmez (72). Cerrahi sınır negatifliği sonrası, uzun süreli takiplerde lokal nüks oranı %10'dan azdır (73).

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi, rutin olarak uygulanmalıdır. Tüm memeye uygulanan radyoterapi, 10 yıllık izlemde, tek başına, nüks riskini %15 azaltır. On beş yıllık izlemde ise mortaliteyi %4 oranında azaltır (74). Metastatik olmayan tümörlerde rezeksiyon mümkün değilse birincil sistemik tedavi kullanılır. Tümör çıkarılabilecek duruma geldiğinde ise cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu uygulanır (74). Adjuvan sistemik kemoterapi, operasyondan sonra, tercihen 2-6 hafta içerisinde başlar. On ikinci haftadan sonra başlayan sistemik kemoterapilerde etkinlik azalır (75). Hormon terapi, tümör hücrelerinin %1'inde ve daha fazlasında ER pozitifliği olan tüm olgularda uygulanabilir. Bu durumda tamoksifenin 5-10 yıl boyunca 20 mg/gün olarak kullanılması alışılmış tedavi seçeneğidir. Üçlü negatif tümörler; sekretuar (*juvenil*) karsinom, apokrin karsinom ve adenoid kistik karsinom gibi özel alt tiplerden birine dahil değilse kemoterapiden fayda görür. Kemoterapi, üçlü negatif ve Her2 pozitif meme kanserinin büyük çoğunluğunda ve yüksek riskli luminal B/Her2 negatif meme kanserinde önerilmektedir (74).

Tüm luminal tip kanserlerde hormon terapi kullanılabilir. Luminal A grubunun çoğunda kemoterapi ile tedavi gerekmez. Luminal B/Her2 negatif grupta kemoterapinin etkisi belirsizdir (74). Olanaklar yeterli olduğunda, MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna, Endopredict gibi gen ekspresyon profilini belirleyen testler kullanılabilir. Bu testler, uygulanacak kemoterapinin olası faydasını tespit edebilir (76). Luminal B/Her2 pozitif tümörlerde hormon terapi, kemoterapi ve transtuzumab kullanılabilir. Lenf nodu metastazı bulunmayan küçük tümörlerde tek ajanlı paklitaksel ve transtuzumab kombinasyonu iyi sonuç verir (77). Transtuzumab, Her2'nin fazla eksprese edildiği tümörlerde, kemoterapi ile karşılaştırıldığında nüks oranını yarıya indirir (78).

2.7. Üçlü Negatif Meme Kanseri

Üçlü negatif meme kanseri, ER, PR ve Her2'yi eksprese etmeyen özel bir meme kanseri alt tipidir. Yüksek derecede infiltrasyon, metastaz, nüks ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir. ER, PR ve Her2 ile reaksiyon vermemesi nedeniyle hormon terapisine ve Her2'yi hedefleyen tedavilere duyarsızdır. Bu nedenle kemoterapi, ana sistemik tedavidir. Ancak, operasyon sonrası tamamlayıcı kemoradyoterapinin etkinliği zayıftır. Kalan metastatik lezyonlar tümörün nüksetmesine neden olur. Yakın geçmişte bevacizumab, bazı ülkelerde ÜNMK'yı tedavi etmek için kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldı. Ancak hayatta kalma süresinde önemli bir artış saptanamadı. Günümüzde, ÜNMK'nin standart tedavisi hakkında fikir birliği yoktur; yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır (79–83).

Gen ekspresyon profil analizinin tanımlanması ile birlikte ÜNMK, bazal benzeri meme kanserinin bir alt tipi olarak kabul edildi. ÜNMK ile bazal benzeri meme kanseri gen ekspresyon profili yaklaşık %56 oranında benzerlik göstermektedir (79).

ÜNMK, tüm meme kanserleri içerisinde %12-20'lik kısmı oluşturur (2-4). Çoğunlukla 40 yaş altı genç kadınlarda görülür. Diğer meme kanseri alt tipleri ile karşılaştırıldığında hastaların hayatta kalma süresi oldukça azdır. Tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ölüm oranı %40'tır. Hastaların yaklaşık %46'sında uzak metastaz gelişir. Uzak metastaz tanıdan sonraki ilk 3-5 yıl içinde (3,80), lokal nüks ise ilk 5 yıl içinde

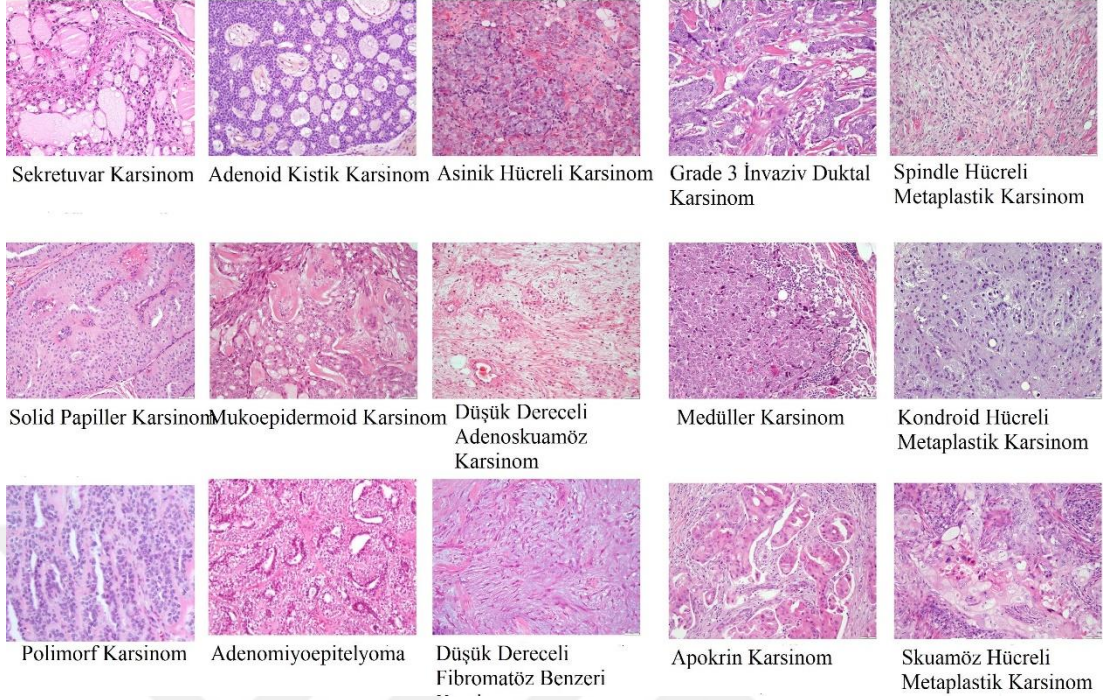
(2-4) gelişir. ÜNМК dışı olgularda ameliyat sonrası ortalama nüks, 35-67 ayda gelişirken, ÜNМК'de bu süre 19-40 aydır (81). Diğer meme kanserleri kemiğe ilgi gösterirken ÜNМК'de akciğer, beyin ve karaciğer tutulumu daha fazladır (3).

ÜNМК, histopatolojik olarak, tümör boyutu büyük olan, geniş coğrafik nekrozlu, çevre dokuyla itici sınır oluşturan tümördür. Tümör merkezinde genellikle fibrotik odak ve tümör çevresinde lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu izlenir. Çekirdek kromatini kaba veya veziküler olabilir. Çoğunlukla hücreler pleomorfiktir ve yüksek mitotik aktiviteye sahiptir. Tübül görünümü oluşturmaz. Yüksek oranda p53 ve Ki-67 eksprese eder. Bu morfoloji diğer yüksek dereceli tümörlerde de görülebilir, ÜNМК'ye özel değildir (82).

Literatürde, ÜNМК'nin tümüyle kötü seyirli olmadığı, grubun kendi içerisinde yüksek ve düşük dereceli tümörler bulunabileceği belirtilmiştir (Şekil 7). Üçlü negatif profile sahip nadir alt tipler bulunmaktadır. Apokrin diferansiyasyonlu karsinomlar, metaplastik karsinomlar ve medüller karsinomlar yüksek dereceli tümörlerdir (83). Medüller karsinomlar yüksek dereceli tümörler olmasına rağmen iyi seyirlidir (84). Daha nadir olmakla birlikte adenoid kistik karsinomlar ve sekretuvar karsinomlar gibi düşük dereceli tümörler de mevcuttur (83).

Adenoid kistik karsinom, tükürük bezi benzeri meme tümörüdür. Klasik varyantı, tübüler/kribriiform mimari, nekroz izlenmeyen düşük dereceli sitolojik atipi, yüksek mitoz ile karakterizedir. Ancak bazaloid-solid varyantı nekroz, yüksek dereceli atipi ve lenf nodu metastazıyla ilişkilidir. ÜNМК'de genel olarak bulunan mutasyonlar (TP53, PIK3CA, RB1, BRCA1/2) adenoid kistik karsinomda bulunmaz (84). Solid papiller meme karsinomu, papiller tiroid karsinomunun uzun hücreli tipini andıran morfolojiye sahip ÜNМК'dir. İyi seyirli, nüks ve metastaz oranı düşük tümördür. Bazı genlerde (IDH2, R172 ve PIK3CA) nokta mutasyonu izlenmesi sonucunda ortaya çıkar (85,86).

Düşük Dereceli Üçlü Negatif Meme Karsinomu ⇨ Yüksek Dereceli Üçlü Negatif Meme Karsinomu



Şekil 7: ÜNМК'nin düşük dereceliden yüksek dereceye doğru histolojik varyantları – Geyer ve ark.'dan (82) alınmıştır.

ÜNМК'nin tedavisinde ana yaklaşım kemoterapidir. Son yıllarda literatürde, ÜNМК'nin, hormon reseptörü pozitif meme kanserlerine göre neoadjuvan kemoterapiden daha fazla fayda gördüğü belirtildi. Kılavuzlarda; taksan, antrasiklin, siklofosamid, sispilin ve flurourasil bazlı kombinasyon rejimlerinin kullanılmasını önerilmektedir (79).

Günümüzde ÜNМК'nin gen ekspresyon profiline göre sınıflandırılmasında bir standart olmamakla birlikte çeşitli sınıflamalar mevcuttur. İlk sınıflamada ÜNМК, gen ekspresyon profiline göre 6 gruba ayrıldı: Bazal benzeri 1 (BL1), bazal benzeri 2 (BL2), mezenkimal (M), mezenkimal kök benzeri (MSL), immünomodülatör (IM) ve luminal androjen reseptörü (LAR). Aynı araştırmacı tarafından yapılan çalışmalar sonucu IM ve MSL grupları sınıflamadan çıkarıldı (84,87). Başka bir araştırmacı ise LAR, M, Bazal benzeri bağışıklık baskılanmış ve Bazal benzeri bağışıklık aktive edilmiş olarak 4 grup tanımlandı (87).

BL1 alt tipinde, hücre döngüsünde yer alan DNA onarımıyla ilgili bazı genlerin (*MYC, PIK3CA, CDK6, AKT2, KRAS, CDKN2A/B*) anormal ekspresyonu fark edildi. DNA onarımında görevli birtakım genlerin ise (*BRCA2, PTEN, MDM2, RB1, TP53*) homozigot veya heterozigot şekilde silindiği anlaşıldı. BL1 alt tipi için tedavide poli ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ve sisplatin kullanılır (3,87,88).

BL2 alt tipinde bazı yolaklarda (*EGFR, MET, NGF, Wnt/β-katenin, IGF-1R*) anormal aktivasyon mevcuttur. Olası hedefli tedavi ajanları arasında mTOR inhibitörleri ve büyüme faktörü inhibitörleri (lapatinib, gefitinib ve cetuximab) bulunur (3,87,88).

M alt tipi hücre göçü, hücre dışı reseptör etkileşim ve farklılaşma ile ilişkili yollara (Wnt yolu, anaplastik lenfoma kinaz yolu ve TGF-β sinyali) sahiptir. Sarkom veya skuamöz epitel benzeri doku özellikleri bu alt tipte sık gözlenir. M alt tipi, bu yönüyle, kemoterapötik ilaçlara direnç gösterir ve metaplastik meme kanseri olarak nitelendirilir. Epitelyal-mezenkimal geçişi hedefleyen ajanlar veya mTOR inhibitörleri tedavide kullanılabilir (3,87,88).

LAR alt tipinde bazı hormon yollarının (steroid sentezi, porfirin metabolizması, androjen/östrojen metabolizması) çalışması yüksek oranda artmaktadır. Özellikle androjen metabolizması diğer ÜNMK alt tiplerine göre 9 kat fazla çalışmaktadır. Tedavide anti-androjenik ajanlar önerilir. Bu alt tipin ise, tümörü infiltrate eden lenfositler ile ilişkisi zayıftır (88,89).

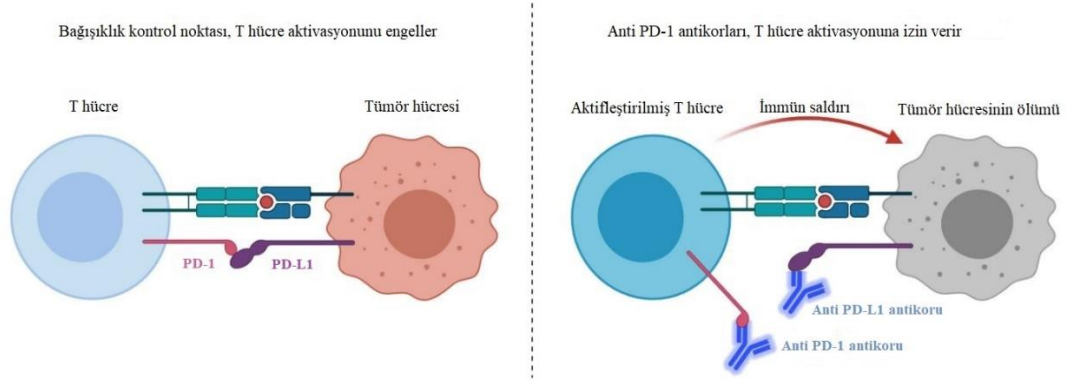
Meme kanserinde ER, PR ve Her2 dışında yaygın kullanılan birtakım belirteçler de mevcuttur. GATA-3'ün meme kanserinde ekspresyon sıklığı %80 oranındadır. Buna karşın, ÜNMK'de yalnızca %30-60 oranında ekspresyon gözlenir. GCDFP-15 ve mammaglobülin belirteçlerinin meme kanserinde ekspresyon oranı yaklaşık %50'dir. ÜNMK'de ekspresyon oranları daha da düşüktür. ÜNMK'nin yaklaşık yarısı bu üç belirteci de ifade etmez. SOX-10 (*SRY ilişkili HMG-box 10*) belirteci memede genellikle negatiftir. ÜNMK'de ise %40-80 arasında değişen oranlarda pozitiflik bulunmaktadır (90). Kullanılan belirteçlerden GATA-3, GCDFP-15 ve mammaglobülin, ER pozitif meme kanserine duyarlıdır ancak ÜNMK'de duyarlı değildir (91).

Yeni tanımlanmış yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir meme belirteci olan TRPS1 (Trikorinofalangial sendrom tip 1), GATA ailesinden tanımlanmış en son belirteçtir (90). TRPS1, metaplastik ve metaplastik olmayan çoğu ÜNMK'de orta-yüksek derecede TRPS1 ekspresyonu (tüm olguların %93,5'i) saptandı. TRPS1, ÜNMK ve hormon reseptörlerinin pozitif olduğu olgularda tümörün, meme kökenli olup olmadığını belirleyebilir. Bu konuda yüksek duyarlılığa sahiptir (92).

2.8. PD-1/PD-L1

Üçlü negatif meme kanserinde, en bilinen tedavi yöntemi kemoterapidir. Kemoterapinin etkinliği, toksite, karşı reaksiyon ve tümör direnci nedeniyle sınırlıdır. ÜNMK için yeni sınıflamaların ortaya çıkması ile birlikte bağışıklık tedavilerinin etkin olabileceği düşünüldü (93).

Genetik ve epigenetik tümör değişiklikleri, tümörün ölümsüzlüğüne katkı sağlar. Tümör büyümesinin erken dönemlerinde, tümöre özgü T hücrelerinin aktivasyonu, inflamasyona bağlı olmayan bir süreçtir. Yeterli sayıda tümör hücresinin ölümü sonucunda ortaya çıkan antijenleri, antijen sunan hücreler, bağışıklık sistemine sunar. Artan bağışıklık hücreleri tümör infiltrasyonunu oluşturur. *Major histokompabilite kompleksleri* (MHC), antijen sunarak, tümör hücrelerinin T hücreleri tarafından tespitine yardımcı olur. MHC sınıf I tarafından sunulan antijenler, sitotoksik T hücreleri üzerindeki reseptörler (TCR) ile tanınır. Aktifleşmemiş T hücre, antijen ile karşılaşınca aktifleşir ve hızlıca çoğalır. Aktifleştirilmiş sitotoksik T hücreleri, perforin ve granzim aracılığıyla hedef hücre zarına hasar vererek hücreyi apoptoza uğratar. İnterferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), tümör nekroz faktörü- β (TNF- β) gibi apoptotik mekanizmayı harekete geçiren bir dizi sitokin, TCR'nin sürekli uyarılması ve sitotoksik T hücrelerinin tükenmesinden sorumludur. Ayrıca başka tümör mikroçevresine ait faktörler de T hücrelerinin tükenmesine yol açar, PD-L1 de bunlardan biridir (93).



Şekil 8: Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 antikorlarının etki mekanizması – Park ve ark.’dan (94) alınmıştır.

Tümöre karşı bağışıklık tepkisi, uzun bir süre, tümörün büyümesine direnç gösterir ancak sonunda başarısız olur. T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ , PD-1 sinyali üretmek için PD-L1 ekspresyonunu artırır. PD-1 ekspresyonu yalnızca CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile sınırlı değildir. Antijen sunan hücrelerin, B hücrelerin, monositlerin ve doğal öldürücü T hücrelerin üzerinde de PD-1 bulunur. PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki ana ligandı vardır. PD-L1, tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri, epitel ve endotel hücreleri tarafından eksprese edilir. PD-L2 ise temel olarak antijen sunan hücrelerde bulunur. Tümör hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyonu, tümörün varlığını sürdürebilmesi için bir araçtır (95).

PD-1/PDL-1 sinyal yolağı, kanser bağışıklık tedavisinde oldukça dikkati çekti. PD-1/PD-L1 sinyal yolunun durdurulmasıyla, bağışıklık sisteminin tümöre karşı koyma yeteneğinin artacağı öngörüldü (96). PD-1/PD-L1 etkileşimi, sitokin ve antikor oluşumunu azaltarak tümöre karşı bağışıklığın azalmasına neden olur. Bu etkileşim, anti-tümör yanıtını uyarmadaki başarısızlığın temel sebebidir (Şekil 8) (97). Yapılan çalışmalar sonucunda küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, malign melanom, kolorektal karsinom, gastrik karsinom, renal hücreli karsinom ve meme karsinomunda bu olumsuz etki kanıtlandı (98). Son yıllarda gastrointestinal sistem kanserlerinde yapılan çalışmalarda, mikrosatellit instabiliteye veya yüksek tümör mutasyon yüküne sahip kanserlerin, PD-1/PD-L1 yolağının durdurulmasından daha fazla fayda gördüğü belirtildi ve bu durum, PD-1/PD-L1 bağışıklık tedavisilerinin, ÜNMK’de rolü olduğunu düşündürdü (99).

Bağıışıklık kontrol noktası blokörleri tedavide kullanıldığında ise PD-L1 ekspresyonu gösteren olgular, PD-L1 ekspresyonu göstermeyen olgulara göre daha fazla fayda gördü. Metastatik ÜNMG'nin, PD-1/PD-L1'yi hedef alan tek ajanlı tedavisinde (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab), %5-21,5 arasında değişen yanıt oranları bulundu (99,101).

Son yıllarda çok sayıda çalışma, hem tümörün kendisinin hem de tümörü infiltre eden lenfositlerin PD-L1 ile ilişkili olduğunu gösterdi. PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmek için günümüzde immünohistokimyasal yöntem kullanılır. Ticari kullanım için çeşitli primer antikorlar ve antikorlara özel platformlar bulunmaktadır. Her primer antikoru kendine ait terapötik ajanı vardır. 22C3 için pembrolizumab, SP263 için durvalumab, SP142 için atezolizumab ve 73-10 için avelumab terapötik ajandır. Bu primer antikorlar için her antikora özel geliştirilmiş protokoller ve çeşitli platformlar (*Roche Diagnostic, Leica Bond III, Leica Biosystems ve Cell Signaling Technology*) kullanılmaktadır (101).

İmmünohistokimyasal yöntem ile PD-L1 saptanırken, tümör hücreleri (TC) ve tümör mikroçevresini oluşturan bağıışıklık hücreleri (İC) değerlendirilir. ÜNMG için patoloji raporu, nitel ve nicel verilerin yanı sıra, antikor klonunu ve PD-L1'in saptanması için kullanılan platformu içermelidir (102).

2.9. Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler

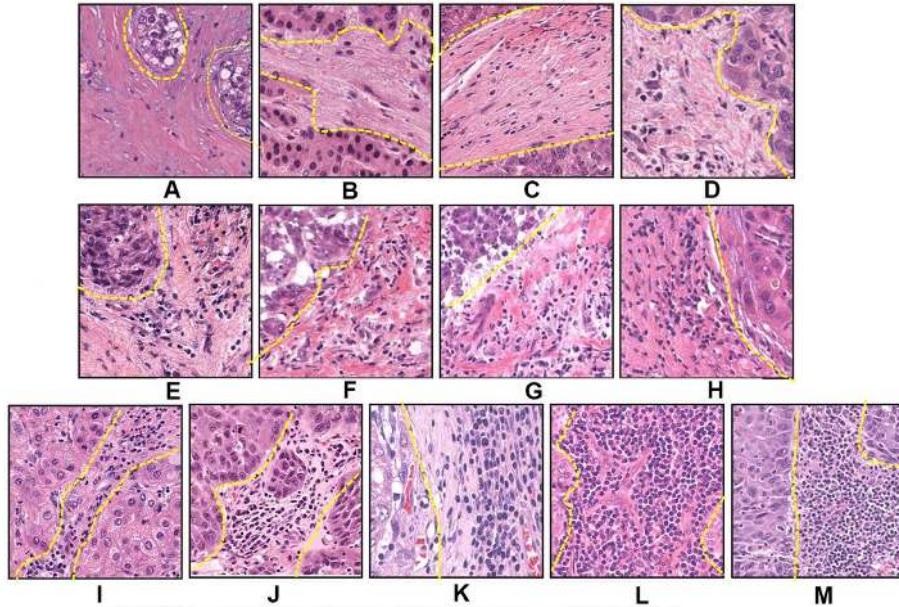
Tümör gelişimi sırasında, dokuların düzenli yapısı değişir. Bu değişiklik, bağıışıklık sisteminde bir dizi mekanizmayı uyararak yeni başlayan tümörü ortadan kaldırmayı amaçlar. Tümör, bağıışıklık sisteminin tam anlamıyla engel olamadığı durumlarda bağıışıklık sistem kontrolünden kaçabilir. Bu süreç kanser bağıışıklığı düzenleme teorisi ile açıklanır. Tümör ve bağıışıklık sistemi ilişkisi, eliminasyon, denge ve kaçış olarak üç aşamadan oluşur. Kanser tanısı en sık kaçış aşamasında konur. Hastalık ilerlemiş olsa bile bağıışıklık mekanizmaları, tümöre karşı tepkiyi arttırarak sağ kalımı etkiler (103).

Çalışmalardan elde edilen veriler, lökositlerin ve alt kümelerinin tümör baskılayıcı mekanizmalara katkıda bulunduğunu gösterdi. Tümörle ilişkili makrofajlar, dendritik hücreler, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler de tümör mikroçevresinin oluşumunda

önemli rol oynar. Tümör mikroçevresinden üretilen faktörler ile tümörü aktifleştirebilir veya baskılayabilir (104).

Tümörü infiltre eden lenfositik infiltrasyon derecesi, hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanmış kesitlerde değerlendirilir. Tümörü infiltre eden lenfositlerin değerlendirilmesi, özellikle bazal benzeri ve Her2 pozitif meme kanseri gruplarında prediktif ve prognostik öneme sahiptir. ÜNМК’de tanı anında ne kadar stromal TİL varsa, adjuvan kemoterapi sonrası sonuçlar o kadar iyidir. TİL varlığı, kemoterapiyi durdurmak için belirteç olarak kullanılmamalıdır. Histolojik ve moleküler verilere göre TİL’ler, klinik parametrelerden veya kemoterapi rejiminden bağımsız şekilde, daha yüksek oranda tümör gerilemesi ile ilişkilidir (13).

Stromal alanlarda TİL puanlanması, tümör içi TİL puanlanmasına göre daha anlamlı bulundu. Tümör içi TİL, genel olarak daha az oranda bulunur ve daha az sayıda olguda tespit edilir. Stromal bölgeye odaklanmanın üstünlüğü daha fazladır. Karsinom odakları arası boşluklar da karsinom boyutundan etkilenmeden bu şekilde değerlendirilebilir (Şekil 9). Ayrıca immünohistokimyasal yöntemle CD3 ve CD8 kullanılması TİL değerlendirmesinde kolaylık sağlayabilir. Çalışma grubunun günümüzdeki tavsiyesi stromal TİL’lerin gelecekteki çalışmalarda ana parametre olarak değerlendirilmesidir (13).



Şekil 9: H&E boyalı kesitlerde tümörü infiltre eden lenfositlerin değerlendirilmesi (A ve B %1, C ve D %5, E %10, F %20, G %30, H %40, I %50, J %60, K %70, L %80, M %90) – Gao ve ark.’dan (105) alınmıştır.

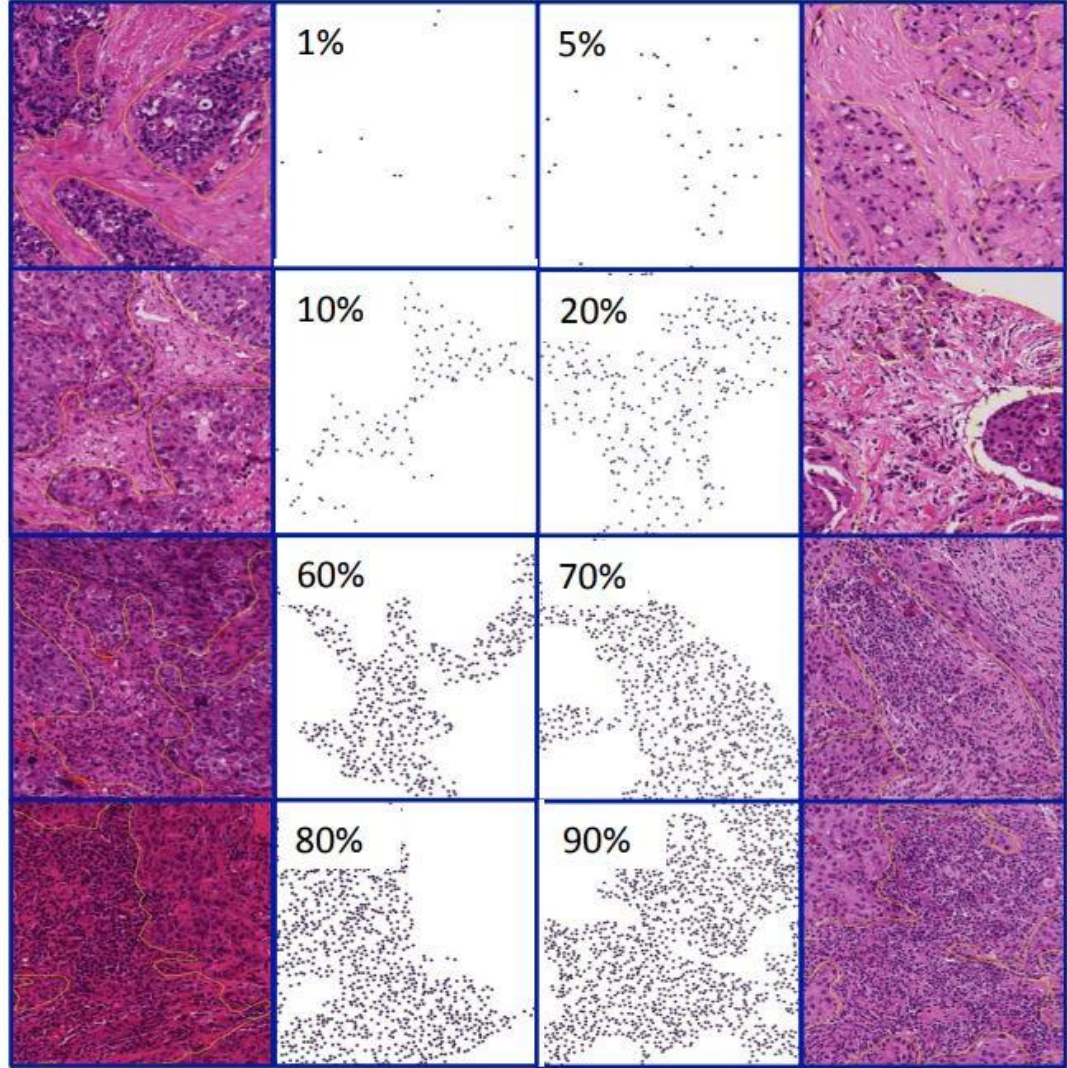
Karsinom hücrelerinden daha fazla lenfosit içeren tümörler için, Lenfosit Baskın Meme Kanseri (LBMK) tanımlaması ortaya çıktı. LBMK için stromal alandaki lenfosit oranı %50-60'tan fazla olmalıdır. Bu tanım lenfositten zengin tümörlerin tartışılmasını kolaylaştırmak amaçlı kullanılır, bir tümör alt tipi değildir (13).

TİL puanlamasının standart hale gelmesi için çeşitli çalışmalar yapıldı. Denker ve ark.'nın yöntemi, sonradan yapılan birçok çalışmada kullanıldı. Bu örnek, standart TİL puanlaması geliştirme amacıyla yapılacak çalışmalara çerçeve oluşturdu (Şekil 10) (100).

Tümörü infiltre eden lenfositlerin değerlendirilmesi konusunda Uluslararası TİL Çalışma Grubu önerileri mevcuttur (13). Buna göre:

1. TİL'ler, toplam tümör içi stromal alan üzerinde mononükleer inflamatuvar hücreler tarafından işgal edilen alan yüzdesi şeklinde rapor edilmelidir. Hücre sayısı değil kapladığı alan dikkate alınmalıdır.
2. TİL'ler, invaziv tümör sınırları içerisinde değerlendirilmelidir.
3. Tümör sınırının dışındaki TİL'ler değerlendirmeye dahil edilmemelidir DKİS veya normal dokudaki TİL'ler hariç tutulmalıdır.
4. Değerlendirmede, ezilme artefaktları, nekroz, gerilemiş hiyalinize alanlar ve eski biyopsi bölgesindeki TİL'ler hariç tutulmalıdır.
5. Tüm mononükleer hücreler (lenfositler ve plazma hücreleri) değerlendirmeye dahil edilmelidir. Ancak polimorfonükleer lökositler değerlendirmeye alınmamalıdır.
6. Vaka başına bir kesit (4-5 µm, x200-400) yeterli kabul edilmektedir.
7. Olanak varsa kor biyopsi yerine eksizyonel biyopsi lamları tercih edilmelidir. Kor biyopsi neoadjuvan tedavi öncesi değerlendirmede kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası onaylanmış bir değerlendirme metodu mevcut değildir.
8. Tümör alanında ortalama TİL değerlendirmesi önerilir. Tek başına sıcak noktalar değerlendirmeye alınmamalıdır.
9. TİL'ler, patolog tarafından ayrıntılı olarak raporlanmalıdır. Patolog, sayıları yuvarlamaktan kaçınılmalıdır. Böylelikle oranlar, farklı eşikler ile kategorize edilebilecek istatistiksel analizler daha anlamlı sonuç verecektir.

10. Mononükleer infiltrasyonlar solid hücre kümeleri oluşturmazlar. Yüzde verirken buna dikkat edilmesi gerekir. Verilen yüzde o alandaki yoğun lenfositik infiltrasyonun oranını gösterir.



Şekil 10: TİL’lerin değerlendirilmesi için örnek yüzdelik değerler – Salgado ve ark.’dan (13) alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2021/25 numaralı toplantıda 29/12/2021 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Olguların Seçimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2023 yılları arasında meme kanseri tanısı alan olgulara ait patoloji raporları incelendi. İncelenen raporlar arasında, üçlü negatif meme kanseri tanısı alan (ER, PR ve cerb-B2/Her2 ile ekspresyon göstermeyen) lumpektomi veya mastektomi materyalleri saptandı. Yalnızca primer meme tümörüne ait dokular incelenmiş olup, primer tümörün metastaz yaptığı solid organlar değerlendirmeye alınmadı. Olgulara ait H&E boyalı lamalar, immünohistokimyasal yöntemle çalışılan lamalar ve tümörü içeren parafin bloklar arşivden çıkarıldı. Işık mikroskopu ile tümörün tipi, histolojik derecesi, aksiller lenf nodu durumu, in situ karsinom varlığı ve lenfovasküler invazyon varlığı tekrar değerlendirildi. Tümörü en iyi ifade eden ve immünohistokimyasal çalışma için en uygun parafin bloklar seçildi. Teknik sorunlar nedeniyle parafin blokları uygun olmayan 3 olgu çalışmadan çıkarıldı. Optimal değerlendirme için yeterli olan ve bloklarına ulaşılabilen 62 olgu çalışmaya alındı.

Değerlendirmede kullanılacak klinik bilgilere (yaş, evre, tümör boyutu, lokalizasyon, cerrahi operasyon türü, neoadjuvan tedavi, nüks, uzak metastaz varlığı, genel sağ kalım süresi ve hastalıksız sağ kalım süresi) hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı.

Meme kanserinin immünohistokimyasal değerlendirmesinde ASCO/CAP protokolleri temel alındı. ER ve PR için, tümör hücrelerinde, %1 ve üzeri nükleer reaksiyon pozitif kabul edildi (106). Cerb-B2/Her2; skor 0 ve 1 negatif, skor 3 pozitif olarak değerlendirildi. Skor 2 olgularda kromojenik in situ hibridizasyon (Gümüş işaretli, SISH) çalışması kullanıldı (64).

Ki-67 ile değerlendirme sonucuna göre olgular, düşük derecede proliferasyon (%0-5), orta derecede proliferasyon (%6-29) ve yüksek derecede proliferasyon (%30-

100) olmak üzere 3 gruba ayrıldı (107). Buna ek olarak, çalışmaya dahil edilen 62 olgunun ortalama Ki-67 proliferasyon oranı değerlendirilerek $\leq\%40$ ve $>\%40$ olmak üzere ayrıca iki grup oluşturuldu.

3.2. PD-L1'in İmmünohistokimyasal Boyanma Yöntemi

İmmünohistokimyasal çalışma için, tümörü infiltre eden lenfositlerin ve tümörün en iyi değerlendirilebildiği parafin bloklar seçildi. Tamponlanmış %10'luk formalin solüsyonunda tespit edilen parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Pozitif yüklü lamlara alınan kesitlere immünohistokimyasal yöntemle PD-L1 antikoru çalışıldı.

PD-L1 için kullanıma hazır primer antikor (*Leica, Newcastle, BK, Programmed Death Ligand 1, klon 73-10*) kullanıldı. PD-L1 antikorunun kontrol bloğu olarak katalogta bildirilen tonsil dokusu kullanıldı.

PD-L1 immünohistokimyasal boyaması için hazırlanan preparatlar *Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining* modülüne yerleştirildi. Ardından PD-L1 antikoru için *UltraView Universal DAB Detection Kiti* kullanılarak şu işlem basamakları takip edildi:

1. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH: 7,8'de *Cell Conditioning 1, Citrate Buffer (CC1)* uygulanarak antijen retrieval yapıldı. (64 dk)
2. Antikor inkübasyonu uygulandı. (37°C, 4 dk)
3. Primer antikor elle uygulandı. Antikor 1 saat 20 dakika lamda bekletildi.
4. Boyayı kuvvetlendirmek için amplifier uygulandı.
5. Arka plan boyama için Hematoksilen (*Ventana Medical Systems*) 8 dk uygulandı.
6. *Bluing Reagent* (mavileştirme solüsyonu) 8 dakika uygulandı.
7. Lamlar absölü alkolde 2 kez yıkandı.
8. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

3.3. PD-L1'in İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılan PD-L1 antikoruğun değerlendirilmesi ışık mikroskobunda (*Nikon Eclipse Ci, Japonya*) (oküler x10, objektif x20-40) iki patolog tarafından yapıldı.

PD-L1 için tümör hücreleri (TC) ve tümör mikroçevresini oluşturan bağışıklık hücreleri (İC) birlikte değerlendirildi. PD-L1 pozitifliği, PD-L1 eksprese eden TC veya İC için herhangi bir yoğunlukta, sitoplazmik ve/veya membranöz, $\geq$ %1 boyanma olarak tanımlandı (102). Nekrotik alanlardaki reaksiyonlar değerlendirmeye dahil edilmedi.

Lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve granüositler tümör mikroçevresini oluşturan immün hücreler olarak değerlendirildi. Tümör alanı; tümör hücreleri, tümör içi stroma ve bitişik tümör çevresi stromal alan olarak tanımlandı. PD-L1 eksprese eden İC'nin, tümör alanındaki toplam İC'ye oranı yüzde olarak hesaplandı. İC değerlendirmesi %1 ve üzeri boyanmalar pozitif kabul edildi (102).

TC'de PD-L1 ekspresyonu, herhangi bir yoğunlukta membranöz boyanma gösteren invaziv karsinom hücrelerin, toplam invaziv karsinom hücrelerine oranlanması ile değerlendirildi. TC değerlendirmesi %1 ve üzeri boyanmalar pozitif kabul edildi (102).

Olgular, hücrelerdeki reaksiyon yaygınlığına göre; skor 0 (reaksiyon görülmeyenler ve %1'in altında reaksiyon), skor 1 (%1-5 reaksiyon), skor 2 (%6-25 reaksiyon) ve skor 3 (%25'in üzerinde reaksiyon) olarak gruplandı. Skor 1 ve üzeri reaksiyon görülen olgular PD-L1 pozitif, skor 0 olgular PD-L1 negatif olacak şekilde iki grupta toplanarak analiz edildi (108).

3.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin Değerlendirilmesi

Tümörü infiltrate eden lenfositlerin değerlendirilmesi Uluslararası TİL Çalışma Grubu önerileri doğrultusunda yapıldı. Meme kanserinde TİL'lerin değerlendirilmesinde ortaya çıkan teknik problemlere karşı, çalışma grubunun tavsiyeleri dikkate alındı (13).

Uluslararası TİL Çalışma Grubu kılavuzuna göre stromal TİL oranı, %0-10 düşük derece, %11-40 orta derece ve %41-100 yüksek derece olmak üzere 3 gruba ayrıldı (13).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile analiz edildi. Nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise Ki-kare testi, Ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Sağ kalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

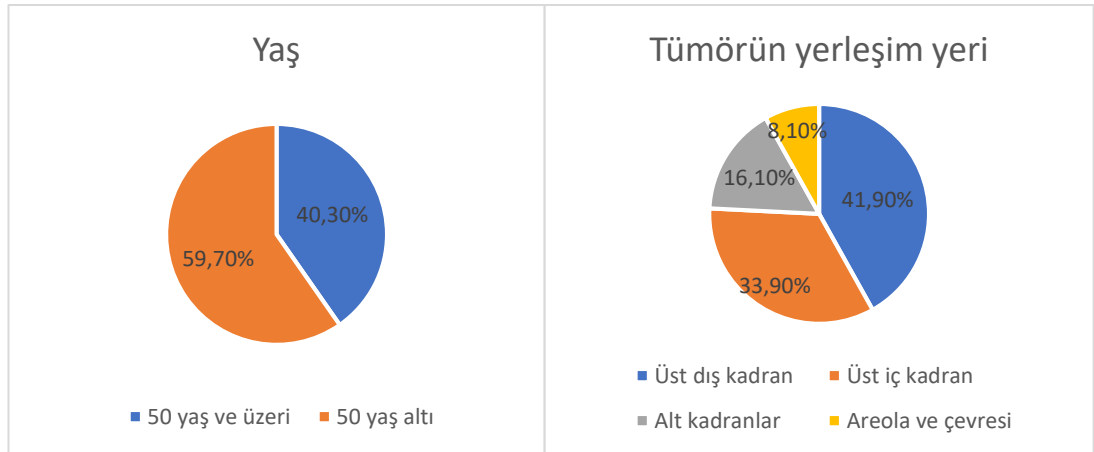
4.1. Üçlü Negatif Meme Kanserinde Klinik ve Histopatolojik Bulgular

4.1.1. Yaş, Tümörün Yerleşim Yeri ve Operasyon Türü

Olguların ortalama tanı yaşı $54,1(\pm 14,6)$ 'dir. En genç hasta 28, en yaşlı hasta 88 yaşındadır. Altmış iki olgunun tamamı kadındır. Olgular 50 yaş altı, 50 yaş ve üzeri olarak ikiye ayrıldığında 25 kişi (%40,3) 50 yaşın altında, 37 kişi (%59,7) 50 yaş ve üzerindedir (Şekil 11).

En sık yerleşim yeri üst dış kadrandır (%41,9) ve bunu üst iç kadran (%33,9), alt kadran (%16,1) izlemektedir. Areola ve çevresi ise tümörün en az görülen yerleşim yeridir (%8,1) (Şekil 11).

Operasyon türleri incelendiğinde 35 (%56,5) lumpektomi, 19 (%30,6) modifiye radikal mastektomi ve 8 (%12,9) segmental mastektomi izlendi. Olguların ortalama takip süresi $38,9(\pm 28,1)$ ay olup en kısa takip 5 ay en uzun takip 124 aydır.



Şekil 11: Üçlü negatif meme kanserlerinde yaş ve tümörün yerleşim yeri dağılımı.

4.1.2. Üçlü Negatif Meme Kanserlerinde Histopatolojik Özellikler

Ortalama tümör boyutu 3,7 cm ($\pm 3,0$ cm) olup en küçük tümör 0,2 cm, en büyük tümör 17 cm'dir. Tümör boyutu 2 cm ve altında olan 22 (%35,5), 2 cm'den büyük 40 (%64,5) tümör vardır (Tablo 8).

Tümörün histolojik derece dağılımına bakıldığında 41 olgu (%66,1) ile en fazla Derece III izlendi. Derece II, 20 olguda (%32,3) izlenirken yalnızca 1 olgu (%1,6) Derece 1 tümöre sahiptir (Tablo 8).

Yirmi yedi olguda (%43,5) aksiller lenf nodunda metastaz izlendi. Aksiller lenf nodunda metastaz izlenmeyen 35 olgu (%56,5) tespit edildi. Olguların 30'unda (%48,4) in situ karsinom varlığı gözlenirken 32'sinde (%51,6) in situ karsinom gözlenmemektedir. Lenfovasküler invazyon eşlik eden 25 olgu (%40,3), eşlik etmeyen 37 olgu (%59,7) bulunmaktadır (Tablo 8).

4.1.3. Üçlü Negatif Meme Kanserlerinde Prognostik Özellikler

Tanı anında en sık Evre II (%43,6) tümör izlenmektedir. Evre II'den sonra sırayla Evre I (%29,1), Evre III (%25,8) gelmektedir. Yalnızca bir olgu Evre IV (%1,6) iken tanı almıştır (Tablo 8).

Olguların yarısından fazlası neoadjuvan kemoterapi almıştır (%54,8). On beş kişide nüks (%24,2) ve 13 kişide (%21,0) uzak metastaz görülmüştür. Takip sürecinde eksitus sayısı 10 kişidir (%16,1). Elli iki hastanın (%83,9) takibi devam etmektedir.

Tablo 8: Üçlü negatif meme kanserlerinde histopatolojik ve prognostik özellikler

Histopatolojik ve prognostik özellikler		Sayı (%)
Tümör Boyutu	2 cm ve altı	22 (%35,5)
	2 cm üstü	40 (%64,5)
Tümör Derecesi	Derece I	1 (%1,6)
	Derece II	20 (%32,3)
	Derece III	41 (%66,1)
Lenfovasküler İnvazyon	Var	25 (%40,3)
	Yok	37 (%59,7)
İn Situ Karsinom	Var	30 (%48,4)
	Yok	32 (%51,6)
Lenf Nodu Metastazı	Var	27 (%43,5)
	Yok	35 (%56,5)
Evre	I	18 (%29,1)
	II	27 (%43,6)
	III	16 (%25,8)
	IV	1 (%1,6)
Uzak Metastaz	Var	13 (%21,0)
	Yok	49 (%79,0)
Nüks	Var	15 (%24,2)
	Yok	47 (%75,8)

4.1.4. Üçlü Negatif Meme Kanserlerinde Ki-67 Değerlendirmesi

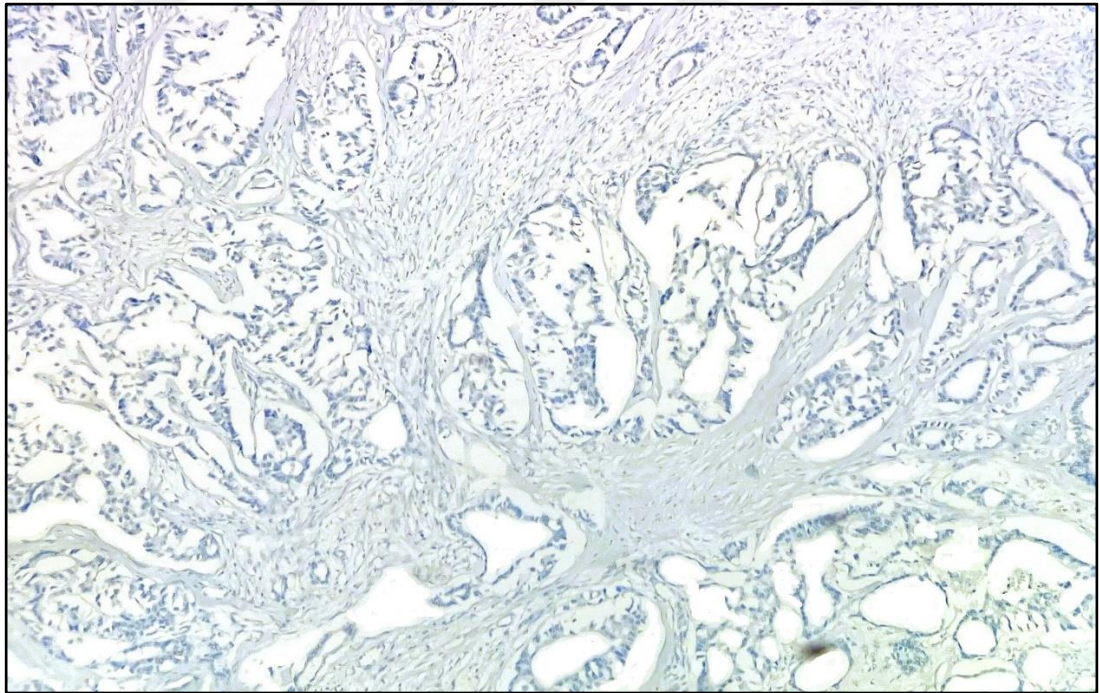
Ki-67 değerlendirmesinde iki farklı yöntem kullanıldı. Yöntem 1’de düşük ($\leq$ %40) ve yüksek ($>$ %40); yöntem 2’de düşük (%0-5), orta (%6-29) ve yüksek (%30-100) proliferasyon değerleri kullanıldı. Yöntem 1’de düşük proliferasyon %54,8, yüksek proliferasyon %45,2 olarak izlenirken; yöntem 2’de düşük proliferasyon %8,1, orta proliferasyon %22,6 ve yüksek proliferasyon %69,4 olarak izlendi (Tablo 9).

Tablo 9: Üçlü negatif meme kanserlerinde Ki-67 proliferasyonu

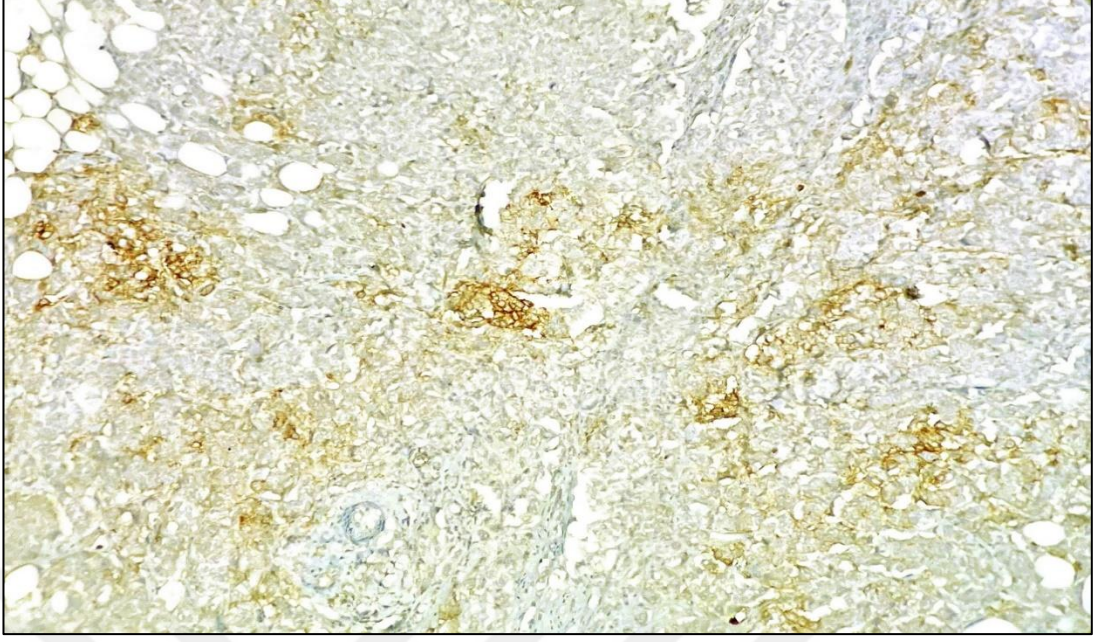
		Sayı (%)
Ki-67 Derecesi (Yöntem 1)	Düşük	34 (%54,8)
	Yüksek	28 (%45,2)
Ki-67 Derecesi (Yöntem 2)	Düşük	5 (%8,1)
	Orta	14 (%22,6)
	Yüksek	43 (%69,4)

4.2. PD-L1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi

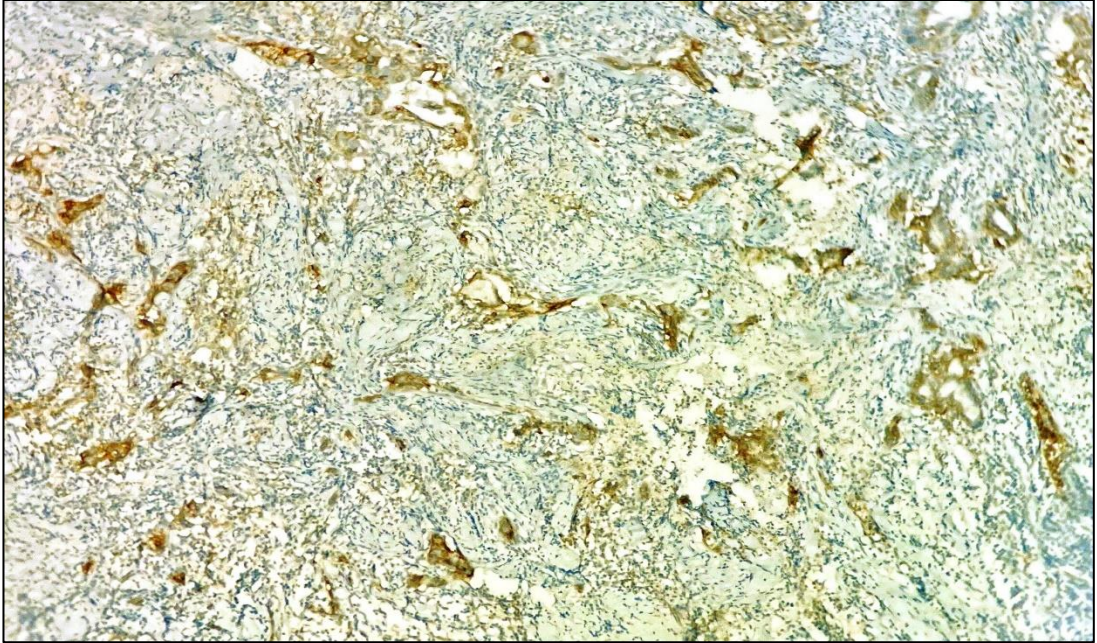
Üçlü negatif meme kanserlerine ait olgular, hücrelerdeki reaksiyon yaygınlığına göre; skor 0 (reaksiyon görülmeyenler ve %1'in altında reaksiyon) (Şekil 12), skor 1 (%1-5 reaksiyon) (Şekil 13), skor 2 (%6-25 reaksiyon) (Şekil 14) ve skor 3 (%25'in üzerinde reaksiyon) (Şekil 15) olarak gruplandı. Skor 1 ve üzeri reaksiyon görülen olgular PD-L1 pozitif, skor 0 olgular PD-L1 negatif olarak iki grupta değerlendirildi (108).



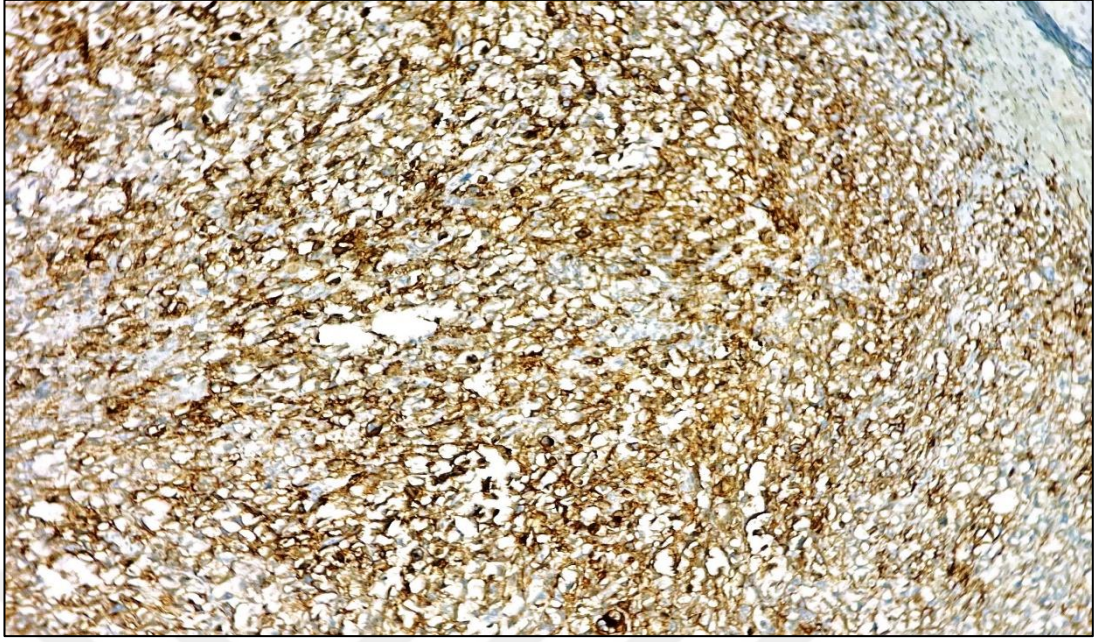
Şekil 12: PD-L1 ekspresyonu, Skor 0 (x100)



Şekil 13: PD-L1 ekspresyonu, Skor 1 (x100)



Şekil 14: PD-L1 ekspresyonu, Skor 2 (x100)



Şekil 15: PD-L1 ekspresyonu, Skor 3 (x100)

PD-L1 İC ekspresyonu değerlendirildiğinde reaksiyon izlenen ve izlenmeyen olgular eşit sayıdadır (31 kişi, %50,0). Ekspresyon izlenen olgulardan 20'si (%32,3) skor 1, 6'si (%9,7) skor 2 ve 5'i (%8,1) skor 3'tür (Tablo 10).

PD-L1 TC ekspresyonu değerlendirildiğinde ise ekspresyon izlenen 30 olgu (%48,4) ve ekspresyon izlenmeyen 32 olgu (%51,6) saptandı. Ekspresyon izlenen olgulardan 17'si skor 1 (%27,4), 7'si skor 2 (%11,3) ve 6'sı skor 3 (%9,7)'tür (Tablo 10).

Tablo 10: Üçlü negatif meme kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu

Sayı (%)		
PD-L1 İC	Ekspresyon (-)	31 (%50,0)
	Ekspresyon (+)	31 (%50,0)
	Skor 0	31 (%50,0)
	Skor 1	20 (%32,3)
	Skor 2	6 (%9,7)
	Skor 3	5 (%8,1)
PD-L1 TC	Ekspresyon (-)	32 (%51,6)
	Ekspresyon (+)	30 (%48,4)
	Skor 0	32 (%51,6)
	Skor 1	17 (%27,4)
	Skor 2	7 (%11,3)
	Skor 3	6 (%9,7)

İC: Bağışıklık hücreleri, TC: Tümör hücreleri

4.2.1. PD-L1 Ekspresyonu ile Yaş, Tümörün Yerleşim Yeri ve Operasyon Türü İlişkisi

PD-L1 ekspresyonu olan ve olmayan grupta hastaların yaşı, tümör boyutu ve takip süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. PD-L1 ekspresyonu göstermeyen olgularda yaş ortalaması 56,1 ($\pm 15,5$), PD-L1 ekspresyonu gösteren olgularda yaş ortalaması 52,1 ($\pm 13,6$) olarak izlendi. Olgular <50 yaş ve $50 \leq$ yaş olarak ayrılarak değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi.

PD-L1 ekspresyonu olan ve olmayan grupta tümörün yerleşim yeri, operasyon türü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Olguların ortalama takip süresi PD-L1 ekspresyonu gösterenlerde 37,6 ($\pm 30,5$) ay, PD-L1 ekspresyonu göstermeyenlerde 40,1 ($\pm 25,9$) aydır. Takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0.05$) izlenmedi.

4.2.2. PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik ve Prognostik Özellikler ile İlişkisi

PD-L1 ekspresyonu olan ve olmayan grup incelendiğinde tümör boyutu (2 cm sınır değerine göre), tümörün derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, in situ

karsinom varlığı, aksiller lenf nodunda metastaz varlığı, evre, uzak metastaz ve nüks ile anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11: PD-L1 ekspresyonu ile tümörün histopatolojik ve prognostik özellikleri arasındaki ilişki

Histopatolojik ve prognostik özellikler		PD-L1 Ekspresyonu (+) Sayı (%)	PD-L1 Ekspresyonu (-) Sayı (%)	p
Tümör Boyutu	2 cm ve altı	13 (%41,9)	9 (%29,0)	0,288 ^{X²}
	2 cm üstü	18 (%58,1)	22 (%71,0)	
Tümör Derecesi	Derece I	0 (%0,0)	1 (%3,2)	0,788 ^{X²}
	Derece II	10 (%32,3)	10 (%32,3)	
	Derece III	21 (%67,7)	20 (%64,5)	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	12 (%38,7)	13 (%41,9)	0,796 ^{X²}
	Yok	19 (%61,9)	18 (%58,1)	
İn Situ Karsinom	Var	12 (%38,7)	18 (%58,1)	0,127 ^{X²}
	Yok	19 (%61,9)	13 (%41,9)	
Lenf Nodu Metastazı	Var	14 (%45,2)	13 (%41,9)	0,798 ^{X²}
	Yok	17 (%54,8)	18 (%58,1)	
Evre	I	10 (%32,3)	8 (%25,8)	0,576 ^{X²}
	II	11 (%35,5)	16 (%51,6)	
	III	9 (%29,0)	7 (%22,6)	
	IV	1 (%3,2)	0 (%0,0)	
Uzak Metastaz	Var	8 (%25,8)	5 (%16,1)	0,349 ^{X²}
	Yok	23 (%74,2)	26 (83,9)	
Nüks	Var	10 (%32,3)	5 (%16,1)	0,138 ^{X²}
	Yok	21 (%67,7)	26 (%83,9)	

^{X²}: Ki-kare test (Fischer test), p: İstatistiksel olasılık değeri

4.2.3. PD-L1 Ekspresyonu ile Ki-67 Proliferasyonu Arasındaki İlişki

PD-L1 ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyonu iki farklı yöntemle değerlendirildi. Farklı değerlerin kullanıldığı iki yöntem ile de anlamlı fark ($p>0.05$) bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 12: PD-L1 ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyonu arasındaki ilişki

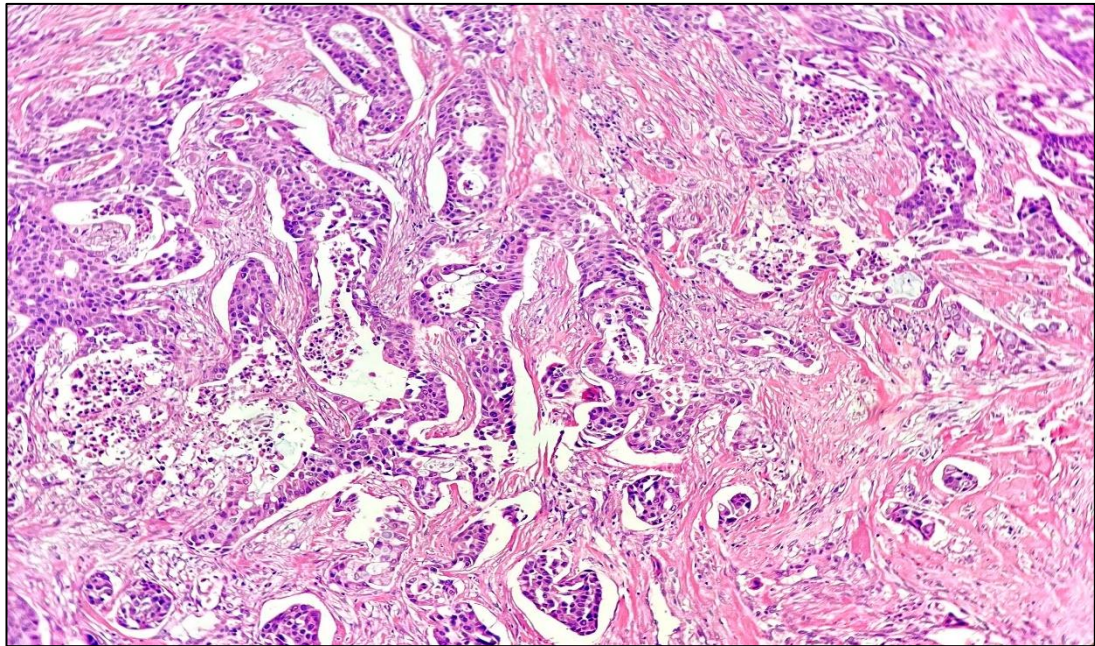
PD-L1 Ekspresyonu ve Ki-67 İlişkisi		PD-L1 Ekspresyonu (+) Sayı (%)	PD-L1 Ekspresyonu (-) Sayı (%)	p
Ki-67 Derecesi I	Düşük	18 (%58,1)	16 (%51,6)	0,610 ^{X²}
	Yüksek	13 (%41,9)	15 (%48,4)	
Ki-67 Derecesi II	Düşük	1 (%3,2)	4 (%12,9)	0,366 ^{X²}
	Orta	7 (%22,6)	7 (%22,6)	
	Yüksek	23 (%74,2)	20 (%74,2)	

^{X²}: Ki-kare test (Fischer test), p: İstatistiksel olasılık değeri

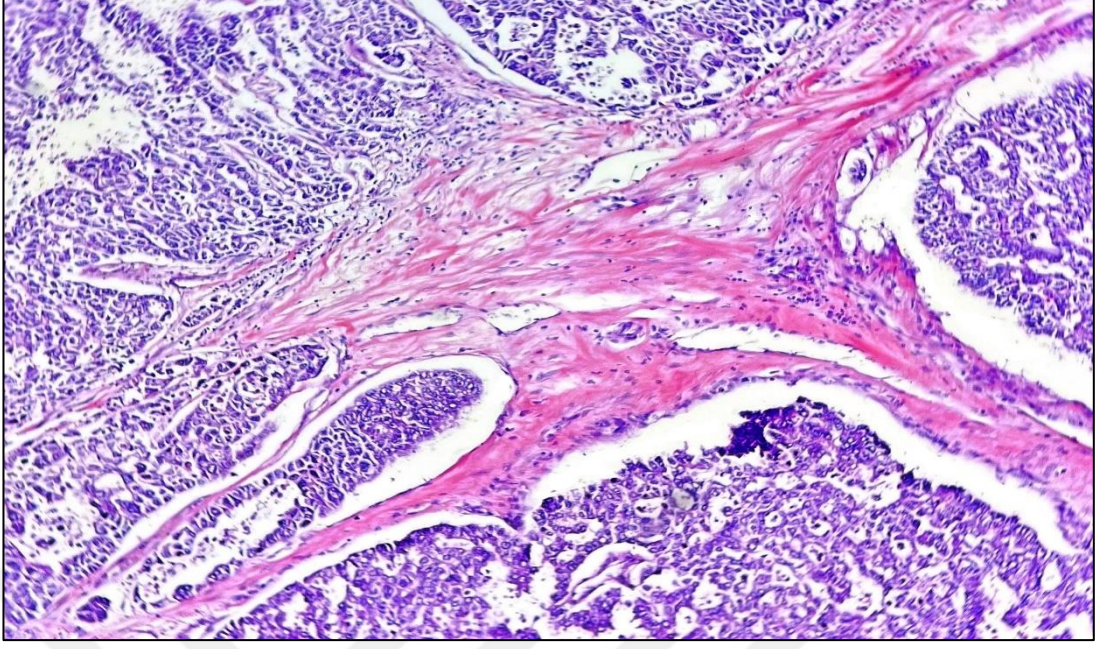
PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen grup arasında neoadjuvan kemoterapi almış olmak, nüks varlığı, uzak metastaz varlığı ve eksitus oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi.

4.3. PD-L1 Ekspresyonu ve TİL ile İlişkisi

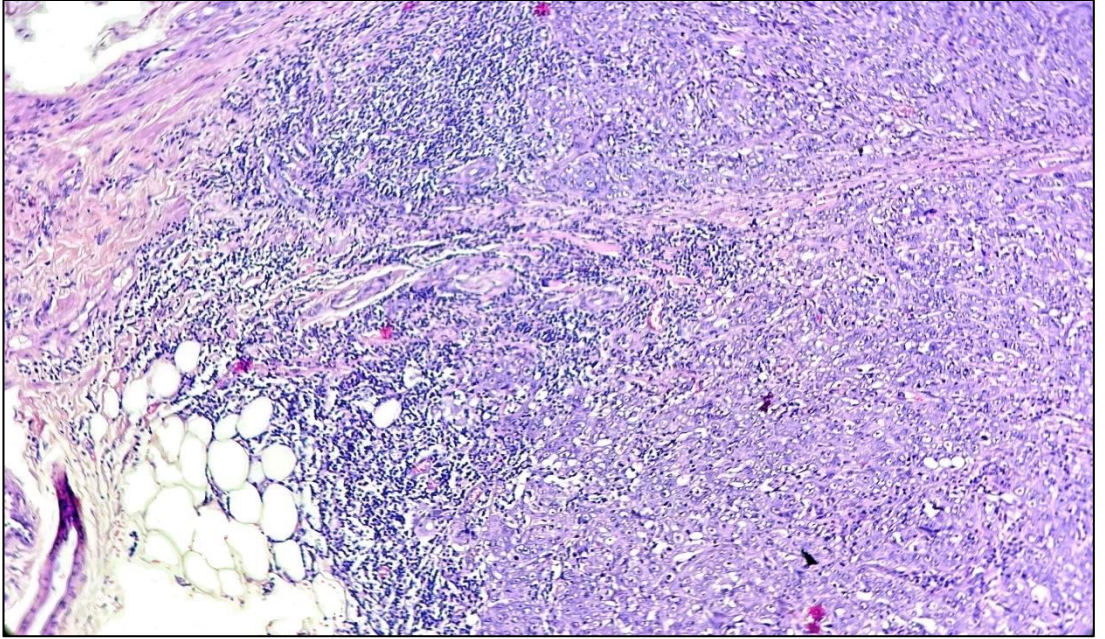
Olguların tamamında tümörü infiltre eden lenfositler izlenmiştir. Tümörü infiltre eden lenfositler, kılavuza göre (13) düşük (Şekil 16), orta (Şekil 17) ve yüksek (Şekil 18) dereceli olacak şekilde sınıflandırılmıştır.



Şekil 16: Düşük derecede tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)



Şekil 17: Orta derecede tümörü infiltrate eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)



Şekil 18: Yüksek derecede tümörü infiltrate eden lenfositlerin varlığı (H&E, x100)

İncelenen olguların 20'sinde (%32,3) düşük, 25'inde (%40,3) orta ve 17'sinde (27,4) yüksek derecededir (Tablo 13).

Tablo 13: TİL değerlendirme bulguları

		Sayı (%)
TİL Skoru	Düşük	20 (%32,3)
	Orta	25 (%40,3)
	Yüksek	17 (%27,4)

TİL: Tümörü infiltre eden lenfosit

PD-L1 İC ekspresyonu olan grupta yüksek TİL skoru, PD-L1 İC ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14: PD-L1 İC ile TİL değerlendirme bulguları

		PD-L1 İC Ekspresyonu (+) Sayı (%)	PD-L1 İC Ekspresyonu (-) Sayı (%)	p
TİL Skoru	Düşük	14 (%45,2)	6 (%19,4)	0,047 ^{X²}
	Orta	12 (%38,7)	13 (%41,9)	
	Yüksek	5 (%16,1)	12 (%38,7)	

TİL: Tümörü infiltre eden lenfosit, İC: Bağışıklık hücreleri, ^{X²}:Ki-kare test (Fischer test), p:İstatistiksel olasılık değeri

PD-L1 TC ekspresyon olan grupta yüksek TİL skoru, PD-L1 TC ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 15).

Tablo 15: PD-L1 TC ile TİL değerlendirme bulguları

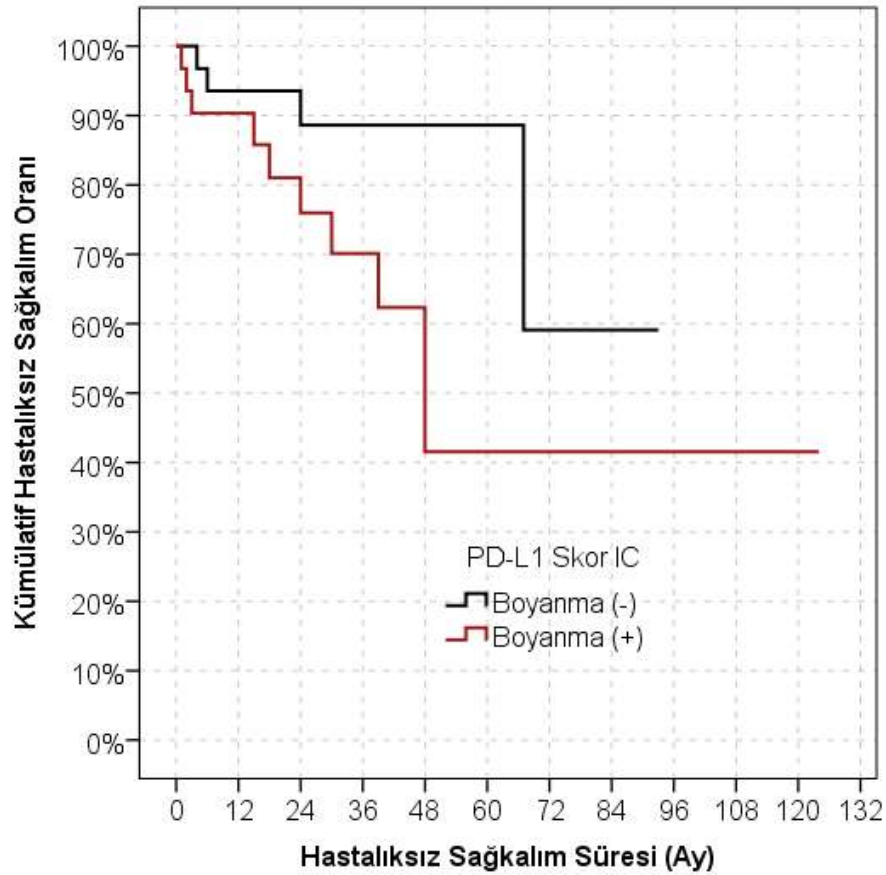
		PD-L1 TC Ekspresyonu (+) Sayı (%)	PD-L1 TC Ekspresyonu (-) Sayı (%)	p
TİL Skoru	Düşük	6 (%20,0)	14 (%33,3)	0,048 ^{X²}
	Orta	12 (%40,0)	13 (%31,0)	
	Yüksek	12 (%40,0)	5 (%11,9)	

TİL: Tümörü infiltre eden lenfosit, TC: Tümör hücreleri, ^{X²}:Ki-kare test (Fischer test), p:İstatistiksel olasılık değeri

TİL'in düşük, orta ve yüksek gruplarıyla öngörülen genel sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki ($p>0.05$) saptanmadı. TİL'in düşük, orta ve yüksek gruplarıyla öngörülen hastalıksız sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki ($p>0.05$) yoktu. TIL oranları ile yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, tümörün histolojik özellikleri, Ki-67 proliferasyonu, nüks ve uzak metastaz arasında anlamlı ($p>0.05$) ilişki bulunamadı.

4.4. PD-L1 ve Klinikopatolojik Bulgularda Sağ Kalım Analizleri

PD-L1 İC ekspresyonu olan (69,2 ay) grupta öngörülen hastalıksız sağ kalım süresi PD-L1 İC ekspresyonu olmayan (76,2 ay) gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 19).



Şekil 19: PD-L1 İC için öngörülen hastalıksız sağ kalım

Tek değişkenli modelde yaşın, segmental mastektomi operasyon türünün, lenfovasküler invazyon ve nüks varlığının genel sağ kalım süresi üzerine anlamlı ($p < 0.05$) etkisi gözlemlendi. Tek değişkenli modelde yaş dağılımının, tümör boyutunun, PD-L1 (İC ve TC) ekspresyonunun, TİL skorunun, histolojik derecenin, lumpektominin, modifiye radikal mastektominin, lenf nodu durumunun, Ki-67 derecesinin, in situ karsinom varlığının, neoadjuvan kemoterapinin, lokalizasyonun, uzak metastazın ve evrenin genel sağ kalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0.05$) etkisi bulunamadı.

PD-L1 IC ve TC ekspresyonu olan grup ile PD-L1 IC ve TC ekspresyonu olmayan grup arasında öngörülen genel sağ kalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi.

Tek değişkenli modelde PD-L1 IC ekspresyonunun, histolojik derece yüksekliğinin, segmental mastektomi operasyon türünün, uzak metastaz olmasının hastalıksız sağ kalım süresi üzerine anlamlı ($p < 0.05$) etkisi gözlemlendi. Tek değişkenli modelde yaşın, tümör boyutunun, PD-L1 TC ekspresyonunun, TİL skorunun, lumpektomi ve modifiye radikal mastektomi operasyon türünün, lenf noduna metastaz varlığının, Ki-67 derecesinin, in situ karsinom varlığının, neoadjuvan kemoterapinin, lokalizasyonun ve evrenin hastalıksız sağ kalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0.05$) etkisi gözlenmedi.

Çok değişkenli modelde yüksek histolojik derecenin, segmental mastektomi operasyon türünün, uzak metastaz varlığının hastalıksız sağ kalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkisi olduğu izlendi.

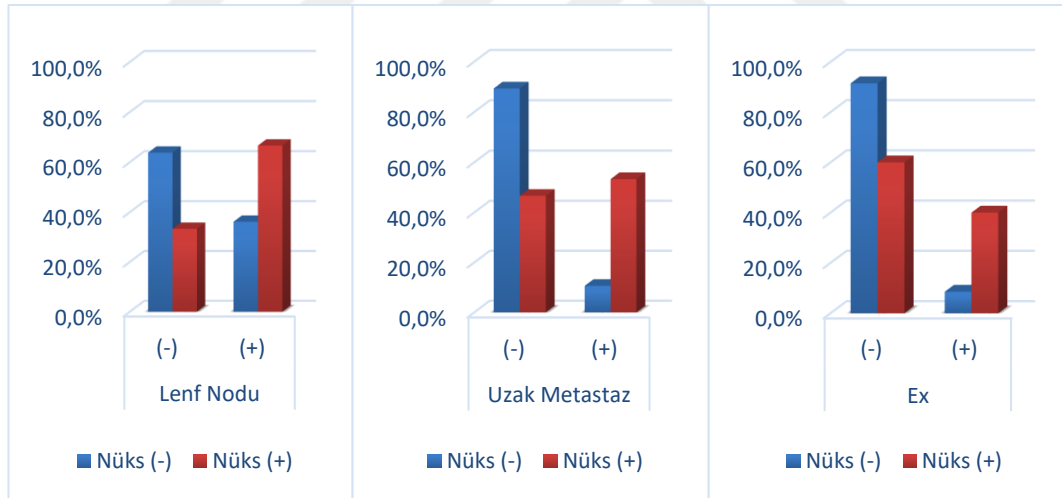
Nüks olan grupta histolojik derecenin 3 olması, segmental mastektomi operasyon türü, lenf nodu metastaz varlığı, uzak metastaz varlığı ve eksitus oranı nüks olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu.

Nüks olan ve olmayan grupta hastaların yaşı, yaş dağılımı, takip süresi, tümör boyutu, tümörün histolojik özellikleri, PD-L1 TC ekspresyonu, PD-L1 IC ekspresyonu, TİL skoru, lokalizasyon, evre, lumpektomi ve modifiye radikal mastektomi operasyon türü, Ki-67 derecesi, in situ karsinom varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı ve neoadjuvan kemoterapi almış olmak arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmedi.

Eksitus olan ve olmayan grupta Ki-67 derecesi I ve II, lenfovasküler invazyon varlığı ve nüks oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunamadı. Eksitus olan grupta hastaların yaşı eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ancak eksitus olan ve olmayan grup arasında yaş dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu. Eksitus olan grupta takip süresi eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.

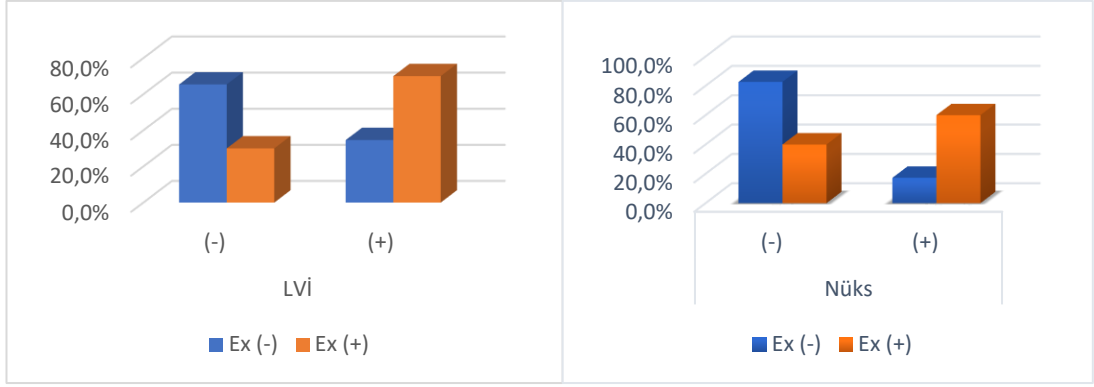
Eksitus olan ve olmayan grupta lenf nodu metastazı, in situ karsinom varlığı, neoadjuvan kemoterapi almış olmak, uzak metastaz varlığı, PD-L1 İC ekspresyonu, PD-L1 TC ekspresyonu, TİL skoru, histolojik derece, lokalizasyon, operasyon türü, evre, tümör boyutu, tümörün histolojik özellikleri, anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi.

Nüks olan grupta uzak metastaz, lenf nodunda metastaz varlığı ve eksitus oranı nüks olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksekti. (Şekil 20).



Şekil 20: Nüks ile lenf nodu, uzak metastaz ve eksitus ilişkisi

Eksitus olan grupta nüks ve lenfovasküler invazyon oranı eksitus olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu (Şekil 21).



Şekil 21: Eksitus ile lenfovasküler invazyon ve nüks ilişkisi

5. TARTIŞMA

Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK), meme kanserleri içerisinde yaklaşık %12-20'lik kısmı oluşturan kötü seyirli bir alt gruptur. Standart kemoterapinin, radyoterapinin ve hormon terapisinin faydası bu tümörlerde sınırlıdır. Son yıllarda tanımlanan PD-1/PD-L1 sinyal yolağı, bağışıklık tepkisinden kaçmak amacıyla, tümör hücreleri tarafından aktive edilen, bağışıklık direnci mekanizmasıdır. Bağışıklık kontrol noktası düzenleyicisi PD-1, ligandı PD-L1 ile birleşir. PD-L1/PD-1 kompleksi, bağışıklık sistemini baskılayıcı sinyaller salgılar. Aktive edilmiş T hücrelerinin çoğalmasını azaltarak bağışıklık sistemini negatif yönde düzenler (5-8). ÜNMK'nin tedavisinde kemoterapiyle birlikte bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin kullanılması umut vermektedir (98,99). Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TİL) ise ÜNMK'de önem kazanan bir diğer faktördür. TİL, tümörün içinde veya tümörün stromasında görülen mononükleer hücrelerden oluşan bağışıklık yanıtıdır. ÜNMK'de, TİL oranının yüksekliği, tümörü, bağışıklık tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirir. TİL'ler tümörün bağışıklık yanıtının bir göstergesidir. TİL'ler ÜNMK'de prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (13). Bu çalışmada, ÜNMK'lerde PD-L1'in immünohistokimyasal yöntemle ve TİL'lerin H&E ile değerlendirilmesi, bulgularının birbirleriyle ve klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması, genel ve hastalıksız sağ kalım sonuçlarının ortaya çıkarılması amaçlandı.

ÜNMK, hormon reseptör pozitif tümörlere göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (109–112). Meme kanserinin en sık yerleşim yeri üst dış kadran olup (34,35) üçlü negatif meme kanserlerinin geniş kapsamlı çalışmalarında da bu bulgu değişmemektedir (113,114). Literatürle uyumlu olarak bulgularımız tümörün en sık yerleşim yerinin üst dış kadran olduğunu gösterdi (%41,9). ÜNMK, preinvaziv aşamayı hızlıca geçerek invazyon yapan hızlı ve agresif seyirli bir kanserdir. Bu nedenle, in situ karsinomlar ÜNMK'ye diğer meme kanserlerine göre daha az sıklıkta eşlik eder (115,116). İn situ karsinom varlığı olgularımızın %48,4'ünde izlendi. Çalışmamızda erken evrelerde (IA, IB ve IIA) yakalanan olguların (%61,4) fazlalığı dikkati çekti. Tümörlerin çoğunun erken evrede olmasının in situ karsinom birlikteliğinin fazla görülmesine neden olabileceği düşünüldü.

ÜNMK'nin, üçlü negatif olmayan meme kanserlerine göre daha büyük tümör boyutuyla ($4\text{ cm} \leq$ veya $5\text{ cm} \leq$) anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (117–120). ÜNMK, ayrıca diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksek dereceye sahiptir (118,120). ÜNMK'lerin %21-72'sinde tümör derecesi 3'tür (114,120). Çalışmamızda, tümör derecesi 3 olan olgular, toplamın %66,1'ini oluşturmaktadır ve literatürle uyumludur.

ÜNMK'nin aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili (114,121,122) veya ilişkisiz (118,123) olduğunu bildiren farklı görüşler vardır. ÜNMK'de aksiller lenf noduna metastaz oranı %30-64,8 arasında değişmektedir (122,124,125). Sonuçlarımızda aksiller lenf nodu metastazı oranı %43,5 bulundu. Lenfovasküler invazyon varlığı ÜNMK için %25-35 aralığındadır (126–128). Olgularımızda, literatürdeki orandan daha fazla (%40,3) lenfovasküler invazyon varlığı izlenmektedir.

Çok merkezli çalışmalar, ÜNMK'de en sık olarak özel bir histolojik tipe sahip olmayan tümörlerin bulunduğunu (82,114,129), bunu metaplastik ve lobüler karsinomların izlediği bildirmiştir. Özel bir histolojik tipi olmayan tümörler, tüm olgularımızın %88,7'ini oluşturmaktadır. ÜNMK, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkilidir (114,121,122). Ki-67 proliferasyonu değerlendirme kılavuzuna göre düşük, orta ve yüksek (107) şeklinde incelendiğinde olgularımızın %69,4'ünde yüksek proliferasyon izlendi. Olgularımızın ortalama Ki-67 değeri olan %40 değerine göre düşük ve yüksek proliferasyon olarak değerlendirildiğinde ise olguların %45,2'sinde yüksek Ki-67 proliferasyonu gözlemlendi. Bu durum, kılavuza göre yüksek proliferasyon olan olguların bir kısmının, olgularımızın ortalama Ki-67 değerleri dikkati alındığında düşük proliferasyon sınıfına girdiğini gösterdi. Bu durum ortalama Ki-67 değerlerine göre ÜNMK üzerinde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarının (107,121,130,131) dağılımının görece subjektif olabileceği ve yüksek proliferasyonlu olguların olduğundan düşük proliferasyonlu görülebileceği yönünde yorumlanabilir.

PD-L1'in immünohistokimyasal değerlendirmesinde, %1 ve üzeri ekspresyon varlığı, PD-L1'in pozitifliği olarak kabul edilmektedir (102,108). ÜNMK'de yapılan çalışmalarda (12,14,15,132) PD-L1 ekspresyonu pozitif ve negatif olarak gruplandırılmıştır. Değerlendirmelerimiz literatürde olduğu gibi negatif grup ve pozitif grup şeklinde yapıldı.

PD-L1 ekspresyonu ile tanı anında genç yaşta olma arasında ilişki bulunan (119,133–135) ve ilişki bulunamayan (136) çalışmalar vardır. Bir çalışmada, PD-L1 ekspresyonunun büyük boyutlu tümörlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (137). Buna karşın PD-L1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da vardır (6,100,102). Bulgularımızda PD-L1 reaksiyonu olan ve olmayan grupta yaş ve tümör boyutu sınıflamasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık izlenmedi.

PD-L1 ekspresyonunun, tümörün histolojik derecesiyle ilişkili olduğunu bildiren yayınlardan (6,15) farklı olarak, bu çalışmada PD-L1 ekspresyonu izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında tümörün histolojik derecesi bakımından anlamlı fark ($p>0.05$) izlenmedi. PD-L1 ekspresyonunu, aksiller lenf nodundaki lenfositlerde, tümör hücrelerine göre daha yüksek oranda (8,15,137) olduğunu bildiren çalışmalar vardır. PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında pozitif yönde ilişki bildirildi (137), ancak sonuçlarımızda anlamlılık ($p>0.05$) izlenmedi. PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen grup aksiller lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında sonuçlarımız anlamlı ($p>0.05$) değildi. PD-L1 ekspresyonunun Ki-67 proliferasyon oranı yüksek tümörlerde daha fazla olduğu görülmüştür (8,137). Çalışmamızda kılavuzun (107) belirlediği değerin yanı sıra olgularımızın ortalama Ki-67 değeri olan $\%40 \leq$ kullanıldı. Bu iki değer iki farklı parametre olarak çalışıldı ancak iki yöntemde de sonuç anlamlı ($p>0.05$) değildi. PD-L1 ekspresyonunu tümör tiplerinde değerlendiren bir çalışmada, PD-L1'in pozitifliği, histolojik tipler arasında, en yüksek oranda, metaplastik karsinomda (metaplastik karsinomların $\%46$ 'sında) izlenmiştir. Farklı histolojik tiplerdeki PD-L1 ekspresyonları karşılaştırıldığında sonucumuz diğer sonuçlarla uyumludur. PD-L1'i tümörün histolojik tiplerine göre değerlendirdik ve metaplastik karsinomların $\%83,3$ 'ünde PD-L1 ekspresyonu izledik. PD-L1 ekspresyon oranının metaplastik karsinomlarda belirgin şekilde yüksek olması dikkati çekmektedir. PD-L1 ekspresyonu genellikle güçlü membranöz bir izlenim vermezken güçlü ve membranöz reaksiyonun metaplastik karsinomlarda belirgin olduğu öne sürüldü (6). Metaplastik karsinomların diğer meme kanserlerine göre gelişim mekanizması farklı olabilir. Bu nedenle PD-L1 ile metaplastik karsinomların ilişkisinin ayrıca değerlendirilmesi gerekebilir.

PD-L1'in olumlu veya olumsuz prognostik bir değişken olduğu konusunda farklı görüşler vardır. PD-L1 ekspresyonunun, genel ve hastalıksız sağ kalımı olumlu (6,138)

ve olumsuz (15,137) yönde etkileyen prognostik bir değişken olduğunu bildiren görüşler bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, PD-L1 ekspresyonu ile genel ve hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmadığını (6,8,15,139) bildirenler de vardır. PD-L1, bağışıklık sisteminden kaçışı gösteren bir belirteç olması nedeniyle kötü prognostik değişken olarak düşünülebilir. Tümör hücrelerinin yanı sıra bağışıklık hücrelerinde de belirgin şekilde PD-L1 ekspresyonu görülmesi, ortamda güçlü bir bağışıklık yanıtı olduğunun göstergesi olabilir. PD-L1'in iyi prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren sonuçlar (6,138), bu ikilem üzerinde yoğunlaşmaktadır.

ÜNMK olgularında %13,8-58 arasında değişen oranlarda PD-L1 ekspresyonu izlendi (6,15,99,102,137). ÜNMK'nin az olguya sahip küçük alt tipleriyle yapılan çalışmalar, aralığın genişlemesinde önemli bir faktör olabilir. Ancak, kapsamlı meta-analiz çalışmaları incelendiğinde PD-L1'de sonuçlar benzer aralıktadır. Çok merkezli çalışmalarda ekspresyon oranları PD-L1 İC'de %25,1-93 ve PD-L1 TC'de %8,5-64 aralığındadır (6,12,14). PD-L1 İC ve PD-L1 TC aralıkları, ortak PD-L1 değerlerine göre belirgin şekilde daha tutarsızdır. Bu sonuç, her ne kadar PD-L1 İC ve PD-L1 TC değerlendirmesi tümüyle farklı hücre tiplerinde olsa da, aslında kendi içlerinde uyumlu bir dengeye sahip olduklarını düşündürebilir.

Çalışmalarda, PD-L1 İC puanlamasının çoğunlukla PD-L1 TC'yi de kapsar. Bu durum, ÜNMK'nin diğer meme kanserlerine göre daha fazla TİL oranına sahip olması ve İC'nin ekspresyon oranının daha fazla olmasıyla açıklanır (14). Tümör hücrelerinde ekspresyon göstermeyen, ancak bağışıklık hücrelerinde belirgin ekspresyon gösteren olgular, bu nedenle anlamlı fark yaratabilir. Yalnızca bağışıklık hücrelerindeki ekspresyona odaklanan tümör hücrelerindeki ekspresyonu dikkate almayan kılavuzlar mevcuttur (140). Bunun yanı sıra, PD-L1 ekspresyonunun oldukça dinamik bir süreç olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir (141).

PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin sağ kalıma etkisini ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar literatürde az sayıdadır. Çeşitli çalışmalarda PD-L1 TC, daha düşük genel (136,142) ve hastalıksız (8,136) sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. PD-L1 İC'nin ise daha yüksek genel ve hastalıksız sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (136). Sonuçlarımızda PD-L1 TC ekspresyonu ile genel ve hastalıksız sağ kalım arasında, PD-L1 İC ile de genel sağ kalım arasında anlamlı ($p>0.05$) ilişki bulunamadı. Ancak,

PD-L1 İC ekspresyonu görülen grupta (69,2 ay) görülmeyen gruba göre (76,2 ay) öngörülen hastalıksız sağ kalım süresi anlamlı ($p<0.05$) derecede daha düşük izlendi. Bulgularımız, literatürdeki görüşlere karşın, PD-L1'in bağışıklık hücrelerinde ekspresyonunun, hastalıksız sağ kalımı olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. PD-L1 İC ekspresyonu, tümörü durdurmak için bağışıklık tepkisindeki artışın bir göstergesi olarak karşımıza çıkabilir. Bu tür tümörler agresif seyirlidir. Bu nedenle bağışıklık tepkisi, tümörü durdurmada yetersiz kalıyor (14) ve PD-L1 İC ekspresyonu, daha kötü hastalıksız sağ kalımla karşımıza çıkıyor olabilir. Bağışıklık hücrelerinde PD-L1 yanıtı, aynı zamanda tümörün kaçış fazında hızlı ilerleyeceğinin erken bir göstergesi olabilir.

PD-L1 değerlendirmesi İC ve TC olarak ayrılmadığında, PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin ekspresyon oranları toplam ekspresyon oranına etki eder. Bu durum, PD-L1 ekspresyonunu olduğundan farklı gösterebilir. PD-L1 İC ve PD-L1 TC, farklı sağ kalım bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Bulgularımızda da, PD-L1 İC ve PD-L1 TC'de farklı sağ kalım sonuçları gözlemlendi. Bu nedenle PD-L1'i İC ve TC olarak ayrı ayrı ele almak, bulguları daha objektif değerlendirmeye katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin ayrıca birbirleriyle uyumu karşılaştırıldı. PD-L1 TC ekspresyonu olan grupta, PD-L1 IC ekspresyonu oranı, PD-L1 TC ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Aynı şekilde, PD-L1 İC ekspresyonu olan grupta PD-L1 TC ekspresyonu oranı PD-L1 İC ekspresyonu olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar değerlendirmemizde TC ve İC'nin birbirleriyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu durumda, aynı ortamı paylaşan PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin birbirlerini tetikleyen bir dizi reaksiyona neden olduğu düşünülebilir.

TİL'lerin varlığı hem genel hem de hastalıksız sağ kalımı artırabilir (15,105,138) veya azaltabilir (6). Çalışmamızda TİL oranları ile genel ve hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı ($p>0.05$) ilişki bulunamadı. Literatürde, TİL oranının yüksekliği ile genç yaş (143,144), tümör boyutunun büyüklüğü (143), yüksek histolojik derece (143,144), lenf nodu metastazı (143), lenfovasküler invazyon varlığı (6) ve Ki-67 proliferasyonu (143,144) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna karşın birleştirilmiş bir meta analiz sonucuna göre, TİL ile tümör boyutu, tümör derecesi ve

lenf nodu metastazı arasında ise anlamlı ilişki gözlenmemiştir (145). Çalışmamızda TİL oranları ile yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu metastazı varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, tümörün histolojik özellikleri, Ki-67 proliferasyonu, nüks varlığı ve uzak metastaz varlığı arasında anlamlı ($p>0.05$) ilişki bulunamadı. TİL yüksekliğinin neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörebileceğini bildiren, bu nedenle iyi prognozu gösteren bir belirteç (13,146,147) olduğunu bildiren çalışmalara karşın TİL ile neoadjuvan kemoterapi almış olma ve prognoz arasında anlamlı ($p>0.05$) ilişki saptamadık. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın TİL oranı ile öngörülebileceği düşünülmektedir (13,146,147). Neoadjuvan kemoterapinin hedefi TİL ile aynıdır. Tümörde TİL yüksekliği, tümöre karşı reaksiyonların baskınlığını gösterebilir ve tedaviye yanıtta belirteç olarak kullanılabilir.

TİL değerlendirmesinde yöntem farklılıkları nedeniyle farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. TİL değerlendirme kılavuzuna göre (13) TİL'lerin H&E ile değerlendirilmesi yeterlidir. Bağışıklık hücrelerinin daha iyi seçilebilmesi için CD3 ve CD8 kullanılabilir. Ancak esas değerlendirmenin H&E ile yapılması önerilmektedir. *Flow sitometri* gibi H&E'den farklı yöntemlerin kullanımı sonucu daha fazla TİL negatifliği ortaya çıkmaktadır (144). H&E ile değerlendirmemizde TİL negatifliği gözlenmedi, tüm olgular TİL içermekteydi. Değerlendirme sonuçlarımıza göre, TİL oranları arasında orta derecenin diğer gruplara göre fazla sayıda izlenmesi (%40,3), TİL'in prognozunu belirlemeyi zorlaştıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. TİL oranı orta dereceli olan grupta, prognozu belirleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PD-L1'in tek başına güvenilir bir prognostik belirteç olmadığı, ancak TİL'ler ile birlikte raporlandığında prognostik değer kazandığı görüşü son yıllarda öne çıkmıştır (148). Son yıllarda, hem tümörün kendisinin hem de TİL'lerin PD-L1 ile ilişkisi yoğun bir şekilde araştırıldı. PD-L1 ekspresyonu ile TİL'ler arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (15,138,145). Bulgularımıza göre, önceki çalışmalarla uyumlu olarak hem PD-L1 İC hem de PD-L1 TC ile TİL arasında anlamlı ($p<0.05$) ilişki gözlemlendi. PD-L1 İC ile TİL'lerin birbirlerine benzer alanlarda, benzer hücrelerde bakıldığı düşünülürse bu ilişki şaşırtıcı değildir. PD-L1 TC'nin ise TİL ile anlamlı ilişkisi aynı ortamı paylaşımlarından ve aslında PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin de birbirleriyle uyumlu olmalarından kaynaklanması mümkündür.

Geniş kapsamlı çalışmalarda, ÜNMK'de PD-L1 ekspresyonu, yüksek TİL oranlarıyla doğrudan ilişkilidir (15,132,144,147). Bulgularımız, PD-L1 İC ve PD-L1 TC ekspresyon varlığının yüksek TİL oranıyla ilişkili olduğunu, bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğunu ortaya koydu. PD-L1 ekspresyonunun ve TİL'lerin varlığı, tümörün ve tümöre karşı bağışıklık reaksiyonlarının aktif olduğunun göstergesidir. Her ne kadar tümörün agresifliği, neoadjuvan tedavi almış olma ve konakçı yanıtı gibi parametreler bu süreci farklı şekillerde etkilese de, PD-L1 ile TİL'in arasındaki anlamlı ilişki, literatürde beklenen bir bulgudur. Bağışıklık yanıtının yüksek olması, karşı tarafta tümörün kendini koruma mekanizması geliştirmesini sağlayabilir. Ya da tümörün kendini koruma tepkisi, karşı tarafta bağışıklık yanıtının artmasına neden olabilir. İki durumda da PD-L1 ekspresyon varlığı ve yüksek TİL oranı arasındaki ilişki, doğal bir sonuçtur.

Neoadjuvan tedavi almış olgularda PD-L1 ve TİL'lerin değerlendirilmesi halen tartışmalıdır. Bu konuda literatürde, PD-L1 ekspresyonunun tedavi sonrası grupta anlamlı ölçüde düşük olduğunu bildiren ancak çok kapsamlı olmayan bir çalışma vardır (146). Ayrıca TİL çalışma grubuna göre, neoadjuvan tedavi almış olgularda TİL değerlendirme yöntemi hakkında da fikir birliği bulunmamaktadır (13). Olgularımızın yarısından fazlası (%54,8'i) operasyon öncesinde neoadjuvan kemoterapi almıştır. Bu durum, hem PD-L1'e hem de TİL'lere yönelik değerlendirmelerimizi olumsuz yönde etkiliyor olabilir. Neoadjuvan kemoterapinin TİL'leri azalttığı düşünülürse, bulgulardaki TİL orta dereceli grup, aslında yüksek dereceli olabilir. Aynı şekilde, bağışıklığı azaltma görevi olan PD-L1, tümörün kendisinin verdiği bir tepkidir. Neoadjuvan sonrası etkisi azalan tümör PD-L1'i daha az ifade edebilir ya da bu özelliğini tümüyle kaybedebilir. Tedavi sonrası PD-L1 ekspresyonu olmayan ve düşük olan olgular, aslında tedavi öncesinde daha fazla PD-L1 ifade ediyor olabilir.

Klinikopatolojik bulgulardan histolojik derecenin yüksek olması (120), lenfovasküler invazyon varlığı (128), tümörün özel bir tipe sahip olması (129) ve yüksek Ki-67 proliferasyonu (107,121,130,131) daha kötü genel ve hastalıksız sağ kalımla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, tek değişkenli modelde, ileri yaşın, segmental mastektomi operasyonu geçirmiş olmanın, lenfovasküler invazyon varlığının ve nüks varlığının genel sağ kalım süresi üzerine anlamlı ($p<0.05$) etkisi gözlemlendi. Çok değişkenli modelde yaşın genel sağ kalım süresi üzerine anlamlı-

bağımsız ($p<0.05$) etkisi mevcuttu. İlerleyen yaş ile daha düşük genel sağ kalım ilişkiliydi. Ancak olgular, 50 yaşa göre sınıflandırıldığında ilişki ($p>0.05$) bulunamadı. İleri yaşa bağlı ek komplikasyonların genel sağ kalımdaki bu sonucu etkilediği düşünüldü. Operasyon türleri arasında, segmental mastektomi operasyonu uygulanan olgular genellikle ilerlemiş tümöre sahipti. Segmental mastektomi geçirmiş olmak, genel ve hastalıksız sağ kalımda azalma ile anlamlı ilişkili ($p<0.05$) bulundu. Tümörün davranışı, operasyon türlerine göre farklı sonuçların nedeni olabilir. Lenfovasküler invazyon ve nüks varlığının genel sağ kalımda azalmaya neden olması ise beklenen bir bulgudur. Tümörün histolojik derecesi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı ve evre hastalıksız sağ kalımla anlamlı ($p<0.05$) ilişkili bulundu. Tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu metastazı varlığı, tümörün histolojik özellikleri, Ki-67 proliferasyonu ve uzak metastaz varlığı genel sağ kalım ilişkisi anlamlı ($p>0.05$) değildi.

PD-L1 ekspresyon varlığı gösteren tümörlerde, PD-1/PD-L1 yolağını bloke eden tedavilerin iyi yanıt vermesi beklenmektedir (100,141,144). Kemoterapi, ÜNMK'nin tedavisinde halen ilk tercihtir. Metastatik ve tedavi almış olgularda, tek başına kemoterapiye göre, kemoterapiye bağışıklık kontrol noktası blokörlerinin eklenmesi olumlu sonuç vermektedir. Bu süreçte anti-tümör bağışıklık tepkisinin artması tedaviye olumlu yönde etki edebilir (10,12). ÜNMK, klinik ve biyolojik çeşitliliği fazla olan bir tümördür ve literatürdeki sonuçlar bu nedenle farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca literatürde, PD-L1 ve TİL'in farklı yöntemlerle değerlendirilmesi, farklı değerlerin kullanılması, sonuçların standart bir zeminde değerlendirilememesine yol açmaktadır (11). İmmünohistokimyasal değerlendirme yöntemlerinin antikör klonuna göre farklılık göstermesi ve bu konudaki belirsizlik sonuçlar üzerindeki farklılığın nedenlerinden biridir (101). Çalışmamızda, PD-L1 için 73-10 klonu kullanıldı. Bu klonun değerlendirme yöntemi ve karşılaştırılması konusunda sınırlı çalışma bulunmaktadır (102,108). Bu durum ve olgu sayımızın az olması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

ÜNMK'de bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. İlerleyen dönemde, PD-L1 ve TİL değerlendirmesi, hem tedavi hem de prognoz için en önemli belirteçlerden olabilir. Tedavilerin geliştirilmesi ve kullanımında en önemli faktörlerden biri de hasta seçimidir. Tedaviden fayda

görebilecek hasta popülasyonunun belirlenebilmesi için aynı zamanda PD-L1'in kullanımı ve değerlendirilmesinde standardizasyonun sağlanması gerekir. TİL değerlendirmesi ise günümüzde patoloji raporlarındaki yerini almaktadır. Ancak bu belirteçlerin yorumlanması konusunda belirsizliklerin giderilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda ÜNМК tanısı alan olguların PD-L1 ekspresyonunu, TİL oranını değerlendirdik. Sonuçları birbirleriyle, klinikopatolojik verilerle ve sağ kalım bulgularıyla karşılaştırdık.
2. Retrospektif özellikte olan bu çalışmada, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait 2012-2023 yılları arasındaki arşiv materyalleri kullanıldı.
3. Olgu sayımızın 62 olması kısıtlılıkları arasındadır.
4. Çalışmamızda PD-L1 immünohistokimyasal yöntemle, TİL'ler ise hematoksilin ve eozin yöntemiyle değerlendirildi.
5. ÜNМК'de PD-L1'in tümör hücrelerinde ekspresyon oranını %51,6; bağışıklık hücrelerinde ekspresyon oranını %50,0 olarak bulduk.
6. ÜNМК'de TİL oranlarını düşük, orta ve yüksek olarak ayırarak değerlendirdik. Olgularımızın %32,3'ü düşük, %40,3'ü orta ve %27,4'ü yüksek oranda TİL içermektedir.
7. Bulgularımız, PD-L1 ile TİL'lerin arasında anlamlı ilişki olduğunu ve hem tümör hem de bağışıklık hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yüksek TİL oranıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir.
8. Çalışmamızda PD-L1, tümör hücrelerinde (TC) ve bağışıklık hücrelerinde (İC) ayrı ayrı değerlendirilip bulgular birbiriyle karşılaştırıldığında PD-L1 İC ve PD-L1 TC'nin birbiriyle uyumluluk gösterdiği sonucu çıkarıldı.
9. PD-L1'in tümör hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde ekspresyonunun sağ kalım ile ilişkisi incelendiğinde, PD-L1'in bağışıklık hücrelerindeki ekspresyonunun hastalısız sağ kalımı anlamlı derecede azalttığı bulundu. Bu sonuç, tümörün mikro çevresindeki reaksiyonlara ve bağışıklık tepkisine odaklanmanın gerekliliğini vurgulamaktadır.
10. TİL oranlarının genel ve hastalısız sağ kalıma etkisi araştırılmış olup anlamlı sonuç elde edilememiştir. Olgulardan 25'inin (%40,3) TİL oranı orta derecededir. TİL oranlarında orta derecenin fazla olması prognostik sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırıyor olabilir.

11. Klinikopatolojik bulgulardan ileri yaşın, segmental mastektomi operasyonu geçirmiş olmanın, lenfovasküler invazyon ve nüks varlığının genel sağ kalım üzerinde; PD-L1 İC ekspresyonunun, yüksek histolojik derecenin, segmental mastektomi operasyonu geçirmiş olmanın ve uzak metastaz varlığının hastalıksız sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu saptandı.
12. Neoadjuvan kemoterapi sonrası PD-L1 ve TİL değerlendirmesine ilişkin fikir birliği bulunmamaktadır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası, PD-L1'in ve TİL'in davranışđı değişebilmektedir. Olgularımızın %54,8'i operasyon öncesi tedavi almıştır. Tedavi alan olguların fazlalığı sonuçlarımızı olumsuz etkiliyor olabilir. Operasyon öncesi kor biyopside bu parametrelerin değerlendirilmesinin zorluğu düşünöldüğünde bu konuda daha fazla öneri gereklidir.
13. ÜNМК'de yeni tedavilerin geliştirilmesinde bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı oldukça umut vericidir. Aynı zamanda dezavantajları da bulunan bu tedavilerin kullanımında hasta seçimi en önemli faktörlerden biridir. Tedaviden fayda görebilecek hasta popölasyonunun belirlenebilmesi için aynı zamanda PD-L1'in kullanımı ve değerlendirilmesinde standardizasyonun sağlanması ihtiyacı vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7–33.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. Vol. 363, *N Engl J Med.* 2010.
3. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada M V., Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One.* 2016 Jun 1;11(6).
4. Vidula N, Bardia A. Targeted therapy for metastatic triple negative breast cancer: The next frontier in precision oncology [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget.* 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
5. Oakman C, Moretti E, Pacini G, Santarpia L, Leo A Di. Triple negative breast cancer: a heterogeneous subgroup defined by what it is not.
6. Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, Madore J, Wilmott JS, Harvey K, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology.* 2016 Jul 1;69(1):25–34.
7. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy. Vol. 54, *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2005. p. 307–14.
8. Botti G, Collina F, Scognamiglio G, Rao F, Peluso V, De Cecio R, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 21;18(2).
9. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020 Feb 27;382(9):810–21.

10. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [Internet]. Vol. 396, www.thelancet.com. 2020. Available from: www.thelancet.com
11. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090–100.
12. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan 1;21(1):44–59.
13. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015. p. 259–71.
14. Badve SS, Penault-Llorca F, Reis-Filho JS, Deurloo R, Siziopikou KP, D'Arrigo C, et al. Determining PD-L1 Status in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Lessons Learned from IMpassion130. *J Natl Cancer Inst*. 2022 May 1;114(5):664–75.
15. Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, Nishimura R, Osako T, Arima N, et al. The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer [Internet]. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
16. Collins LC, Schnitt SJ. Breast. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 3rd Edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2007.

17. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford). 2013 Jan 1;31(1):11–4.
18. Bazira PJ, Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Vol. 40, Surgery (United Kingdom). Elsevier Ltd; 2022. p. 79–83.
19. Schoenwolf GC. Larsen's Human Embryology. 4th Edition. Churchill Livingstone; 2008.
20. Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Edinburg: Elsevier Health Sciences; 2004.
21. Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 6th Edition. Mills SE, editor. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
22. Collins LC. Breast. In: Rosai and Acherman's Surgical Pathology. 11th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1530–1434.
23. Harrel KM, Dudek RW. Lippincott Illustral Reviews: Anatomy. 1st Edition. Wolters Kluwer; 2018.
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
25. Cutuli B, Le-Nir CCS, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. Vol. 73, Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010. p. 246–54.
26. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017. Ankara; 2021.
27. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015 Jun 15;72(2):333–8.
28. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. Vol. 6, Breast Cancer Research. 2004. p. 213–8.

29. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'meara ES, et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 Years A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. 2012. Available from: www.annals.org
30. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. 1985. 51–146 p.
31. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. Vol. 85, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2010. p. 1111–20.
32. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 1;100(7):475–82.
33. Eroglu C, Eryilmaz A, Civcik S, Gurbuz Z. Meme Kanseri Risk Degerlendirmesi: 5000 Olgu. 2010.
34. Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA. Primary tumour location impacts breast cancer survival. The American journal of surgery. 2008;641–4.
35. Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. Vol. 373, The Lancet. Elsevier B.V.; 2009. p. 1463–79.
36. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA Cancer J Clin. 1997 May 1;47(3):134–49.
37. Specht MC, Fey J V., Borgen PI, Cody HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? J Am Coll Surg. 2005;200(1):10–4.
38. Memisoglu E. Meme Kanserinde Tanı ve Klinik Evreleme [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/362685688>

39. Smith LF. Palpable cancer of the breast and negative mammography: The ongoing dilemma. Vol. 96, *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley and Sons Inc; 2007. p. 451–2.
40. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2007 Mar 1;57(2):75–89. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.57.2.75>
41. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, Breast Tumours. 5th Edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
42. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: Molecular features and progression pathways. Vol. 57, *Histopathology*. 2010. p. 171–92.
43. Barreau B, De Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: Review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005;54(1):55–61.
44. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. Vol. 51, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 563–9.
45. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
46. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. Vol. 121, *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2019. p. 285–92.
47. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010 Oct;(41):134–8.
48. Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. Vol. 61, *Br. J. Cancer*. 1990.

49. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Vol. 11, Surgical Pathology Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 123–45.
50. Rakha EA, Coimbra NDM, Hodi Z, Juneinah E, Ellis IO, Lee AHS. Immunoprofile of metaplastic carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2017 May 1;70(6):975–85.
51. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 3rd Edition. Tavassoli FA, editor. Lyon: IARC Press; 2003.
52. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. In: *ecancermedicalsecience*. ecancer Global Foundation; 2015.
53. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [Internet]. 2001. Available from: www.winstat.com
54. Bouchal P, Schubert OT, Faktor J, Capkova L, Imrichova H, Zoufalova K, et al. Breast Cancer Classification Based on Proteotypes Obtained by SWATH Mass Spectrometry. *Cell Rep*. 2019 Jul 16;28(3):832-843.e7.
55. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. Vol. 5, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014. p. 412–24.
56. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. Vol. 42, *Cancer Communications*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 913–36.
57. Calhoun BC, Collins LC. Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Sep 1;32(5):362–9.
58. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 update. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2016. p. 806–14.

59. Rai PD, Vagha S, Shukla S, Bhake A. Comparison of various scoring systems by immunohistochemistry for evaluating hormone receptors (Estrogen receptor and progesterone receptor) in carcinoma of breast. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2020 Apr 1;15(2):202–8.
60. Allison KH, Elizabeth ; M, Hammond H, Dowsett ; Mitchell, Mckernin SE, Carey LA, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38. Available from: <https://doi>.
61. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1623–49.
62. Xu B, Shen J, Guo W, Zhao W, Zhuang Y, Wang L. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 guidelines update for HER2 testing by FISH in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2019 Feb 1;215(2):251–5.
63. Varga Z, Noske A, Ramach C, Padberg B, Moch H. Assessment of HER2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study [Internet]. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/615>
64. Wolff AC, McShane LM, Hammond MEH, Allison KH, Fitzgibbons P, Press MF, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Vol. 142, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2018. p. 1364–82.
65. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, et al. Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. Vol. 5, *Annals of Surgical Oncology*. 1998.

66. Van Deurzen CHM, De Boer M, Monninkhof EM, Bult P, Van Der Wall E, Tjan-Heijnen VCG, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. Vol. 100, Journal of the National Cancer Institute. 2008. p. 1574–80.
67. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: Protocol recommendations and rationale. *Modern Pathology*. 2010;23:S26–32.
68. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: A SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3378–84.
69. O'Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2005 Oct 1;10(53):20–9.
70. Park SB, Hwang KT, Chung CK, Roy D, Yoo C. Causal Bayesian gene networks associated with bone, brain and lung metastasis of breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2020 Dec 1;37(6):657–74.
71. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:v8–30.
72. Houssami N, MacAskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3219–32.
73. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality Indicators for Breast Cancer: Revisiting Historical Evidence in the Context of Technology Changes. Vol. 22, *Seminars in Radiation Oncology*. 2012. p. 29–39.
74. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011; Available from: www.thelancet.com.

75. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Oct 20;24(30):4888–94.
76. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart MJ, 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. *Annals of Oncology*. 2015 Aug 1;26(8):1533–46.
77. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 8;372(2):134–41.
78. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Nov 20;32(33):3744–52.
79. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Vol. 22, *Breast Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
80. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: High incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2638–45.
81. Zhang L, Fang C, Xu X, Li A, Cai Q, Long X. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. Vol. 2015, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
82. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Modern Pathology*. 2010 Jan;23(1):123–33.

83. Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and Low-Grade Lesions. Vol. 187, *American Journal of Pathology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 2139–51.
84. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. Vol. 72, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2021. p. 136–45.
85. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, et al. Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms A Unique Invasive Tumor With Indolent Behavior [Internet]. 2017. Available from: www.ajsp.com
86. 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;2(1):1–11.
87. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. Vol. 232, *Journal of Pathology*. 2014. p. 142–50.
88. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL, Lai L. Metaplastic Breast Cancer: Clinical Features and Outcomes.
89. Hayes MJ, Thomas D, Emmons A, Giordano TJ, Kleer CG. Genetic changes of Wnt pathway genes are common events in metaplastic carcinomas of the breast. *Clinical Cancer Research*. 2008 Jul 1;14(13):4038–44.
90. Ding Q, Huo L, Peng Y, Yoon EC, Li Z, Sahin AA. Immunohistochemical Markers for Distinguishing Metastatic Breast Carcinoma from Other Common Malignancies: Update and Revisit. Vol. 39, *Seminars in Diagnostic Pathology*. W.B. Saunders; 2022. p. 313–21.
91. Ai D, Yao J, Yang F, Huo L, Chen H, Lu W, et al. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Modern Pathology*. 2021 Apr 1;34(4):710–9.
92. Yoon EC, Wang G, Parkinson B, Huo L, Peng Y, Wang J, et al. TRPS1, GATA3, and SOX10 expression in triple-negative breast carcinoma. *Hum Pathol*. 2022 Jul 1;125:97–107.

93. Nakhjavani M, Shigdar S. Future of PD-1/PD-L1 axis modulation for the treatment of triple-negative breast cancer. Vol. 175, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2022.
94. Park R, Lopes L, Saeed A. Immunotherapy predictive molecular markers in advanced gastroesophageal cancer: Msi and beyond. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
95. Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, Roberti MP, Yamazaki T, Routy B, et al. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. Vol. 44, *Immunity*. Cell Press; 2016. p. 1255–69.
96. Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, Dias AR, Yagi OK, Zilberstein B, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2018 Apr 1;117(5):829–39.
97. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Vol. 14, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2015. p. 561–84.
98. Danilova L, Wang H, Sunshine J, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Xu H, et al. Association of PD-1/PD-L axis expression with cytolytic activity, mutational load, and prognosis in melanoma and other solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 29;113(48):E7769–77.
99. Mittendorf EA, Philips A V., Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014 Apr 1;2(4):361–70.
100. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan 1;28(1):105–13.

101. Lawson NL, Dix CL, Scorer PW, Stubbs CJ. Mapping the binding sites of antibodies utilized in programmed cell death ligand-1 predictive immunohistochemical assays for use with immuno-oncology therapies. *Mod Pathol*. 2020;518–20.
102. Yoshikawa K, Ishida M, Yanai H, Tsuta K, Sekimoto M, Sugie T. Immunohistochemical comparison of three programmed death-ligand 1 (PD-L1) assays in triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2021 Sep 1;16(9 September).
103. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. Vol. 27, *Current Opinion in Immunology*. 2014. p. 16–25.
104. Coussens LM, Pollard JW. Leukocytes in mammary development and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(3):1–22.
105. Gao F. The density of tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in resectable hepatocellular carcinoma: a two-phase study. *Aging* . 2021 Mar 19;13(7).
106. Elizabeth Hammond MH, Hayes DF, Dowsett M, Craig Allred D, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). 2010.
107. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;808–19.
108. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau HT, Forero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase 1b JAVELIN solid tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Oct 23;167(3):671–86.

109. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes and Control*. 2009;20(7):1071–82.
110. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721–8.
111. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*. 2009;11(3):1–13.
112. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):247–69.
113. Zhou X, Liu Q. Clinicopathological characters of triple negative breast cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2010;22(1):17–20.
114. Reddy GM. Clinicopathological Features of Triple Negative Breast Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;3–6.
115. Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):405–10.
116. Hoffman AW, Ibarra-Drendall C, Espina V, Liotta L, Seewaldt V. Ductal Carcinoma In Situ: Challenges, Opportunities, and Uncharted Waters. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2012;(32):40–4.
117. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(36):5652–7.
118. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109(1):25–32.

119. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer* [Internet]. 2009;45(16):2792–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.06.027>
120. Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, Carneiro V, Amendoeira I, Vieira D, et al. Nottingham Prognostic Index in Triple-Negative Breast Cancer: A reliable prognostic tool? *BMC Cancer*. 2011;11.
121. Han JS, Cao D, Molberg KH, Sarode VR, Rao R, Sutton LM, et al. Hormone receptor status rather than HER2 status is significantly associated with increased Ki-67 and p53 expression in triple-negative breast carcinomas, and high expression of Ki-67 but not p53 is significantly associated with axillary nodal metastasis. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2):230–7.
122. Bonsang-Kitzis H, Chaltier L, Belin L, Savignoni A, Rouzier R, Sablin MP, et al. Beyond axillary lymph node metastasis, BMI and menopausal status are prognostic determinants for triple-negative breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2015;10(12):1–15.
123. Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-Negative Breast Cancer is Not Associated with Increased Likelihood of Nodal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4098–103.
124. Srour MK, Gao B, Dadmanesh F, Carlson K, Qu Y, Deng N, et al. Gene expression comparison between primary triple-negative breast cancer and paired axillary and sentinel lymph node metastasis. *Breast Journal*. 2020;26(5):904–10.
125. He M, Zhang JX, Jiang YZ, Chen Y Le, Yang HY, Tang LC, et al. The lymph node ratio as an independent prognostic factor for node-positive triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(27):44870–80.

126. Debled M, De Mascarel I, Brouste V, Mauriac L, MacGrogan G. Re: Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(4):275–6.
127. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2007;18(10):1632–40. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm268>
128. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670–80.
129. Balkenhol MCA, Vreuls W, Wauters CAP, Mol SJJ, van der Laak JAWM, Bult P. Histological subtypes in triple negative breast cancer are associated with specific information on survival. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2020;46:151490. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151490>
130. Munzone E, Botteri E, Sciandivasci A, Curigliano G, Nolè F, Mastropasqua M, et al. Prognostic value of Ki-67 labeling index in patients with node-negative, triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):277–82.
131. Wu Q, Ma G, Deng Y, Luo W, Zhao Y, Li W. Prognostic Value of Ki-67 in Patients With Resected Triple-Negative Breast Cancer : A Meta-Analysis Selection of Studies. 2019;9(October):1–9.
132. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326–32.
133. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, Qattan A, Lehe C, Al-Qudaihi G, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: Correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia.* 2006;8(3):190–8.

134. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):15–24.
135. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, Pinto GA, Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Hum Pathol* [Internet]. 2016;47(1):78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.09.006>
136. Huang W, Ran R, Shao B, Li H. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;178(1):17–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05371-0>
137. Qin T, Zeng YD, Qin G, Xu F, Lu J Bin, Fang WF, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(32):33972–81.
138. AiErken NJ, Shi HJ, Zhou Y, Shao N, Zhang J, Shi Y, et al. High PD-L1 expression is closely associated with tumor-infiltrating lymphocytes and leads to good clinical outcomes in Chinese triple negative breast cancer patients. *Int J Biol Sci*. 2017;13(9):1172–9.
139. Wang ZQ, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH. PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer [Internet]. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
140. Peg V, López-García MÁ, Comerma L, Peiró G, García-Caballero T, López AC, et al. PD-L1 testing based on the SP142 antibody in metastatic triple-negative breast cancer: Summary of an expert round-table discussion. *Future Oncology*. 2021;17(10):1209–18.
141. Teng MWL, Ngio SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139–45.
142. Guo L, Li W, Zhu X, Ling Y, Qiu T, Dong L, et al. PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker. *Springerplus*. 2016 Dec 1;5(1).

143. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2014;25(8):1544–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu112>
144. Buisseret L, Garaud S, De Wind A, Van den Eynden G, Boisson A, Solinas C, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/PD-L1 expression are linked in breast cancer. *Oncoimmunology* [Internet]. 2017;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1257452>
145. Lotfinejad P, Jafarabadi MA, Shadbad MA, Kazemi T, Pashazadeh F, Shotorbani SS, et al. Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Diagnostics*. 2020;10(9):1–13.
146. Pelekanou V, Carvajal-Hausdorf DE, Altan M, Wasserman B, Carvajal-Hausdorf C, Wimberly H, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in breast cancer and its clinical significance. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):1–11.
147. Kitano A, Ono M, Yoshida M, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):1–8.
148. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1).

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



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

TOPLANTI TARİHİ : 29/12/2021
TOPLANTI NO : 2021/25

KARARLAR :

- 7- Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Burak BAHADIR'ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Üçlü Negatif Meme Kanserlerinde Programlı Ölüm Ligandı-1 İle Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositlerin İlişkisi” konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

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

EK 2. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi

Sıra	Biyopsi No	Histolojik Grade	GS	HS	PD-L1 Skor IC	PD-L1 Skor TC	TIL Skoru	Evre	Exitus
1	3240/22	Grade 3	78ay	48ay	Skor 3	Skor 3	Orta	IIIB	Hayır
2	4607/17	Grade 3	70ay	67ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
3	6390/16	Grade 2	93ay	93ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IA	Hayır
4	0652/23	Grade 3	12ay	2ay	Skor 3	Skor 2	Düşük	IIIB	Hayır
5	5099/19	Grade 3	8ay	8ay	Skor 1	Skor 2	Yüksek	IA	Hayır
6	7456/19	Grade 2	46ay	46ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IIA	Hayır
7	8603/21	Grade 2	25ay	25ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IA	Hayır
8	5617/20	Grade 3	48ay	18ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IIIB	Hayır
9	6736/18	Grade 3	78ay	48ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IA	Hayır
10	5075/20	Grade 3	36ay	36ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IA	Hayır
11	6182/21	Grade 2	39ay	39ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IIB	Hayır
12	2556/20	Grade 3	34ay	34ay	Skor 2	Skor 2	Düşük	IIIB	Hayır
13	2646/20	Grade 3	37ay	37ay	Skor 2	Skor 3	Yüksek	IIA	Hayır
14	4238/20	Grade 3	33ay	33ay	Skor 0	Skor 0	Yüksek	IB	Hayır
15	1728/21	Grade 3	33ay	24ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIA	Hayır
16	4581/22	Grade 2	17ay	17ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IA	Hayır
17	5711/22	Grade 3	16ay	1ay	Skor 1	Skor 3	Orta	IIIA	Evet
18	2090/20	Grade 3	12ay	12ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIB	Hayır
19	5723/22	Grade 3	17ay	17ay	Skor 3	Skor 1	Yüksek	IIA	Hayır
20	1184/18	Grade 2	62ay	62ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIA	Hayır
21	1701/21	Grade 3	25ay	25ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
22	3519/20	Grade 3	34ay	34ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IA	Hayır
23	0181/21	Grade 3	24ay	24ay	Skor 0	Skor 0	Yüksek	IIA	Hayır
24	0542/20	Grade 3	52ay	52ay	Skor 2	Skor 2	Yüksek	IIA	Hayır
25	4731/19	Grade 3	78ay	30ay	Skor 2	Skor 3	Yüksek	IIA	Hayır
26	1715/19	Grade 3	48ay	48ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
27	1876/18	Grade 2	12ay	3ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IIB	Hayır
28	6727/20	Grade 3	36ay	20ay	Skor 0	Skor 0	Yüksek	IIA	Hayır
29	5078/17	Grade 3	78ay	78ay	Skor 0	Skor 0	Yüksek	IA	Hayır
30	0109/23	Grade 2	13ay	13ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IIIA	Hayır
31	10244/22	Grade 2	13ay	13ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIA	Hayır
32	10516/22	Grade 2	13ay	13ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIB	Hayır
33	8448/22	Grade 3	15ay	3ay	Skor 1	Skor 1	Düşük	IIIC	Evet
34	6425/20	Grade 3	19ay	19ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IIA	Hayır
35	4041/13	Grade 3	5ay	4ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIB	Evet
36	7881/12	Grade 2	124ay	124ay	Skor 1	Skor 1	Orta	IIIA	Hayır
37	0630/17	Grade 3	8ay	8ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IIB	Evet
38	4041/20	Grade 3	9ay	9ay	Skor 1	Skor 2	Düşük	IIB	Hayır
39	1162/15	Grade 3	47ay	47ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IB	Hayır
40	1079/16	Grade 3	60ay	60ay	Skor 1	Skor 2	Yüksek	IA	Evet
41	4560/15	Grade 2	63ay	63ay	Skor 1	Skor 1	Düşük	IIA	Hayır
42	6227/16	Grade 2	80ay	80ay	Skor 0	Skor 0	Yüksek	IB	Hayır
43	6846/18	Grade 3	6ay	6ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIA	Evet
44	4416/21	Grade 3	25ay	17ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIA	Hayır
45	9718/19	Grade 3	12ay	6ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIIC	Evet
46	7636/16	Grade 3	30ay	24ay	Skor 2	Skor 1	Orta	IIIA	Evet
47	0300/16	Grade 3	15ay	15ay	Skor 1	Skor 0	Orta	IA	Evet
48	5378/14	Grade 2	26ay	8ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Evet
49	8450/16	Grade 1	78ay	67ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIIA	Hayır
50	6066/21	Grade 3	19ay	19ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIA	Hayır
51	2707/22	Grade 2	11ay	11ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IA	Hayır
52	9174/17	Grade 2	87ay	87ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIA	Hayır
53	4285/20	Grade 2	10ay	10ay	Skor 1	Skor 1	Yüksek	IA	Hayır
54	2106/17	Grade 3	50ay	50ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
55	6089/16	Grade 2	83ay	24ay	Skor 2	Skor 2	Orta	IA	Hayır
56	8390/16	Grade 2	49ay	49ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
57	9548/18	Grade 3	51ay	51ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIB	Hayır
58	7129/17	Grade 3	39ay	39ay	Skor 0	Skor 0	Orta	IIA	Hayır
59	2537/19	Grade 3	65ay	65ay	Skor 0	Skor 0	Düşük	IIA	Hayır
60	1786/23	Grade 2	5ay	5ay	Skor 1	Skor 1	Düşük	IB	Hayır
61	0645/23	Grade 3	87ay	39ay	Skor 3	Skor 3	Orta	IV	Hayır
62	1607/23	Grade 3	11ay	11ay	Skor 3	Skor 3	Orta	IA	Hayır