



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**AGRESİF SEYİRLİ LUMİNAL A ALT TİP MEME  
KANSERLERİNDE PTEN VE P53'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Öykü Dila GEMCİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2023**



**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ**

**AGRESİF SEYİRLİ LUMİNAL A ALT TİP MEME  
KANSERLERİNDE PTEN VE P53'N PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. yk Dila GEMCİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar ALTINAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2023**

## TEŞEKKÜR

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'ndeki eğitim sürecinde ve tezimin her aşamasında ilgi, deneyim ve desteğinden yararlandığım, kendisinden çok Őey öğrendiğim eğitim ve idari sorumlumuz ve tez danışmanım Prof. Dr. Serdar ALTINAY'a,

Eğitimimin büyük bir kısmında yeri olan, mesleki gelişimime katkıda bulunan, tecrübeleri ve bilgisinden yararlandığım, kliniğimizin değerli eğitim görevlisi Doç. Dr. Damlanur SAKIZ'a ve tüm uzman doktorlarına,

Tezimin istatistiksel verilerini oluşturmada büyük yardımları olan Sibel KANAT'a,

Asistanlık sürecimi birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum benden önce ve sonra gelen asistan arkadaşlarıma,

Laboratuvar teknikerlerimiz ve bölüm personellerimize,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen aileme,

sonsuz teşekkür ederim.

Dr. yk Dila GEMCİ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ .....	3
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ .....	3
2.2.1. Memenin Kanlanması .....	4
2.2.2. Memenin Lenfatikleri.....	4
2.2.3. Memenin Sinirleri .....	5
2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ .....	5
2.4. MEME KANSERİ .....	6
2.4.1. Genel Özellikler ve Epidemiyoloji.....	6
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.4.3. Meme Karsinomlarının Histopatolojisi ve Sınıflaması.....	7
2.4.4. İmmunohistokimya .....	8
2.4.5. Moleküler Biyoloji ve Alt Tipler .....	9
2.4.6. Prognostik ve Prediktif Faktörler .....	12
2.4.7. Evreleme .....	13
2.5. PTEN.....	15
2.5.1 PTEN Fonksiyonu ve Düzenlenmesi .....	15
2.5.2. Meme Kanseri ile PTEN ilişkisi .....	16
2.6. P53 .....	18
2.6.1. P53 Fonksiyonu ve Düzenlenmesi.....	18
2.6.2. Meme Kanseri ile P53 İlişkisi.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER .....	22
3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	23
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM.....	23
3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	24
3.4.1. PTEN Değerlendirme.....	24
3.4.2. P53 Değerlendirme.....	24
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. RESİMLER.....	62
6. TARTIŞMA .....	67
7. SONUÇLAR.....	76
KAYNAKLAR .....	78

## KISALTMALAR

- ADH:** Atipik duktal hiperplazi  
**AJCC:** American Joint Committee on Cancer  
**BM:** Basit mastektomi  
**BRCA 1/2:** Breast cancer 1/2  
**CS:** Cerrahi sınır  
**DKİS:** Duktal karsinoma in situ  
**DNA:** Deoksiribonükleik asit  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**EGFR:** Epidermal growth factor receptor  
**EİK:** Ekstansif intraduktal komponent  
**EMA:** Epithelial membrane antigen  
**ER:** Estrogen receptor  
**FEA:** Flat epitelyal atipi  
**GCDFP-15:** Gross cystic disease fluid protein 15  
**GS:** Genel sağkalım  
**HER2:** Human epidermal growth factor 2  
**HG:** High grade  
**HS:** Hastalıksız sağkalım  
**HT:** Hormonoterapi  
**IG:** Intermediate grade  
**IRS:** İmmunoreaktivite skoru  
**İDK:** İnvaziv duktal karsinom  
**İLK:** İnvaziv lobüler karsinom  
**KHD:** Kolumnar hücreli değişiklik  
**KT:** Kemoterapi  
**LG:** Low grade  
**LKİS:** Lobüler karsinoma in situ  
**LVI:** Lenfovasküler invazyon  
**MKC:** Meme koruyucu cerrahi  
**MRM:** Modifiye radikal mastektomi

**PI3K:** Phosphoinositide 3-kinase  
**PNI:** Perinöral invazyon  
**PR:** Progesteron reseptörü  
**PTEN:** Phosphatase and tensin homolog  
**RT:** Radyoterapi  
**SBK:** Siklin bağımlı kinaz  
**SE:** Spesifiye edilemeyen  
**TDLU:** Terminal duktal lobüler unit  
**TİL:** Tümör infiltre eden lenfositler  
**TN:** Triple negative  
**TNF:** Tümör nekrotize edici faktör  
**YND:** Yeni nesil dizileme

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnvaziv meme tümörleri sınıflaması, DSÖ 2019 .....	8
Tablo 2: İmmunohistokimyasal boyamaya dayalı HER2 sınıflaması.....	9
Tablo 3: Meme karsinomlarında patolojik tümör (pT) evresi.....	13
Tablo 4: Meme karsinomlarında patolojik tümör (pN) evresi .....	14
Tablo 5: Meme karsinomlarında evre grupları.....	14
Tablo 6: Yaş ve cinsiyet parametrelerinin dağılımı .....	26
Tablo 7: Tümör boyutu, histolojik derece, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve moleküler alt tip parametrelerinin dağılımı.....	27
Tablo 8: Operasyon prosedürü, lateralite, tümör yerleşimi, fokalite ve cerrahi sınır durumu parametrelerinin dağılımı.....	28
Tablo 9: TİL, tümör dışı meme dokusu durumu, DKİS, LKİS, PNI ve mikrokalsifikasyon varlığı parametrelerinin dağılımı.....	29
Tablo 10: Ki67, ER, PR ve CERBB2 durumu parametrelerinin dağılımı .....	31
Tablo 11: pT, pN ve stage (evre grup) parametrelerinin dağılımı .....	32
Tablo 12: GS, HS, nüks ve metastaz varlığı parametrelerinin dağılımı.....	33
Tablo 13: KT, RT ve HT parametrelerinin dağılımı .....	33
Tablo 14: p53 ve PTEN parametrelerinin dağılımı.....	34
Tablo 15: Histolojik derecelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi	36
Tablo 16: Histolojik alt tip gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 17: Moleküler alt tip gruplarına göre GS, HS, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	38
Tablo 18: KT alma durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi	39
Tablo 19: RT alma durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi	40
Tablo 20: HT gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	41

Tablo 21: Menapoz gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	42
Tablo 22: Lateraliteye göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	43
Tablo 23: Tümör yerleşimi gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	44
Tablo 24: Fokaliteye göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	45
Tablo 25: DKİS gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	46
Tablo 26: EİK gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	47
Tablo 27: LKİS görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 28: PNİ görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	49
Tablo 29: LVİ görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	50
Tablo 30: Mikrokalsifikasyon görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	51
Tablo 31: Cerrahi sınır durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	52
Tablo 32: pT evrelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	53
Tablo 33: pN evrelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	54
Tablo 34: TİL yüzdelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	55
Tablo 35: ER boyanma yüzdelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	56
Tablo 36: PR boyanma yüzdelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	57

Tablo 37: CERBB2 skorlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi .....	58
Tablo 38: Ki67 gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	59
Tablo 39: Luminal A ve rekürrens görülme durumlarına göre GS, HS, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi .....	60
Tablo 40: Luminal A alt tip rekürrens gösteren vakalarda çalışma parametreleri .....	61



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Memenin lenfatik drenajı.....	5
Şekil 2: PTEN/PI3K/Akt yolağı.....	16
Şekil 3: p53 yolağı .....	20
Şekil 4: Menapoz durumu .....	26
Şekil 5: Histolojik alt tiplerin dağılımı .....	27
Şekil 6: Lenfovasküler invazyon dağılımı .....	30
Şekil 7: Ekstensif intraduktal komponent dağılımı.....	30



## RESİM LİSTESİ

Resim 1: PTEN IRS 0x0 (kuvvet grup x yüzde grup; x200) .....	62
Resim 2: PTEN IRS 1x3 (kuvvet grup x yüzde grup; x100) .....	62
Resim 3: Tümör-DKIS geçiş alanı, PTEN IRS 2x3 (kuvvet grup x yüzde grup; x100) .....	63
Resim 4: PTEN IRS 3x4 (kuvvet grup x yüzde grup; x100) .....	63
Resim 5: p53 H-skor 0 (kuvvet grup x yüzde; x100).....	64
Resim 6: p53 H-skor $1 \times 10 = 10$ (kuvvet grup x yüzde; x100) .....	64
Resim 7: p53 H-skor $2 \times 60 = 120$ (kuvvet grup x yüzde; x100) .....	65
Resim 8: p53 H-skor $3 \times 95 = 285$ (kuvvet grup x yüzde; x40) .....	65
Resim 9: p53 H-skor $3 \times 95 = 285$ (kuvvet grup x yüzde; x100) .....	66

## ÖZET

### AGRESİF SEYİRLİ LUMİNAL A ALT TİP MEME KANSERLERİNDE PTEN VE P53'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Amaç:** Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler iyi bilinmesine rağmen Luminal A alt tip meme kanserlerinde agresif davranış hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu çalışmada Luminal A alt tip meme karsinomu olan hastalarda tedaviye direnç ve agresif davranışı öngörebilecek histomorfolojik ve klinikopatolojik parametrelerin yanısıra, meme karsinomu gelişimi ile ilişki yollaklarda rol alan iki majör protein ekspresyonunu araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2016 – 2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde tanı almış, internal kontrolü ile birlikte yeterli oranda tümör dokusu içeren toplam 114 meme karsinom olgusu çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik parametrelere ilave olarak tümör hücrelerinde immunohistokimyasal olarak PTEN ve p53 ekspresyonun boyama kuvveti ve yüzdelere göre skorlama yapılarak PTEN ve p53 ekspresyon durumu değerlendirildi.

**Bulgular:** 5'i Luminal A alt tipte olmakla beraber 18 olguda rekürrens saptadık. Tümör infiltre eden lenfosit yoğunluğu %50 ve altında olanların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerlerini, %50 üstünde olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmakla beraber, rekürrens gelişen toplam 18 vakanın tamamında %50 ve altında saptadık. Luminal A alt tipteki rekürrens gelişen 5 vakanın hepsinde PTEN IRS skor <6 saptarken, rekürrens görülen ve görülmeyenler arasında PTEN IRS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ( $p>0,05$ ). p53 H-skor 50 üstünde olma oranını Luminal A grubunda (%5,3), Luminal B (%21,1), TN (%40) ve HER2+ (%55,6) gruplarından anlamlı düzeyde düşük saptadık ( $p_1:0,022$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p_3:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca Grade 2 tümörlerde p53 H-skor 50 altında olma oranını (%89), Grade 3 tümörlerden (%56,5) anlamlı düzeyde yüksek bulduk ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Tüm rekürrens gösteren Luminal A vakalarımızda (5/5) PTEN kaybının saptanması yanısıra, tüm vakalar göz önüne alındığında %77,1 (88/114)

oranında kaybın görülmesi PTEN'in tümör baskılayıcı özelliğinin meme kanserlerindeki rolünü desteklemekte ve hasta prognozu açısından öngörü sahibi olmamıza yardımcı olabilecek bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız meme kanseri hastalarının tedavileri düzenlenirken immun sistemi modüle edici tedavilerin de tedaviye dahil edilebileceği hipotezlerini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Luminal A, Meme kanseri, P53, PTEN, Moleküler



## ABSTRACT

### PROGNOSTIC IMPORTANCE OF PTEN AND P53 IN AGGRESSIVE LUMINAL A SUBTYPE BREAST CANCERS

**Aim:** Although prognostic and predictive factors in breast cancer are well known, data on aggressive behavior in Luminal A subtype breast cancers are limited. In this study, we aimed to research the histomorphological and clinicopathological parameters that may predict treatment resistance and aggressive behavior in patients with Luminal A subtype breast carcinoma, as well as to research the expression of two major proteins involved in the pathways associated with breast carcinoma development.

**Materials and Methods:** A total of 114 breast carcinoma cases diagnosed in the Health Sciences University Bakırköy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center Medical Pathology Clinic between 2016 and 2017, which contained sufficient tumor tissue with internal control were included in the study. In addition to histopathological parameters, PTEN and p53 expression status was evaluated by immunohistochemically scoring according to the staining strength and percentages of PTEN and p53 expression in tumor cells.

**Results:** We had 18 cases with recurrence, 5 of which were Luminal A subtype. We found statistically significantly lower overall survival and disease-free survival values of those with  $\leq 50\%$  tumor infiltrating lymphocytes density when compared to those with  $>50\%$ , in addition, we found that tumor infiltrating lymphocytes density were  $\leq 50\%$  in all 18 cases with recurrence. While PTEN IRS score was  $<6$  in all 5 cases of Luminal A subtype with recurrence, we could not find a statistically significant difference between cases with and without recurrence in terms of distribution rates of PTEN IRS groups ( $p > 0,05$ ). Also we found that the p53 H-score of the Luminal A group was above 50 (5,3%), which was statistically significantly lower than that of the Luminal B (21,1%), TN (40%) and HER2+ (55,6%) groups ( $p_1:0,022$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p_3:0,001$ ;  $p < 0,05$ ). In addition, the rate of p53 H-score below 50 (89%) in the Grade 2 tumor group to be statistically significantly higher than the Grade 3 tumor group (56,5%) ( $p:0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** In addition to the detection of PTEN loss in all our recurrent Luminal A cases (5/5), the loss of 77,1% (88/114) when all cases are taken into account, supports the role of the tumor suppressor feature of PTEN in breast cancers. We think that loss of expression is a marker that can help us to have a prediction in terms of patient prognosis. Our results support the hypothesis that immune system modulating treatments can be included in the treatment of breast cancer patients.

**Keywords:** Breast cancer, Luminal A, P53, PTEN, Molecular



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya çapında en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olarak görülmektedir. 2020 GLOBOCAN verilerine göre yılda yaklaşık 2,2 milyon yeni vaka ve 684.986 ölüm bildirilmektedir (1). Türkiye’de de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, her 4 kadın kanserinden birisi olmayı sürdürmektedir. Bir yıl içinde toplam 19.211 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (2). 2000’li yılların başında ABD, Kanada ve birkaç ülkede postmenapozal hormon tedavileri sayesinde meme kanseri insidansında azalma görülse de artan ileri yaş popülasyonu nedeniyle global artış söz konusudur (3). Coğrafik olarak insidanslar değişkenlik göstermekte olup, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika riskin daha fazla olduğu bölgelerdir (1).

İnvaziv meme karsinomunun moleküler sınıflaması günlük pratikte ER, PR, HER2 ve Ki67 immunohistokimyasal boyaları kullanılarak yapılmaktadır. Gen ifadesi analizlerine göre başlıca; Luminal A, Luminal B, HER-2 (ERBB2) zengin, Claudin-düşük ve Bazal benzeri olmak üzere farklı alt tiplere ayrılmaktadır (4). Kanser taraması yapılan popülasyonlarda hormon reseptör-pozitif (Luminal) alt tip en sık görülen alt tip iken, tarama yapılmayan popülasyonlarda ER-negatif/HER2-negatif alt tip daha sık görülebilmektedir (3). Bu moleküler farklı alt tipler; yaşam süresi, insidans, risk faktörleri, prognoz ve tedaviye yanıt açısından önemli farklılıklar göstermektedir (5).

Luminal A alt tip karsinomlu hastalar için birincil tedavi seçeneği ER hedefli endokrin terapilerdir. Endokrin terapide birçok farmakolojik ajan Luminal alt tip meme kanserlerinde kullanılmakta ve sağkalım sonuçlarında iyileşmeye yol açmıştır (6-8). Luminal A alt tip hastalar, genel olarak diğer alt tiplere kıyasla daha iyi bir tedavi sonucu ve prognoza sahip olmalarına rağmen %27’e varan oranlarda endokrin terapilere karşı direnç oluştururlar ve bunu takiben bu hastalarda tedavi edilmesi mümkün olmayan ve sonu ölümlü biten metastazlar meydana gelebilir (5).

PTEN, PI3K yolunun aktivitesini sınırlayarak ‘tümör baskılayıcı’ olarak görev yapan bir lipid fosfatadır ve meme kanserlerinin %15 ila 50’sinde PTEN kaybı görülmektedir (9-11). Bu kayıp ile ilişkili progresyonsuz sağkalım sürelerinin kıaldığı bildirilmiştir. Ayrıca TP53, invaziv meme kanserlerinde %30-35 oranında en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir ve mutasyon oranları moleküler alt tiplere göre

değişkenlik göstermektedir. Luminal tümörlerin %26 (Luminal A'nın %17'si, Luminal B'nin %41'i), moleküler apokrin tümörlerin %69'unda, bazal benzeri karsinomların %88'inde ve HER2 amplifiye tümörlerin neredeyse %50'sinde TP53 mutasyonu bulunur (12). Bu yüksek prevalans nedeniyle, mutant p53 hem potansiyel bir biyobelirteç hem de terapötik bir hedeftir (13).

Kombine p53 ve PTEN eksikliği, kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkili olan triple negatif (TN) meme kanserlerinin %20-30'unda görülür. İnsan TN tümörlerinin analizi, düşük p53 ve PTEN ekspresyonlarına sahip hastaların, normal p53 ve PTEN seviyelerine sahip hastalara kıyasla daha kötü prognoz sergilediğini göstermektedir (14,15). TN'deki kombine p53-PTEN eksikliği, çeşitli tedavilere verilen zayıf yanıtlarla ilişkilidir. Hücre serilerinde yapılan bir çalışmada, normal meme hücrelerinde (MCF-10A) kombine p53 ve PTEN kaybının, bu normal meme hücrelerini in vitro ve farelerde agresif metastatik kanser hücrelerine dönüştürdüğü görülmüştür (16).

Meme karsinomu tanısı almış vakalara ait dokular ile yapacağımız bu çalışmada; diğer moleküler alt tiplerle karşılaştırarak, agresif seyir gösteren Luminal A alt tip karsinoma sahip hastalarda histomorfolojik ve klinik özelliklerin prognoz ile ilişkilerini değerlendirilip, ayrıca PTEN ve p53'ün birlikte veya bağımsız olarak prognoz ile ilişkilerini ortaya koyup, hastalığın prognozu için öngörü sahibi olmamızı sağlamayı, ayrıca bu grup hastalarda potansiyel yeni tedavi hedeflerini belirleyemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Gebeliğin 5. haftasında, fetüsün ventral yüzeyinde ektodermin kalınlaşmasıyla meme bezlerinin gelişimi başlar. Bu gelişen meme çıkıntıları süt çizgileri olarak da adlandırılır. Süt çizgileri aksilladan kasığa kadar uzanmakta olup, pektoral bölgedeki küçük bir alan dışında gelişim sırasında çoğu doğal olarak geriler. Erken evrelerde steroid hormonlardan büyük ölçüde bağımsız olan bu alan, gebeliğin 15. haftasından sonra steroid hormonlara duyarlı hale gelir ve testosteron etkisiyle mezenkimin epitel etrafında yoğunlaşır ve meme tomurcuğunun oluşmasına sebep olur. Daha sonra, mezenkim içinde epitelyal kordlar gelişir ve meme loblarını veya segmentlerini oluşturur. Gebeliğin 20. ve 32. haftaları arasında mezenkim, kolajen stroma içinde yağa farklılaşır. Gebeliğin son 8 haftasında ise, epitel kordlar parakrin etkiler ve mezenkim sayesinde kanalize olarak, lobuloalveolar yapıları oluşturur. Süt veren kanalların birleştiği yerde epidermiste çöküntü şeklinde meme çukuru oluşur. Meme başı, meme çukurunun doğuma yakın dışarı çıkmasıyla oluşur (17).

### 2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Meme dokusu, erişkin kadında süperiorde 2. kaburga, inferiorde 6.-7. kaburgalar, medialde sternal sınır, lateralde ise midaksiller çizgiye uzanım gösterecek şekilde yerleşim gösterir. Meme dokusunun çoğunluğu m. pektoralis majörün, küçük bir kısmı ise m. serratus anteriorun ve eksternal oblik kasın önünde yer alır. Üst dış kadranın aksillaya uzantısı ise Spence'in kuyruğu olarak adlandırılır.

Memenin en yüzeysel tabakası deri olup dermisin hemen altında yerleşmiş yüzeysel fasya, esas olarak m.pectoralis majör'ü saran derin fasya ile birlikte meme parankimini çevreler. Bazı kadınlarda pektoral fasya içerisinde küçük adalar halinde meme glandlarının devam etmesi, mastektomi yapılan hastalarda bile geride meme dokusunun bırakılmasına sebep olması ve bu alanda nüksler gelişebilmesi nedeniyle önemlidir (18).

Cooper'ın asıcı ligamentleri ise memeye destek sağlayan, aynı zamanda hareketli olması nedeniyle yer kaplayan meme lezyonlarında görülebilen büzülmeden sorumlu olan fibröz bantlardır. Meme başının etrafında bulunan, pigment yoğunluğu

fazla olan bölge areola olarak isimlendirilmekle birlikte meme başı-areola kompleksinde meydana gelen şekil bozuklukları meme lezyonları için ilk belirtilerden olabilir (19).

### **2.2.1. Memenin Kanlanması**

Memenin arteriyel beslenmesini aksiller arterin dalları (üst torasik arter, lateral torasik arter, subkapsuler arter ve torakoakromial trunkusun perforan dalları), internal torasik arter (anterior interkostal dallar aracılığıyla) ve posterior interkostal arterlerin bir kısmı sağlar. 3., 4. ve 5. anterior interkostal arterler meme üst loblar, meme başı ve areolayı besler (20).

Venöz drenaj ise areola çevresinden başlayarak tipik olarak arteriyel yapıya eşlik eder. Primer venöz drenajı sağlayan damarlar şunlardır: [1] internal mammariyal venin perforan dalları, [2] aksiller venin dallar ve [3] interkostal venlerin dalları (21).

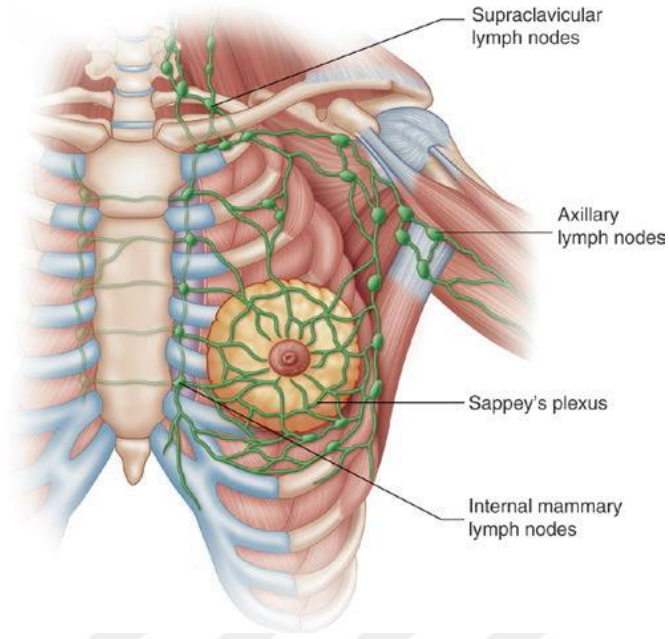
Memenin vasküleritesi menstruel sıklusa bağlı değişmekte olup, en yüksek seviyeye ulaştığı dönem ovülasyonun hemen öncesidir (22).

### **2.2.2. Memenin Lenfatikleri**

Meme üzerinde bulunan deri ve meme başı-areola bölgesini boşaltan yüzeysel lenfatik pleksus, Sappey pleksusu olarak isimlendirilir. Lenf sıvısı deriden önce subareolar pleksusa, oradan da laktiferöz duktuslarla bağlantılı lenfatik damarlar ile esas olarak meme parankimini drene eden derin lenfatik pleksusa akar. Memeden gelen lenfatiklerin yaklaşık %97'si aksillaya; %3'ü ise internal mammariyal lenf nodlarına drene edilir.

Mammaria interna lenf nodları pariyetal plevranın ön kısmında kostalar arasında yerleşmektedir. Bu lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar, kanser hücrelerinin diğer memeye geçişinde rol oynayabilmektedir (23,24).

Aksiller lenf nodları ise birkaç gruptan oluşur: [1] Apikal veya subklaviküler lenf nodları [2] Aksiller ven lenf nodları [3] Interpektoral veya Rotter lenf nodları [4] Santral aksiller lenf nodları [5] Eksternal mammariyal lenf nodları (25).



Şekil 1: Memenin lenfatik drenajı (25)

### 2.2.3. Memenin Sinirleri

Memenin duyuşal innervasyonu üçüncü ila altıncı interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları ve kranial olarak servikal pleksusun kutanöz dalları tarafından sağlanır. Memeyi innerve eden efferent sinir liflerini ise esas olarak postgangliyonik sempatik sinirler oluşturmakta ve bu sinirler deri-deri altı yerleşimli kan damarlarının düz kaslarını innerve etmektedir (26).

Meme başı-areola bölgesini ise dördüncü interkostal sinir innerve eder. Sinir uçlarının serbest sonlanımları nedeniyle meme başı birçok uyarana duyarlıdır. Bu durum, meme kanseri cerrahisinde areolaya çok yakın insizyonlar uygulandığı takdirde ameliyat sonrası hastalarda ciddi ağrılara neden olabilmektedir (27).

### 2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ

Meme parankimi büyük oranda yağ dokusu ve fibröz stroma içerisinde glandüler lobüloasiner unitler ve duktus yapılarından oluşur. Yaşla birlikte özellikle menapoz sonrası yağ dokusu/glandüler doku oranında artış görülür. Terminal duktus ve bağlı olduğu lobül birlikte terminal duktal lobüler unit (TDLU) olarak adlandırılır ki bu yapı memenin fonksiyonel birimidir. Laktasyon ile bu birimi oluşturan hücreler, değişikliklere uğrayarak salgı yapımında ve taşınmasında görev alır. Duktalobüler

sistemi döşeyen epitel; iç epitel tabakası ve bazal tabaka olmak üzere çift tabakalıdır. İç epitel tabakasını luminal hücreler oluşturken, bazal tabakayı myoepitelyal hücreler oluşturmaktadır. Luminal hücreler kübik ya da kolumnar şekilde olup nükleusları oval-yuvarlak, sitoplazmaları soluk-eozinofilik görünümündedir; ancak myoepitelyal hücreler H&E boyalı kesitlerde her zaman rahatça görülmeyebilir. Görüldükleri durumda basık, iğsi şekilliden; geniş sitoplazmalı, epitelooid görünüme kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Bu iki katlı morfolojik yapı, istisnai durumlar var olsa da meme lezyonlarının benign–malign ayrımında oldukça önemlidir. Myoepitelyal tabakayı çevre stromadan ayıran, tip IV kolajen ve lamininden meydana gelen bazal membran, tüm duktalobüler sistemi çevreler.

Duktuslar birleşerek laktiferöz sinüsleri oluşturur ve meme başında bulunan yaklaşık bir düzine orifis sayesinde sütün dışarı atımını sağlar (28).

## **2.4. MEME KANSERİ**

### **2.4.1. Genel Özellikler ve Epidemiyoloji**

Meme kanseri dünya çapında en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olarak görülmektedir. 2020 GLOBOCAN verilerine göre yılda yaklaşık 2,2 milyon yeni vaka ve 684.986 ölüm bildirilmektedir (1). Türkiye’de benzer şekilde, meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, her 4 kadın kanserinden birisi olmayı sürdürmektedir. Bir yıl içinde toplam 19.211 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (2). 2000’li yılların başında ABD, Kanada ve birkaç ülkede postmenapozal hormon tedavileri sayesinde meme kanseri insidansında azalma görülse de artan ileri yaş popülasyonu nedeniyle global artış söz konusudur (3). Coğrafik olarak insidanslar değişkenlik göstermekte olup, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika riskin daha fazla olduğu bölgelerdir (1).

### **2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Birçok kanserde olduğu gibi, meme kanseri gelişiminde rol alan birden fazla etken mevcuttur. Bunlardan başlıcaları; yaş, reproduktif faktörler ve genetik değişikliklerdir.

Yaşla birlikte meme kanseri gelişme riski artmakta olup, daha erken yaşta meme kanseri gelişen hastaların, ileri yaştaki hastalara göre daha agresif görünen biyolojik özelliklere ve daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (29).

Hormonal maruziyetle ilişkili olarak erken menarş, nulliparite, ilk doğum yaşının geç olması, laktasyon süresinin kısalığı, obezite, ekzojen seks steroidlerinin kullanımını meme kanserinde risk artışına sebep olmaktadır.

Bilinen risk faktörleri arasında en önemlisi ailede meme kanseri öyküsüdür. Risk artışının en yaygın görüldüğü genler; yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski >%80 olmak üzere BRCA1 ve BRCA2'dir. Bu genlerdeki mutasyonlar, meme kanseri yanı sıra over kanseri riskini de artırmaktadır (30). Riski artıran, daha nadir olarak görülen diğer kalıtsal sendromlardan bazıları; TP53'teki mutasyonun neden olduğu Li-Fraumeni sendromu, PTEN'deki mutasyon sonucu gelişen Cowden hastalığı, STK11'de genetik değişiklikler sonucu gelişen Peutz Jegher sendromu, homozigot ATM mutasyonları ile ilişkili Ataksi Telenjiektazi, NF1 mutasyonları sonucu görülen Nörofibromatozis tip 1'dir. Dominant kalıtımın görüldüğü birçok ailede, sorumlu genin hala bilinmediği, dominant kalıtımın görüldüğü birçok aile vardır ve bu nedenle diğer yüksek riskli genleri belirlemek için araştırmalar yapılmaya devam etmektedir (31). Herhangi bir akrabada meme kanseri varlığında, daha genç yaşta kanser görülme riski artmakla beraber ve başlangıçta meme kanseri görülen akrabasının yaşı azaldıkça da riskin arttığı görülmektedir (32).

### **2.4.3. Meme Karsinomlarının Histopatolojisi ve Sınıflaması**

Dünya Sağlık Örgütü'nün meme tümörleri sınıflaması, meme karsinomlarını esas olarak histomorfolojik özelliklere dayanarak kategorize etmektedir (33). Histolojik tip, 1999'da College of American Pathologists Konsensüs Bildirgesi tarafından meme kanserlerinin kategori I prognostik faktörü olarak kabul edilmiştir (34). Bu nedenle esas olarak dört histolojik özelliğin üzerinde durulmuştur:

- Tümör mimarisi, sitonükleer ve stromal özelliklere dayalı histolojik alt tip;
- Nottingham derecesi;
- Anjiyolenfatik invazyonun varlığı;
- In situ komponentin varlığı.

Tümörün %90 ve daha fazlasına spesifik bir histolojik patern hakimse isimlendirme bu paterne göre yapılmaktadır. Bu tür spesifik özelliklere sahip olmayan tümörler, invaziv karsinom, spesifiye edilemeyen (SE) olarak adlandırılır. En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinomdur (Tablo 1).

Histolojik derecelendirme yapılırken semikantitatif bir metot olan Nottingham skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlama, tübül ve gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks değerlendirilerek yapılmakta olup total skor 3-5 ise derece 1, 6-7 ise derece 2, 8-9 ise derece 3 histolojik derece belirlenir (35).

Tablo 1: İnvaziv meme tümörleri sınıflaması, DSÖ 2019 (36)

İnfiltratif duktus karsinomu (invaziv duktal karsinom), SE
Onkositik karsinom
Lipitten zengin karsinom
Glikojenden zengin karsinom
Sebaseöz karsinom
Lobüler karsinom, SE
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom, SE
Müsinöz adenokarsinom
Müsinöz kistadenokarsinom, SE
Memenin invaziv mikropapiller karsinomu
Apokrin adenokarsinom
Metaplastik karsinom, SE

#### 2.4.4. İmmunohistokimya

İnvaziv meme karsinomları düşük molekül ağırlıklı keratinler (CK7, CK19, CK8/18 gibi), GATA3, EMA, E-cadherin gibi belirteçlerle genellikle immunreaktivite vermekle beraber çoğu karsinomda, özellikle iyi diferansiye olanlarda, GCDFP-15, mammaglobin ve lactalbumin ile immunreaktive görülür. Ayrıca bazı meme karsinomlarında yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK5/6, CK14 gibi) ve EGFR (HER1) ile de pozitiflik görülebilir. Bu durum ile ER-negatif tümörlerde daha sık karşılaşılmaktadır. Metaplastik karsinom gibi birkaç istinai durum dışında p63 ile pozitiflik görülmesi beklenmediği gibi CK20 ve CD34 ile de genellikle negatiftir (36).

Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi, meme karsinomları için tedavi modalitelerini belirlemesi açısından oldukça önemlidir. Tüm yeni tanı almış vakalarda ER ve PR durumunun belirlenmesi gerekli olmakla birlikte mümkünse tekrarlayan

veya metastatik vakalarda da hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (37). Pozitif ER ve PR durumu, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir ve özellikle endokrin terapidenden fayda görebilecek erken evre meme kanseri olgularını belirlemek ayrıca bu tedaviye yanıtı öngörmek açısından oldukça değerlidir (38,39). Hormon reseptörleri tipik olarak immunhistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirilir ve pozitiflik için tümör hücrelerinin nükleuslarında  $\geq$ %1 reaktivite gereklidir (40). Ayrıca tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu da (zayıf, orta, güçlü) dikkate alınmalıdır (41).

HER2 aşırı ekspresyonu, meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olup, bu hastaların %15-30'unda görülmektedir. Aşırı ekspresyonun saptanması, spesifik HER2 hedefli tedavilerin kullanılabilmesi hastaları belirlemede önem arz eder (42). Mevcut teknikler arasında immunokimyasal yöntemler, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve kromojenik in situ hibridizasyona (CISH) göre daha hızlı ve tekrarlanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. İmmunohistokimyasal boyamaya dayalı sınıflandırmaları tabloda açıklanmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: İmmunohistokimyasal boyamaya dayalı HER2 sınıflaması (43)

Skor	HER2 sınıflaması	Boyama paterni
3+	Pozitif	Tümör hücrelerinin >%10'unda kuvvetli komplet boyanma
2+	Zayıf pozitif	Tümör hücrelerinin >%10'unda zayıf-orta şiddette komplet boyanma
1+	Negatif	Tümör hücrelerinin >%10'unda soluk/belirgin olmayan, eksik boyanma
0	Negatif	Tümör hücrelerinin <%10'unda boyanma veya membran boyaması olmaması

#### 2.4.5. Moleküler Biyoloji ve Alt Tipler

Meme kanserleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda meme kanserlerinin moleküler düzeyde heterojenite gösterdiği saptanmış olup, bunun sonucunda farklı tümör davranışları ve prognoz farklılıkları gösteren alt tipler ortaya çıkmıştır. Etkin tedavinin uygulanabilmesi için bu tümörlerin moleküler düzeyde sınıflanması oldukça önemlidir. Bu sınıflama, maliyet ve zaman kısıtlamaları nedeniyle rutinde immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak yapılmaktadır. Bu değerlendirmede immunohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 ve Ki67 immunreaktivitelere bakılarak

alt tip sınıflandırması yapılmakta ve prognoz hakkında öngörüye sahip olunması amaçlanmaktadır.

Hiyerarşik küme analizleri (intrinsik genler) sonucunda; Luminal, HER2 zengin, Bazal benzeri ve Normal meme olmak üzere dört adet meme intrinsik alt tip varlığı saptanmış (44), daha sonrasında claudin-düşük gibi daha nadir alt tipler eklenmiş, Luminal alt tipin Luminal A ve Luminal B olmak üzere iki gruba ayrılması gerektiği ortaya konulmuştur (4). Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak yapılan 50 genin mRNA ekspresyonlarının değerlendirildiği testler (PAM50) intrinsik alt tiplerin sınıflanmasının geliştirilmesine yardımcı olmaktadır.

**Luminal A** alt tip en sık görülen, meme kanserlerinin %50-60'ını temsil eden alt tiptir. Meme duktuslarının iç yüzeyinde bulunan epitel hücrelerinde, aktivasyonu ER transkripsiyon faktörü ile sağlanan genler ile karakterize edilir. Diğer bir özelliği hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonunun görülmesidir (45). İmmünohistokimyasal olarak, ER, PR, Bcl-2 ve CK8/18 ile immunreaktivite beklenirken, HER2 ekspresyonu beklenmez. Ayrıca Ki67 ile düşük proliferasyon hızı görülmekle birlikte, histolojik derecenin de düşük olması beklenir. Bu alt tipte tümöre sahip hastalar, diğer alt tiplerde tümöre sahip hastalara göre daha iyi prognozlu kabul edilir. Metastaz oranları yaklaşık %27 olup, uzak metastaz sonrası sağkalım diğer alt tiplere göre daha uzundur (5).

**Luminal B** alt tip meme kanserleri, meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur. Luminal alt tip kanserler içinde Luminal A'dan daha yüksek histolojik dereceye sahiptirler ve daha agresif seyir gösterirler (46). Yine luminal A tip tümörlere göre daha yüksek proliferatif indeks beklenir. Her iki Luminal alt tipte en sık metastaz görülen alan kemik olmakla birlikte, Luminal B alt tipte karaciğer metastaz oranları Luminal A'ya kıyasla daha fazladır (5). Her alt tipte de ER ile immunreaktivite görülmekle beraber, siklin B1 gibi proliferasyon genlerinde ekspresyon Luminal B alt tip tümörlerde görülür ve prognoz farklılıklarının ana nedenlerinden birini oluşturur. Ki67 proliferasyon indeksi bu nedenle Luminal A ve B ayırımında dikkate alınmaktadır. Ayrıca sıklıkla HER2 immunreaktivitesi eşlik eder (47).

ER+/HER2- ve düşük Ki67 değerleri Luminal A ile karakterize iken, yüksek Ki67 ve ER+/HER2- ya da ER+/HER2+ tümörler Luminal B ile karakterizedir. Ancak Luminal B tümörlerinin küçük bir kısmı (yaklaşık %6) ER-/HER2- 'tir (48). Luminal

B tümörler, Luminal A tümörlere göre neoadjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verirken HER2 zengin ve Bazal benzeri tümörlerden daha kötü yanıt verirler (49).

**HER2 zengin** alt tip meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur. Bu alt tipte tümörlerde 17. kromozomun uzun kolunda yer alan HER2 amplikonunun ekspresyonunda artış saptanır. Bu alt tipte de Luminal B'de olduğu gibi hücrel proliferasyonla ilişkili genlerde aşırı ekspresyon görülür. Luminal genlerinin düşük bir ifadesi görülebilirken Bazal benzeri küme ile ortak gen ifadesi göstermez. Yüksek histolojik derece yanı sıra, p53 mutasyonları da bu alt tipte görülebilir. Bu alt tipteki tümörlerin 10 yıllık sağkalım oranları (%12) Luminal tümörlere göre oldukça düşük olup, daha kötü prognoza sahiptirler (50). Bununla birlikte anti-HER2 tedavileri sayesinde sağkalım sürelerinde süreleri uzamaktadır (51). HER2 zengin ve Bazal benzeri alt tiplerde, uygulanan neoadjuvan tedavilere Luminal tümörlere kıyasla daha fazla yanıt görülmektedir (49).

Meme karsinomlarının %10-20'si ise **Bazal benzeri** alt tipi oluşturur. Bu isimlendirmenin sebebi, normal meme dokusundaki myoepitelyal hücrelerde bulunan (CK5, CK17, P-cadherin vb.) genleri ifade etmeleriyle, luminal epitelin karakteristik genlerini (CK8/18 vb.) de ifade ederler. Ancak bu ekspresyon Luminal alt tip tümörlerde görülen seviyeden oldukça azdır. Genellikle yüksek histolojik dereceye sahip tümörlerdir. Diğer alt tiplere göre daha erken yaşta görülme eğilimindedirler. Daha sık lenf nodu metastazı ve uzak metastaz oranlarına sahiptirler (52). ER-, PR- ve HER2- olmaları nedeniyle Üçlü Negatif (TN) terimi sıklıkla kullanılsa da Bazal benzeri ve TN terimi eşdeğer terimler değildir. P53 mutasyonları sık görülür (45).

Tüm meme karsinomlarının %5-10'unu **Normal meme** alt tip tümörler oluşturur. Adipoz dokuya özgü genleri ifade etmeleri nedeniyle ER-, PR-, HER2-, CK5- ve EGFR-'dirler. Bu nedenle TN olarak sınıflansa da Bazal benzeri grupta değildirler. Luminal gruptan daha iyi ancak Bazal benzeri gruptan daha kötü prognoza sahip oldukları düşünülmektedir (48).

**Claudin-düşük** alt tip ise diğer alt tiplerden daha sonra tanımlanmış, claudin3-4-7, cingulin, okludin gibi hücreler arası adezyon molekülleri ile ilişkili genlerde saptanan düşük ekspresyon nedeniyle bu ismi almıştır. Bazal benzeri tümörlerin yakınında bulunan hiyerarşik kümede bulunması nedeniyle HER2'da düşük ekspresyon gibi ortak özellikler gösterirler. Epitelyal-mezenkimal geçişle yakından

bağlantılı bir gen alt kümesini bu alt tipte sıkça ifade edilir. Bu özellikler, bir ‘kanser kök hücresi’ fenotipinin edinilmesi ile ilişkilidir. Çoğunlukta TN tümörler olmakla birlikte, yaklaşık %20’si hormon reseptörleri pozitifliği gösterebilir. Uzun vadede kötü prognoz gösterdikleri düşünülmektedir (53).

#### **2.4.6. Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Prognostik faktörler, bir tümörün biyolojik agresifliği hakkında öngörü sağlayarak, tedavi modaliteleri arasında hasta için en doğru tedavinin seçilmesine yardımcı olur. Bu nedenle bu faktörlerin değerlendirilmesi, tedaviye yanıt oranını artırmakta iken gereksiz tedaviler nedeniyle toksisiteyi azaltmaktadır. Bu faktörlerin birlikte değerlendirildiği yaklaşım, her birinin bağımsız değerlendirilmesinden daha büyük klinik değere sahiptir. Meme karsinomları için standart klinikopatolojik prognostik faktörler arasında; hasta yaşı, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, tümör boyutu, lenf nodu durumu, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon varlığı, hormon reseptörleri ve HER2 durumu, tümörün proliferatif kapasitesidir ve tümör infiltre eden lenfositler (TİLs) sayılabilir.

Morfolojik faktörler arasında lenf nodu durumu oldukça önemli yer kaplar. Evreleme için klinik değerlendirme genellikle yeterli değildir ve bu nedenle eksizye edilen lenf nodlarının histolojik değerlendirmesi gereklidir. Metastatik lenf nodu sayısı kötü prognozla ilişkili olmakla beraber (54), nüks riski arasında da doğrudan korelasyon saptanmıştır (55). Kötü prognostik gruba ait olduğu bilinen Bazal benzeri karsinomların yaygın nodal tutulum göstermesi diğer gruplara göre daha az beklenen bir durumdur ve bu nedenle diğer prognostik belirteçlerin nodal evrelemeden daha değerli olduğu gösterilmiştir (56).

ER, PR ve HER2 durumu ise hem prognostik hem prediktif öneme sahiptir (57). ER’de güçlü immunreaktivite saptanan hastalar daha iyi prognoza sahip ve hormon terapisinden daha fazla fayda görmektedir. Ayrıca PR, östrojen tarafından düzenlenen bir gen olmakla birlikte ekspresyonu fonksiyonel bir ER yolağı varlığını göstermesi nedeniyle en iyi yanıt, hem ER hem de PR pozitif hastalarda görülür (58). HER2’nin aşırı ekspresyonun ise agresif histolojik özellikler ile ilişkili olup, aşırı ekspresyon saptanan hastaların kötü prognoz ile seyrettiği birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu aşırı ekspresyonun ortaya konulması, HER2/neu onkoproteininin bir

tedavi hedefi olarak kullanılmasına olanak sağlayan Trastuzumab (Herceptin) monoklonal antikorunun tedavi sürecine eklenmesinde önem taşır. HER2/neu hedefli tedaviler uygulanan meme kanserli hastalarda önemli sağkalım sonuçlarına ulaşılmıştır (59).

#### 2.4.7. Evreleme

Meme karsinomları evrelemesinde patolojik evreleme sistemi olarak “American Joint Comitte on Cancer” (AJCC) sistemi olan TNM sistemi kullanılmaktadır (60) (Tablo 2-3). Bu sisteme göre evre 0-IV aralığında prognostik gruplar belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3: Meme karsinomlarında patolojik tümör (pT) evresi (61)

Evre	Tanım
pTx	pT atanmamış (mevcut patolojik bilgilere göre belirlenemiyor)
pT0	Primer tümör bulgusu yok
pTis (DKIS)	Duktal karsinoma in situ
pTis (Paget)	Meme başının Paget hastalığı, alta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DKIS) ile ilişkili OLMAYAN
pT1mi	En büyük boyutu 1 mm'den küçük veya eşit olan tümör
pT1a	Tümör 1 mm'den büyük ancak en büyük boyutu 5 mm'den küçük veya eşit
pT1b	Tümör 5 mm'den büyük ancak en büyük boyutu 10 mm'den küçük veya eşit
pT1c	Tümör 10 mm'den büyük ancak en büyük boyutu 20 mm'den küçük veya eşit
pT2	Tümör 20 mm'den büyük ancak en büyük boyutu 50 mm'den küçük veya buna eşit
pT3	En büyük boyutu 50 mm'den büyük tümör
pT4a	Göğüs duvarına uzanım; Göğüs duvarı yapılarının invazyonunun yokluğunda pektoralis kasına invazyon veya yapışıklık T4 olarak nitelendirilmez.
pT4b	İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
pT4c	Hem T4a hem de T4b mevcut
pT4d	Inflamatuar karsinom

Tablo 4: Meme karsinomlarında patolojik tümör (pN) evresi (61)

Evre	Tanım
pN N/A	Gönderilen ya da bulunan lenf nodu yok.
pN N/A	Mevcut patolojik bilgilere dayanarak belirlenemez
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücreleri
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında yalnızca izole tümör hücreleri (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri)
pN0 (mol+)	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (TTPZR) ile pozitif moleküler bulgular; izole tümör hücreleri mevcut değil
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbiri 2,0 mm'den büyük değil)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük
pN1b	İzole tümör hücreleri hariç olmak üzere ipsilateral internal mammaryal sentinel lenf nodlarında metastazlar
pN1c	pN1a ve pN1b birlikte bulunması
pN2a	4-9 aksiller lenf nodlarında metastazlar (2,0 mm'den büyük en az bir tümör birikimi)
pN2b	Klinik olarak tespit edilen internal mammaryal lenf nodlarında mikroskopik doğrulama olsun veya olmasın metastazlar; patolojik olarak negatif aksiller lenf nodları ile
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodlarında metastazlar (2,0 mm'den büyük en az bir tümör depoziti); veya infraklaviküler (Seviye III aksiller lenf) lenf nodlarında metastazlar
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme ile pozitif internal mammaryal lenf nodları); veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar

Tablo 5: Meme karsinomlarında evre grupları (62)

Evre	pT	pN	pM
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T0,T1	N1mi	M0
Stage IIA	T0,T1 T2	N1 N0	M0
Stage IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stage IIIA	T0,T1,T2 T3	N2 N1,N2	M0
Stage IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Stage IIIC	Herhangi T	N3	M0
Stage IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

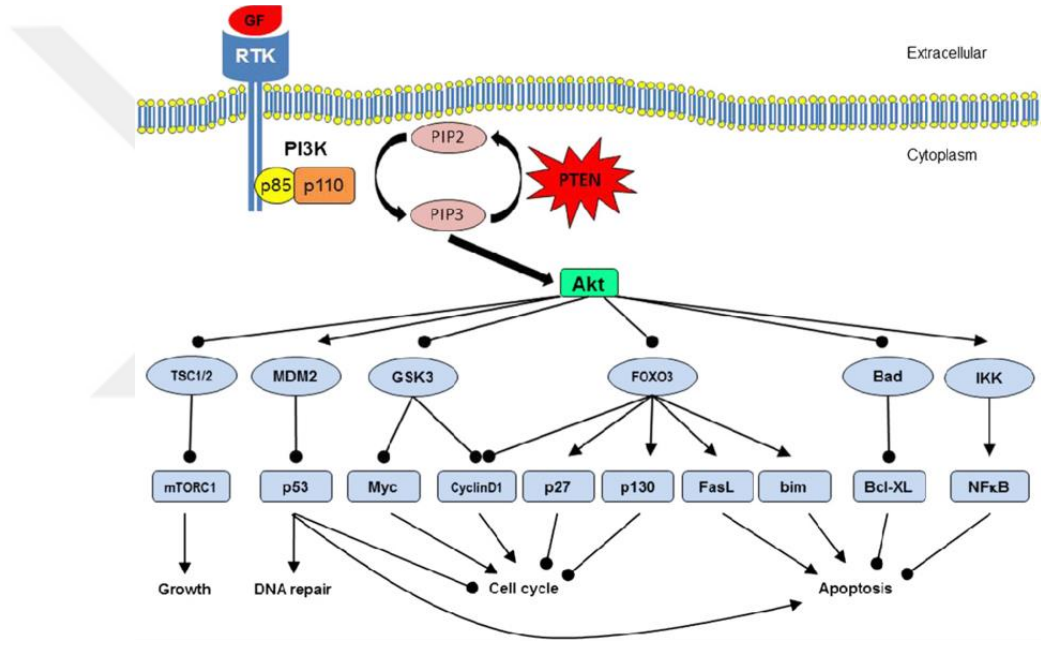
## 2.5. PTEN

### 2.5.1. PTEN Fonksiyonu ve Düzenlenmesi

İlk kez 1997'de keşfedilen PTEN, insan tümör gelişiminde p53'ten sonra en ikinci sırada mutasyon oranı saptanan, çift fosfataz aktivitesi gösteren bir tümör baskılayıcı gendir (63). Tarihsel olarak ilk kez bulunan 'fosfataz aktivitesi içeren tümör baskılayıcı gen' olma özelliğine sahiptir (64). PTEN geni 10q23.3 kromozomunda yer alan, 9 ekson, 1212 bp uzunluğunda bir gen olup, transkripti 515 kb messenger RNA'dır. C-terminal alanı, diğer sinyal iletilici moleküller ile ortak alt alanlar içermekle birlikte C2 alanı fosfolipid bağlayıcı bölgelerle ilişkilidir. Ayrıca C-terminali fosfataz alanı ile etkileşim halinde olan PDZ bağlanma motifine sahiptir ki bu PDZ alanları, hücresel sinyal iletiminde oldukça önemli rol oynayan protein-protein etkileşimlerinde görev almaktadır (65). PDZ alanının çıkarılması, PTEN'in substratlarından biri olan AKT'yi inhibe etme yeteneğini azaltır. C terminali fosforilasyon bölgeleri haricinde, PTEN protein stabilitesinde görev alan, son 50 aminoasitte yerleşmiş PEST dizilerini de içerir (66). Ayrıca PTEN geninin N-terminali bir hedef alanı ve bir PIP2-bağlama motifi içermektedir. Bu bağlanma motifi PTEN'in fosfataz alanını yani enzimatik aktivitesini yerine getirmesi için gerekli alanı oluşturmaktadır olup PTEN mutasyonlarının çoğunluğu bu alanda meydana gelmektedir (67). PTEN gen ürünü olan tep1 proteini, sitoplazmada yer alan 403 amino asit ve hem protein tirozin fosfatazlar hem de tirozin veya serin/treonin kalıntıları üzerinde etki gösterebilen dual-spesifik fosfatazlar tarafından katalize edilebilen 122-133 amino asitlik kor sekansından kodlanmaktadır (68).

PTEN, insanlarda birçok tümör oluşumunda ve gelişiminde rol sahibi olup eksikliği, hücre büyüme mekanizmalarının kontrolünü azaltabilir. Ayrıca hücre apoptozu, göçü ve adezyonu ile ilgili yollarda rol aldığından, yokluğunda bu yollardaki kontrol noktaları işlevsiz hale gelebilir (69). PTEN kanser hücrelerinde de üretilen tirozin protein kinaza etki ederek protein fosforilasyonunu kontrol edebilir. PTEN proteininin lipit fosfatazı, protein-serin/treonin kinaz B (Akt) üzerinde etkili olan fosfatidilinositol 3 kinazın (PI3K) fosforilasyonunu bloke eder. PI3K/Akt sinyal yolağının negatif regülasyonu ile gerektiği durumda apoptozu sağlayarak, sağlam hücre çoğalması ve büyümesinde görev alır. PTEN'in işlevsiz hale gelmesi PI3K/Akt'in kontrolsüz fosforilasyonuna yol açarak, hücrelerin sürekli bölünmesi ve

apoptozu geciktirmesi yanısıra tümör için gerekli olan kan damarlarının ve lenfatik damarların oluşumuna yol açabilir. PTEN tarafından kodlanan protein ayrıca, MAPK (mitogen-activated protein kinase) üzerinden ekstrasellüler regülatör kinazın (ERK) aktivasyonunu seçici olarak engelleyebilir. MAPK/ERK sinyal yolundaki bu negatif düzenlenme sonucunda kontrolsüz hücre büyümesine engel olur. Bu nedenle, temizlik genlerinden biri olarak anılan PTEN'in veya gen ürününün işlevini kaybettiği durumlarda tümör gelişimi beklenen bir durumdur (68). PTEN'in öncelikli olarak glioblastoma, prostat ve meme kanserleri dahil olmak üzere birçok malignitede delesyona uğradığı gösterilmiştir (63,70).



Şekil 2: PTEN/PI3K/Akt yolu (71)

### 2.5.2. Meme Kanserleri ile PTEN ilişkisi

Anormal PTEN ekspresyonu, meme kanserlerinde yaygın görülen bir durum olmakla birlikte, özellikle gen inaktivasyonu meme kanserinin patogenezinde önemli rol oynar. Tümör invazyonu, metastazı ve klinik prognozu ile ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Meme kanserlerinde PTEN ekspresyonunun önemine ilişkin yapılan bir çalışmada, histolojik derece 1 ve derece 2 meme kanseri vakalarında PTEN proteini önemli ölçüde yüksek iken derece 3 tümörlü vakalarda düşük düzeyde eksprese edildiği saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada tümör boyutu arttıkça ve klinik

evre ilerledikçe, PTEN ekspresyon oranında azalma görülmüştür (72). PTEN geninin kaybı veya aşırı ekspresyonu ile AKT aktivasyonu arasında pozitif korelasyon görülürken, progesteron reseptörü (PR) immunreaktivitesi ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca aynı tümörde PTEN kaybı ve HER2 pozitifliği mevcut ise AKT aktivitesinin artışı sebebiyle PR negatifleşmesine yol açabilir (73).

PTEN ekspresyonu lenf nodu metastazı ile negatif korelasyona sahiptir. Lenf nodu metastazı olan hastalarda, olmayan hastalardakinden daha az ekspresyon görülmekle birlikte uzak metastazı olan hastalarda da PTEN ekspresyon oranları düşmektedir (9,74). Ayrıca PTEN kaybının tümör alanında lenfatik damar oluşumunda da rol aldığı düşünülmektedir (75).

PTEN aktivitesinin ErbB2 reseptör tirozin kinaz sinyali üzerindeki etkisi nedeniyle, ErbB2 aşırı ekspresyon gösteren tümörlerin tedavisinde önemli rol alan transtuzumaba karşı gelişmiş tedavi direncini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (76).

Sporadik meme kanserlerinde PTEN'in rolü germline mutasyonlarına göre daha az netleşmiş olup, 10q23'te heterozigotluk kaybı (LOH), yüksek dereceli ve PR-negatif özellikte sporadik meme kanseri vakalarının yaklaşık %30-40'ında saptanmıştır (77-79).

Meme kanserlerinde daha önce yapılan çalışmalarda PTEN ekspresyonunda kayıp vakaların %15-50'sinde saptanmıştır (9-11). PTEN ekspresyon kaybının sağkalımı negatif yönde etkilediği daha önce yapılan tek değişkenli bir analizde gösterilmiştir (9). Yine daha önce yapılan bir çalışmada ER negatif/düşük meme kanserlerinde 10q23'te azalmış PTEN veya LOH arasında ilişki görülmüş olup (77), PTEN kaybı ile yüksek ER ifadesini ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (80).

PTEN'deki germline mutasyonlar, esas olarak hamartomlarla karakterize olan Cowden sendromlu hastalarda gözlenir. PTEN germline mutasyonu olan hastalarda birçok malignite (tiroid kanseri, endometriyal kanser gibi) riski ortaya çıkmakla birlikte meme kanseri riskinde de artış görülmektedir. Bu hastalarda %25-50 oranında yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski saptanmıştır (81,82). Germline mutasyon saptanan hastalarda yaşam boyu riskin en fazla artığı malignite de yine meme kanseridir. Yapılan bir çalışmada 30 yaş civarında başlayıp 50 yaşına kadar %50 penetrasyon ile seyreden risk artışından söz edilmektedir (83). Aynı çalışmada %85

oranında yaşam boyu meme kanseri gelişme risk saptanırken, bu oranın %67 ve %77 olduğu farklı çalışmalar da mevcuttur (84,85).

Bunlarla birlikte, primer ve sekonder meme kanseri gelişimi ile PTEN mutasyon varlığının korelasyonunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. PTEN mutasyonu görülen hastalarda hem primer hem sekonder meme kanseri gelişimi için yüksek risk saptanmakla beraber primer meme kanseri olan hastalarda 10 yıl içinde sekonder meme kanseri gelişme riskinin %29 olduğu görülmüştür (86,87).

Literatürde erkek meme kanseri vakalarında da PTEN kaybı tanımlanmıştır (88). Ancak yapılan bir çalışmada yüksek vaka sayısına rağmen, PTEN kaybı ile ilişkili kadın meme kanseri vakalarında görülen risk artışı, erkek hastalarda saptanmamıştır (89).

PTEN geninin dokuz ekzonunun tamamında patojenik varyantlar tanımlanmıştır. Birçok missense ve nonsense mutasyon, geniş ya da küçük intragenik delesyon gibi varyantlar tariflenmekle birlikte (83,86,88,90), kodlama bölgesinde görülen tüm germline missense mutasyonlar patojenik kabul edilmektedir. Ekson 5-8 arasında yer alan anlamsız ve çerçeve kayma mutasyonları PTEN'de en sık görülen mutasyonlardır (90). Özellikle ekson 5'te R130X'te, ekson 7'de R233X'te ve ekson 8'de R335X'te gerçekleşen üretilen proteinin daha kısa bir versiyonuyla sonuçlanan bir genetik varyant tanımlanmıştır (88). Tedavi ve hasta yönetimi açısından zorluk oluşturabilecek diğer bir durum belirsiz öneme sahip PTEN varyantlarıdır (91,92). Bu durumla hem herediter hem de somatik meme kanserinde karşılaşılabilmekle birlikte PTEN promoter bölgesinde gelişen ve meme kanserine yol açan mutasyonlarda ortaya çıkan risk artışının, BRCA1 veya BRCA2'de mutasyonları olan bireylerden daha yüksek olduğu kabul edilmiştir (88).

## **2.6. P53**

### **2.6.1. P53 Fonksiyonu ve Düzenlenmesi**

Tp53 geni, 17. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan ve 53 kDa nükleer proteini kodlayan yıllar içinde birçok görevi keşfedilmiş bilinen en önemli tümör baskılayıcı genlerden biridir (93). Asidik N-terminal bölgesi, santral DNA bağlayıcı nükleer bölge ve temel C-terminal bölgesi olmak üzere işlevsel üç bölgesi mevcuttur. Aktive edilmiş p53'ün en iyi bilinen özelliği DNA'daki spesifik sekanslara bağlanma

ve birçok komşu genin transkripsiyonunu aktive etmesidir ve bu aktivasyondan sorumlu p53 bölgeleri kesin olarak belirlenmiştir. Bu transkripsiyon aktivasyonu özelliğinin, p53 geninde meydana gelen çoğu mutasyon sonucunda azalması, p53'ün 'tümör baskılayıcı' rolünü ortaya koyar. p53 tarafından doğrudan kontrol altında olan çok fazla sayıda gen tanımlanmıştır (94).

Aktive edilmiş p53'ün birçok biyokimyasal fonksiyonu olmakla beraber başlıca en önemli işlevleri arasında;

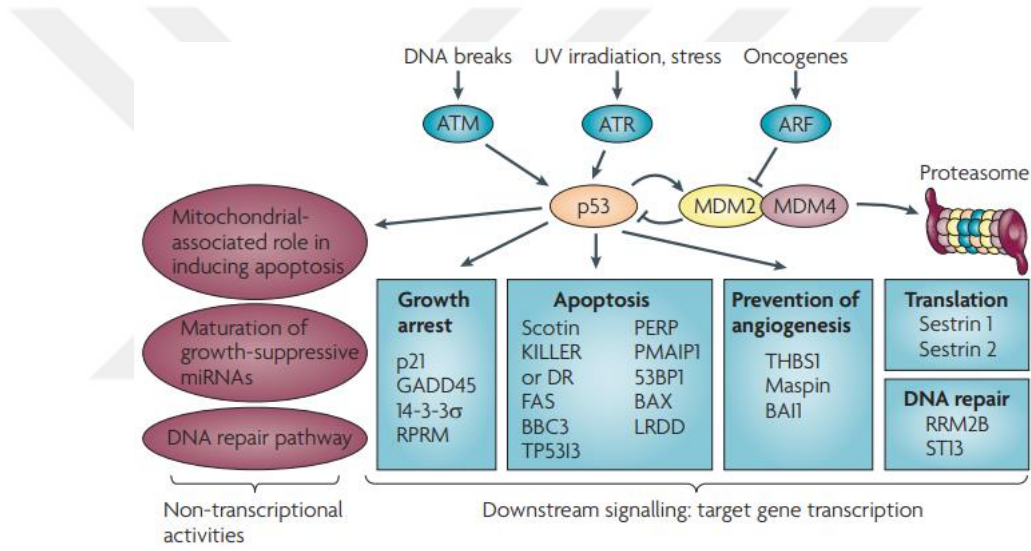
- Hücre siklus inhibisyonu
- Genomik stabilitenin sağlanması
- Apoptoz
- Kan damarı formasyonunun inhibisyonu sayılabilir.

Hücre siklusu inhibisyonu neredeyse bütün hücre tiplerinde p53 ekspresyonunun etkisi sonucu ortaya çıkar. p53 proteini, siklin bağımlı kinazların (SBK'ler) inhibitörü olarak görev alan birtakım proteinlerin uyarımını sağlar. Bu görevi genellikle p21WAF1/CIP1'in direkt uyarımı ile yürütür. SBK'ler, hücre siklusunun temel düzenleyicileri olup siklin proteinleri ile birlikte çalışarak fazlar arası geçişin sorunsuz devam etmesinde görev alırlar. p21WAF1/CIP1 ise hem G1 fazından S fazına hem de G2 fazından mitoz geçiş noktalarında SBK'ler üzerinde negatif regülasyon yaparak geçişi inhibe eder. p53 ayrıca, siklin B1-CDK1 komplekslerini çekirdeğin dışında tutulmasında ve bunun sonucunda G2 geçişindeki bloğun korunmasında görev alan protein 14-3-3s'in ekspresyonu artırarak bu fazda da siklusu düzenler. Bu etki özellikle epitel hücrelerinde görülmektedir (95,96).

p53'ün aktivasyonu ve birkaç aracı protein ile hücreler apoptoza uğrar (97). Bu aracı protein grubunun başında Bax proteini gelmektedir. Bax proteini, Bcl-2 protein ailesinin bir üyesi olup, p53 tarafından doğrudan aktive edilir. NOXA ve P53AIP1 gibi genlerin de Bax proteininde olduğunu doğrudan p53 tarafından aktive edildiği bilinmektedir (98). Bahsedilen üç aracı proteinin ortak özelliklerinden birisi de mitokondri yerleşimli olmaları ve ayrıca aşırı ekspresyon durumunda apoptoza yol açmalarıdır. p53, TNF (tümör nekroze edici faktör) ile Fas proteinlerini de diğer araçılara benzer şekilde apoptoz indüksiyonunda kullanır. Ayrıca p53, mitokondriyi direkt uyarıp reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna ve hücre ölümüne sebep olabilir (99).

p53 proteininin bir diğere görevi de genetik stabilitenin korunmasıdır. Bu görevi genellikle kromozomal rekombinasyonu ve DNA onarımını düzenleyen genlerin pozitif regülasyonunu sağlayarak yerine getirmekle birlikte, DNA hasarından sonra ribonükleotid redüktaz aktivitesini uyarması bu görevini destekleyici kanıtlardandır (100,101).

Tümör hücrelerinin yeterli boyuta ulaşmak için çevrelerinde kan damarı oluşumunu indükleyen mekanizmalarına karşın p53 bu süreci engelleyen genlerin uyarımını sağlar. Aynı şekilde p53 mutasyon sonucu etkisiz hale geldiğinde, tümör gelişiminde yeni kan damarı oluşumu hızla devam ederek tümörün çok daha büyük boyutlara ulaşması kolaylaşır (102).



Şekil 3: p53 yolağı (103)

### 2.6.2. Meme Kanseri ile P53 İlişkisi

TP53 insanlarda neoplazi gelişiminde en sık mutasyona uğrayan gen olmakla birlikte meme kanserlerinde de benzer bir durum mevcuttur. Artan Yeni Nesil Dizileme (YND) çalışmaları, TP53 mutasyonlarının meme kanserlerinde en sık görülen genetik değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu mutasyonların yaklaşık %70'i missense mutasyonlardan oluşur ve sonucunda mutant p53 protein birikimi görülür (104,105). Ancak rutinde yeni nesil dizileme teknikleri nadiren yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Tp53 geninde gelişen mutasyon sonucu ortaya çıkan mutant p53 proteininin konformasyonundaki değişiklik nedeniyle, daha uzun

yarı ömür özelliği kazandığını ve bu sayede p53 proteine karşı geliştirilmiş antikolar ile immunohistokimyasal olarak mutant p53 ekspresyonunun gösterilmesine olanak sağladığını göstermiştir (106). Ancak missense mutasyon dışındaki değişiklikler immunohistokimyasal yöntemler ile saptanamaz ve yanlış negatifliklere yol açabilir (107).

Meme kanserlerinin yaklaşık %30'u TP53 mutasyonu barındırmakta olup (108), bu mutasyonların görülme sıklığı meme kanseri moleküler alt tiplerine göre değişiklik göstermektedir (109). Moleküler alt tip Luminal A tümörlerin %17'sinde, Luminal B tümörlerin %41'inde olmak üzere tüm Luminal alt tiplerin %26'sında, Apokrin tümörlerin %69'unda ve Bazal benzeri karsinomların %88'inde TP53 mutasyonları saptanmıştır. HER2 zengin alt tip kanserlerde ise yaklaşık %50 oranında TP53 mutasyonu görülmektedir.

Moleküler alt tiplere göre görülen alterasyon türlerinin sıklığı da değişmektedir. Yer değiştirme Luminal alt tip tümörlerde daha sık görülmekle birlikte, p53 proteinin p63 inaktivasyonu gibi yeni yeteneklere sahip olmasına açar. Ayrıca, MDM2 veya MDM4'ün mutasyonu sonucunda p53'ün işlevsiz hale gelmesi, Luminal tümörlerde Luminal B alt tipin oluşumunu ve endokrin terapiye direnç gelişiminde rol oynar (110). Delesyonlar ve eklemelerin oluşturduğu daha karmaşık mutasyonlar ise p53 proteininde kayba yol açmaktadır ki bu tür alterasyonlara Apokrin ve Bazal benzeri moleküler alt tipe daha çok rastlanır (12). Ayrıca bu moleküler alt tipe sahip tümörlerde epitelyal mezenkimal transizyon fenotipinin ortaya çıkışında p53'ün rol aldığı gösterilmiştir (111).

Moleküler alt tiplere göre TP53 mutasyonu tümör gelişiminin farklı evrelerinde meydana gelmekte olup, yapılan bir çalışmada Luminal alt tip tümörlerde ilk sıralarda görülürken Bazal benzeri alt tip tümörlerde PTEN kaybından daha sonra meydana geldiği saptanmıştır (112).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmada; 2016-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde incelenen meme kanseri tanısı almış hastalar, elektronik bilgi yönetim sisteminde retrospektif olarak tarandı. Bu yıllar arasında meme kanseri tanısı almış 197 olgu saptandı. Neoadjuvan tedavi alması nedeniyle 42 olgu, mikroinvaziv karsinom tanısı nedeniyle 3 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Kalan olgulara ait Hematoksilen - Eozin (H&E) ve immunohistokimyasal boyama lamları arşivden çıkarıldı ancak raporlanan 3 olgu konsültasyon vakası olması nedeniyle H&E ve parafin bloklarına ulaşılamaması ve 2 olguya ait immunhistokimyasal boyama lamlarına ulaşılamaması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. De novo metastatik 3 olgu, tedavi reddi nedeniyle tedavi uygulanamamış 1 olgu ve dış merkez takipli olup klinik bilgilerine ulaşılamayan 26 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara ait preparatların tamamı retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. H&E boyalı lamlarda immunhistokimyasal boyama için yeterli tümör dokusu bulunan, tümörü en iyi yansıtan, fiksasyon artefaktı içermeyen, nekroz ve kanama odaklarını en az içeren bloklar immunhistokimyasal inceleme için seçildi. Bu aşamada fiksasyon artefaktı saptanan 3 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait demografik veri (cinsiyet ve yaş) patoloji raporlarından; histopatolojik parametreler (histolojik alt tip, histolojik grade, tümör boyutu, tümör yerleşimi vb.) patoloji raporları ile birlikte preparatların tekrar değerlendirilmesi ile elde edildi. Klinik bilgilere (menapoz durumu, ameliyat prosedürü, nüks varlığı, metastaz tanı anında ve/veya takipte metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi durumu, adjuvan kemoterapi/radyoterapi/endokrin tedavi durumu, hastalıksız ve genel sağkalım süreleri) genel cerrahi ve onkoloji hekimleri yanısıra elektronik bilgi sisteminden ulaşıldı.

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 05/07/2021 tarihinde yapılan toplantısında ETİK KURUL: 2021-13-03 karar nosu ile çalışma için onay alınmıştır (Bkz. Ek-1).

Çalışmanın antikoru bağış, kitleri hastanemiz döner sermayesinden karşılanmıştır.

### **3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Olgulara ait Hematoksilen&Eozin ve immunohistokimyasal boyalı preparatlar, birisi board sertifikalı iki patolog (ÖDG, SA) tarafından değerlendirildi. İlk değerlendirme önceki patoloji raporları bilinmeksizin Nikon marka Eclipse Ni-U model mikroskop ile yapıldı. İlk raporlama döneminde hazırlanan H&E boyalı preparatlar ve ER, PR, cERBB2, Ki67, E-Kadherin boyalı immunohistokimyasal boyalı preparatlar 2019 Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histolojik sınıflaması temel alınarak tekrar incelendi. Histolojik tip, histolojik derece, moleküler alt tip, duktal karsinoma in situ (DKİS) varlığı, lobüler karsinoma in situ (LKİS) varlığı, ekstensif intraduktal komponent (EİK; %25 veya daha fazla duktal karsinoma in situ komponenti) varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, cerrahi sınır durumu, tümör infiltre eden lenfosit (TİLs) yüzdesi ve tümör dışı meme dokusu değerlendirildi. Histolojik derecelendirme, Nottingham kombine histolojik derecelendirmesine uygun şekilde yapıldı. ER, PR, cERBB2 ve Ki67 durumuna göre moleküler alt tiplere karar verildi. TİL oranları değerlendirilerek, <%50 TİL varlığı düşük TİL, ≥%50 TİL varlığı yüksek TİL kabul edildi (113). Patolojik evreleme için AJCC 8. basımda yer alan TNM evrelendirme sistemi kullanıldı ve beraberinde evre grupları belirlendi.

### **3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM**

İmmunohistokimyasal değerlendirmenin uygun bir biçimde yapılabilmesi için internal kontrol dokuları içeren, nekroz ve hemorajinin minimum düzeyde olduğu, histomorfolojiyi en iyi yansıtan, %10'luk formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülü bloklar seçildi. Eksternal kontrol olarak PTEN için normal beyin dokusu ve malign melanom vakası, p53 için seröz over karsinomu vakaları kullanıldı. Seçilen tüm parafin bloklardan immunohistokimyasal çalışma için ikişer adet 3 mikron kalınlığında kesitler hazırlandıktan sonra, etüv içerisinde 65<sup>0</sup>C sıcaklıkta 30 dakika bekletilerek deparafinizasyon sağlandı. Laboratuvarımızda bulunan otomatik immunohistokimya cihazında (Ventana, Benchmark, XT, USA); p53 (FLEX

Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein, Clone DO-7, Ready-to-Use (Dako Omnis),6 ml) ve RevMAb Biosciences USA, Inc firmasından tedarik edilen; 31-1147-00 Anti-PTEN [RM265] primer antikorlarıyla boyama gerçekleştirildi. Birden çok tümöre sahip vakalarda, immunhistokimyasal boyama iki tümöre uygulandı.

### **3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME**

ER, PR, cERBB2 ve Ki67 mitotik indeksi değerlendirmeleri, vakalara daha önce yapılmış olan immunhistokimyasal çalışma lamları tekrar değerlendirilerek yapıldı.

#### **3.4.1. PTEN Değerlendirme**

PTEN ile tümör hücrelerindeki sitoplazmik ve nükleer boyanma pozitif immunreaktivite olarak kabul edildi. Boyanma kuvveti 4 grupta değerlendirildi;

- 0: ekspresyon yok,
- 1: zayıf şiddette boyanma,
- 2: orta şiddette boyanma,
- 3: kuvvetli şiddette boyanma.

PTEN immunreaktivitesi gösteren hücrelerin yüzdesine göre 5 grupta değerlendirildi;

- 0: <%1,
- 1: %1-10,
- 2: %11-50,
- 3: %51-80,
- 4: >%80.

PTEN boyanma kuvveti ve boyanma yüzdeleri skorları, PTEN ekspresyonunun nihai skorunu elde etmek için çarpılarak immunoreaktif skor (IRS) elde edildi. IRS sonuçları 3 grupta değerlendirildi (0; 1-6; 7-12).  $IRS \leq 6$  PTEN kaybı kabul edildi (76).

#### **3.4.2. P53 Değerlendirme**

p53 ile tümör hücrelerinde nükleer boyanma immunreaktive kabul edildi. Boyanma kuvveti 4 grupta değerlendirildi;

- 0: ekspresyon yok,

- 1: zayıf şiddette boyanma,
- 2: orta şiddette boyanma,
- 3: kuvvetli şiddette boyanma.

p53 ile immunreaktivite gösteren tümör hücrelerin yüzdesi belirlendi. Bu yüzdelere göre 4 grupta değerlendirildi;

- 1:  $\leq$ %10,
- 2: %11-50,
- 3: %51-70,
- 4:  $>$ %71.

Ayrıca boyanma kuvveti skoru ve boyanma yüzdesi çarpılarak H-skor elde edildi. H-skor sonucuna göre 2 gruba (0:  $<$ %50, 1:  $\geq$ %50) ayrılarak değerlendirmeye alındı (114).

### **3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

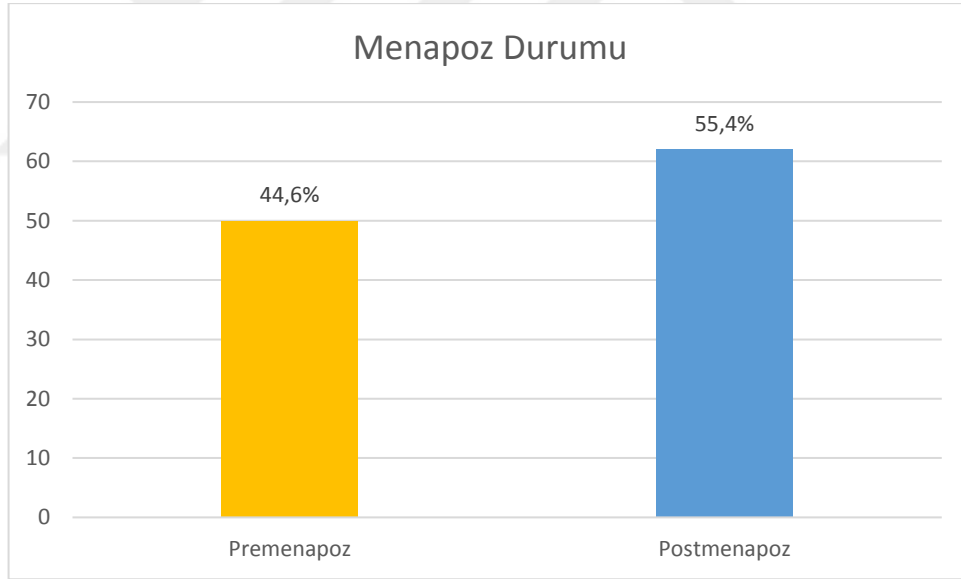
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 114 olgunun yaş aralığı 27 – 80 olup, yaş ortalaması ortalaması 53,34±13,64'tür. Cinsiyet dağılımı 112 (%98,2) kadın ve 2 (%1,8) erkek şeklindedir (Tablo 6).

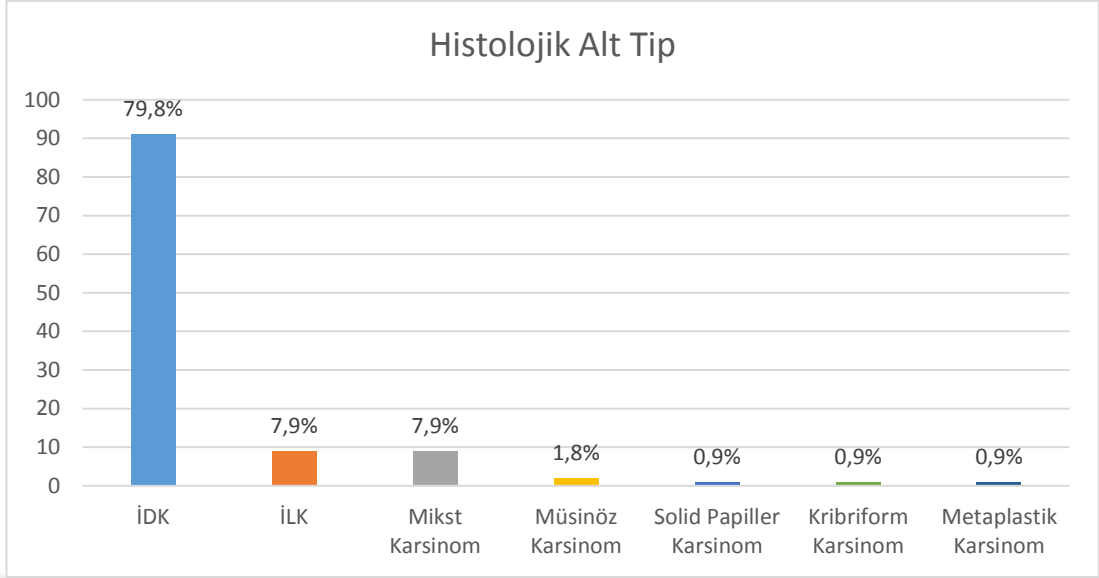
Tablo 6: Yaş ve cinsiyetin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		27-80	53,34±13,64
		n	%
Cinsiyet	Kadın	112	98,2
	Erkek	2	1,8



Şekil 4: Menapoz durumu

- ❖ Araştırmaya katılan hastaların 50'si (%44,6) premenapoz, 62'si (%55,4) postmenapoz dönemdedir (Şekil 4).



Şekil 5: Histolojik alt tiplerin dağılımı

- ❖ Vakaların 91'i (%79,8) İDK; 9'u (%7,9) İLK; 9'u (%7,9) mikst karsinom; 2'si (%1,8) müsinöz karsinom; 1'i (%0,9) solid papiller karsinom; 1'i (%0,9) kribriform karsinom ve 1'i (%0,9) metaplastik karsinom histolojik alt tiptedir (Şekil 5).

Tablo 7: Tümör boyutu, histolojik derece, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve moleküler alt tip parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>Tümör Boyutu (cm)</b>		0,5-10	2,92±1,55 (2,5)
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Histolojik derece</b>	<b>G1</b>	18	15,8
	<b>G2</b>	73	64
	<b>G3</b>	23	20,2
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	52	91,2
	<b>Var</b>	5	8,8
<b>Moleküler alt tip</b>	<b>Luminal A</b>	57	50
	<b>Luminal B</b>	38	33,3
	<b>TN</b>	10	8,8
	<b>HER2/NEU</b>	9	7,9

- ❖ Olguların tümör boyutları 0,5 ile 10 cm arasında değişmekte olup, ortalama boyut  $2,92 \pm 1,55$  ve medyanı 2,5 cm'dir.

- ❖ Tümörlerin %15,8'inin histolojik derecesi grade 1 iken, %64'ünün grade 2 ve %20,2'sinin grade 3'tür.
- ❖ Luminal A moleküler alt tipe sahip olup rekürrens görülen hasta oranı %8,8 iken, %91,2'sinde rekürrens saptanmamıştır.
- ❖ Vakaların moleküler alt tiplere göre dağılımı ise %50 Luminal A, %33,3 Luminal B, %8,8 TN ve %7,9 HER2 zengin şeklindedir (Tablo 7).

Tablo 8: Operasyon prosedürü, lateralite, tümör yerleşimi, fokalite ve cerrahi sınır durumu parametrelerinin dağılımı

		n	%
<b>Prosedür</b>	<b>MRM</b>	67	58,8
	<b>MKC</b>	37	32,5
	<b>BM</b>	10	8,8
<b>Lateralite</b>	<b>Sağ</b>	47	41,2
	<b>Sol</b>	65	57
	<b>Sağ+Sol</b>	2	1,8
<b>Tümör yerleşimi</b>	<b>Üst iç</b>	10	8,8
	<b>Üst dış</b>	34	30,1
	<b>Alt iç</b>	4	3,5
	<b>Alt dış</b>	15	13,3
	<b>Retroareolar</b>	18	15,9
	<b>Çoklu kadran</b>	32	28,3
<b>Fokalite</b>	<b>Unifokal</b>	89	78,1
	<b>Multifokal</b>	25	21,9
<b>CS</b>	<b>TM-CS mesafe &gt;1cm</b>	61	54
	<b>TM-CS mesafe &lt;1cm</b>	48	42,5
	<b>TM pozitif</b>	4	3,5

- ❖ Vakaların %58,8'ine MRM, %32,5'ine MKC ve %8,8'ine basit mastektomi prosedürü uygulanmıştır.
- ❖ Vakaların %41,2'sinde tümör sağ memede bulunurken %57'sinde sol memede, %1,8'inde ise her iki memede yerleşim göstermektedir.
- ❖ Vakaların %30,1'inde tümör yerleşimi üst dış kadran, %8,8'inde üst iç kadran, %3,5'inde alt iç kadran ve %13,3'ünde alt dış kadrandır. Ayrıca vakaların %28,3'ünde çoklu kadran yerleşimli ve %15,9'unda retroareolar bölge yerleşimli tümör mevcuttur.

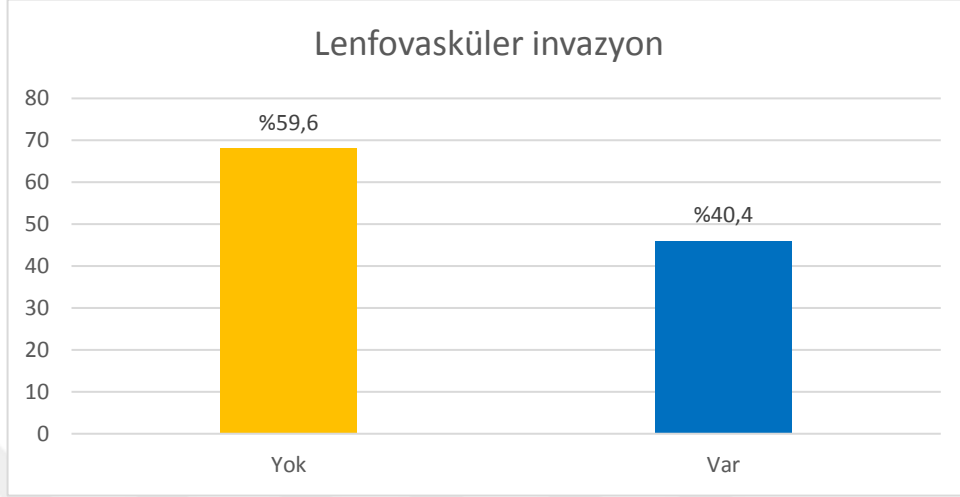
- ❖ Vakaların %78,1'inde unifokal ve %21,9'unda multifokal tümör varlığı saptanmıştır.
- ❖ Olguların %3,5'inde cerrahi sınır tümör pozitif iken, %54'ünde tümör en yakın cerrahi sınıra 1 cm'den uzak ve %42,5'inde tümör en yakın cerrahi sınıra 1 cm'den yakındır (Tablo 8).

Tablo 9: TİL, tümör dışı meme dokusu durumu, DKİS, LKİS, PNİ ve mikrokalsifikasyon varlığı parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>TİL (%)</b>		1-90	15,54±19,33 (7,5)
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>TİL grup</b>	≤%50	106	93
	>%50	8	7
<b>Tümör Dışı Meme</b>	Özellik yok	55	48,2
	Fibrokistik değişiklik	40	35,1
	ADH	14	12,3
	FEA	1	0,9
	KHD	4	3,5
<b>DKİS</b>	Yok	42	36,8
	LG	12	10,5
	İG	19	16,7
	HG	41	36
<b>LKİS</b>	Yok	101	88,6
	Var	13	11,4
<b>PNİ</b>	Yok	101	88,6
	Var	13	11,4
<b>Mikrokalsifikasyon</b>	Yok	64	56,1
	Var	50	43,9

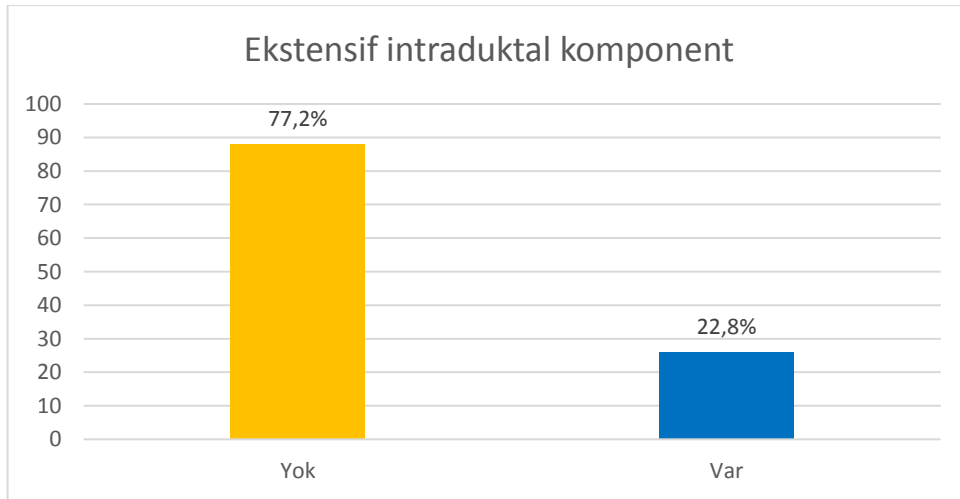
- ❖ Olguların TİL değerleri %1 ile %90 arasında değişmekte olup, ortalaması %15,54±19,33 ve medyanı %7,5'tir. Olgulara ait tümörlerin %93'ünde TİL değeri 50 ve altında iken, %7'sinde 50 üstündedir.
- ❖ Vakaların %48,2'sinde tümör dışı meme dokusunda özellik yokken, %35,1'inde fibrokistik değişiklik, %12,3'ünde ADH, %0,9'unda FEA ve %3,5'inde kolumnar hücreli değişiklik mevcuttur.
- ❖ Olguların %36,8'inde DKİS görülmemişken %10,5'inde LG, %16,7'sinde IG ve %36'sında HG olmak üzere %63,2'sinde DKİS varlığı saptanmıştır. Ayrıca

vakaların %11,4'ünde LKİS, %11,4'ünde PNI ve %43,9'unda mikrokalsifikasyon görülmektedir (Tablo 9).



Şekil 6: Lenfovasküler invazyon dağılımı

- ❖ 114 hastanın 68'inde (%59,6) lenfovasküler invazyon saptanmamış olup, 46'sında (%40,4) lenfovasküler invazyon mevcuttur (Şekil 6).



Şekil 7: Ekstensif intraduktal komponent dağılımı

- ❖ 114 hastanın 88'inde (%77,2) lenfovasküler invazyon saptanmamış olup, 26'sında (%22,8) lenfovasküler invazyon mevcuttur (Şekil 7).

Tablo 10: Ki67 proliferasyon indeksi, ER, PR ve CERBB2 durumu parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>Ki67 (%)</b>		1-90	19,41±18,59 (12)
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ki67 grup</b>	<b>&lt;%14</b>	59	52,2
	<b>%14-19</b>	14	12,4
	<b>≥%20</b>	40	35,4
<b>ER</b>	<b>0</b>	18	15,8
	<b>1-10 (ER Low)</b>	1	0,9
	<b>11-20</b>	1	0,9
	<b>21-30</b>	1	0,9
	<b>41-50</b>	2	1,8
	<b>51-60</b>	10	8,8
	<b>61-70</b>	3	2,6
	<b>71-80</b>	14	12,3
	<b>81-90</b>	55	48,2
	<b>91-100</b>	9	7,9
<b>ER Grup</b>	<b>0</b>	18	15,8
	<b>1-80</b>	32	28,1
	<b>&gt;80</b>	64	56,1
<b>PR</b>	<b>0</b>	41	36
	<b>1-10</b>	17	14,9
	<b>11-20</b>	8	7
	<b>21-30</b>	7	6,1
	<b>31-40</b>	1	0,9
	<b>41-50</b>	3	2,6
	<b>51-60</b>	4	3,5
	<b>61-70</b>	5	4,4
	<b>71-80</b>	11	9,6
	<b>81-90</b>	13	11,4
	<b>91-100</b>	4	3,5
<b>PR Grup</b>	<b>0</b>	41	36
	<b>1-80</b>	56	49,1
	<b>&gt;80</b>	17	14,9
<b>CERBB2</b>	<b>Skor 0</b>	83	72,8
	<b>Skor 1</b>	11	9,6
	<b>Skor 2</b>	4	3,5
	<b>Skor 3</b>	16	14

- ❖ Ki67 değerleri %1 ile %90 arasında değişmekte olup, ortalaması  $19,41 \pm 18,59$  ve medyanı %12'dir. Hastalara ait tümörlerin %52,2'sinde Ki67 proliferasyon indeksi %14'ün altındayken, %12,4'ünde %14-19 arasında %35,4'ünde ise %20 ve üstündedir.
- ❖ ER ve PR değer grupları dağılım oranları Tablo 7'de görüldüğü gibidir.
- ❖ Vakaların %72,8'inde CERBB2 immunreaktivitesi skor 0, %9,6'sında skor 1, %3,5'inde skor 2 ve %14'ünde skor 3 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 10).

Tablo 11: pT, pN ve Stage (Evre grup) parametrelerinin dağılımı

		n	%
<b>pT</b>	<b>pT1a</b>	2	1,8
	<b>pT1b</b>	5	4,4
	<b>pT1c</b>	24	21,2
	<b>pT2</b>	69	61,1
	<b>pT3</b>	8	7,1
	<b>pT4</b>	5	4,4
<b>pN</b>	<b>pN0</b>	62	54,4
	<b>pN1a</b>	32	28,1
	<b>pN1mi</b>	2	1,8
	<b>pN2a</b>	11	9,6
	<b>pN3a</b>	7	6,1
<b>Stage</b>	<b>IA</b>	24	21,1
	<b>IIA</b>	35	30,7
	<b>IIB</b>	23	20,2
	<b>IIIA</b>	7	6,1
	<b>IIIB</b>	4	3,5
	<b>IIIC</b>	4	3,5
	<b>IV</b>	17	14,9

- ❖ Tümör evrelerine bakıldığında vakaların %1,8'i pT1a, %4,4'ü pT1b, %21,2'si pT1c, %61,1'i pT2, %7,1'i pT3 ve %4,4'ü pT4'tür.
- ❖ Hastaların pN evresi; %54,4'ü pN0, %28,1'i pN1a, %1,8'i pN1mi, %9,6'sı pN2a ve %6,1'i pN3a şeklinde dağılım göstermektedir.
- ❖ TN evrelerine göre vakaların %21,1'i stage IA iken, %30,7'si IIA, %20,2'si IIB, %6,1'i IIIA, %3,5'i IIIB, %3,5'i IIIC ve %14,9'u IV'tür (Tablo 11).

Tablo 12: GS, HS, nüks ve metastaz varlığı parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>GS (ay)</b>		7-74	52,01±15,62 (58)
<b>HS (ay)</b>		3-74	49,14±17,75 (56,5)
		n	%
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	96	84,2
	<b>Var</b>	18	15,8
<b>Metastaz varlığı</b>	<b>Yok</b>	96	84,2
	<b>M1</b>	18	15,8

- ❖ Olguların GS değerleri 7 ila 74 ay arasında değişmekte olup, ortalama 52,01±15,62 aydır. HS değerleri ise 3 ila 74 ay arasında değişmekle birlikte, ortalaması 49,14±17,75 aydır.
- ❖ Tüm olguların %15,8'inde nüks+metastaz saptanırken, %84,2'sinde takip süresince nüks ve/veya metastaz saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 13: KT, RT ve HT parametrelerinin dağılımı

		n	%
<b>KT uygulanma durumu</b>	<b>Almamış</b>	22	19,3
	<b>Almış</b>	92	80,7
<b>KT</b>	<b>Almamış</b>	22	19,3
	<b>Standart tedavi</b>	81	71,1
	<b>Dosetaksel+Siklofosfamid</b>	9	7,9
	<b>Adriamisin+Siklofosfamid</b>	1	0,9
	<b>Paklitaksel+Herceptin</b>	1	0,9
<b>RT</b>	<b>Almamış</b>	33	28,9
	<b>Almış</b>	81	71,1
<b>HT</b>	<b>Almamış</b>	15	13,2
	<b>Letrozol</b>	63	55,2
	<b>Tamoksifen</b>	36	31,6

- ❖ Olguların %19,3'üne adjuvan KT uygulanmamış iken, %71,1'ine adriamisin+siklofosfamid+dosetaksel, %7,9'una dosetaksel+siklofosfamid, %0,9'una adriamisin+siklofosfamid ve %0,9'una paklitaksel+herceptin olmak üzere adjuvan KT rejimleri uygulanmıştır.

- ❖ Hastaların %71.1'ine adjuvan RT uygulanırken, %28.9'una RT uygulanmamıştır.
- ❖ Vakaların %13.2'sine HT uygulanmamakla birlikte, %55.2'sine Letrozol ve %31.6'sına tamoksifen olmak üzere %86,8'ine HT uygulanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14: p53 ve PTEN parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
<b>p53 boyanma yüzdesi</b>		0-95	20,56±28,76 (9,9)
<b>H-skor</b>		0-285	41,26±77,71 (9,9)
<b>PTEN IRS</b>		0-12	4,34±3,63 (3)
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>p53 boyanma yüzdesi</b>	<b>≤%10</b>	88	77,2
	<b>%11-50</b>	7	6,1
	<b>%51-70</b>	5	4,4
	<b>&gt;%70</b>	14	12,3
<b>p53 boyanma kuvveti</b>	<b>Yok</b>	22	19,3
	<b>Zayıf</b>	70	61,4
	<b>Orta</b>	10	8,8
	<b>Kuvvetli</b>	12	10,5
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	94	82,5
	<b>≥50</b>	20	17,5
<b>PTEN boyanma yüzdesi</b>	<b>&lt;%1</b>	18	15,8
	<b>%1-10</b>	8	7
	<b>%11-50</b>	25	21,9
	<b>%51-80</b>	36	31,6
	<b>&gt;%80</b>	27	23,7
<b>PTEN boyanma kuvveti</b>	<b>Yok</b>	18	15,8
	<b>Zayıf</b>	49	43
	<b>Orta</b>	26	22,8
	<b>Kuvvetli</b>	21	18,4
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	18	15,8
	<b>1-6</b>	71	62,3
	<b>7-12</b>	25	21,9

- ❖ Olguların p53 boyanma yüzdesi 0 ile 95 arasında değişmekte olup ortalaması 20,56±28,76 ve medyanı 9,9'dur. %77,2'sinde p53 boyanma yüzdesi %10 ve altındayken, %6,1'inde %11-50 arasında, %4,4'ünde %51-70 arasında ve %12,3'ünde %70 üstündedir.

- ❖ %19,3'ünde p53 ile boyanma yok iken, %61,4'ünde p53 boyanma kuvveti zayıf, %8,8'inde orta ve %10,5'inde kuvvetlidir.
- ❖ p53 H-skor 0 ile 285 arasında değişmekte olup ortalaması  $41,26 \pm 77,71$  ve medyanı 9,9'dur. Hastaların %82,5'inde p53 H-skor 50 altındayken %17,5'inde 50 ve üstündedir.
- ❖ Vakaların %15,8'inde PTEN ile boyanma yüzdesi 1'in altındayken %7'sinde 1-10 arasında, %21,9'unda 11-50 arasında, %31,6'sında 51-80 arasında ve %23,7'sinde 80 üstündedir.
- ❖ %15,8'inde PTEN ile immunreaktivite görülmezken, PTEN boyanma kuvveti %43'ünde zayıf, %22,8'inde orta ve %18,4'ünde kuvvetlidir.
- ❖ PTEN IRS 0 ile 12 arasında değişmekte olup ortalaması  $4,34 \pm 3,63$  ve medyanı 3'tür. Hastaların %15,8'inde PTEN IRS grup 0 iken, %62,3'ünde 1-6 arasında ve %21,9'unda 7-12 arasında değişmektedir (Tablo 14).

Tablo 15: Histolojik derecelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		Histolojik derece			P
		G1	G2	G3	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(32-69)-(54,44±11,92 (59,5))	(7-73)-(51,25±16,87 (58))	(24-74)-(52,52±14,31 (56))	<sup>1</sup> 0,907
HS (ay)		(32-69)-(54,44±11,92 (59,5))	(3-72)-(48,23±19,02 (57))	(12-74)-(47,87±17,27 (54))	<sup>1</sup> 0,492
		<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	12 (%100)	36 (%87,8)	4 (%100)	
	Var	0 (%0)	5 (%12,2)	0 (%0)	
Nüks varlığı	Yok	18 (%100)	60 (%82,2)	18 (%78,3)	<sup>2</sup> 0,094
	Var	0 (%0)	13 (%17,8)	5 (%21,7)	
p53 H-skor	<50	16 (%88,9)	65 (%89)	13 (%56,5)	<sup>3</sup> 0,002*
	≥50	2 (%11,1)	8 (%11)	10 (%43,5)	
PTEN IRS	0	4 (%22,2)	11 (%15,1)	3 (%13)	<sup>3</sup> 0,538
	1-6	8 (%44,4)	47 (%64,4)	16 (%69,6)	
	7-12	6 (%33,3)	15 (%20,5)	4 (%17,4)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

\*p<0,05

- ❖ Grade grupları arasında GS ve HS parametre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Grade grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ Grade grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Grade grupları arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,002; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **Grade 2 H-skor 50 altında olma oranı (%89), Grade 3 grubundan (%56,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001; p<0,05)**. Diğer grade grupları arasında H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Grade grupları arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 16: Histolojik alt tip gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		Histolojik alt tip			p
		İDK	İLK	Mikst karsinom	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(7-74)-(52,59±15,39 (59))	(19-65)-(44±16,45 (39))	(40-72)-(59,78±9,28 (60))	<sup>1</sup> 0,142
<b>HS (ay)</b>		(3-74)-(49,7±17,99 (57))	(19-65)-(41,44±17,41 (37))	(31-70)-(55,22±12,15 (58))	<sup>2</sup> 0,272
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	37 (%90,2)	5 (%83,3)	6 (%100)	-
	<b>Var</b>	4 (%9,8)	1 (%16,7)	0 (%0)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	77 (%84,6)	6 (%66,7)	8 (%88,9)	<sup>2</sup> 0,341
	<b>Var</b>	14 (%15,4)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;%50</b>	71 (%78)	9 (%100)	9 (%100)	<sup>2</sup> 0,131
	<b>≥%50</b>	20 (%22)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	14 (%15,4)	1 (%11,1)	3 (%33,3)	<sup>3</sup> 0,010*
	<b>1-6</b>	58 (%63,7)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	
	<b>7-12</b>	19 (%20,9)	0 (%0)	5 (%55,6)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

\*p<0,05

Not: Müsinöz karsinom, solid papiller karsinom, kribriform karsinom ve metaplastik karsinom histolojik alt tipleri sayıları yetersizliği nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır.

- ❖ Histolojik alt tipler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Histolojik alt tipler arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ Histolojik alt tipler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Histolojik alt tipler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Histolojik alt tipler arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,010; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **mikst karsinom grubunun PTEN IRS değerlerinin 7-12 arasında olma oranı (%55,6), İDK (%20,9) ve İLK (%0) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,004; p<sub>2</sub>:0,003; p<0,05).** İDK ve İLK grupları arasında PTEN IRS grupları

dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

Tablo 17: Moleküler alt tip gruplarına göre GS, HS, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		Moleküler alt tip				P
		Luminal A	Luminal B	TN	HER2/NEU	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(8-71)-(52,09±15,12 (59))	(7-74)-(55,34±15,75 (60))	(24-62)-(38,3±13,65 (34))	(22-69)-(52,67±14,18 (55))	<sup>1</sup> 0,017*
<b>HS (ay)</b>		(4-71)-(50,95±16,37 (58))	(3-74)-(50,76±18,12 (58))	(10-62)-(34,1±17,69 (30))	(6-69)-(47,56±19,59 (54))	<sup>1</sup> 0,057
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Nüks</b>	<b>Yok</b>	52 (%91,2)	30 (%78,9)	7 (%70)	7 (%77,8)	<sup>2</sup> 0,122
	<b>Var</b>	5 (%8,8)	8 (%21,1)	3 (%30)	2 (%22,2)	
<b>p53 H- skor</b>	<b>&lt;50</b>	54 (%94,7)	30 (%78,9)	6 (%60)	4 (%44,4)	<sup>2</sup> 0,000*
	<b>≥50</b>	3 (%5,3)	8 (%21,1)	4 (%40)	5 (%55,6)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	8 (%14)	7 (%18,4)	3 (%30)	0 (%0)	<sup>3</sup> 0,279
	<b>1-6</b>	36 (%63,2)	23 (%60,5)	7 (%70)	5 (%55,6)	
	<b>7-12</b>	13 (%22,8)	8 (%21,1)	0 (%0)	4 (%44,4)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

\* $p<0,05$

- ❖ Moleküler alt tipler arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,017$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **TN grubunun GS değerleri, Luminal A ve Luminal B gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,013$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ )**. Diğer moleküler alt tipler arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Moleküler alt tipler arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Moleküler alt tipler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Moleküler alt tipler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,010$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **Luminal A grubunun H-skor 50 altında olma oranı (%94,7), Luminal B (%78,9), TN (%60) ve HER2/NEU**

(%44.4) moleküler alt tiplerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,022$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p_3:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Diğer moleküler alt tipler arasında H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ Moleküler alt tipler arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

Tablo 18: KT alma durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		KT alma durumu		p
		Almamış	Almış	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(20-70)-(52,91±14,84 (58,5))	(7-74)-(51,79±15,87 (57,5))	<sup>1</sup> 0,807
HS (ay)		(12-70)-(50,18±17,38 (57,5))	(3-74)-(48,89±17,93 (55,5))	<sup>1</sup> 0,785
		n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	17 (%94,4)	35 (%89,7)	-
	Var	1 (%5,6)	4 (%10,3)	
Nüks varlığı	Yok	20 (%90,9)	76 (%82,6)	<sup>2</sup> 0,274
	Var	2 (%9,1)	16 (%17,4)	
p53 H-skor	<50	20 (%90,9)	74 (%80,4)	<sup>2</sup> 0,202
	≥50	2 (%9,1)	18 (%19,6)	
PTEN IRS	0	3 (%13,6)	15 (%16,3)	<sup>3</sup> 0,457
	1-6	12 (%54,5)	59 (%64,1)	
	7-12	7 (%31,8)	18 (%19,6)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

<sup>3</sup>Fisher Freeman Halton Test

- ❖ KT alanlar ve almayanlar arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ KT alanlar ve almayanlar arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ KT alanlar ve almayanlar arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ KT alanlar ve almayanlar arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ KT alanlar ve almayanlar arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

Tablo 19: RT alma durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		RT		P
		Almamış	Almış	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(20-72)-(50,48±15,55 (54))	(7-74)-(52,63±15,7 (59))	<sup>1</sup> 0,501
<b>HS (ay)</b>		(20-70)-(48,36±16 (50))	(3-74)-(49,46±18,51 (57))	<sup>1</sup> 0,625
		n (%)	n (%)	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	16 (%100)	36 (%87,8)	-
	<b>Var</b>	0 (%0)	5 (%12,2)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	30 (%90,9)	66 (%81,5)	<sup>2</sup> 0,333
	<b>Var</b>	3 (%9,1)	15 (%18,5)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	26 (%78,8)	68 (%84)	<sup>2</sup> 0,700
	<b>≥50</b>	7 (%21,2)	13 (%16)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	4 (%12,1)	14 (%17,3)	<sup>3</sup> 0,600
	<b>1-6</b>	20 (%60,6)	51 (%63)	
	<b>7-12</b>	9 (%27,3)	16 (%19,8)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test    <sup>2</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi    <sup>3</sup>Ki-Kare Test

- ❖ RT alanlar ve almayanlar arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ RT alanlar ve almayanlar arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ RT alanlar ve almayanlar arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ RT alanlar ve almayanlar arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ RT alanlar ve almayanlar arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 19).

Tablo 20: HT gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		HT			
		Almamış	Letrozol	Tamoksifen	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	p
<b>GS (ay)</b>		(22-66)-(43,13±15,08 (41))	(7-74)-(52,06±16,8 (59))	(26-73)-(55,61±12,21 (59,5))	<sup>1</sup> 0,042*
<b>HS (ay)</b>		(6-66)-(37,27±19,29 (36))	(3-74)-(50,63±18,2 (59))	(21-71)-(51,47±14,57 (57))	<sup>1</sup> 0,031*
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	-	37 (%88,1)	15 (%100)	-
	<b>Var</b>	-	5 (%11,9)	0 (%)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	10 (%66,7)	56 (%88,9)	30 (%83,3)	<sup>2</sup> 0,104
	<b>Var</b>	5 (%33,3)	7 (%11,1)	6 (%16,7)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	8 (%53,3)	56 (%88,9)	30 (%83,3)	<sup>2</sup> 0,005*
	<b>≥50</b>	7 (%46,7)	7 (%11,1)	6 (%16,7)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	2 (%13,3)	11 (%17,5)	5 (%13,9)	<sup>2</sup> 0,943
	<b>1-6</b>	10 (%66,7)	37 (%58,7)	24 (%66,7)	
	<b>7-12</b>	3 (%20)	15 (%23,8)	7 (%19,4)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Ki-Kare Test

\*p<0,05

- ❖ HT grupları arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,042; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **HT almayanların GS değerleri, Letrozol ve Tamoksifen alanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,024; p<sub>2</sub>:0,015; p<0,05)**. Letrozol ve Tamoksifen alanlar arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ HT grupları arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,031; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **HT almayanların HS değerleri, Letrozol ve Tamoksifen alanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,009; p<sub>2</sub>:0,029; p<0,05)**. Letrozol ve Tamoksifen alanlar arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

- ❖ HT grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ HT grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ HT grupları arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p:0,005$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **HT almayanların H-skor 50 altında olma oranı (%53,3), Letrozol (%88,9) ve Tamoksifen (%83,3) alanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,004$ ;  $p_2:0,032$ ;  $p<0,05$ )**. Letrozol ve Tamoksifen alanlar arasında H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ HT grupları arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

Tablo 21: Menapoz gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		Menapoz		p
		Premenapoz	Postmenapoz	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(22-73)-(55,5±12,56 (60))	(7-74)-(49,28±17,25 (54,5))	<sup>1</sup> 0,107
<b>HS (ay)</b>		(6-71)-(51,82±15,36 (58,5))	(3-74)-(47,05±19,28 (54))	<sup>1</sup> 0,311
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	17 (%89,5)	35 (%92,1)	<sup>2</sup> 0,545
	<b>Var</b>	2 (%10,5)	3 (%7,9)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	41 (%82)	55 (%85,9)	<sup>3</sup> 0,754
	<b>Var</b>	9 (%18)	9 (%14,1)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

<sup>3</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi

- ❖ Premenapoz ve postmenapoz grupları arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Premenapoz ve postmenapoz grupları arasında Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ Premenapoz ve postmenapoz grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 21).

Tablo 22: Lateraliteye göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		Lateralite		P
		Sağ meme	Sol meme	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(7-74)-(48,87±18,39 (55))	(22-73)-(53,86±13,06 (59))	<sup>1</sup> 0,300
<b>HS (ay)</b>		(3-74)-(46,47±19,13 (50))	(6-72)-(50,57±16,65 (57))	<sup>1</sup> 0,293
		n (%)	n (%)	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	22 (%88)	28 (%93,3)	<sup>2</sup> 0,412
	<b>Var</b>	3 (%12)	2 (%6,7)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	40 (%85,1)	54 (%83,1)	<sup>3</sup> 0,978
	<b>Var</b>	7 (%14,9)	11 (%16,9)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

<sup>3</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi

- ❖ Sağ ve sol meme yerleşimli tümörler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Sağ ve sol meme yerleşimli tümörler arasında Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Sağ ve sol meme yerleşimli tümörler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

Tablo 23: Tümör yerleşimi gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		Tümör yerleşimi						P
		Üst iç	Üst dış	Alt iç	Alt dış	Retro areolar	Çoklu kadran	
		(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(44-74)- (63,4±9,09 (64))	(22-70)- (55,68±13,27 (60))	(20-60)- (45±17,32 (50))	(7-72)- (46,13±20,89 (57))	(27-70)- (52,5±14,65 (59,5))	(19-72)- (48,63±15 (47,5))	<sup>1</sup> 0,032*
<b>HS (ay)</b>		(35-74)- (59,6±12,08 (62,5))	(6-70)- (53,94±15,53 (60))	(20-60)- (45±17,32 (50))	(3-72)- (43,73±23,61 (57))	(27-70)- (51,17±15,1 1 (57))	(10-72)- (43,56±17,5 2 (42))	<sup>1</sup> 0,049*
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	4 (%100)	12 (%92,3)	2 (%100)	9 (%90)	11 (%91,7)	14 (%93,3)	--
	<b>Var</b>	0 (%0)	1 (%7,7)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%8,3)	1 (%6,7)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	9 (%90)	30 (%88,2)	4 (%100)	11 (%73,3)	17 (%94,4)	25 (%78,1)	<sup>2</sup> 0,467
	<b>Var</b>	1 (%10)	4 (%11,8)	0 (%0)	4 (%26,7)	1 (%5,6)	7 (%21,9)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

- ❖ Tümör yerleşimleri arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,032; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **Tümör yerleşimi üst iç olanların GS değerleri, alt iç, alt dış, retroareolar ve çoklu kadran gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,021; p<sub>2</sub>:0,007; p<sub>3</sub>:0,049; p<sub>4</sub>:0,004; p<0,05)**. Diğer tümör yerleşimi grupları arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Tümör yerleşimleri arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,049; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **Tümör yerleşimi çoklu kadran olanların HS değerleri, üst iç ve üst dış gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,008; p<sub>2</sub>:0,022; p<0,05)**. Tümör yerleşimi alt dış olanların HS değerleri, üst iç grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,034; p<0,05). Diğer tümör yerleşimi grupları arasında

HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ Tümör yerleşimleri arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ Tümör yerleşimleri arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 23).

Tablo 24: Fokaliteye göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

	Fokalite		p
	Unifokal	Multifokal	
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)	(7-73)-(51,69±15,17 (57))	(8-74)-(53,16±17,4 (60))	<sup>1</sup> 0,393
HS (ay)	(3-72)-(48,87±17,51 (55))	(4-74)-(50,12±18,93 (59))	<sup>1</sup> 0,560
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	43 (%93,5)	<sup>2</sup> 0,244
	Var	3 (%6,5)	
Nüks varlığı	Yok	77 (%86,5)	<sup>2</sup> 0,166
	Var	12 (%13,5)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test    <sup>2</sup>Fisher's Exact Test

- ❖ Unifokal ve multifokal tümör bulunduran vakalar arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Unifokal ve multifokal tümör bulunduran vakalar arasında Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ Unifokal ve multifokal tümör bulunduran vakalar arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

Tablo 25: DKİS gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		DKİS				
		Yok	LG	İG	HG	p
		(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(19-74)- (51,21±15,79 (60))	(37-68)-(55,08±10,11 (58,5))	(7-72)- (52,47±21,05 (64))	(24-73)- (51,71±14,22 (55))	<sup>1</sup> 0,757
HS (ay)		(6-74)- (49,24±18,66 (60))	(37-68)-(55,08±10,11 (58,5))	(3-70)-(48±22,23 (57))	(10-71)- (47,83±16,43 (54))	<sup>1</sup> 0,709
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	22 (%91,7)	8 (%100)	6 (%85,7)	16 (%88,9)	-
	Var	2 (%8,3)	0 (%0)	1 (%14,3)	2 (%11,1)	
Nüks varlığı	Yok	35 (%83,3)	12 (%100)	15 (%78,9)	34 (%82,9)	<sup>2</sup> 0,463
	Var	7 (%16,7)	0 (%0)	4 (%21,1)	7 (%17,1)	
p53 H-skor	<50	35 (%83,3)	11 (%91,7)	16 (%84,2)	32 (%78)	<sup>2</sup> 0,795
	≥50	7 (%16,7)	1 (%8,3)	3 (%15,8)	9 (%22)	
PTEN IRS	0	5 (%11,9)	2 (%16,7)	4 (%21,1)	7 (%17,1)	<sup>3</sup> 0,900
	1-6	29 (%69)	8 (%66,7)	11 (%57,9)	23 (%56,1)	
	7-12	8 (%19)	2 (%16,7)	4 (%21,1)	11 (%26,8)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

- ❖ DKİS grupları arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ DKİS grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ DKİS grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ DKİS grupları arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ DKİS grupları arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 25).

Tablo 26: EİK gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

	EİK		P
	Yok	Var	
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>	(7-74)-(49,68±16,47 (54))	(32-72)-(59,88±8,67 (60))	<sup>1</sup> 0,008*
<b>HS (ay)</b>	(3-74)-(47,3±18,27 (54))	(10-71)-(55,38±14,51 (60))	<sup>1</sup> 0,049*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	14 (%93,3)	-
	<b>Var</b>	4 (%9,5)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	74 (%84,1)	<sup>2</sup> 0,609
	<b>Var</b>	14 (%15,9)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	74 (%84,1)	<sup>2</sup> 0,283
	<b>≥50</b>	14 (%15,9)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	13 (%14,8)	<sup>3</sup> 0,127
	<b>1-6</b>	59 (%67)	
	<b>7-12</b>	16 (%18,2)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test    <sup>2</sup>Fisher's Exact Test    <sup>3</sup>Ki-Kare Test    \*p<0,05

- ❖ EİK görülenlerin GS değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,008; p<0,05).
- ❖ EİK görülenlerin HS değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,049; p<0,05).
- ❖ EİK görülenler ve görülmeyenler arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ EİK görülenler ve görülmeyenler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ EİK görülenler ve görülmeyenler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ EİK görülenler ve görülmeyenler arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 26).

Tablo 27: LKİS görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		LKİS		P
		Yok	Var	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(7-74)-(52,38±15,44 (59))	(19-72)-(49,15±17,34 (47))	<sup>1</sup> 0,614
HS (ay)		(3-74)-(49,93±17,62 (57))	(19-70)-(43±18,33 (37))	<sup>1</sup> 0,194
		n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	46 (%92)	6 (%85,7)	-
	Var	4 (%8)	1 (%14,3)	
Nüks varlığı	Yok	88 (%87,1)	8 (%61,5)	<sup>2</sup> 0,032*
	Var	13 (%12,9)	5 (%38,5)	
p53 H-skor	<50	81 (%80,2)	13 (%100)	<sup>3</sup> 0,070
	≥50	20 (%19,8)	0 (%0)	
PTEN IRS	0	15 (%14,9)	3 (%23,1)	<sup>3</sup> 0,375
	1-6	62 (%61,4)	9 (%69,2)	
	7-12	24 (%23,8)	1 (%7,7)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test <sup>2</sup>Fisher's Exact Test <sup>3</sup>Ki-Kare Test \*p<0,05

- ❖ LKİS görülenler ve görülmeyenler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ LKİS görülenler ve görülmeyenler arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ **LKİS görülenlerde nüks görülme oranı (%38,5), görülmeyenlerden (%12,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,032; p<0,05).**
- ❖ LKİS görülenler ve görülmeyenler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ LKİS görülenler ve görülmeyenler arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 27).

Tablo 28: PNİ görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

	PNİ		p	
	Yok	Var		
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))		
GS (ay)	(7-74)-(52,13±15,26 (58))	(8-71)-(51,08±18,83 (59))	<sup>1</sup> 0,886	
HS (ay)	(3-74)-(49,41±17,3 (56))	(4-71)-(47,08±21,67 (57))	<sup>1</sup> 0,996	
	n (%)	n (%)		
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	49 (%96,1)	3 (%50)	<b><sup>2</sup>0,006*</b>
	Var	2 (%3,9)	3 (%50)	
Nüks varlığı	Yok	87 (%86,1)	9 (%69,2)	<sup>2</sup> 0,124
	Var	14 (%13,9)	4 (%30,8)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test    <sup>2</sup>Fisher's Exact Test    \*p<0,05

- ❖ PNİ görülenler ve görülmeyenler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ **PNİ görülenlerde Luminal A ve nüks görülme oranı (%50), görülmeyenlerden (%3,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,006; p<0,05).**
- ❖ PNİ görülenler ve görülmeyenler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 29: LVİ görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

	LVİ		p	
	Yok	Var		
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))		
GS (ay)	(19-72)-(52,57±13,49 (57))	(7-74)-(51,17±18,45 (59,5))	<sup>1</sup> 0,851	
HS (ay)	(19-72)-(51,81±13,88 (57))	(3-74)-(45,2±21,86 (54,5))	<sup>1</sup> 0,283	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>		
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	36 (%97,3)	16 (%80)	-
	<b>Var</b>	1 (%2,7)	4 (%20)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	64 (%94,1)	32 (%69,6)	<b><sup>2</sup>0,001*</b>
	<b>Var</b>	4 (%5,9)	14 (%30,4)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	55 (%80,9)	39 (%84,8)	<sup>2</sup> 0,775
	<b>≥50</b>	13 (%19,1)	7 (%15,2)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	8 (%11,8)	10 (%21,7)	<sup>3</sup> 0,290
	<b>1-6</b>	43 (%63,2)	28 (%60,9)	
	<b>7-12</b>	17 (%25)	8 (%17,4)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test <sup>2</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi <sup>3</sup>Ki-Kare Test \*p<0,05

- ❖ LVİ görülenler ve görülmeyenler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ LVİ görülenler ve görülmeyenler arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ **LVİ görülenlerde nüks görülme oranı (%30,4), görülmeyenlerden (%5,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001; p<0,05).**
- ❖ LVİ görülenler ve görülmeyenler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ LVİ görülenler ve görülmeyenler arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 30: Mikrokalsifikasyon görülme durumlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

	Mikrokalsifikasyon		p	
	Yok	Var		
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))		
<b>GS (ay)</b>	(19-73)-(52,06±14,88 (57))	(7-74)-(51,94±16,67 (59))	<sup>1</sup> 0,826	
<b>HS (ay)</b>	(10-72)-(49,14±17,36 (55,5))	(3-74)-(49,14±18,43 (57))	<sup>1</sup> 0,846	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>		
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	28 (%93,3)	24 (%88,9)	<sup>2</sup> 0,449
	<b>Var</b>	2 (%6,7)	3 (%11,1)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	54 (%84,4)	42 (%84)	<sup>3</sup> 1,000
	<b>Var</b>	10 (%15,6)	8 (%16)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

<sup>3</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi

- ❖ Mikrokalsifikasyon görülenler ve görülmeyenler arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Mikrokalsifikasyon görülenler ve görülmeyenler arasında Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Mikrokalsifikasyon görülenler ve görülmeyenler arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 30).

Tablo 31: Cerrahi sınır durumuna göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		Cerrahi sınır			p
		TM-CS mesafe > 1cm	TM-CS mesafe < 1cm	TM pozitif	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(7-73)-(52,15±16,9 (60))	(19-74)-(53,02±12,83(56,5))	(8-64)-(43,5±24,57 (51))	<sup>1</sup> 0,560
<b>HS (ay)</b>		(3-72)-(48,54±19,37 (59))	(12-74)-(51,79±14,17(55,5))	(4-54)-(33,5±22,59 (38))	<sup>1</sup> 0,196
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	26 (%96,3)	25 (%92,6)	1 (%50)	-
	<b>Var</b>	1 (%3,7)	2 (%7,4)	1 (%50)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	49 (%80,3)	45 (%93,8)	2 (%50)	<sup>2</sup> <b>0,024*</b>
	<b>Var</b>	12 (%19,7)	3 (%6,3)	2 (%50)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

- ❖ CS grupları arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ CS grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ CS grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,024; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **TM pozitif olanlarda nüks görülme oranı (%50), TM-CS mesafe < 1cm olan gruptan (%6,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,042; p<0,05)**. Diğer CS grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 31).

Tablo 32: pT evrelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

	pT					p
	pT1b	pT1c	pT2	pT3	pT4	
	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>	(58-66)- (61,2±3,03 (60))	(24-69)-(56,67±10,62 (59,5))	(7-74)- (52,62±16,31 (59))	(22-65)-(41,13±15,41 (36))	(8-55)- (40,8±19,23 (46))	<sup>1</sup> 0,063
<b>HS (ay)</b>	(58-66)- (61,2±3,03 (60))	(24-69)-(56,46±10,5 (59,5))	(3-74)- (48,94±18,22 (57))	(6-65)-(34,13±21,56 (33))	(4-55)-(40±20,94 (46))	<sup>1</sup> 0,046*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>						
<b>Yok</b>	4 (%100)	15 (%93,8)	28 (%96,6)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	-
<b>Var</b>	0 (%0)	1 (%6,3)	1 (%3,4)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	
<b>Nüks varlığı</b>						
<b>Yok</b>	5 (%100)	23 (%95,8)	57 (%82,6)	5 (%62,5)	4 (%80)	<sup>2</sup> 0,141
<b>Var</b>	0 (%0)	1 (%4,2)	12 (%17,4)	3 (%37,5)	1 (%20)	
<b>p53 H-skor</b>						
<b>&lt;50</b>	2 (%40)	21 (%87,5)	59 (%85,5)	7 (%87,5)	3 (%60)	<sup>2</sup> 0,065
<b>≥50</b>	3 (%60)	3 (%12,5)	10 (%14,5)	1 (%12,5)	2 (%40)	
<b>PTEN IRS</b>						
<b>0</b>	1 (%20)	1 (%4,2)	12 (%17,4)	2 (%25)	1 (%20)	<sup>3</sup> 0,798
<b>1-6</b>	3 (%60)	17 (%70,8)	42 (%60,9)	5 (%62,5)	2 (%40)	
<b>7-12</b>	1 (%20)	6 (%25)	15 (%21,7)	1 (%12,5)	2 (%40)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

\*p<0,05

Not: T1a tümörler sayı yetersizliği nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır.

- ❖ pT evreleri arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ pT evreleri arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,046; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **pT3 grubu HS değerleri, pT1b ve pT1c gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0,022; p<sub>2</sub>:0,018; p<0,05)**. Diğer pT grupları arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ pT evreleri arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ pT evreleri arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

- ❖ pT evreleri arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ pT evreleri arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 32).

Tablo 33: pN evrelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		pN				p
		pN0	pN1a	pN2a	pN3a	
		(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(19-72)- (52,44±13,67 (57))	(7-73)- (53,31±16,82 (60))	(8-69)- (43,73±19,56 (40))	(22-74)- (55,86±19,35 (65))	<sup>1</sup> 0,321
HS (ay)		(12-72)- (50,84±14,81 (57))	(3-72)-(52±17,08 (59,5))	(4-69)- (35,09±23,58 (30))	(6-74)-(48±27,08 (65))	<sup>1</sup> 0,158
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	31 (%93,9)	16 (%100)	3 (%60)	2 (%66,7)	-
	Var	2 (%6,1)	0 (%0)	2 (%40)	1 (%33,3)	
Nüks varlığı	Yok	57 (%91,9)	30 (%93,8)	4 (%36,4)	4 (%57,1)	<sup>2</sup> 0,000*
	Var	5 (%8,1)	2 (%6,3)	7 (%63,6)	3 (%42,9)	
p53 H-skor	<50	50 (%80,6)	26 (%81,3)	10 (%90,9)	6 (%85,7)	<sup>2</sup> 0,947
	≥50	12 (%19,4)	6 (%18,8)	1 (%9,1)	1 (%14,3)	
PTEN IRS	0	9 (%14,5)	5 (%15,6)	3 (%27,3)	0 (%0)	<sup>3</sup> 0,140
	1-6	39 (%62,9)	17 (%53,1)	8 (%72,7)	7 (%100)	
	7-12	14 (%22,6)	10 (%31,3)	0 (%0)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test      <sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test      <sup>3</sup>Ki-Kare Test      \* $p<0,05$

Not: pN1mi grubu sayı yetersizliği nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır.

- ❖ pN evreleri arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ pN evreleri arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ pN evreleri arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **pN0 grubunda nüks görülme oranı (%8,1), pN2a (%63,6) ve pN3a (%42,9) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde**

düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,030$ ;  $p<0,05$ ). pN1a grubunda nüks görülme oranı (%6,3), pN2a (%63,6) ve pN3a (%42,9) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,032$ ;  $p<0,05$ ). Diğer pN grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ pN evreleri arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ pN evreleri arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 33).

Tablo 34: TİL yüzdelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		TİL		P
		≤%50	>%50	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(7-74)-(51,13±15,8 (57))	(57-70)-(63,63±5,15 (63))	<sup>1</sup> 0,026*
HS (ay)		(3-74)-(48,05±17,9 (54,5))	(57-70)-(63,63±5,15 (63))	<sup>1</sup> 0,012*
		n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens	Yok	50 (%90,9)	2 (%100)	-
görülme durumu	Var	5 (%9,1)	0 (%0)	
Nüks varlığı	Yok	88 (%83)	8 (%100)	-
	Var	18 (%17)	0 (%0)	
p53 H-skor	<50	87 (%82,1)	7 (%87,5)	<sup>2</sup> 0,574
	≥50	19 (%17,9)	1 (%12,5)	
PTEN IRS	0	16 (%15,1)	2 (%25)	<sup>3</sup> 0,234
	1-6	68 (%64,2)	3 (%37,5)	
	7-12	22 (%20,8)	3 (%37,5)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test    <sup>2</sup>Fisher's Exact Test    <sup>3</sup>Ki-Kare Test    \* $p<0,05$

- ❖ TİL değerleri %50 ve altında olanların GS değerleri, %50 üstünde olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,026$ ;  $p<0,05$ ).
- ❖ TİL değerleri %50 ve altında olanların HS değerleri, %50 üstünde olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,012$ ;  $p<0,05$ ).
- ❖ TİL grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

- ❖ TİL grupları arasında, nüks görülme oranları açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ TİL grupları arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ TİL grupları arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 34).

Tablo 35: ER boyanma yüzdelere göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		ER boyanma yüzdesi			P
		%0 (Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	%1-80 (Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	>%80 (Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
GS (ay)		(22-69)- (44,44±15,55 (44,5))	(7-70)-(54,22±14,16 (60))	(8-74)-(53,03±15,92 (59))	<sup>1</sup> 0,060
HS (ay)		(6-69)-(39,56±19,49 (38,5))	(3-70)-(53,09±15,83 (60))	(4-74)-(49,86±17,46 (57))	<sup>1</sup> 0,041*
		n (%)	n (%)	n (%)	
LumA ve rekürrens görülme durumu	Yok	-	14 (%87,5)	38 (%92,7)	<sup>2</sup> 0,434
	Var	-	2 (%12,5)	3 (%7,3)	
Nüks varlığı	Yok	13 (%72,2)	27 (%84,4)	56 (%87,5)	<sup>3</sup> 0,331
	Var	5 (%27,8)	5 (%15,6)	8 (%12,5)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

<sup>3</sup>Continuity (Yates) Düzeltmesi

\* $p<0,05$

- ❖ ER boyanma yüzdeleri arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ ER boyanma yüzdeleri arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,041$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; **ER ile boyanma olmayanların HS değerleri, boyanma yüzdesi 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,013$ ;  $p_2:0,038$ ;  $p<0,05$ ).** ER boyanma yüzdesi 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan gruplar arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- ❖ ER boyanma yüzdeleri 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan gruplar arasında Luminal A ve nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ ER boyanma yüzdeleri arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 35).

Tablo 36: PR boyanma yüzdelerine göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		PR boyanma yüzdesi			p
		%0	%1-80	>%80	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>GS (ay)</b>		(7-74)-(49,98±15,66 (57))	(8-73)-(53,45±15,91 (60))	(19-72)-(52,18±14,9 (57))	<sup>1</sup> 0,323
<b>HS (ay)</b>		(3-74)-(46,68±18,2 (54))	(4-72)-(50,02±18,27 (58))	(19-72)-(52,18±14,9 (57))	<sup>1</sup> 0,381
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	30 (%90,9)	13 (%100)	52 (%91,2)	<sup>2</sup> 0,279
	<b>Var</b>	3 (%9,1)	0 (%0)	5 (%8,8)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	47 (%83,9)	17 (%100)	96 (%84,2)	<sup>3</sup> 0,113
	<b>Var</b>	9 (%16,1)	0 (%0)	18 (%15,8)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

- ❖ PR boyanma yüzdeleri arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ PR boyanma yüzdeleri 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan gruplar arasında Luminal A ve nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ PR boyanma yüzdeleri arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 36).

Tablo 37: CERBB2 skorlarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu ve nüks varlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

		CERBB2				p
		Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	
		(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	(Min-Max)- (Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(7-73)- (51,52±16,21 (58))	(32-72)- (54,64±14,31 (60))	(27-68)-(45±17,57 (42,5))	(22-74)-(54,5±13,3 (58,5))	<sup>1</sup> 0,766
<b>HS (ay)</b>		(3-72)- (49,18±17,64 (56))	(10-66)- (46,73±21,37 (59))	(27-68)-(45±17,57 (42,5))	(6-74)-(51,63±17,1 (56))	<sup>1</sup> 0,923
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens</b>	<b>Yok</b>	44 (%91,7)	5 (%83,3)	2 (%100)	1 (%100)	-
<b>görülme durumu</b>	<b>Var</b>	4 (%8,3)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	70 (%84,3)	8 (%72,7)	4 (%100)	14 (%87,5)	<sup>2</sup> 0,650
	<b>Var</b>	13 (%15,7)	3 (%27,3)	0 (%0)	2 (%12,5)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

- ❖ CERBB2 grupları arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- ❖ CERBB2 grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ CERBB2 grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 37).

Tablo 38: Ki67 gruplarına göre GS, HS, Luminal A ve rekürrens görülme durumu, nüks varlığı, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

		Ki67			p
		<%14	%14-19	≥%20	
		(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	
<b>GS (ay)</b>		(8-71)-(51,71±14,94 (58))	(36-72)-(55,57±11,59(59,5))	(7-74)-(51,7±17,75 (58))	<sup>1</sup> 0,755
<b>HS (ay)</b>		(4-71)-(50,61±16,14 (57))	(21-72)-(50,21±16,61 (58))	(3-74)-(47,58±19,71 (54))	<sup>1</sup> 0,905
		<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>LumA ve rekürrens görülme durumu</b>	<b>Yok</b>	51 (%91,1)	-	1 (%100)	-
	<b>Var</b>	5 (%8,9)	-	0 (%0)	
<b>Nüks varlığı</b>	<b>Yok</b>	54 (%91,5)	10 (%71,4)	32 (%80)	<sup>2</sup> 0,092
	<b>Var</b>	5 (%8,5)	4 (%28,6)	8 (%20)	
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	55 (%93,2)	11 (%78,6)	28 (%70)	<sup>2</sup> 0,009*
	<b>≥50</b>	4 (%6,8)	3 (%21,4)	12 (%30)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	8 (%13,6)	2 (%14,3)	8 (%20)	<sup>2</sup> 0,468
	<b>1-6</b>	35 (%59,3)	8 (%57,1)	27 (%67,5)	
	<b>7-12</b>	16 (%27,1)	4 (%28,6)	5 (%12,5)	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test      <sup>3</sup>Ki-Kare Test      \*p<0,05

- ❖ Ki67 grupları arasında GS ve HS parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Ki67 grupları arasında, Luminal A ve rekürrens görülme durumu açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ Ki67 grupları arasında nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Ki67 grupları arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,009; p<0,05). **Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ki67 değeri %14 altında olan grubun H-skor 50 altında olma oranı (%93,2), %20 üstünde olanlardan (%70) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,005; p<0,05).** Diğer Ki67 grupları arasında H-skor grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ Ki67 grupları arasında PTEN IRS dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 38).

Tablo 39: Luminal A ve rekürrens görülme durumlarına göre GS, HS, p53 H-skor ve PTEN IRS parametrelerinin değerlendirilmesi

	Luminal A ve rekürrens görülme durumu		p	
	Yok	Var		
	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))	(Min-Max)-(Ort±SS (medyan))		
<b>GS (ay)</b>	(19-71)-(53,31±13,84 (59,5))	(8-65)-(39,4±23,16 (36))	<sup>1</sup> 0,157	
<b>HS (ay)</b>	(19-71)-(53,31±13,84 (59,5))	(4-60)-(26,4±22,03 (21))	<b><sup>1</sup>0,010*</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>		
<b>p53 H-skor</b>	<b>&lt;50</b>	49 (%94,2)	5 (%100)	-
	<b>≥50</b>	3 (%5,8)	0 (%0)	
<b>PTEN IRS</b>	<b>0</b>	6 (%11,5)	2 (%40)	<sup>2</sup> 0,156
	<b>1-6</b>	33 (%63,5)	3 (%60)	
	<b>7-12</b>	13 (%25)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Mann Whitney U Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

- ❖ Luminal A ve rekürrens görülenler ve görülmeyenler arasında GS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).
- ❖ **Luminal A ve rekürrens görülenlerin HS değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,010; p<0,05).**
- ❖ Luminal A ve rekürrens görülenler ve görülmeyenler arasında p53 H-skor grupları dağılım oranları açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.
- ❖ Luminal A ve rekürrens görülenler ve görülmeyenler arasında PTEN IRS grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 39).

İstatistiksel bulguların yanısıra, çalışmamızın odak noktası olan Luminal alt tipte tümöre sahip rekürrens gösteren vakaların ayrıntılı analizini paylaşıyoruz (Tablo 40).

Tablo 40: Luminal A alt tip rekürrens gösteren vakalarda çalışma parametreleri

	<b>Olgu 1</b>	<b>Olgu 2</b>	<b>Olgu 3</b>	<b>Olgu 4</b>	<b>Olgu 5</b>
<b>Yaş</b>	46	80	79	55	44
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
<b>Menapoz durumu</b>	Pre	Post	Post	Post	Pre
<b>Prosedür</b>	MRM	MRM	MRM	MRM	MRM
<b>Lateralite</b>	Sağ	Sol	Sağ	Sağ	Sol
<b>Fokalite</b>	Uni	Uni	Multi	Multi	Uni
<b>Tümör yerleşim yeri</b>	*	Çoklu kadran	Alt dış	Üst dış	Retroareolar
<b>Tümör boyutu (cm)</b>	*	<b>10</b>	4	2	2,2
<b>Histolojik tip</b>	İDK	İDK	İDK	<b>İLK</b>	İDK
<b>Histolojik derece</b>	G2	G2	G2	G2	G2
<b>LVI</b>	Var	Var	Var	Yok	Var
<b>PNİ</b>	Var	Yok	Var	Yok	Var
<b>DKİS</b>	Var, HG	Yok	Var, İG	Yok	Var, HG
<b>EİK</b>	Yok	Yok	Yok	Yok	<b>Var</b>
<b>LKİS</b>	Yok	Yok	Yok	<b>Var</b>	Yok
<b>Mikrokalsifikasyon</b>	Yok	Yok	Var	Var	Var
<b>TİL</b>	% 15	% 5	% 5	% 5	% 10
<b>Cerrahi sınır</b>	*	<1cm	<b>Pozitif</b>	<1cm	>1cm
<b>pTN</b>	T*N2a	T3N0	<b>T4N2a</b>	T1cN0	<b>T2N3a</b>
<b>ER (boyanma yüzdesi)</b>	20	90	90	80	90
<b>PR (boyanma yüzdesi)</b>	20	70	20	0	0
<b>Ki67</b>	% 10	% 12	% 10	% 10	% 5
<b>p53 H-skor</b>	<b>0 (null)</b>	<10	<10	<10	<10
<b>PTEN IRS</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>KT</b>	STD	<b>Almamış</b>	STD	STD	STD
<b>RT</b>	Almış	Almış	Almış	Almış	Almış
<b>HT</b>	Letrozol	Letrozol	Letrozol	Letrozol	Letrozol
<b>GS (ay)</b>	29	36	8	65	59
<b>HS (ay)</b>	21	12	4	60	35
<b>Metastaz</b>	Kemik	Kemik, LN, KC	Kemik, KC	Kemik, KC	Kemik, LN
<b>Metastaz biyopsisinde moleküler alt tip</b>	Luminal A	Luminal A	*	Luminal A	Biyopsi yapılmamış

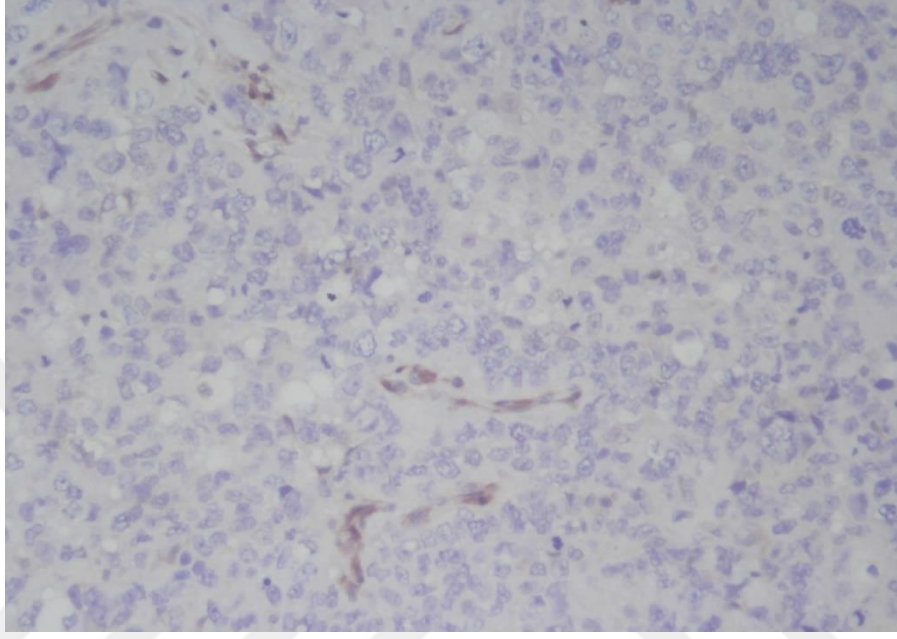
Kısaltmalar: LN: Lenf Nodu, KC: Karaciğer, STD: Standart tedavi;

Adriamisin+Siklofosamid+Doksetaksel

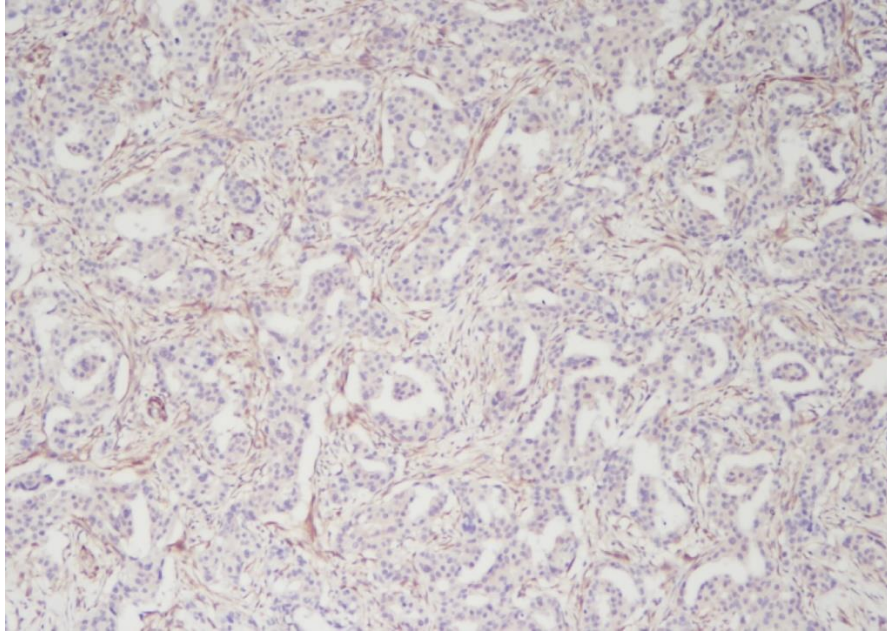
\*Mevcut olmayan veri

## 5. RESİMLER

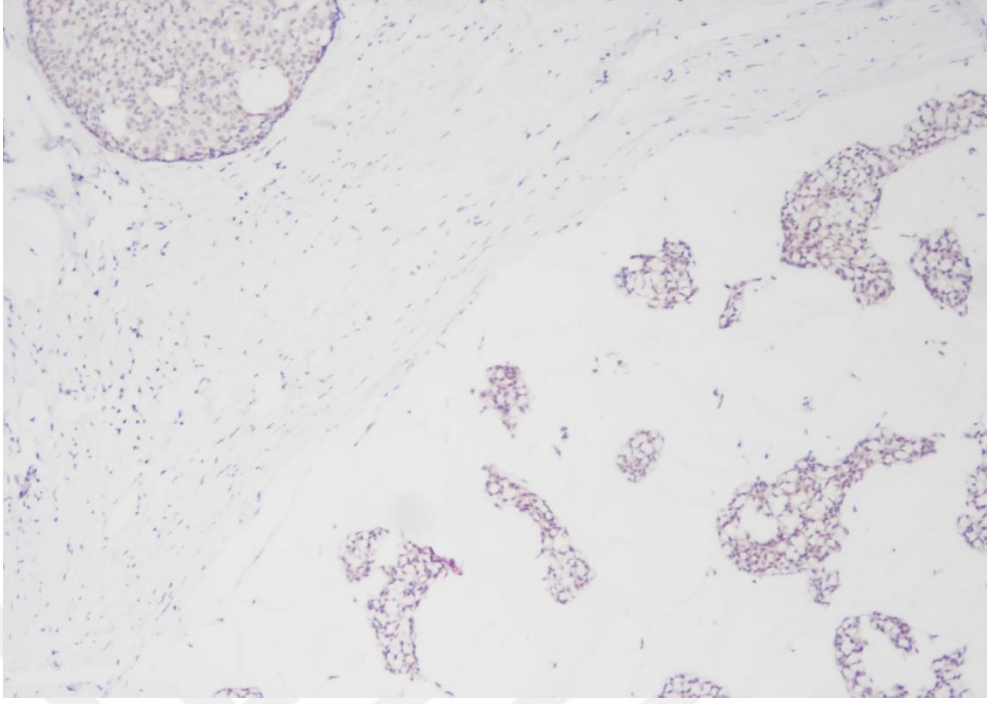
Bu bölümde histolojik alt tipler, PTEN ve p53 immunohistokimyasal boyanmaları gösterilmiştir.



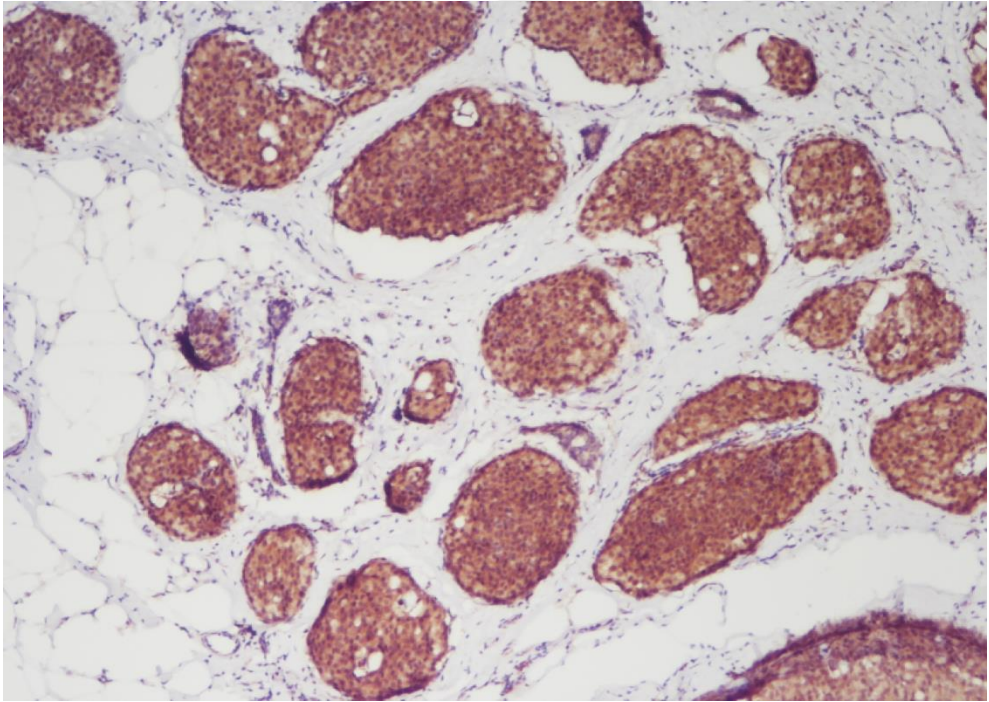
Resim 1: PTEN IRS 0x0 (kuvvet grup x yüzde grup; x200)



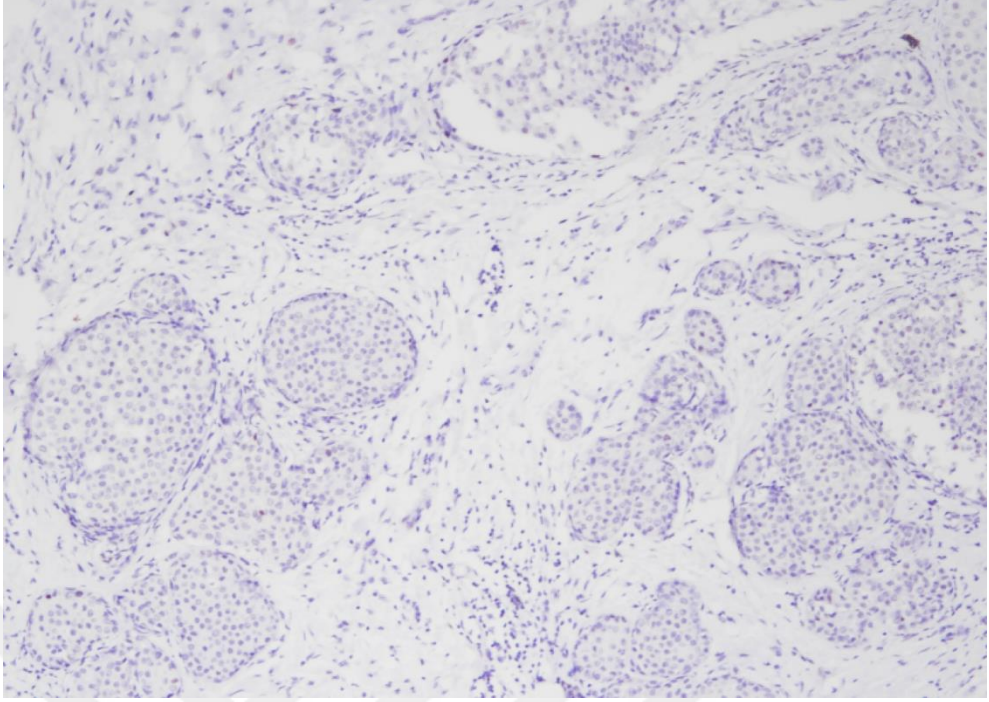
Resim 2: PTEN IRS 1x3 (kuvvet grup x yüzde grup; x100)



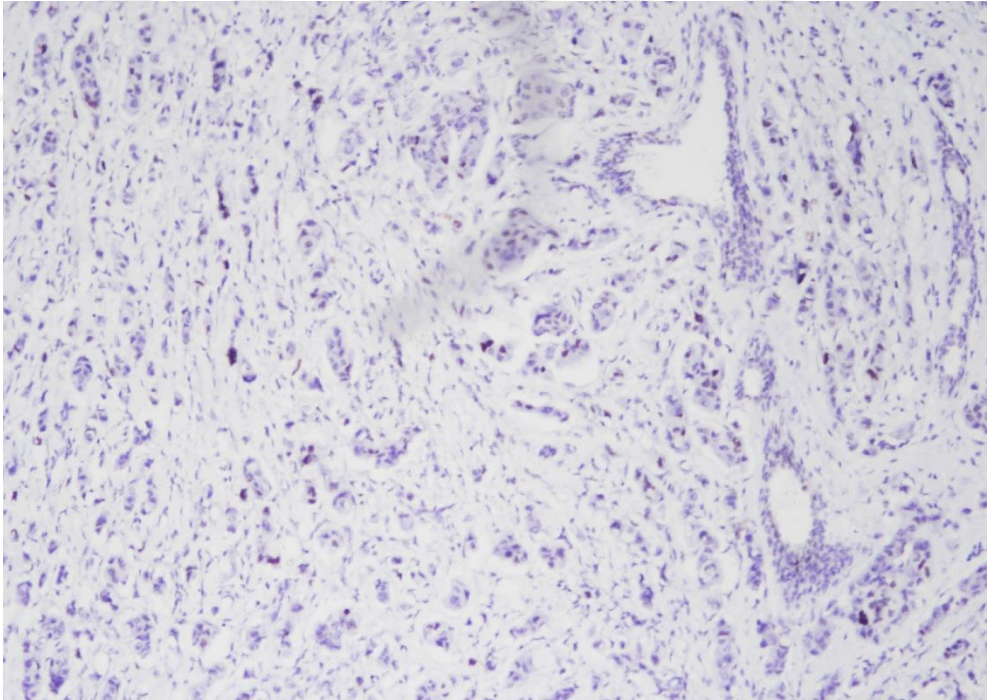
Resim 3: Tümör-DKIS geçiş alanı, PTEN IRS 2x3 (kuvvet grup x yüzde grup; x100)



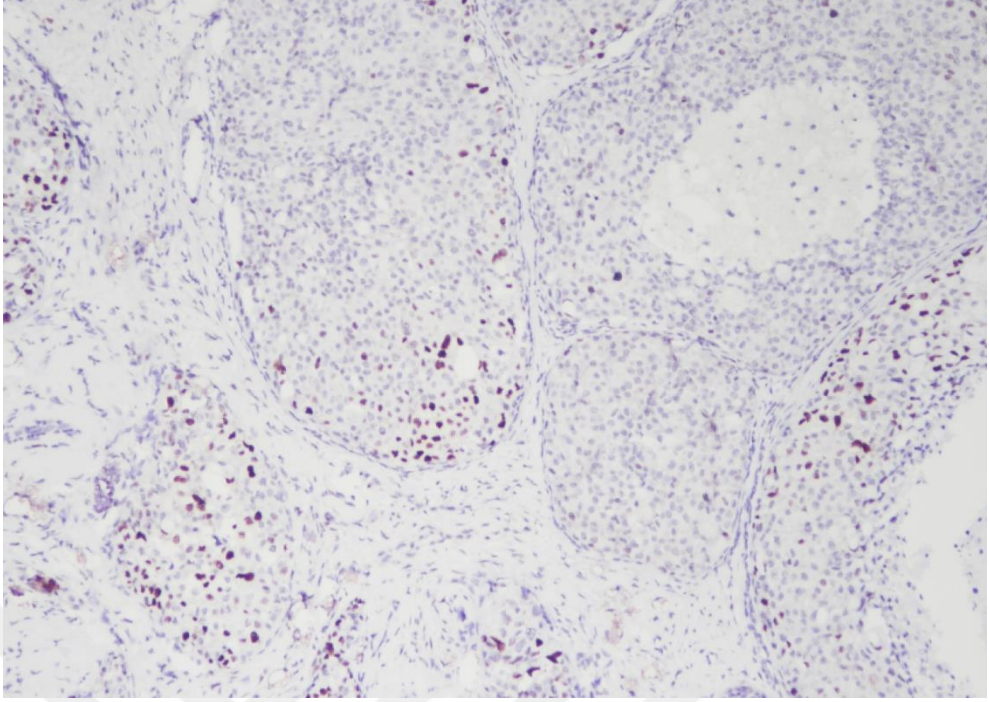
Resim 4: PTEN IRS 3x4 (kuvvet grup x yüzde grup; x100)



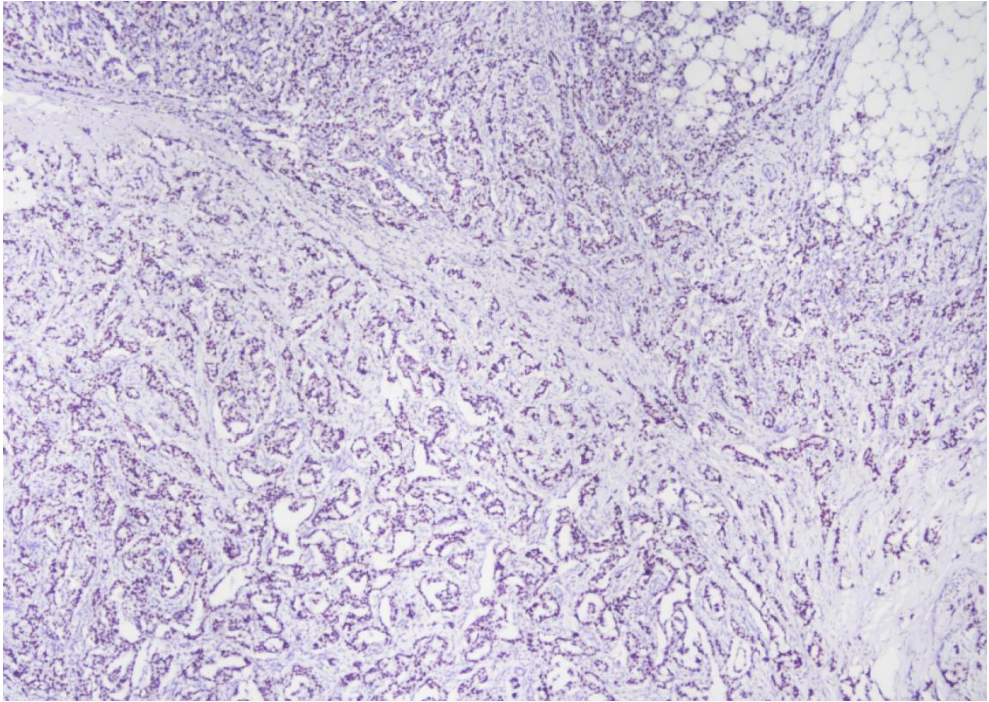
Resim 5: p53 H-skor 0 (kuvvet grup x yüzde; x100)



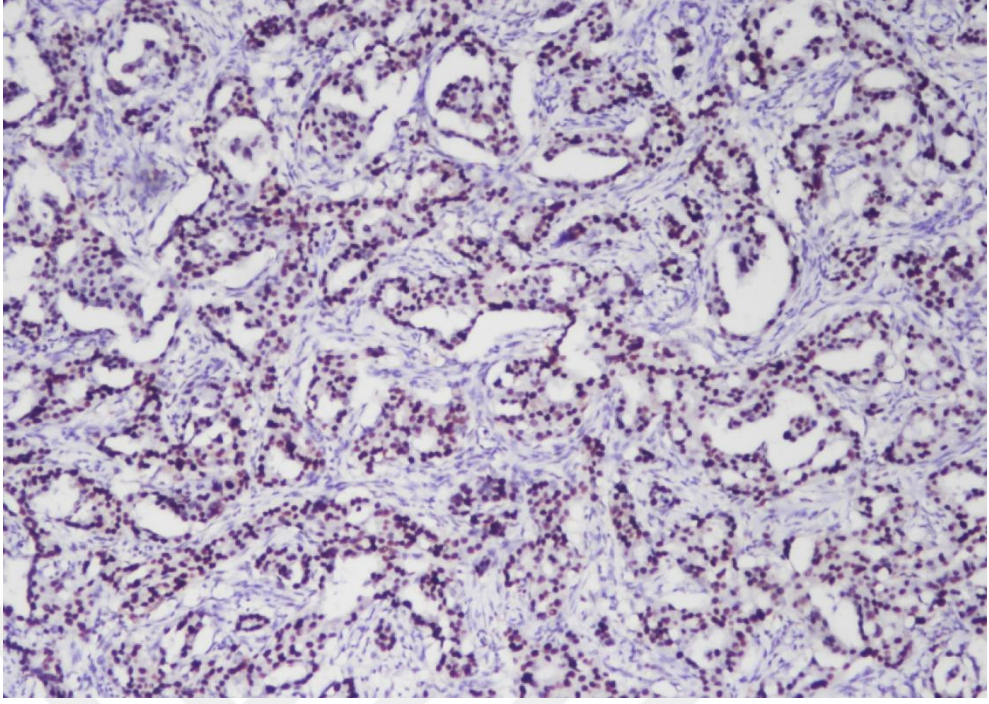
Resim 6: p53 H-skor  $1 \times 10 = 10$  (kuvvet grup x yüzde; x100)



Resim 7: p53 H-skor  $2 \times 60 = 120$  (kuvvet grup x yüzde; x100)



Resim 8: p53 H-skor  $3 \times 95 = 285$  (kuvvet grup x yüzde; x40)



Resim 9: p53 H-skor  $3 \times 95 = 285$  (kuvvet grup x yüzde; x100)

## 6. TARTIŞMA

Meme kanseri Globocan 2023 verilerine göre tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olmakla birlikte kadınlarda kansere bağlı ölümlerde de birinci sıradadır (1). Bunun yanısıra, meme karsinomları klinik, morfolojik ve moleküler olarak tamamen farklı antiteleri içeren heterojen bir tümör grubunu oluşturur (3). Bu farklılığın rutinde öncelikli olarak değerlendirilen tümör boyutu, histolojik derece gibi morfolojik parametreler veya yaş gibi klinik parametrelerle tamamen açıklanamaması nedeniyle son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle hastalığın moleküler biyolojisi ortaya koymaya yöneliktir.

Meme kanseri moleküler sınıflandırması, klinik pratikte daha ulaşılabilir bir yöntem olması nedeniyle genellikle immunhistokimyasal belirteçler kullanılarak yapılmaktadır. Ayrıca yapılan birçok çalışma sonucunda 50 genin ekspresyonuna dayalı standardize edilmiş instriksik alt tipler tanımlanmış olmakla beraber, immunhistokimyasal yöntemler ile ortaya konulan alt tipler ile intrinsik alt tipler büyük ölçüde örtüşse de tamamen korelasyon göstermezler (49, 115). Yıllar içinde elde edilen bu moleküler veriler sonucunda meme karsinomları Luminal A, Luminal B, HER2 zengin ve Bazal benzeri tümörler olarak majör intrinsik alt tiplere ayrılır (4).

Meme kanserlerinin içinde en sık görülen moleküler alt tip Luminal A olup (%40-60), bu alt tipi sırasıyla Luminal B (%20-30), Bazal benzeri (%15-20) ve HER2 zengin (%10-20) alt tipler takip eder (116). Bizim çalışmamızda ise immunohistokimyasal verilerden elde edilen bilgilere göre, alt tipler arasında dağılım oranları, Luminal A %50 (57 hasta), Luminal B %33,3 (38 hasta), TN %8,8 (10 hasta), HER2zengin %7,9 olmakla birlikte literatür verileriyle uyumluydu.

Meme kanserlerinde agresif gidişatın göstergesi kabul edilen lokal nüks ve metastaz riski, ilk başvuru sırasındaki tümör evresi ve moleküler seviyedeki özellikler gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir. Saphner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uygun şekilde çıkarılmış ve adjuvan tedavi almış hastalarda rekürrens gelişme oranı neredeyse %30 oranında saptanmıştır (117). Tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen, Lancet ve arkadaşlarının erken meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada %20-%30 oranında rekürrens görülmüştür (7). Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların %15'inde (18 hasta), 5 yıllık izlem süresinde uzak metastaz gelişmeyle

birlikte, aynı hastalarda lokal nüks de saptanmıştır. Çalışmamıza yalnızca erken evre meme kanserleri dahil edilmemiş olup, bu oran oldukça düşük bulunmuştur.

Hormon reseptörleri ve HER2 bu moleküler alt tiplendirmenin yapılmasına olanak sağlayan standart belirteçler olmanın yanısıra hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir. Alt tipler arasında lokal nüks ve/veya metastaz risklerindeki ve adjuvan tedaviye yanıtındaki farklılıklar, bu antitelerin biyolojik heterojenitelerini ortaya koymaktadır (118). Kennecke ve arkadaşlarının meme kanserinin moleküler alt tipleri arasındaki metastatik davranış farklılıklarını ortaya koymayı amaçlayan çalışmasında alt tiplere göre metastaz oranları, Luminal A için %27, Luminal B için %42, HER2zengin için %51, TN için yaklaşık %40 bulunmuştur (5). Çalışmamızda moleküler alt tipler arasında metastaz görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ( $p>0,05$ ), moleküler alt tiplere göre metastaz görülme oranları Luminal A için %8,8, Luminal B için %21,1, HER2zengin için %22,2 ve TN için %30 şeklindedir. Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında metastaz oranlarındaki belirgin düşüklük, Kennecke ve arkadaşlarının çalışmasında 15 yıllık izlem süresine karşılık çalışmamızda izlem süremizin 5 yıl olması ile açıklanabilir. Ayrıca bahsi geçen çalışmada Luminal alt tipte tümöre sahip olan hastaların sadece %56 ila %67'sinin aromataz inhibitörleri içermeyen adjuvan hormonoterapi ile tedavi edilmiş olup, çalışmamızdaki Luminal tümöre sahip 95 hastanın yaklaşık %36'ü letrozol %64'ü tamoksifen olmak üzere tamamına hormonoterapi uygulanmıştır. Bunun yanı sıra aynı çalışmada, Luminal A dışı tümörlü hastaların yalnızca %37 ila %53'üne adjuvan kemoterapi uygulanmış iken, çalışmamızda bu oran yaklaşık %91 (53/58) olup, Luminal A dışı hastalarımızın yaklaşık %83'üne adriamisin+siklofosfamid+dosetaksel, %5'ine dosetaksel+siklofosfamid, %2'sine adriamisin+siklofosfamid, %2'ine ise paklitaksel+herceptin kemoterapötikleri uygulanmıştır. Hormonoterapi ve kemoterapi alma oranlarındaki farklılığın, bahsedilen hasta gruplarında görülen metastaz oranları arasındaki farkı açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Sørli ve arkadaşlarının 78 meme kanseri vakası ile yaptığı çalışmada meme kanseri alt tipleri ile klinik sonuç arasında güçlü bir ilişkiden bahsedilmiş, Luminal A alt tipine sahip hastaların, anlamlı ölçüde daha uzun GS ve HS sürelerine sahipken, Bazal benzeri ve HER2+ grubun en kısa sağkalım sürelerine sahip olduğu

vurgulanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada, Luminal A alt tipte %13 oranında TP53 mutasyonu sahip tümör görülürken, HER2+ alt tipte % 71 ve Bazal benzeri alt tipte %82 oranında TP53 mutasyonu saptanmıştır (45).

Çalışmamızda moleküler alt tipler arasında HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, TN grubunun GS değerleri, Luminal A ve Luminal B gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ( $p_1:0,013$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Buna ek olarak ER negatif olguların HS değerlerini, ER boyanma yüzdesi 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ( $p_1:0,013$ ;  $p_2:0,038$ ;  $p<0,05$ ). Bu istatistiksel farklılık, Bosch ve arkadaşlarının TN'lerin moleküler özellikleri ve patogenezi hakkında yaptığı literatür derlemesinde (52) bahsedilen şekilde moleküler alt tiplerin kendine özgü biyolojilerinden kaynaklanabilir. Ayrıca durumun, meme kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilen (110) p53 overekspresyonunun varlığını göstermek için yaptığımız skorlamada, Luminal A grubunun H-skor 50 üstünde olma oranını (%5,3), Luminal B (%21,1), TN (%40) ve HER2+ (%55,6) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmamız ile de açıklanabileceğini düşünmekteyiz ( $p_1:0,022$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p_3:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Ki67 proliferasyon indeksi ilk olarak Saint Gallen Konsensus'unun 2009 yılındaki toplantısında önerildiği gibi, Luminal tümörleri sınıflandırmak için kullanılmaktadır (119). Luminal B alt tipi tümörlerde, Luminal A alt tipi tümörlerden daha yüksek bir Ki67 proliferasyon indeksi beklenmekle beraber, iki alt tipin ayrımında kullanılan Ki67 eşik değeri halen net değildir. Aynı konsensusun 2011'de ve 2013'te yaptığı toplantılarda sırasıyla % 14 ve %20 eşik değerleri önerilmiştir (120). Lombardi ve arkadaşları luminal tümörlerde Ki67 eşik değerini belirleme amaçlı 1685 hastayı analiz ettikleri çalışmada, Ki67 için %20 sınırının iyi ve kötü prognozlu seyir gösteren (nüks ve ölüm riski için) hastaların ayrımında, operasyon sonrası kemoterapi için uygun hastaları belirlemede daha güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır (121).

Çalışmamızda, Ki67 eşik değerindeki bu belirsizlik nedeniyle Luminal A ve Luminal B alt tiplerin ayrımında %14'ü eşik değer kabul ettik. Bunun yanısıra, vakaların tamamını istatistiksel olarak değerlendirirken Ki67 değerlerine göre  $<\%14$ ,  $\geq\%14$ - $<\%20$  ve  $\geq\%20$  olacak şekilde üç grupta inceledik. Ki67 grupları arasında GS, HS parametreleri değerleri ve nüks görülme oranları açısından istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık bulmadık ( $p>0,05$ ). Ancak Ki67 grupları ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen p53 overekspresyonunun varlığını göstermek için yaptığımız skorlama (H-skor) ile arasındaki ilişkiye baktığımızda; Ki67 değeri %14 altında olan grubun H-skor 50 altında olma oranını (%93,2), %20 üstünde gruptan (%70) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk ( $p:0,005$ ;  $p<0,05$ ). Ki67 değeri  $\geq\%14$ - $<\%20$  olan grubun diğer gruplarla arasında H-skor grup dağılımları açısından anlamlı bir fark bulmadık. Bu nedenle p53 overekspresyonu ve yol açtığı biyolojik davranış farklılıkları nedeniyle Ki67 proliferasyon indeksinde %20 eşik değerinin kullanılması yüksek proliferasyon ve kötü prognozla ilişkilendirilebileceği gibi, hastanın ve hastalığın daha doğru yönetilmesine olanak sağlayabilir.

Meme kanserlerinde tümör mikroçevresi, çok çeşitli hücreleri barındırmakla birlikte bunlardan önemli bir grubu tümör infiltrate eden lenfositler (TİL'ler) oluşturur. Yıllar içinde yapılan çalışmalar TİL'lerin, kanser oluşumu ve ilerlemesinde önemli rollerde görev aldığını ortaya konulmuştur (122). Korkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mikroçevrede yer alan lenfositlerin bir kısmı tarafından salgılanan interlökinlerin tümör gelişimine pozitif etki yapabildiği gösterilmiştir (123). Bunun yanısıra, Denkert ve arkadaşlarının 3771 meme biyopsisinde yaptıkları TİL düzeyinin neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve prognozla ilişkisini araştıran çalışmasında, artan TİL konsantrasyonunun, değerlendirilen tüm moleküler alt tiplerde neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngördüğü ve ayrıca HER2-pozitif ve TN meme kanserlerinde artan sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konulurken; artmış TİL konsantrasyonunun, luminal-HER2-negatif meme kanserlerinde sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olduğu saptandı (124).

Çalışmamızda ise tüm moleküler alt tipler değerlendirildiğinde; TİL değerleri %50 ve altında olanların GS ve HS değerlerini, %50 üstünde olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ( $p:0,026$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm meme kanserleri içinde nüks gelişen toplam 18 vakanın tamamında TİL değerini %50 ve altında saptadık. Sonuçlarımız, meme kanseri hastalarının tedavileri düzenlenirken immun sistemi modüle edici tedavilerin de tedaviye dahil edilebileceği hipotezlerini desteklemektedir.

Lokal nüks ve metastaz saptadığımız 18 hastanın moleküler alt tiplere göre dağılımını % 27,7'si ( $n=5$ ) Luminal A, %44,4'ü ( $n=8$ ) Luminal B, %16,6'sı ( $n=3$ ) TN

ve %11,1 (n=2) HER2 pozitif şeklinde saptadık. Rekürrens gösteren vaka sayısının Luminal alt tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu kabul edilen Luminal dışı grupta daha düşük olmasının sebebinin Luminal dışı grup tümöre sahip olgu sayılarımızın, Luminal gruba göre oldukça az olması olduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanısıra, bulgular kısmında histomorfolojik ve klinik özelliklerine değindiğimiz rekürrens gösteren agresif gidişli Luminal A alt tip tümöre sahip 5 vakamızı ayrıntılı tartışmak, çalışmamızın ana amacına ulaşmasında yardımcı olacaktır.

**Olgu 1:** Operasyonu ve operasyon materyalinin ilk patolojik incelemesi farklı bir merkezde yapılan ve bize konsülte edilen, bu nedenle bazı klinik ve histomorfolojik bilgilerine ulaşamadığımız hastamızın sağ mastektomi materyaline ait kesitleri incelediğimizde yoğun lenfovasküler invazyonlar dikkati çekmekle beraber, tanı anında aksiller lenf nodu metastazları (N2a) mevcuttu. Aksiller lenf nodu metastazı erken evre meme kanserine sahip hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biridir. Weigelt ve arkadaşlarının yaptığı derlemeye göre; lenf nodu tümör pozitif hastaların %70-80'ninde uzak metastaz görülürken, lenf nodu tümör negatif hastaların %20-30'unda metastaz gelişmektedir (125). Çalışmamızda, N0 grubunda nüks görülme oranını (%8,1), N2a (%63,6) ve N3a (%42,9) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,030$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca N1a grubunda nüks görülme oranını (%6,3), N2a (%63,6) ve N3a (%42,9) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptadık ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,032$ ;  $p<0,05$ ). Lenf nodu metastazı hastaların klinik özellikleri ve tümörün biyolojik özelliklerine göre gelişen multifaktöriyel bir durum olup, olgumuzda görülen agresif gidişat ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte bu olgu Luminal A olup rekürrens gösteren vakalarımız içinde P53 H-skor: 0 (p53 null) olan tek vakamız olmakla birlikte, PTEN IRS:2 (IRS <6) olması, bu genlere ait mutasyonlara işaret ettiğinden, kötü prognoz ile uyumlu bulgulardır.

**Olgu 2:** 80 yaşındaki hastamızın sol mastektomi materyali tarafımızca incelendiğinde, boyalı cerrahi sınırdaki tümör olmamakla beraber tümörün posterior cerrahi sınıra <1 cm mesafede olması ve göze çarpan lenfovasküler invazyonlara sahip olması dikkat çekmekteydi. Bunun yanısıra hastamız, 10 cm'lik tümör boyutu en büyük tümör boyutuna sahip olan hastamızdı. LVI varlığı birçok kanserde olduğu gibi meme kanserlerinde de kötü prognostik göstergelerden biridir. Kuhn ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada; hastamıza benzer şekilde, lenf nodu negatif hastalarda bile lokal nüks, uzak metastaz ve daha kötü HS ve GS ile ilişkili bağımsız prognostik bir faktör ve RT endikasyonlarını etkilediği için prediktif bir faktör olduğuna dikkat çekilmiştir (126). Biz de çalışmamızda bu durumu destekler şekilde LVİ görülenlerde nüks görülme oranını (%30,4), görülmeyenlerden (%5,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p:0,001; p<0,05.). Tümör boyutunun patolojik evreyi direkt olarak etkilemesi (T3) ve muhtemelen bu nedenle cerrahi müdahalenin yetersiz olması hastada görülen agresif gidişatı açıklayabilir. Bunun yanısıra, hastanın ileri yaş nedeniyle komorbiditeleri de mevcut olup, hasta isteği üzerine kemoterapi uygulanmamıştır. Fisusi ve arkadaşları yaptığı derlemede, meme kanseri tedavisindeki terapötik seçeneklerin hasta özelinde değerlendirilmesinin ve çeşitli kombinasyonların uygulanmasının, toksik etkileri en aza indirdiğini ve rekürrens riskini düşürdüğünü ortaya koymaktadır (127). Hastamızın kemoterapi reddi nedeniyle uygun tedavi uygulanamamış olması ile görülen lokal nüks ve uzak metastazlar ilişkilendirilebilir. Ayrıca hastamızda agresif gidişatı destekleyen bulgulardan birisi de PTEN ile immunreaktivite görülmemiş olmasıdır. (PTEN IRS:0 [IRS<6])

**Olgu 3:** 79 yaşındaki vakaya ait sağ mastektomi materyalini incelediğimizde, posterior cerrahi sınırdaki tümör hücreleri mevcuttu. Bunun yanı sıra Luminal A alt tipte rekürrens gösteren vakalarımız içinde tümör dışı dokuda yaygın kolumnar hücreli değişiklikler içeren tek vakamızdı. Ayrıca iki ayrı tümör odağına görülen hastada, meme derisinde ülserasyon görülmesi nedeniyle tümör evresi T4 olarak raporlandı. Çalışmamızda cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği olanlarda nüks görülme oranını (%50), tümör ile cerrahi sınır mesafesinin <1cm olduğu gruptan (%6,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p:0,042; p<0,05). Posterior cerrahi sınırdaki tümör hücrelerinin görülme ve deride ülserasyona yol açan multifokal tümör varlığı bu vakada lokal nüks ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte lenfovasküler invazyonların yanısıra tümör metastazı içeren aksiller lenf nodları (N2a) saptandı. Olgu 1’de tartışıldığı şekilde lenf nodu metastazı kötü prognoz göstergelerinden biridir. Bunun yanısıra hastanın PTEN skoru 0’dır ve bu tam kaybın hastada rekürrens görülmesine katkıda da bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

**Olgu 4:** 55 yaşındaki olguya ait sağ mastektomi materyalini incelediğimizde, multifokal tümör odaklarına sahip olması yanısıra diğer rekürrens gösteren Luminal A

vakalarımızdan farklı olarak histolojik tip İLK'du. Adachi ve arkadaşları 1661 meme kanseri vakası ile yaptıkları retrospektif çalışma sonucunda Luminal İLK hastalarının, Luminal İDK hastalarından daha kötü prognozlu olduğunu ortaya koymuşlardır (5 yıllık HS oranları, luminal İDK ve luminal İLK'li hastalarda sırasıyla %91,9 ve %88,4 idi (P = 0,008).) (128). Bunun yanısıra, 171881 hastanın analizinin yapıldığı bir çalışmada, hormon reseptörleri (+) HER2(-) alt grubunda İLK'li hastaların, İDK'li hastalardan daha iyi GS verilerine sahip olduğu gösterilmiştir (129). Ayrıca lokal nüks riskini artırabileceğini düşündüğümüz diğer durumlar, süperior ve posterior cerrahi sınırdaki LKİS varlığı ve tümör hücrelerinin süperior, posterior ve anterior cerrahi sınıra <1 cm mesafede olmasıydı. Çalışmamızda LKİS görülenlerde nüks görülme oranını (%38,5), görülmeyenlerden (%12,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p:0,032; p<0,05). Bu nedenle LKİS varlığının yanısıra cerrahi sınırdaki LKİS varlığının agresif gidişatla ilişkilendirebileceğimizi, ayrıca PTEN skorunun 3 olmasının (<6) yine rekürrens riskini artıran sebeplerden olabileceğini düşünmekteyiz.

**Olgu 5:** 44 yaşındaki hastanın sol mastektomi materyalini değerlendirdiğimizde en çok dikkati çeken bulgu ekstensif intraduktal komponentin varlığı olmakla birlikte Luminal A alt tipte rekürrens gösteren hastalarımız içinde tek EİK içeren hastamızdı. EİK'in varlığı, operasyon öncesi görüntüleme yöntemlerinde tümör boyutu ve lokalizasyonunu belirleme açısından yanıltıcı olmakla birlikte yüksek cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir. Chagpar ve arkadaşlarının 1709 meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada, EİK içeren meme kanserlerinde lokal nüks riskinin arttığı saptanmıştır (130). Ancak erken meme kanserlerinde EİK varlığının uzak metastaz gelişme riski ve sağkalım ile ilişkisi net olmamakla birlikte, Corsi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 414 meme kanseri hastası değerlendirilmiş ve EİK'nin 5 yıllık sağkalım sonuçları üzerindeki rolü araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda EİK'nin yokluğu bağımsız olarak daha kötü 5 yıllık HS ile ilişkilendirilirken, 5 yıllık lokal nüksüz sağkalım ile ilişkisi saptanmamış, ayrıca 5 yıllık HS'nin, T1 hastalarında EİK ile artarken, T2 evresinde artmadığı saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda ise EİK görülenlerin HS değerlerini, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p:0,049; p<0,05). Bu olguda EİK varlığının lokal nükse neden olmuş olabileceğini düşünmekle beraber, EİK varlığına rağmen takibinin 35. ayında uzak metastaz görülmesinin, tanı anında patolojik

evresinin T2N3a olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanısıra olgumuzda PTEN skor'un 2 (IRS<6) olması kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

Luminal A alt tipte olup nüks görülen ile görülmeyenler arasında, p53 ekspresyonunu değerlendirmek için kullandığımız H-skor açısından sayı yetersizliği nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Bunun yanısıra Luminal A alt tipte olup nüks görülen 4 vakada H-skoru <10, 1 vakada ise 0 olarak bulundu. Çalışmamızda Luminal A grubunun H-skor 50 altında olma oranını (%94,7), Luminal B (%78,9), TN (%60) ve HER2+ (%44,4) moleküler alt tiplerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p<sub>1</sub>:0,022; p<sub>2</sub>:0,008; p<sub>3</sub>:0,001; p<0,05). Moleküler alt tip Luminal A tümörlerin %17'sinde, Luminal B tümörlerin %41'inde olmak üzere tüm Luminal alt tiplerin %26'sında, Apokrin tümörlerin %69'unda ve Bazal benzeri karsinomların %88'inde TP53 mutasyonları saptanmıştır. HER2 zengin alt tip kanserlerde ise yaklaşık %50 oranında TP53 mutasyonu görülmektedir (109). Çalışmamızda Luminal A alt tipte saptanan TP53 mutasyonu oranı, %15,7'si (9/57) p53 ile ekspresyon kaybı (null tip), %5,2'si (3/57) overekspresyon şeklinde olmak üzere toplam yaklaşık %21'dir. Delesyon şeklindeki mutasyonlar p53 proteininde kayba yol açmaktadır ki literatürde bu tür alterasyonlara Apokrin ve Bazal benzeri moleküler alt tipte daha çok rastlanıldığından bahsedilmektedir (12). Ayrıca Grade 2 tümör grubunun H-skor 50 altında olma oranını (%89), Grade 3 tümör grubundan (%56,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p:0,001; p<0,05). Radha ve arkadaşları merkezlerinde yaptıkları retrospektif çalışmalarında, p53 overekspresyonu görülen karsinomları, görülmeyen vakalarla karşılaştırarak, p53 overekspresyonu saptadıkları vakaların daha büyük tümör boyutu, daha yüksek histolojik derece dahil olmak üzere agresif özelliklere sahip olduklarını literatüre sunmuşlardır. Bunun yanında meme kanserlerinde p53 aşırı ekspresyonun kötü prognoz göstergesi olduğunu ve endokrin terapi ile kemoterapiye zayıf bir yanıt verme olasılığını artırdığını vurgulamışlardır (132). Ancak missense mutasyon dışındaki değişiklikler immunohistokimyasal yöntemler ile saptanamaz ve yanlış negatifliklere yol açabilir (107). YND yöntemleri ile mutasyon varlığı araştırmanın bahsettiğimiz oranlarda değişikliğe sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Luminal A alt tipte olup nüks görülen ile görülmeyenler arasında PTEN IRS grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık

( $p>0,05$ ). Ancak rekürrens görülen Luminal A alt tip tümöre sahip olgularımızda ortak özelliğın PTEN kaybını ifade eden IRS'nın  $<6$  olması dikkat çekicidir. Depowski ve arkadaşları, 151 meme kanseri vakasında yaptıkları retrospektif çalışmada, PTEN proteini ekspresyonu kaybının hastalıkla ilişkili ölüm, lenf nodu metastazı ve ER immunreaktivite kaybı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (9). Çalışmamızda PTEN ekspresyon kaybı ile Luminal A hastalarda nüks ilişkisi istatistiksel olarak ortaya konulmasa da, tüm rekürrens gösteren Luminal A vakalarımızda bu kaybın saptanması yanısıra tüm vakalar göz önüne alındığında %77,1 (88/114) oranında kaybın görülmesi, PTEN'in tümör baskılayıcı özelliğinin meme kanserlerindeki rolünü desteklemekte ve bu belirtecinin hasta prognozu açısından öngörü sahibi olmamıza yardımcı olabilecek bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı Luminal A alt tipte rekürrens gösteren vaka sayımızın az olması ve bu nedenle bazı istatistiksel karşılaştırmaları yapamamış olmamızdır. Ancak Luminal A alt tipte p53 ve PTEN durumunu agresif gidişatla ilişkisine odaklanan tek çalışma olması kuvvetli yanıdır.

Meme kanserlerinin tüm dünyada kadınlarda en çok görülen ve mortaliteye sebep olan kanser türü olması onunla ilgili daha fazla bilgi sahibi olmamızı gerektirmekle birlikte, en sık görülen moleküler grubunu oluşturan Luminal A alt tip meme kanserlerinin biyolojik davranışlarındaki farklılıkların incelenmesine ve bu farklılıklar doğrultusunda tedavi için yeni stratejiler geliştirmesine ihtiyaç vardır. Daha geniş vaka serileri, gelişmiş yeni nesil dizileme yöntemleri kullanılması, çalışmamızda değindiğimiz PTEN ve p53 mutasyonları dışında da farklı mutasyonların ve olası tümör gelişim yollarının agresif gidişat gösteren Luminal A tümörler ile ilişkilendirilmesi, bu hastaların nüks ve metastaz öncesi saptanması ve uygun tedavilerin uygulanmasına yol açarak sağkalım sürelerini yükseltebileceğinden bu hastalığın erken tanı ve tedavisinde fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2016 – 2017 yılları arasında SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde tanı almış 114 meme karsinomu olgusunda, Luminal A alt tip karsinoma sahip hastalarda agresif gidişatın histomorfolojik ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi yanısıra, PTEN ve p53 ekspresyon durumunun prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre:

- ❖ Hastalarımızın 18'inde (18/114) rekürrens saptanırken, bunlardan 5'i Luminal A alt tip karsinoma sahiptir.
- ❖ N0 ve N1a grubunda nüks görülme oranı, N2a ve N3a gruplarından anlamlı düzeyde düşüktür.
- ❖ T3 tümöre sahip hastalarda HS süreleri, T1b ve T1c gruplarından anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur.
- ❖ Cerrahi sınır tümör pozitif olanlarda nüks görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir.
- ❖ LVİ içerenlerde nüks görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- ❖ LKİS görülenlerde nüks görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- ❖ ER değeri 0 olanların HS değerleri, 1-80 arasında olan ve 80 üstünde olan gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
- ❖ EİK görülenlerin HS süreleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- ❖ HT almayanların GS ve HS süreleri, alanlardan anlamlı derecede kısadır.
- ❖ TNBC grubunun GS süreleri, Luminal gruplarından anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur.
- ❖ TİL değerleri 50 ve altında olanların GS ve HS değerleri, 50 üstünde olanlardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
- ❖ HT almayanların p53 H-skor 50 altında olma oranı, alanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
- ❖ KI67 değeri %14 altında olan grubun p53 H-skor 50 altında olma oranı, %20 üstünde olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- ❖ Grade 2 p53 H-skor 50 altında olma oranı, Grade 3 grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

- ❖ Tüm rekürrens gösteren vakalarda TİL düzeyi <%50 bulunmuştur.
- ❖ Luminal A grubunun p53 H-skor 50 altında olma oranı, diğer moleküler alt tiplerden anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır bulunmuştur.
- ❖ Luminal A alt tip rekürrens görülenler ve görülmeyenler arasında PTEN IRS grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- ❖ Tüm Luminal A alt tip rekürrens görülen vakalarda PTEN kaybı saptanmıştır.



## KAYNAKLAR

1. 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):209-249.
2. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Kanser Daire Başkanlığı - [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf)
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 83.
4. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 2;100(18):10393-8. doi: 10.1073/pnas.1732912100. Epub 2003 Aug 13. PMID: 12917485; PMCID: PMC193572.
5. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820. Epub 2010 May 24. PMID: 20498394.
6. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1896;15:153-179. PMID: 29584099; PMCID: PMC5518378.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21802721; PMCID: PMC3163848.
8. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e40-54. doi: 10.1200/EDBK\_159198. PMID: 27249746.

9. Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol*. 2001 Jul;14(7):672-6. doi: 10.1038/modpathol.3880371. PMID: 11454999.
10. Torres J, Navarro S, Roglá I, Ripoll F, Lluch A, García-Conde J, Llombart-Bosch A, Cervera J, Pulido R. Heterogeneous lack of expression of the tumour suppressor PTEN protein in human neoplastic tissues. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):114-21. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00366-x. PMID: 11165138.
11. Perren A, Weng LP, Boag AH, Ziebold U, Thakore K, Dahia PL, Komminoth P, Lees JA, Mulligan LM, Mutter GL, Eng C. Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the breast. *Am J Pathol*. 1999 Oct;155(4):1253-60. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65227-3. PMID: 10514407; PMCID: PMC1867038.
12. Bertheau P, Lehmann-Che J, Varna M, Dumay A, Poirot B, Porcher R, Turpin E, Plassa LF, de Roquancourt A, Bourstyn E, de Cremoux P, Janin A, Giacchetti S, Espié M, de Thé H. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *Breast*. 2013 Aug;22 Suppl 2:S27-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.005. PMID: 24074787.
13. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jul;170(2):213-219. doi: 10.1007/s10549-018-4753-7. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29564741.
14. Liu JC, Voisin V, Wang S, Wang DY, Jones RA, Datti A, Uehling D, Al-awar R, Egan SE, Bader GD, Tsao M, Mak TW, Zacksenhaus E. Combined deletion of Pten and p53 in mammary epithelium accelerates triple-negative breast cancer with dependency on eEF2K. *EMBO Mol Med*. 2014 Dec;6(12):1542-60. doi: 10.15252/emmm.201404402. PMID: 25330770; PMCID: PMC4287974.
15. Wang S, Liu JC, Kim D, Datti A, Zacksenhaus E. Targeted Pten deletion plus p53-R270H mutation in mouse mammary epithelium induces aggressive claudin-low and basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2016 Jan 19;18(1):9. doi: 10.1186/s13058-015-0668-y. PMID: 26781438; PMCID: PMC4717616.
16. Gasparyan M, Lo MC, Jiang H, Lin CC, Sun D. Combined p53- and PTEN-deficiency activates expression of mesenchyme homeobox 1 (MEOX1) required for growth of triple-negative breast cancer. *J Biol Chem*. 2020 Aug 21;295(34):12188-12202. doi: 10.1074/jbc.RA119.010710. Epub 2020 May 28. PMID: 32467227; PMCID: PMC7443492.

17. McCarty KS, Nath M. Breast. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:7182.
18. *Histology for Pathologists*, 3rd edi., p.189-221.
19. *Breast Disease, Diagnosis and Pathology*, Adnan Aydiner, second edi., Chapter 1, p.2
20. Stranding S (ed). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.
21. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Health Publishing Division; 2005.
22. Weinstein SP, Conant EF, Sehgal CM, Woo IP, Patton JA. Hormonal variations in the vascularity of breast tissue. *J Ultrasound Med*. 2005 Jan;24(1):67-72; quiz 74. doi: 10.7863/jum.2005.24.1.67. PMID: 15615930.
23. Johnson MC. *Anatomy and Physiology of the Breast*. *Management of Breast Diseases*, Springer, eds: Smail Jatoi, Manfred Kaufman, p1-36.
24. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol*. 2001 Dec;8(10):837-43. doi: 10.1007/s10434-001-0837-3. PMID: 11776500.
25. *Breast Disease, Diagnosis and Pathology*, Adnan Aydiner, second edi., Chapter 1, p.4
26. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2002 Feb;31(1):3-7. doi: 10.1046/j.1439-0264.2002.00346.x. PMID: 11841351.
27. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster J, Roger S, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, et al., editors. *Skandalakis surgical anatomy: the embryologic and anatomic basis of modern surgery*. Athens: McGraw-Hill Professional Publishing; 2004
28. *Histology for Pathologists*, 3rd edi., p.58-59.

29. Litton JK, Eralp Y, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Uyei A, Hortobagyi GN, Arun B. Multifocal breast cancer in women < or =35 years old. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1445-50. doi: 10.1002/cncr.22928. PMID: 17676585.
30. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003 Oct 24;302(5645):643-6. doi: 10.1126/science.1088759. PMID: 14576434.
31. Breast Disease, Diagnosis and Pathology, Adnan Aydiner, second edi., Chapter 4, p.39
32. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997 May 29;71(5):800-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970529)71:5<800::aid-ijc18>3.0.co;2-b. PMID: 9180149.
33. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 10.
34. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):966-78. doi: 10.5858/2000-124-0966-PFIBC. PMID: 10888772.)
35. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x. PMID: 1757079.
36. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 89.
37. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):56-73. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882552.
38. Ly A, Lester SC, Dillon D. Prognostic Factors for Patients with Breast Cancer: Traditional and New. *Surg Pathol Clin*. 2012 Sep;5(3):775-85. doi: 10.1016/j.path.2012.06.010. Epub 2012 Jul 26. PMID: 26838288.
39. Honma N, Horii R, Iwase T, Saji S, Younes M, Ito Y, Akiyama F. Proportion of estrogen or progesterone receptor expressing cells in breast cancers and response to endocrine therapy.

- Breast. 2014 Dec;23(6):754-62. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.003. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25176593.
40. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):382-92. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.382. PMID: 25114853; PMCID: PMC4127609.
  41. Brouckaert O, Paridaens R, Floris G, Rakha E, Osborne K, Neven P. A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):47-53. doi: 10.1093/annonc/mds238. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22847811.
  42. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748. doi: 10.1155/2014/852748. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25276427; PMCID: PMC4170925.
  43. Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem.* 2020 Feb;95(2):71-91. doi: 10.1080/10520295.2019.1651901. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502889.
  44. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
  45. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566.
  46. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, Ellis P, Harris A, Bergh J, Foekens JA, Klijn JG, Larsimont D, Buyse M, Bontempi G, Delorenzi M, Piccart MJ, Sotiriou C. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25(10):1239-46. doi: 10.1200/JCO.2006.07.1522. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3790. PMID: 17401012.
  47. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of

- patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):736-50. doi: 10.1093/jnci/djp082. Epub 2009 May 12. PMID: 19436038; PMCID: PMC2684553.
48. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct;38(6):698-707. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178455.
49. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1160-7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19204204; PMCID: PMC2667820.
50. Staaf J, Ringnér M, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Bendahl PO, Holm K, Arason A, Gunnarsson H, Hegardt C, Agnarsson BA, Luts L, Grabau D, Fernö M, Malmström PO, Johannsson OT, Loman N, Barkardottir RB, Borg A. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2--positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1813-20. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8775. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231686.
51. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):236-44. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21354370.
52. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.* 2010 May;36(3):206-15. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.002. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060649.
53. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68. doi: 10.1186/bcr2635. Epub 2010 Sep 2. PMID: 20813035; PMCID: PMC3096954.

54. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Aug;138(8):1048-52. doi: 10.5858/arpa.2013-0435-OA. PMID: 25076293.
55. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer--a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Jun;7(6):348-53. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.39. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20309006.
56. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32056259.
57. Shousha S. 2017. *Breast pathology: problematic issues*. 1st. Shousha S, Ed. Cham (Switzerland): Springer International Publishing; p. 204–208
58. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1973-9. doi: 10.1200/JCO.2003.09.099. PMID: 12743151.
59. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, Gipson G, Burstein H, Lake D, Shapiro CL, Ungaro P, Norton L, Winer E, Hudis C. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1642-9. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6699. PMID: 18375893.
60. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 1.
61. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 2-3.
62. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th edition, Breast tumours. p 3.
63. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliaresis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast,

- and prostate cancer. *Science*. 1997 Mar 28;275(5308):1943-7. doi: 10.1126/science.275.5308.1943. PMID: 9072974.
64. Dahia PL. PTEN, a unique tumor suppressor gene. *Endocr Relat Cancer*. 2000 Jun;7(2):115-29. doi: 10.1677/erc.0.0070115. PMID: 10903528.
65. Fanning AS, Anderson JM. PDZ domains: fundamental building blocks in the organization of protein complexes at the plasma membrane. *J Clin Invest*. 1999 Mar;103(6):767-72. doi: 10.1172/JCI6509. PMID: 10079096; PMCID: PMC408156.
66. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):1-8. doi: 10.1007/s10549-015-3665-z. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26700035.
67. Wu X, Hepner K, Castelino-Prabhu S, Do D, Kaye MB, Yuan XJ, Wood J, Ross C, Sawyers CL, Whang YE. Evidence for regulation of the PTEN tumor suppressor by a membrane-localized multi-PDZ domain containing scaffold protein MAGI-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 11;97(8):4233-8. doi: 10.1073/pnas.97.8.4233. PMID: 10760291; PMCID: PMC18208.
68. Li K, Li GD, Sun LY, Li XQ. PTEN and SHIP: Impact on lymphatic metastasis in breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 2018 Dec;14(Supplement):S937-S941. doi: 10.4103/0973-1482.193894. PMID: 30539826.
69. Guanti G, Resta N, Simone C, Cariola F, Demma I, Fiorente P, Gentile M. Involvement of PTEN mutations in the genetic pathways of colorectal cancerogenesis. *Hum Mol Genet*. 2000 Jan 22;9(2):283-7. doi: 10.1093/hmg/9.2.283. PMID: 10607839.
70. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet*. 1997 Apr;15(4):356-62. doi: 10.1038/ng0497-356. PMID: 9090379.
71. Govender D, Chetty R. Gene of the month: PTEN. *J Clin Pathol*. 2012 Jul;65(7):601-3. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200711. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22416141.
72. Winter JL, Stackhouse BL, Russell GB, Kute TE. Measurement of PTEN expression using tissue microarrays to determine a race-specific prognostic marker in breast cancer. *Arch Pathol*

- Lab Med. 2007 May;131(5):767-72. doi: 10.5858/2007-131-767-MOPEUT. PMID: 17488163.
73. Tokunaga E, Oki E, Kimura Y, Yamanaka T, Egashira A, Nishida K, Koga T, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Coexistence of the loss of heterozygosity at the PTEN locus and HER2 overexpression enhances the Akt activity thus leading to a negative progesterone receptor expression in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Mar;101(3):249-57. doi: 10.1007/s10549-006-9295-8. Epub 2006 Sep 28. PMID: 17006756.
74. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell.* 2000 Feb 18;100(4):387-90. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80674-1. PMID: 10693755.
75. Koul D, Shen R, Garyali A, Ke LD, Liu TJ, Yung WK. MMAC/PTEN tumor suppressor gene regulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2002 Sep;21(3):469-75. PMID: 12168088.
76. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, Klos KS, Li P, Monia BP, Nguyen NT, Hortobagyi GN, Hung MC, Yu D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004 Aug;6(2):117-27. doi: 10.1016/j.ccr.2004.06.022. PMID: 15324695.
77. Garcia JM, Silva JM, Dominguez G, Gonzalez R, Navarro A, Carretero L, Provencio M, España P, Bonilla F. Allelic loss of the PTEN region (10q23) in breast carcinomas of poor pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Oct;57(3):237-43. doi: 10.1023/a:1006273516976. PMID: 10617300.
78. Feilotter HE, Coulon V, McVeigh JL, Boag AH, Dorion-Bonnet F, Duboué B, Latham WC, Eng C, Mulligan LM, Longy M. Analysis of the 10q23 chromosomal region and the PTEN gene in human sporadic breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1999 Feb;79(5-6):718-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6690115. PMID: 10070859; PMCID: PMC2362663.
79. Singh B, Ittmann MM, Krolewski JJ. Sporadic breast cancers exhibit loss of heterozygosity on chromosome segment 10q23 close to the Cowden disease locus. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998 Feb;21(2):166-71. PMID: 9491329.
80. Kappes H, Goemann C, Bamberger AM, Löning T, Milde-Langosch K. PTEN expression in breast and endometrial cancer: correlations with steroid hormone receptor status. *Pathobiology.* 2001;69(3):136-42. doi: 10.1159/000048768. PMID: 11872959.

81. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet.* 1997 May;16(1):64-7. doi: 10.1038/ng0597-64. PMID: 9140396.
82. Eng C, Peacocke M. PTEN and inherited hamartoma-cancer syndromes. *Nat Genet.* 1998 Jul;19(3):223. doi: 10.1038/897. PMID: 9662392.
83. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012 Jan 15;18(2):400-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283. PMID: 22252256; PMCID: PMC3261579.
84. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, Edery P, Bottani A, Layet V, Caron O, Gilbert-Dussardier B, Delnatte C, Dugast C, Fricker JP, Bonneau D, Sevenet N, Longy M, Caux F; French Cowden Disease Network. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013 Apr;50(4):255-63. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101339. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23335809.
85. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, Møller P, Hes FJ, Hodgson SV, Olderode-Berends MJ, Aretz S, Heinimann K, Gómez García EB, Douglas F, Spigelman A, Timshel S, Lindor NM, Vasen HF. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer.* 2014 Mar;13(1):57-63. doi: 10.1007/s10689-013-9674-3. PMID: 23934601.
86. Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz-Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1818-24. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6656. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24778394; PMCID: PMC4039869.
87. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol.* 2015 Jan;111(1):125-30. doi: 10.1002/jso.23735. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25132236.
88. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, Rybicki LA, Milas K, Pederson H, Remzi B, Orloff MS, Eng C. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet.* 2011 Jan 7;88(1):42-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.11.013. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194675; PMCID: PMC3014373.

89. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet.* 2001 Mar;38(3):159-64. doi: 10.1136/jmg.38.3.159. PMID: 11238682; PMCID: PMC1734834.
90. Mester J, Eng C. When overgrowth bumps into cancer: the PTEN-opathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 May;163C(2):114-21. doi: 10.1002/ajmg.c.31364. PMID: 23613428.
91. Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Narod SA. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(11):1315-26. doi: 10.1586/14737140.2015.1090879. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523341.
92. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012 Oct 4;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23000897; PMCID: PMC3465532.
93. Horne GM, Anderson JJ, Tiniakos DG, McIntosh GG, Thomas MD, Angus B, Henry JA, Lennard TW, Horne CH. p53 protein as a prognostic indicator in breast carcinoma: a comparison of four antibodies for immunohistochemistry. *Br J Cancer.* 1996 Jan;73(1):29-35. doi: 10.1038/bjc.1996.6. PMID: 8554979; PMCID: PMC2074293.
94. el-Deiry WS. Regulation of p53 downstream genes. *Semin Cancer Biol.* 1998;8(5):345-57. doi: 10.1006/scbi.1998.0097. PMID: 10101800.
95. Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature.* 1999 Oct 7;401(6753):616-20. doi: 10.1038/44188. PMID: 10524633.
96. Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem.* 2000 Jul 28;275(30):23106-12. doi: 10.1074/jbc.M905616199. PMID: 10767298.
97. Gottlieb TM, Oren M. p53 and apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 1998;8(5):359-68. doi: 10.1006/scbi.1998.0098. PMID: 10101801.
98. Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, Nishimori H, Tamai K, Tokino T, Nakamura Y, Taya Y. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis,

- and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. *Cell*. 2000 Sep 15;102(6):849-62. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00073-8. PMID: 11030628.
99. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000 Nov 16;408(6810):307-10. doi: 10.1038/35042675. PMID: 11099028.
100. Tlsty TD. Genomic instability and its role in neoplasia. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1997;221:37-46. doi: 10.1007/978-3-642-60505-5\_4. PMID: 8979439.
101. Lozano, G., Elledge, S. p53 sends nucleotides to repair DNA. *Nature* **404**, 24–25 (2000). <https://doi.org/10.1038/35003670>
102. Hendrix, M. J. *Nature Med.* 6, 374–376 (2000).
103. Brown, C., Lain, S., Verma, C. et al. Awakening guardian angels: drugging the p53 pathway. *Nat Rev Cancer* **9**, 862–873 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrc2763>.
104. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007 Apr 2;26(15):2157-65. doi: 10.1038/sj.onc.1210302. PMID: 17401424.
105. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P, Olivier M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007 Jun;28(6):622-9. doi: 10.1002/humu.20495. PMID: 17311302.
106. Wakasugi E, Kobayashi T, Tamaki Y, Ito Y, Miyashiro I, Komoike Y, Takeda T, Shin E, Takatsuka Y, Kikkawa N, Monden T, Monden M. p21(Waf1/Cip1) and p53 protein expression in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1997 Jun;107(6):684-91. doi: 10.1093/ajcp/107.6.684. PMID: 9169666.
107. Alsner J, Jensen V, Kyndi M, Offersen BV, Vu P, Børresen-Dale AL, Overgaard J. A comparison between p53 accumulation determined by immunohistochemistry and TP53 mutations as prognostic variables in tumours from breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2008;47(4):600-7. doi: 10.1080/02841860802047411. PMID: 18465328.
108. Desmedt C, Voet T, Sotiriou C, Campbell PJ. Next-generation sequencing in breast cancer: first take home messages. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):597-604. doi: 10.1097/CCO.0b013e328359554e. PMID: 23014189; PMCID: PMC3713550.

109. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espié M, Plassa LF, Cottu P, Marty M, André F, Sotiriou C, Pusztai L, de Thé H. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1227-31. doi: 10.1002/ijc.27767. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22886769.
110. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*. 2013 Jan;3(1):27-34. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0462. PMID: 23319768; PMCID: PMC3553590.
111. Coradini D, Fornili M, Ambrogio F, Boracchi P, Biganzoli E. TP53 mutation, epithelial-mesenchymal transition, and stemlike features in breast cancer subtypes. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:254085. doi: 10.1155/2012/254085. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22899882; PMCID: PMC3414214.
112. Martins FC, De S, Almendro V, Gönen M, Park SY, Blum JL, Herlihy W, Ethington G, Schnitt SJ, Tung N, Garber JE, Fetteh K, Michor F, Polyak K. Evolutionary pathways in BRCA1-associated breast tumors. *Cancer Discov*. 2012 Jun;2(6):503-11. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0325. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22628410; PMCID: PMC3738298.
113. Galvez M, Castaneda CA, Sanchez J, Castillo M, Rebaza LP, Calderon G, Cruz M, Cotrina JM, Abugattas J, Dunstan J, Guerra H, Mejia O, Gomez HL. Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;9(2):33-41. doi: 10.5306/wjco.v9.i2.33. PMID: 29651385; PMCID: PMC5893995.
114. Taylor NJ, Nikolaishvili-Feinberg N, Midkiff BR, Conway K, Millikan RC, Geradts J. Rational Manual and Automated Scoring Thresholds for the Immunohistochemical Detection of TP53 Missense Mutations in Human Breast Carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Jul;24(6):398-404. doi: 10.1097/PAP.0000000000000207. PMID: 26200835; PMCID: PMC4716889.
115. Tibshirani R, Hastie T, Narasimhan B, Chu G. Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 14;99(10):6567-72. doi: 10.1073/pnas.082099299. PMID: 12011421; PMCID: PMC124443.
116. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27-35. doi: 10.1097/PAP.0000000000000232. PMID: 31045583.

117. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol.* 1996 Oct;14(10):2738-46. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2738. PMID: 8874335.
118. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Chia S, Shepherd L, Ruiz-Borrego M, Calvo L, Alba E, Carrasco E, Caballero R, Tu D, Pritchard KI, Levine MN, Bramwell VH, Parker J, Bernard PS, Ellis MJ, Perou CM, Di Leo A, Carey LA. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015 May;20(5):474-82. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0372. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25908555; PMCID: PMC4425383.
119. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709140; PMCID: PMC3144634.
120. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: 25939896; PMCID: PMC4511219.
121. Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021 Apr 7;13:213-217. doi: 10.2147/BCTT.S305440. PMID: 33854368; PMCID: PMC8039013.
122. Gomez Perdiguero E, Geissmann F. Cancer immunology. Identifying the infiltrators. *Science.* 2014 May 23;344(6186):801-2. doi: 10.1126/science.1255117. PMID: 24855239.
123. Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *J Clin Invest.* 2011 Oct;121(10):3804-9. doi: 10.1172/JCI57099. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21965337; PMCID: PMC3223613.
124. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budczies J, Huober J, Klauschen F, Furlanetto J, Schmitt WD, Blohmer JU, Karn T, Pfitzner BM, Kümmel S, Engels K, Schneeweiss A, Hartmann A, Noske A, Fasching PA, Jackisch C, van Mackelenbergh M, Sinn P, Schem C, Hanusch C, Untch M, Loibl S. Tumour-infiltrating

- lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29233559.
125. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005 Aug;5(8):591-602. doi: 10.1038/nrc1670. PMID: 16056258.
126. Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S. Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines.* 2023 Mar 21;11(3):968. doi: 10.3390/biomedicines11030968. PMID: 36979946; PMCID: PMC10046167.
127. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):3-23. doi: 10.2174/2211738507666190122111224. PMID: 30666921; PMCID: PMC6691849.
128. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H, Hisada T, Ichikawa M, Gondo N, Yoshimura A, Kondo N, Hattori M, Sawaki M, Fujita T, Kikumori T, Yatabe Y, Kodera Y, Iwata H. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer.* 2016 Mar 25;16:248. doi: 10.1186/s12885-016-2275-4. PMID: 27015895; PMCID: PMC4807554.
129. Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):187-195. doi: 10.1007/s12282-020-01146-4. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812198.
130. Chagpar AB, McMasters KM, Sahoo S, Edwards MJ. Does ductal carcinoma in situ accompanying invasive carcinoma affect prognosis? *Surgery.* 2009 Oct;146(4):561-7; discussion 567-8. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.039. PMID: 19789013.
131. Corsi F, Albasini S, Ciciriello S, Villani L, Truffi M, Sevieri M, Sorrentino L. Extensive Intraductal Component in Breast Cancer: What Role in Disease-Free Survival? *J Surg Res.* 2023 Mar;283:233-240. doi: 10.1016/j.jss.2022.10.094. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36423471.
132. Radha RK, P V, B K. Histopathology and Prognostic Indices of Carcinoma Breast with Special Reference to p53 Marker. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jul;8(7):FC04-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/9114.4609. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25177567; PMCID: PMC4149073.