

**T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÜÇLÜ-NEGATİF MEME KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK,
PREDİKTİF DEĞERİ OLAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER**

**Kemal Kürşat BOZKURT
ORCID: 0000-0003-1522-9388**

MOLEKÜLER PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Moleküler Patoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR

TEMMUZ 2025

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD – 2020970039

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜÇLÜ-NEGATİF MEME KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK,
PREDİKTİF DEĞERİ OLAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Kemal Kürşat BOZKURT
ORCID: 0000-0003-1522-9388

MOLEKÜLER PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Moleküler Patoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Merih GÜRAY DURAK

ORCID: 0000-0003-3516-952X

İZMİR
TEMMUZ 2025

TEZ KABUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı Moleküler Patoloji Doktora Programı öğrencisi Kemal Kürşat BOZKURT tarafından hazırlanan “Üçlü-Negatif Meme Karsinomlarında Prognostik, Prediktif Değeri Olan Moleküler Belirteçler” başlıklı tez çalışması 10/07/2025 tarihinde 10:00 – 11:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Safiye AKTAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı

Tezi onaylıyorum

Orcid: 0000-0002-7658-5565

İmza:

Danışman:

Prof. Dr. Merih GÜRAY DURAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı

Oy kullanmıyor

Orcid: 0000-0003-3516-952X

İmza:

Üye:

Prof. Dr. Banu LEBE

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı

Tezi onaylıyorum

Orcid: 0000-0003-2520-2664

İmza:

Üye:

Prof. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tezi onaylıyorum

Orcid: 0000-0002-7810-7604

İmza:

Üye:

Prof. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Tezi onaylıyorum

Orcid: 0000-0002-5445-2649

İmza:

Üye:

Doç. Dr. Ayça TAN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Tezi onaylıyorum

Orcid: 0000-0003-4450-5425

İmza:

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp, sunduğum “**Üçlü-Negatif Meme Karsinomlarında Prognostik, Prediktif Değeri Olan Moleküler Belirteçler**” başlıklı Doktora tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Kemal Kürşat BOZKURT

Tarih: 10 Temmuz 2025

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, her türlü desteği veren ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Merih GÜRAY DURAK'a şükranlarımı sunarım.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı için çok büyük emekler veren ve şahsımın bu nadide programa dahil olmasına vesile olan Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU'na, desteği ve rehberliği için Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrencileri olmaktan onur duyduğum tüm Moleküler Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm akademik kariyerim boyunca olduğu gibi zorlu doktora eğitim sürecimde de her zaman yanımda olan ve bana sabır gösteren eşim Uzm. Dr. Hale Gül BOZKURT ve sevgili çocuklarım Duru ile Fatih Emre'ye fedakârlıkları için teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli dönem arkadaşlarım Dr. Yasemin ÇAKIR, Dr. Sibel Demir KEÇECİ, Dr. Onur ERTUNÇ, Dr. Rafet Güneş ÖZTÜRK, Dr. Zeynep SAĞNAK YILMAZ ve Dr. Ayça TAN'a teşekkür ederim.

Kemal Kürşat BOZKURT

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnvaziv Meme Kanseri ve Neoadjuvan Tedavi	3
2.2. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri ve Üçlü-Negatif Meme Kanseri	5
2.3. Üçlü-Negatif Meme Kanserinin Histopatolojik Özellikleri	9
2.4. Üçlü-Negatif Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri	10
2.5. In Silico (Hesaplamalı) Analiz	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Takvimi	14
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	14
3.3. Çalışma Materyali	15
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	15
3.5. Veri Toplama Araçları ve Araştırma Planı	15
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	19
3.7. Araştırmanın Kısıtlılıkları	20
3.8. Etik Kurul Onayı	20
4. BULGULAR	21
4.1. Klinikopatolojik Bulgular	21
4.2. In Silico (Hesaplamalı) Analiz Sonuçları	21
4.3. Moleküler Patolojik Bulgular (Somatik Mutasyon Profili)	24
4.4. Klinikopatolojik ve Moleküler Özelliklerin NAKT Yanıtı ile İlişkisi	25
4.5. Sağlıkım Analizi	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Öngörülen çalışma takvimi.	14
Tablo 2. Kullanılan kanser ilişkili Qiagen™ NGS gen paneli.	15
Tablo 3. Olguların tanı anındaki klinikopatolojik özellikleri ve NAKT yanıt durumları.	22
Tablo 4. Otuz bir ÜNМК olgusunda patojenik / olası patojenik varyant tespit edilen genler.	25
Tablo 5. Klinikopatolojik özelliklerin NAKT yanıt durumu ile ilişkisi.	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnvaziv meme karsinomunun moleküler alt tipleri ve klinik yansımaları	6
Şekil 2. İnvaziv meme karsinomunda immünohistokimyasal ER negatifliği (x200).	7
Şekil 3. İnvaziv meme karsinomunda immünohistokimyasal PgR negatifliği (x200).	7
Şekil 4. İnvaziv meme karsinomunda immünohistokimyasal HER2 negatifliği (x200).	8
Şekil 5. Bazal benzeri ÜNМК' de immünohistokimyasal CK5/6 pozitifliği (x100).	8
Şekil 6. Medüller özellikler gösteren invaziv meme karsinomu (H&E, x100).	10
Şekil 7. In silico analizde <i>TP53</i> mutant ve wild type tümörlerde tümör mutasyon yükü karşılaştırması.	23
Şekil 8. In silico analizde <i>TP53</i> mutant ve wild type tümörlerde histolojik derece karşılaştırması.	23
Şekil 9. In silico analizde <i>PIK3CA</i> mutant ve wild type tümörlerin genel sağkalımları ile hastalısız sağkalımlarının karşılaştırması.	24
Şekil 10. 40 yaş altı ÜNМК' de istatistiksel olarak anlamlı daha kısa genel sağkalım.	27
Şekil 11. Aksiller metastaz ile daha kısa genel sağkalım arasında anlamlı ilişki.	28
Şekil 12. LVİ varlığı ile daha kısa genel sağkalım arasında anlamlı ilişki.	28
Şekil 13. Yüksek Ki67 indeksi gösteren tümörlerde izlenen daha iyi genel sağkalım.	29
Şekil 14. İmmünohistokimyasal yüksek Ki67 ekspresyonu (x100).	30
Şekil 15. NAKT'ye pTY veren tümörlerde izlenen daha iyi genel sağkalım.	30
Şekil 16. <i>TP53</i> mutasyonu varlığının daha uzun genel sağkalım ile ilişkisi.	31
Şekil 17. <i>EGFR</i> mutasyonlu tümörlerde izlenen daha kısa genel sağkalım.	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜNMK: Üçlü-negatif meme karsinomu
ER: Östrojen reseptör
PgR: Progesteron reseptör
HER2: Human epidermal growth faktör reseptör-2
pTY: Patolojik tam yanıt
DNA: Deoksiribonükleik asit
NGS: Yeni nesil dizileme
İMK, NST: İnvaziv Meme Karsinomu, Özel Tip Olmayan
NAKT: Neoadjuvan kemoterapi
LVİ: Lenfovasküler invazyon
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
TİL: Tümörü infiltre eden lenfositler
BL1: Bazal benzeri 1
BL2: Bazal benzeri 2
İM: İmmünmodülatör
M: Mezenkimal
MSL: Mezenkimal kök benzeri
LAR: Luminal androjen reseptörü
FFPE: Formalin fikse edilmiş parafine gömülü
PCR: Polymerase Chain Reaction

ÜÇLÜ-NEGATİF MEME KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK, PREDİKTİF DEĞERİ OLAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Doktora Tezi

Kemal Kürşat BOZKURT

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Moleküler Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Üçlü negatif meme karsinomu (ÜNMK), sınırlı tedavi seçenekleri olan ve neoadjuvan kemoterapi (NAKT)'ye en yüksek oranda patolojik tam yanıt (pTY) görülen heterojen bir meme kanseri alt tipidir. NAKT yanıtı ve prognoz üzerinde etkisi olan klinikopatolojik özelliklerin ve tedavi hedefi olabilecek potansiyel moleküler belirteçlerin araştırılması ÜNMK hastalarında alternatif tedavi ve takip protokolleri geliştirilmesini sağlayabilecektir. Bu çalışmada, ÜNMK tanısı alan ve NAKT sonrası opere edilen 31 hastaya ait tümör DNA'sında *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *NRAS*, *EGFR*, *CHEK2*, *MET*, *PTEN*, *PALB2*, *CDH1*, *KRAS*, *PIK3R1*, *STK11* genlerinden oluşan bir panelde yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile somatik mutasyonların araştırılması amaçlandı. Olası moleküler belirteçler ve klinikopatolojik özellikler ile NAKT yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Vakaların ortalama yaşı 54,55 (29-78) idi. pTY oranının eksizyonel biyopsi ile tanı konulan, lenfatik invazyon ve aksiller metastaz olmayan olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Ek olarak, *BRCA2* mutant olan tümörlerde pTY oranı anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. *TP53* mutasyonu varlığı ile daha iyi genel sağkalım ve *EGFR* mutasyonu ile daha kısa sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,05$). *TP53*, *BRCA1* ve *BRCA2* başta olmak üzere, ÜNMK'de sık görülen somatik mutasyonların geliştiği genlerin bulunduğu hedefli NGS

yaklaşımları ile ÜNMK'lerde alternatif tedavi hedefleri ortaya koyabilmek mümkün olabilecektir.

Anahtar Sözcükler: üçlü-negatif meme kanseri, yeni nesil dizileme, prognoz, neoadjuvan tedavi yanıtı

Tezin sayfa adedi: 85

Danışman: Prof. Dr. Merih GÜRAY DURAK



MOLECULAR MARKERS WITH PROGNOSTIC, PREDICTIVE VALUE IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA

PhD Thesis

Kemal Kürşat BOZKURT

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Molecular Pathology

ABSTRACT

Triple-negative breast carcinoma (TNBC) is a heterogeneous breast cancer subtype with limited treatment options and the highest rate of pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT). Investigation of clinicopathological features that have an effect on NACT response and prognosis and potential molecular markers that may be treatment targets may enable the development of alternative treatment and follow-up protocols in TNBC patients. In this study, it was aimed to investigate somatic mutations in a panel consisting of *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *NRAS*, *EGFR*, *CHEK2*, *MET*, *PTEN*, *PALB2*, *CDH1*, *KRAS*, *PIK3R1*, *STK11* genes in tumor DNA of 31 patients, diagnosed as TNBC and operated after NACT, by using next generation sequencing (NGS). The relationship between possible molecular markers and clinicopathological features with NACT response and prognosis was investigated. The mean age of the cases was 54.55 (29-78). The pCR rate was found to be significantly higher in cases diagnosed by excisional biopsy, and in cases without lymphatic invasion and axillary metastasis ($p<0.05$). In addition, the pCR rate was found to be significantly higher in *BRCA2* mutant tumors. A significant association was found between the presence of *TP53* mutation and better overall survival. *EGFR* mutation was associated with shorter overall survival ($p<0.05$). It can be possible to develop alternative treatment

targets in TNBC with targeted NGS approaches, by using panels which include frequently mutated genes, such as *TP53*, *BRCA1* and *BRCA2*.

Keywords: triple-negative breast cancer, next generation sequencing, prognosis, neoadjuvant treatment response

Page number: 85

Advisor: Prof. Dr. Merih GÜRAY DURAK



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünya genelinde en sık görülen kadın neoplazisi olup, 2023 yılı verilerine göre yeni kanser vakalarının %15'ini ve kansere bağlı ölümlerin %7'sini oluşturmaktadır (1). İstatistiksel analizler, 2040 yılı itibarı ile meme kanseri vakalarında %45'in üzerinde bir artış öngörmektedir (2). Meme kanseri, genetik düzeyde moleküler alterasyonların çeşitliliğiyle bilinen heterojen bir kanser grubudur (3). Doğal bir sonuç olarak, bu heterojenite nedeniyle hastalığın seyri ve hastaların tedaviye verdiği yanıt önemli farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda, tedavi ve takip protokolleri bu heterojen yapıyı dikkate alacak şekilde kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımların geliştirilebilmesi için ise moleküler patolojik çalışmalar yapılarak hedef olabilecek potansiyel biyobelirteçlerin tanımlanması büyük önem kazanmaktadır.

Üçlü-negatif meme karsinomları (ÜNMK), östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PgR) ve human epidermal growth faktör reseptör-2 (HER2) ile negatif olan, çoğunlukla agresif davranışlı bir tümör grubudur. Kendi içinde de heterojen ve tedavi seçenekleri en kısıtlı olan bu tümör grubu, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır (4-6). Bazal fenotip gösteren ya da *BRCA1* ilişkili ÜNMK'lerin kötü prognozlu olmasına karşın, medüller özellikler gösteren karsinomlar, adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom ve müsinöz kistadenokarsinom gibi ÜNMK alt tipleri daha iyi klinik seyir göstermekte ve daha uzun sağkalım süreleri elde edilebilmektedir. Heterojen klinik davranış gösteren bu tümör grubunda cerrahi, standart adjuvan ya da neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanmakla birlikte, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Lokal ileri ve metastatik meme karsinomlarında yaygın olarak kullanılan neoadjuvan tedavi, ÜNMK'lerde de yaygın olarak başvuru olan bir tedavi yöntemidir. Tüm meme karsinomları içerisinde neoadjuvan tedaviye yaklaşık %35-45 ile en çok patolojik tam yanıt (pTY) verdiği bildirilen alt tip ÜNMK'lerdir (7, 8). Neoadjuvan tedaviye tam yanıt gösteren kanserler daha iyi klinik seyir göstermekteyken, kısmi yanıt ya da yanıt olmamasının kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9-14).

Meme kanserlerinde neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan birkaç sistem geliştirilmiştir (15-17). Tedavi yanıtının tam olmadığı tümörlerde bu sistemler kullanılarak histopatolojik yanıt derecesi değerlendirilebilmektedir. Neoadjuvan tedavi yanıtının tam olduğu tümörler ile kötü yanıt veren tümörlerin moleküler yöntemler kullanılarak karşılaştırılması ve tedavi yanıtının derecesinin farklı olmasını açıklayabilecek olası somatik mutasyonların tanımlanması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için literatüre katkı sağlayacaktır.

Dizileme, giderek gelişen farklı uygulama yöntemleri ve kullanım alanları ile deoksiribonükleik asit (DNA) dizisinin tümünün ya da seçilen bölümlerinin okunmasını sağlayan moleküler patolojik bir yöntemdir. Son 15 - 20 yılda geliştirilmiş olan ve insan genomunda aynı anda çoklu hedeflerin dizilenebilmesini sağlayan yeni nesil dizileme (NGS), paralel / derin dizileme olarak da bilinen etkili bir yöntemdir. Yaşanan teknolojik gelişmeler ile birlikte, NGS birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanseri hastalarının yönetiminde de klinik bir araç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (18). Özellikle, hedefli NGS yaklaşımı ile belirli kanser türleri ile ilişkili olduğu daha önce tespit edilen genlerden oluşan paneller kullanılarak çok sayıda örnek aynı anda dizilenebilmekte ve somatik mutasyonlar tespit edilebilmektedir (19).

Neticede, ÜNМК karmaşık biyolojisinin etkisi ile tedavi edilmesi zor ve diğer meme kanseri alt tipleriyle karşılaştırıldığında en kötü klinik gidişe sahip olan meme kanseri grubudur. Bu nedenle, ÜNМК'li hastalar için etkili hedefe yönelik tedavi geliştirmek, sağkalımlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Bu araştırmada, ÜNМК tanısı aldıktan sonra neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda, klinikopatolojik özelliklerin yanı sıra NGS yöntemiyle *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *NRAS*, *EGFR*, *CHEK2*, *MET*, *PTEN*, *PALB2*, *CDH1*, *KRAS*, *PIK3R1*, *STK11* genlerinde tespit edilebilecek somatik mutasyonların neoadjuvan tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnvaziv Meme Kanseri ve Neoadjuvan Tedavi

İnvaziv meme kanseri, 2022 yılında yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignitedir. Mortalite oranlarına göz atıldığında ise kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (20). Benzer şekilde, Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen malignite olan invaziv meme kanseri, son yıllarda tedavi seçeneklerinin gelişmesine bağlı olarak azalma görülse de kanser ilişkili mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir (21).

Meme kanseri, diğer birçok kanser türü gibi multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir ve karsinogenezinin büyük oranda aydınlatılmış olduğu düşünülmektedir. Tüm meme kanserlerinin %90’ından fazlasının sporadik olarak geliştiği bilinmekte olup, bunların çoğunluğu ileri yaşta ortaya çıkan östrojen maruziyeti ile ilişkili kanserlerdir. Bunun yanında, %10’dan az bir kısmı da kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (22).

Günümüzde, meme kanseri tanısı için ideal histopatolojik yöntem insizyonel biyopsi (ideal olarak tru-cut ya da vakum asiste kor biyopsi) ile örneklenen tümör dokusunda histopatolojik tanı, histolojik derece ve prediktif belirteçlerin raporlanmasıdır. Bu yaklaşım, ameliyat ya da neoadjuvan tedavi öncesi klinisyenler açısından yol göstericidir (23). Ancak, mükerrer tru-cut ve/veya insizyonel biyopsi ile sonuç alınamayan hastalarda tanısal amaçlı eksizyonel biyopsilere de başvurulmaktadır.

Meme malignitelerinin yaklaşık %95’i terminal duktal lobüler ünite kaynaklı epitelyal kanserlerdir (karsinomlar) ve meme kanseri terminolojisi ile büyük oranda bu alt grup ifade edilmektedir. Karsinomların %85-90’ı invaziv, %10-15’i ise in situ karsinomdur. İnvaziv meme karsinomu grubunun büyük bir çoğunluğunu (%80-85), diğer alt tiplerin özellikleri ile örtüşmeyen ve temel olarak bir dışlama tanısı olan “İnvaziv Meme Karsinomu, Özel Tip Olmayan (İMK, NST)” oluşturur. Diğer alt tipler arasında farklı morfolojik görünimleri ile lobüler karsinom, tübüler karsinom, kribriform karsinom, müsinöz karsinom, mikropapiller karsinom, müsinöz kistadenokarsinom ve metaplastik karsinom yer alır. Tüm invaziv meme karsinomları,

tübül oluşumu, mitoz sayısı ve nükleer pleomorfizm göz önünde bulundurularak histolojik olarak derecelendirilir (24).

Meme kanseri için iyi bilinen prognostik faktörler evre, yaş, histolojik tümör tipi, histolojik tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, steroid hormon reseptörü (ERve PgR) durumu, HER2 ve Ki67 ekspresyonları gibi özellikleri içermektedir. Genç hastalarda (35 yaş öncesi) ortaya çıkan meme kanseri nadir olup, sıklıkla kalıtsal meme kanseriyle ilişkilidir. Bu tümörler daha agresif bir seyir göstermektedir. Diğer yandan, ileri yaş hastalarda (75 yaş üzeri), genç hastalara göre daha yüksek oranda mortalite yaşanmaktadır (25).

Görüntüleme yöntemlerinin ve tarama programlarının yaygınlaşmasıyla in situ aşamada yakalanan karsinomların oranı artmış, hastalar daha erken evrelerde tanı almaya başlamış ve buna bağlı olarak meme kanserinin prognostik faktörleri daha çok tedaviye yönelik potansiyel hedefler çerçevesinde ele alınmaya başlanmıştır. Bu nedenle klasik prognostik faktörlerin yanına moleküler alt tiplendirme eklenmiştir. Meme kanserinin daha sonra bahsedilecek olan dört moleküler alt tipi klinik açıdan değerlidir ve farklı tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Luminal tiplerde hormon tedavisi ön plana çıkarken HER2 pozitif kanserlerde anti-HER2 tedavi yaklaşımları ön plandadır. Ancak, ÜNМК'lerin bulunduğu bazal benzeri alt tipte spesifik bir tedavisi olmaması sebebiyle bazı istisnalar dışında prognoz kötüdür (26).

Non-metastatik erken evre meme kanserinde, genel olarak neoadjuvan bir tedavi olmaksızın cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Bununla birlikte, ÜNМК'ler başta olmak üzere tümör yükünün azaltılmasının tercih edildiği seçili vakalarda neoadjuvan tedavi yaklaşımı yaygınlaşmaktadır. Nüks riski yüksek olan tümörlerde cerrahi sonrası sistemik tedavi (adjuvan) verilmektedir. Ek olarak, lumpektomi olan vakalarda, şüpheli aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda ve ileri evre metastatik hastalık gibi durumlarda radyoterapi seçeneği de değerlendirilmektedir (27, 28).

Klasik kemoterapi, ÜNМК hastaları için günümüzde genellikle tek silahtır. Ancak, *BRCA* mutasyon durumuna göre PARP inhibitörleri, immünohistokimyasal PDL1 ekspresyon durumuna göre immünoterapi potansiyel tedavi yaklaşımlarını gündeme getirir (29). Ek olarak, tüm moleküler alt gruplarda ileri evre hastalık durumunda

moleküler profil belirleme gerekmektedir. *CDK4/6*, *VEGF*, homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) gibi moleküler hedefler potansiyel tedavi seçenekleri sunmaktadır (29).

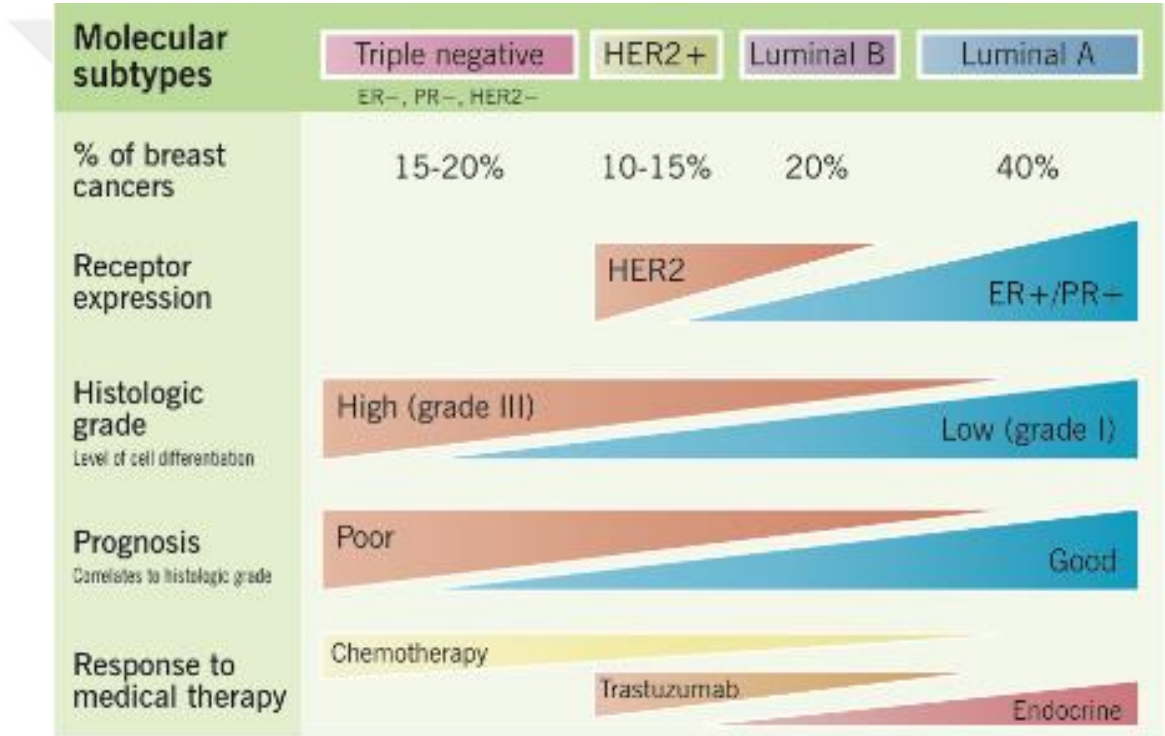
Günümüzde, ÜNМК ve HER2 pozitif meme kanseri hastalarında ameliyat öncesi (neoadjuvan) kemoterapi (NAKT) ile tedavi yaklaşımı daha olasıdır. Bu yaklaşımın amacı, tümör boyutunu küçültmek ya da tamamen yok etmek, daha iyi kozmetik sonuç elde etmek ve daha da önemlisi daha uzun sağkalım elde etmektir. Meme operasyon materyalinde NAKT'ye yanıtı değerlendirmek için; varsa rezidüel tümör yatağının iki boyutlu çapı, rezidüel invaziv karsinomun hücreliliği ve lenf nodu durumu göz önünde bulundurulur. Ameliyat sırasında meme ve lenf nodlarında rezidüel invaziv karsinom olmaması pTY olarak adlandırılır. İn situ rezidüel karsinom da patolojik tam yanıt kategorisinde değerlendirilir. Meme ve lenf nodlarında rezidüel kanser yükü tespit edilmesi ya da lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı parsiyel yanıt olarak tanımlanmıştır (30). Hem pTY hem de minimal rezidüel invaziv karsinom tespit edilen hastalar genellikle iyi prognoza sahiptir (13, 31).

2.2. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri ve Üçlü-Negatif Meme Kanseri

Meme kanserinin moleküler olarak sınıflandırılması tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir. İnvaziv meme kanserinin farklı klinik seyir ve tedavi yanıtlarına sahip çeşitli biyolojik alt tipleri içeren heterojen bir hastalık grubu olması bu sınıflamayı zorunlu kılmıştır. Gen ekspresyonu profilleme tekniklerindeki ilerlemeler ile bu alt tipleri ayırt eden genler listelenmiş ve klinik yansıması olan dört temel moleküler alt tip tanımlanmıştır (32) (Şekil 1).

Luminal A alt tipi, ER ve/veya PgR pozitif olan, HER2 negatif olan ve Ki67 proliferatif aktivite indeksi düşük tümörleri kapsar. Nüks riski düşük ve endokrin tedaviye daha iyi yanıt veren kanserler olup, çok iyi bir prognoza sahip olma eğilimindedir (34). Luminal B alt tipi, ER pozitif, PgR pozitif veya negatif, HER2 pozitif veya negatif, Ki67 indeksi yüksek olan karsinomları içerir. Luminal B tümörler endokrin tedaviye yanıt vermesine rağmen daha agresif bir klinik seyir gösterir. Bu nedenle, daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirebilir (34). HER2 pozitif meme kanseri, invaziv karsinom hücrelerinde HER2 protein aşırı ekspresyonu / *HER2* gen

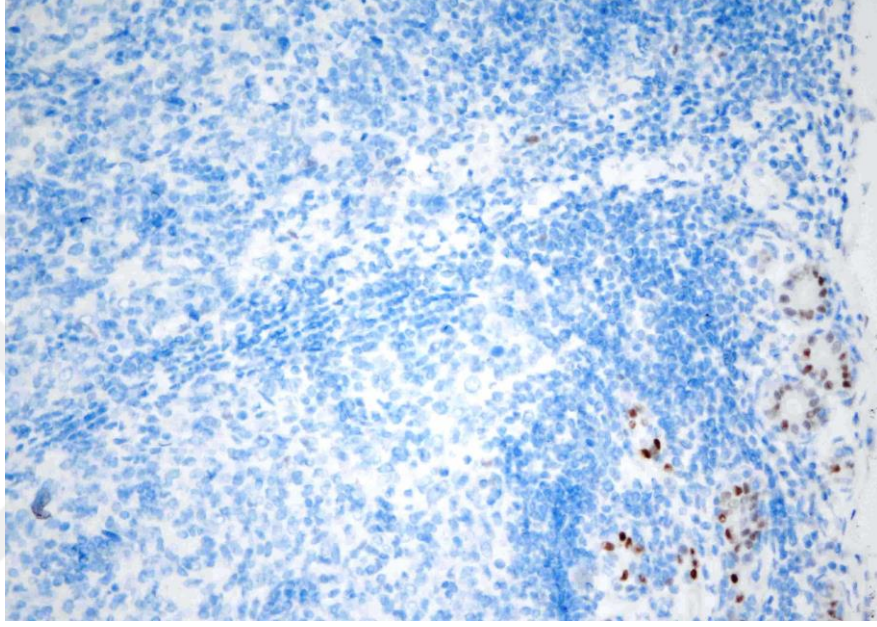
amplifikasyonu ile karakterize olup, hormon reseptörleri negatiftir. Normal hücrede hücre büyümesi ve bölünmesini düzenlemekle görevli olan HER2 proteini, hücre membranında aşırı eksprese olduğu neoplastik hücrelerin proliferasyonuna ve yayılmasına neden olabilmektedir. HER2 pozitif meme kanseri Luminal tiplere göre daha agresif bir türdür ve hızlı büyüme eğilimindedir. Diğer yandan, bu tümör grubu için geliştirilen hedefe yönelik anti-HER2 tedavi ajanları prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir (34).



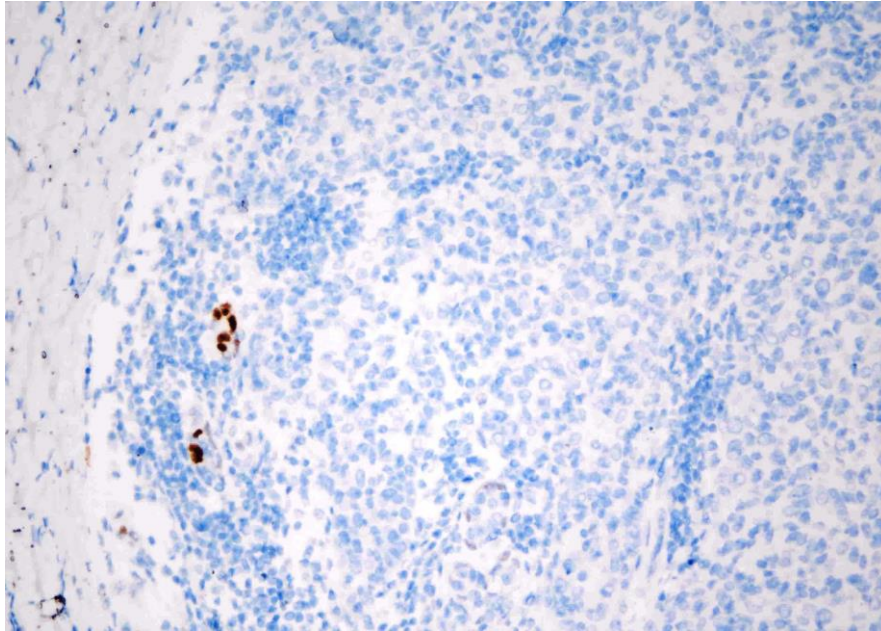
Şekil 1. İnvaziv meme karsinomunun moleküler alt tipleri ve klinik yansımaları (33).

Üçlü-negatif meme kanseri, negatif ER, negatif PR, HER2 protein aşırı ekspresyonu / *HER2* gen amplifikasyonu olmaması ile karakterize edilen klinik bir sınıflamadır (Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4). Bazal benzeri meme kanseri alt tipi ise, gen ekspresyon profiline dayanan gerçek bir moleküler alt tiptir (32). Bazal benzeri meme kanserleri, artmış bazal tip sitokeratin ekspresyonuna (CK5, 6 ve 17) sahiptir ve *TP53* mutasyonu sıklığı artmıştır (Şekil 5). *BRCA* gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserlerinin çoğu bazal benzeri alt tiptir (35). Bazal benzeri alt tipte yer alan

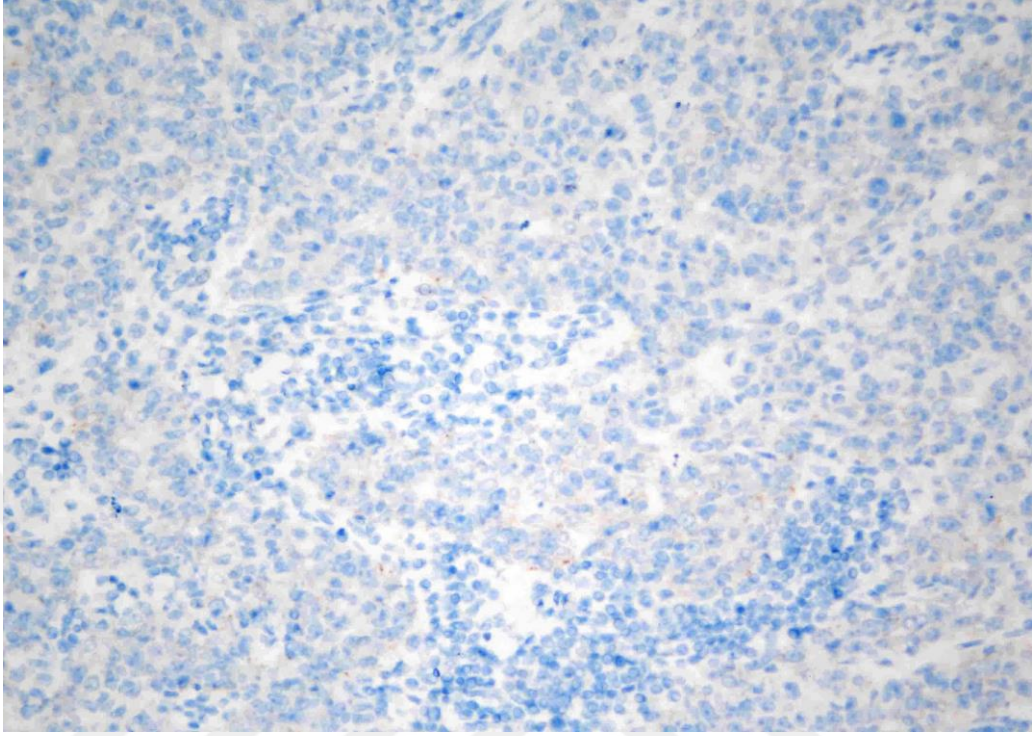
karsinomların çoğu klinik olarak ÜNМК'dir, ancak örtüşme %100 değildir. ÜNМК'lerin yaklaşık %50-80'i bazal benzeri alt tiplerle örtüşmekteyken, %10-30'u HER2 pozitif ve az sayıda ÜNМК de Luminal alt tiplerle örtüşmektedir (36, 37).



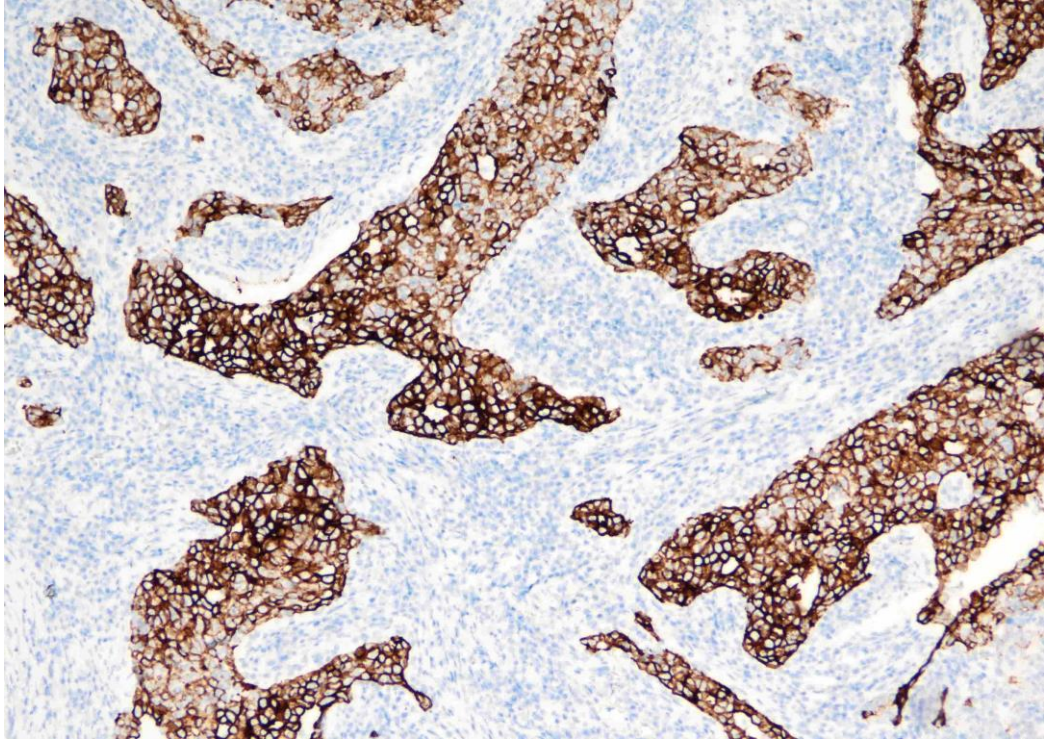
Şekil 2. İnvaziv meme karsinomunda immünhistokimyasal ER negatifliği (x200).



Şekil 3. İnvaziv meme karsinomunda immünhistokimyasal PgR negatifliği (x200).



Şekil 4. İnvaziv meme karsinomunda immünhistokimyasal HER2 negatifliği (x200).



Şekil 5. Bazal benzeri ÜNMK'de immünhistokimyasal CK5/6 pozitifliği (x100).

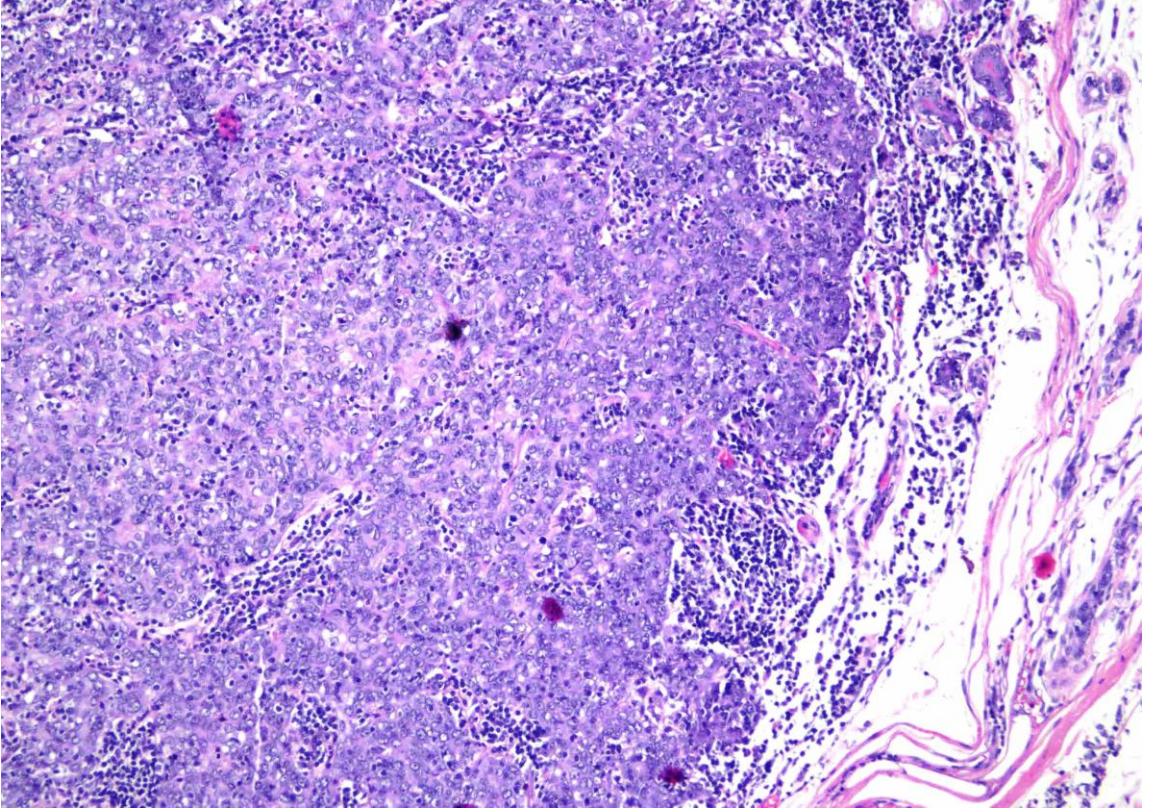
2.3. Üçlü-Negatif Meme Kanserinin Histopatolojik Özellikleri

Histopatolojik olarak, ÜNМК yüksek dereceli ve düşük dereceli tümörlerden oluşan geniş bir morfolojik spektruma sahiptir (38). Tüm ÜNМК vakalarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %90) İМК, NST'dir. Bunların da büyük çoğunluğu derece 3 ve kötü diferansiye karsinomlardır (39, 40). Düşük dereceli histolojik tipler; adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, ters polarizasyonlu uzun hücreli karsinomdur. Diğer yüksek dereceli histolojik tipler ise; skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom, heterolog elemanlı karsinom, müsinoz kistadenokarsinom ve medüller özelliklere sahip karsinomdur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003 Meme Tümörleri Sınıflamasında medüller karsinom, “yetersiz stromalı, belirgin lenfoid infiltrasyonu olan ve kötü diferansiye hücrelerden oluşan iyi sınırlı karsinom” olarak tanımlanmıştır (41) (Şekil 6). Klasik morfolojik özellikler arasında; iyi sınırlı tümör, düzgün, yuvarlak, iter tarzda tümör sınırları, tümörün %75'inden daha fazlasında sinsityal büyüme paterni, tümör içerisinde ve tümör periferinin %75'inden fazlasında yaygın lenfoplazmasitik infiltrasyon, yüksek derecede nükleer pleomorfizm, belirgin nükleoller ve yoğun mitotik aktivite vardır. Bu antite, DSÖ sınıflamasının 2012 baskısında, medüller özellikler gösteren invaziv duktal karsinom olarak revize edilmiştir. Bu terim, medüller karsinomun tüm tanı kriterlerini karşılamayan atipik medüller karsinomu da kapsamaktadır (42). Aynı antite, 2019 DSÖ Meme Tümörleri Sınıflamasında, klinik amaçlarla “medüller benzeri ya da bazal benzeri özellikler içeren” tanımlayıcı ifadeleri eklenerek İМК, NST olarak sınıflandırılmıştır (24). Medüller özellikler gösteren İМК, NST yüksek dereceli morfolojisine rağmen üçlü negatiflik gösteren karsinomların iyi prognoza sahip ayrı bir alt grubu olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu tümörün iyi prognozunu predikte edebilmek amacıyla morfolojik tanı kriterlerine tam olarak uymak gerekir (43-45).

Yüksek dereceli veya üçlü negatiflik gösteren, belirgin tümörü infiltre eden lenfositler (TİL) içeren invaziv meme karsinomlarının daha iyi prognozlu olduğu ve NAKT'ye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (46-48). Bu tümöre sahip hastaların

göreceli iyi klinik gidişinin, doğal olarak görülen bir iyi prognoz yerine belirgin TİL içermelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 6. Medüller özellikler gösteren invaziv meme karsinomu (H&E, x100).

2.4. Üçlü-Negatif Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri

Bazal benzeri tümörlerin çoğunda üçlü negatif immünofenotip bulunmaktadır. Daha ileri çalışmalarda, ÜNMK'lerin homojen bir hastalık grubu olmadığını bulmuştur. Gen profileme ile ÜNMK'lerde altı moleküler alt tip belirlemiştir (49). Bunlar; bazal benzeri 1 ve 2 (BL1 ve BL2), immünmodülatör (İM), mezenkimal (M), mezenkimal kök benzeri (MSL) ve luminal androjen reseptörü (LAR) alt tipleridir. Daha sonraki yıllarda lazer yakalama mikrodiseksiyon çalışmaları ile İM ve MSL alt tiplerindeki gen kopyalarının TİL ve peritümöral stromal hücrelerden kontaminasyonlardan kaynaklandığı bulunmuştur. Bu nedenle, ÜNMK'nin alt tipleri, altıdan dörde rafine edilmiştir. LAR alt tipi, intrinsek luminal gen imzasına ve daha yüksek AR ekspresyonu ile düşük Ki67

indeksine sahiptir. Çoğu BL1 ve bazı BL2 meme kanserleri, bazal benzeri alt tip ile benzer gen imzasını paylaşır ve *BRCA* mutasyonları ile ilişkilidir. Farklı ÜNMK alt tiplerinin klinik seyirleri de farklıdır (49-51). Masuda ve arkadaşları, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edildiğinde BL1 alt tipinin en yüksek patolojik tam yanıt oranına (%52) sahip olduğunu göstermiştir. En iyi sağkalıma sahip olan LAR, düşük bir patolojik tam yanıt oranına (%10) sahiptir. En kötü sağkalım oranı M alt tipindedir (51).

Sahip olduğu bu karmaşık biyoloji nedeniyle ÜNMK, günümüzde halen tedavi edilmesi zor ve diğer meme kanseri alt tipleriyle karşılaştırıldığında en kötü klinik gidişe sahip olan meme kanseri grubudur. Bu nedenle, ÜNMK'li hastalar için etkili hedefe yönelik tedavi geliştirmek, sağkalımlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Terapötik hedeflerin olmaması, hastalığın klinik seyrini iyileştirmek amacıyla ÜNMK'de belirli moleküler belirteçlerle karakterize etmek için hastalığın genetik temelini odaklanmak gerekmektedir.

BRCA proteinleri tümör baskılama özelliğine sahiptir. Beklendiği üzere, *BRCA* genlerindeki delesyonlar ve/veya fonksiyon kayıpları, DNA onarımının azalmasına ve tümör baskılayıcı etkinin azalmasına yol açmaktadır (52). Özellikle, medüller özellikler gösteren tümörler sıklıkla *BRCA1* mutasyonları (tümörlerin yaklaşık %60'ı) ile ilişkilirken, *BRCA2* mutasyonları ile daha az sıklıkta ilişkilidir. Ayrıca medüller özellikler gösteren karsinomlar, klasik İMK, NST'den daha sık genomik instabilite, anöploidi / poliploidi ve *TP53* mutasyonları içermektedir (42).

En önemli tümör baskılayıcı gen olan *TP53* genindeki inaktive edici mutasyonlar meme kanseri dahil olmak üzere birçok malignitede sıklıkla tespit edilmektedir. Germline *TP53* mutasyonları meme kanseri vakalarının %1'den azından sorumlu olabilirken, somatik mutasyonlar daha sık rapor edilmektedir (53). Tüm genomik alterasyonlar arasında ÜNMK'de en sık mutasyona uğrayan gen yaklaşık %80 ile *TP53*'tür (54).

PI3K/AKT/mTOR sinyal iletim yolağı, meme kanserinde en sık mutasyona uğrayan onkogenik akstır ve bu yolakta en sık *PIK3CA* mutasyonları gözlemlenmektedir. Somatik *PIK3CA* mutasyonları ilk olarak 2004'te rapor edilmiştir. Gen amplifikasyonu ya da nokta mutasyonu şeklinde *PIK3CA* alterasyonları ÜNMK'ler

de dahil olmak üzere meme kanseri vakalarının yaklaşık %10'unda tespit edilmiştir (55). Bu yolaktaki *PIK3CA* mutasyonlarına ek olarak *PTEN* fonksiyon kaybı ve *AKT1* aktive edici mutasyon gibi başka birçok onkogenik mekanizma vardır. Aynı yolakta yer almaları nedeniyle *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* ve *PIK3R1* mutasyonlarının birbirini dışladığı bildirilmektedir (56).

Kontrol noktası kinaz 2, DNA hasarı üzerine aktive olan ve DNA onarımının yönetilmesinde önemli görevi olan bir serin kinazdır. DNA hasarına yanıt olarak hücre döngüsünü durdurarak, apoptoza yönlendirir. Aynı adlı serin kinazı eksprese eden *CHEK2* genindeki mutasyon nedeniyle kinaz fonksiyonunun kaybı, meme kanserinin de dahil olduğu farklı kanser türleri ile ilişkilidir (57).

Bir yüzey adezyon molekülü olan E-cadherin'i kodlayan *CDH1* geni diffüz tip mide kanserinden sonra özellikle invaziv lobüler karsinom başta olmak üzere en çok meme kanseri ile ilişkilidir. Ancak, ÜNМК'ler de dahil olmak üzere PARP inhibitörleri için hedef teşkil edebilecek HRD ilişkili genlerden birisi olan *PALB2* gibi meme kanseri NGS panellerinde sıklıkla yer almaktadır (58).

Tirozin kinaz reseptörü olan *EGFR*, ÜNМК'lerde sıklıkla kopya sayısı artışı ve aşırı ekspresyon şeklindeki alterasyonlar ile karşımıza çıkmakta olsa da yaklaşık %10 oranında nokta mutasyonu bildirilmiştir (54). Bu nedenle, tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin etkinliğini predikte etmek açısından sıklıkla araştırılmaktadır.

Özellikle BL1 alt tipteki ÜNМК'lerde RAS/RAF/MAPK yolağı alterasyonları ile karşılaşılabilir. Bu nedenle, *KRAS* ve *NRAS* gibi önemli genler, ÜNМК'lerde potansiyel tedavi hedefi olarak araştırılmaktadır (54, 59).

2.5. In Silico (Hesaplamalı) Analiz

Biyoinformatik veri tabanları kullanılarak, hesaplamalı (in silico) analiz yöntemiyle yapılan araştırmalar, hastalıkların moleküler patolojik özelliklerinin ve potansiyel moleküler belirteçlerin klinikopatolojik özellikler ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için kullanılan alternatif bir yöntemdir. In vitro çalışmalar öncesinde yapılan in silico analizler, laboratuvar aşaması öncesinde çalışmalar için yol gösterici olabilen düşük maliyetli ve etkin bir araştırma yöntemidir.

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi ÜNMK'lerde tanımlanan, prognostik ve prediktif önemi olabilecek moleküler belirteçlerin in silico yöntemle araştırılması, in vitro araştırmalar kadar değerlidir. Açık erişimli cBioPortal for Cancer Genomics (cBioPortal), OncoKB ve benzeri biyoinformatik veri tabanları kullanılarak, ÜNMK'lerde en sık mutasyona uğrayan ve kanser ilişkili olduğu tespit edilmiş genler incelenebilmekte, prognoz ve klinikopatolojik özellikler ile ilişkileri analiz edilebilmektedir. In silico analiz yöntemi, ÜNMK'lerde prognostik ve prediktif değer taşıyan belirteçlerin saptanabilmesi için başvurulabilecek bir yöntemdir (60, 61).

Literatürde, in silico yöntemle yapılan çalışmalarda ÜNMK'ler ile ilgili çok önemli bilgilere ulaşıldığı görülmektedir. Otofaji ile ilişkili genler (*EIF4EBP1* ve *NPAS3*), ÜNMK'de hastalık progresyonunu ve sağkalımı öngörmeye bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu genlerin ekspresyon düzeyleri, hastalığın ilerlemesi ve ilaç duyarlılığı ile ilişkilidir (62). *CXCL8*'in yüksek ekspresyonu, ÜNMK'de lenfatik metastazı artırmakta ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (63).

Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ve serum analizleri, tedaviye yanıtı ve hastalık nüksünü öngörmeye kullanılmaktadır. In silico analizlerde, özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası ctDNA'nın saptanması, rezidüel hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (64, 65). Bir diğer analizde, immünmodülatör gen ağları ve poligenik skorların, pTY ve sağkalım tahmininde yüksek doğruluk sunduğu saptanmıştır (66).

Moleküler ÜNMK alt tiplerinin, hastalığın seyri boyunca büyük oranda stabil kaldığı, ancak mezankimal benzeri (M) alt tipte değişim ve beyin metastazı eğilimi gözlemlendiği de in silico yöntemle analiz edilmiştir (67). Sonuç olarak, in silico analizler, ÜNMK'de biyobelirteçlerin, tedavi yanıtının ve hastalık seyrinin öngörülmesinde güçlü araçlardır. Bu yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tedavi ve takip stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bulguların klinik uygulamaya geçmesi için ise ek doğrulama çalışmaları gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Takvimi

Kesitsel tip çalışma yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastalara ait tümör içeren parafin doku blokları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi kullanılarak elde edilmiştir. Dizileme işlemi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan moleküler patoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın Haziran 2022 – Haziran 2024 arasında yapılması planlanmış olup, öngörülen takvime genel olarak uyulmakla birlikte, kitlerin temini ve laboratuvar aşamasında gecikmeler yaşanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Öngörülen çalışma takvimi.

Hastaların belirlenmesi	Haziran 2022 – Temmuz 2022
Hastaların tümörlü preparatlarının incelenmesi ve uygun parafin blokların belirlenmesi	Temmuz 2022 – Ağustos 2022
Hastalara ait klinikopatolojik verilerin toplanması	Ağustos 2022 – Eylül 2022
Yeni Nesil Dizileme testinin uygulanması	Eylül 2022 – Ekim 2023
Sonuçların istatistiksel analizi	Ekim 2023 – Kasım 2023
Verilerin dökümanite edilmesi	Kasım 2023 – Haziran 2024

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi kullanılarak, 2010 – 2021 yılları arasında tanı amaçlı biyopsi ile meme kanseri tanısı koyulan tüm olgular taranmıştır. Bu olgular arasından ÜNМК tanısı alan, neoadjuvan tedavi uygulanan ve ardından cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilen, klinik izlem bilgisi bulunan otuz bir (31) ardışık invaziv meme kanseri hastası belirlenmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma Materyali

Daha önce tanı almış ÜNMK hastalarına ait parafin doku blokları kullanılmıştır. Olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı kesitler ve bu kesitlere ait parafin bloklar arşivden çıkarılmıştır. Tüm olgulara ait kesitler, Olympus BX53 ışık mikroskobu ile yeniden değerlendirilmiş ve NGS işlemi için en az %40 tümör içeren parafin bloklar belirlenmiştir. Parafin bloklarında istenen miktarda tümör bulunmayan ya da tek parafin bloğu olan dört olgu tümör yüzdelik oranı en az %20 olduğundan çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmamızın bağımsız ve bağımlı değişkenleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

Bağımsız değişkenler: yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümörün histolojik türü, lenfovasküler invazyon, mutasyon türü ve sıklığı.

Bağımlı değişkenler: hastaliksız ve genel sağkalım süreleri, aksiller lenf nodu metastazı, lokal nüks, uzak metastaz, neoadjuvan tedavi yanıtının histopatolojik derecesi.

3.5. Veri Toplama Araçları ve Araştırma Planı

Klinik ve patolojik bilgilerin elde edilmesi için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilgi İşlem Sistemi aracılığı ile hasta dosyaları ve patoloji raporları incelenmiştir. Hastalara ait tümörlü doku bloklarından DNA izolasyonu ile elde edilen materyal kullanılarak, çalışma için oluşturulan panelde yer alan genlerdeki somatik tümör mutasyonları NGS yöntemi ile araştırılmıştır (Tablo 2). Ek olarak açık erişimli veri tabanları kullanılarak in silico analiz yapılmıştır.

Tablo 2. Kullanılan kanser ilişkili Qiagen™ NGS gen paneli.

<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>TP53</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>AKT1</i>
<i>NRAS</i>	<i>EGFR</i>	<i>CHEK2</i>	<i>MET</i>	<i>PTEN</i>
<i>PALB2</i>	<i>CDH1</i>	<i>KRAS</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>STK11</i>

Yeni nesil dizilime çalışma yöntemi için, doku örneklerinden tümör DNA'sının izole edilmesi gerekmektedir. Bu DNA örneklerinin kalitesi ve miktarı uygun olduğunda, belirli hedef bölgeler zenginleştirilmekte ve ardından çalışma kütüphaneleri oluşturulmaktadır. Sonrasında, NGS teknikleri kullanılarak bu kütüphanelerde primer analiz yapılmaktadır. Veri analizi aşamasında, çalışmanın kalitesi değerlendirilmekte ve hastaların klinik geçmişlerine dayanarak varyant analizi gerçekleştirilmektedir. Ardından, tespit edilen varyantlar biyoinformatik yöntemlerle değerlendirilmektedir. Çalışmada, hasta örneklerinin yüklendiği "kartuş ve flowcell" sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen NGS yöntemi, gen paneline özgü formalin fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) materyallerle uyumlu olarak tasarlanmıştır.

Parafin doku bloğundan DNA izolasyonu için, 4 adet 10 mikron kalınlığında kesit alınarak, 2 ml'lik ependorf tüplere yerleştirilmiştir. Her bir tüpe, örneklerin homojen bir şekilde karıştırılmasını sağlamak üzere 1 ml ksilen eklenmiş ve yüksek hızda 2 dakika santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Altta biriken pellet kısmına zarar vermemek için, üstteki sıvı faz dikkatlice alınıp atılmış ve bu işlem iki kez tekrar edilmiştir. Sonrasında, 1 ml saf alkol eklenerek benzer işlemler tekrar edilmiştir. Tüm işlemlerden sonra tüpler, alkolün tamamen buharlaşması için 56°C sıcaklıkta 10 dakika süreyle ısıtıldıktan sonra, alkol buharlaşınca tüplere Buffer ATL (180 µl) ve Proteinaz K (20 µl) ilave edilerek, vorteks ve spin işlemleri gerçekleştirilmiştir. Örnekler, gece boyunca 56°C'de bekletilecek şekilde inkübasyona alınmıştır.

Gece inkübasyona bırakılan örnekler, 90°C ısıda 1 saat tekrar inkübe edildikten sonra santrifüj işleminden geçirilerek 5 dakika oda sıcaklığında tutulmuştur. Her bir örneğe önce Buffer AL (200 µl) sonra alkol (300 µl) eklenerek, karışım vorteks işlemine tabi tutularak tekrar santrifüjlenmiştir. Bu işlem sonrası elde edilen ürün, sarı renkli spin kolonlarına taşınmıştır. Bu kolonlar 9000 rpm'de 2 dakika döndürüldükten sonra, içindekiler bir başka 2 ml'lik tüpe boşaltılmıştır. Yeni tüplere buffer-AW1 (500 µl) eklenerek tekrar santrifüj uygulanmıştır. Bu işlem sonrası, elde edilen ürün yeni bir 2 ml'lik tüpe transfer edilmiştir. Ardından kolonlara buffer-AW2 (500 µl) ilave edilerek işlem sürdürülmüştür. Spin kolonlar iki dakika döndürülerek santrifüj (9000 rpm) edilmiş ve sonrasında ürün yeni bir tüpe taşınarak üç dakika boyunca tekrar santrifüj

(14000 rpm) edilmiştir. Spin kolonları hastaların kimlik numaralarının yazılı olduğu daha küçük (1,5 ml) tüplere transfer edilmiştir. Kolonların merkezine ATE solüsyonu (40 µl) ilave edilerek, solüsyonun kolonda bir dakika süreyle emilim sağlaması beklenmiş ve sonra tekrar santrifüj (14000 rpm) yapılmıştır.

Fragmentasyon öncesinde konsantrasyon ölçümü için Qubit fluorometer kullanılmıştır. Ardından fragmentasyon işlemi için protokole başlamadan önce, thermalcycler soğutulmuştur (4°C). Fragmentasyon, uç düzeltilmesi ve A ekleme işlemlerini içeren miks, 7-8 kez pipetlenerek düzgün bir şekilde karıştırılmış ve kısa bir santrifüj işlemi uygulanmıştır. Bu işlemler soğuk bir blok veya buz üzerinde gerçekleştirilerek örneklerin sıcaklığının düşük tutulması sağlanmıştır. Her reaksiyon tüpüne Mix-Enzyme (Fragmentation-5 µl) eklenerek, karışım 7-8 kez pipetlenip homojenleştirilmiştir. Polymerase Chain Reaction (PCR) programı başlatılıp 4°C'ye ulaştığında bir süre durdurulmuş ve sonrasında örnekler cihaza yerleştirilip program devam ettirilerek fragmentasyon işlemi tamamlanmıştır.

Adaptör ligasyonu için, reaksiyon miksi hazırlanmış ve tüm içerik 10-12 kez yavaşça pipetaj yapılarak karıştırılmıştır. Ardından, thermal cycler kullanılarak inkübe (20°C, 15 dk) edilmiştir.

Adaptöre bağlanmış DNA'nın QIAseq boncuklarla temizlenme aşamasında, ligasyon reaksiyonundan elde edilen örnekler lobind tüpe aktarılmış ve 100 µl olacak şekilde 50 µl nukleaz free su ilave edilmiştir. FFPE DNA çalışması olduğu için üzerine 100 µl QIAseq Beads eklenerek, birkaç defa pipetaj yapılmıştır. Oda ısısında 5 dakika inkübasyon sonrası manyetik rack üzerine alınan örnekte 10 dakika boyunca boncukların süpernatanttan ayrılması beklenmiştir. Solüsyon berraklaştıktan sonra, dikkatlice süpernatant uzaklaştırılmıştır. Üzerine 200 µl taze hazırlanmış %80 etanol eklenen örnekten tekrar dikkatli bir şekilde süpernatant uzaklaştırılmıştır. Etil alkol ile yıkama aşaması tekrarlandıktan sonra etanol uzaklaştırılmış ve boncukların 10 dakika iyice kuruması beklenmiştir. Manyetik rack dışında, DNA hedef boncukları 52 µl nuclease-free su ile elue edilmiştir. İyice pipetaj yapılan solüsyon berraklaşınca kadar manyetik rack üzerine alınmıştır. 50 µl süpernatant, temiz bir 1,5 µl lobind tüpe aktarılmıştır.

QIAseq Beads 50 µl DNA solüsyonu üzerine eklenip, birkaç defa pipetaj yapılmıştır. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyon sonrası manyetik rack üzerine alınan örnekte 5 dakika boncukların süpernatanttan ayrılması beklenmiştir. Solüsyon berraklaşınca dikkatlice süpernatant uzaklaştırılarak 200 µl taze hazırlanmış %80 etanol ilave edilmiştir. Dikkatli bir şekilde süpernatant tekrar uzaklaştırılmış ve etil alkol ile yıkama aşaması bir defa daha tekrarlanmıştır. Bead'ler manyetik racktan çıkartılarak DNA hedef boncukları 12 µl nuclease-free su ile elue edilmiştir. Hacmi 9,4 µl olan süpernatant temiz bir PCR tüpüne aktarılıp, hedef zenginleştirme PCR kurulumuna geçilmiştir. Hedef zenginleştirme aşamasında panele özgü primerler kullanılarak ilgili genlerin exonları ve exon/intron kavşakları çoğaltılmıştır.

Hedef zenginleştirme PCR ürününün QIAseq boncuklarla temizlenmesi için, PCR reaksiyonundan elde edilen 20 µl örnek, 1,5ml'lik lobind tüpe aktarılmıştır. Üzerine 100 µl'ye ulaşacak şekilde, 80 µl nuclease-free su eklenmiştir. 100 µl (1,0x hacim) QIAseq Beads 100 µl dilue PCR solüsyonuna eklenmiştir. Birkaç defa pipetaj yapıldıktan sonra oda ısısında 5 dakika inkübasyon yapılmıştır. Örnek manyetik rack üzerine alınıp, yaklaşık 5 dakika boncukların süpernatanttan ayrılması beklenmiştir. Solüsyon berrak gözüktükten sonra, dikkatlice süpernatant uzaklaştırılmıştır. Üzerine 200 µl taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Dikkatli bir şekilde süpernatantı uzaklaştırılan örnekte etil alkol ile yıkama aşaması bir kez daha tekrarlanmıştır. Hala manyetik rack üzerindeyken boncuklar 10 dakika kurutulmuştur. DNA boncukları 16 µl nuclease-free su ile elue edilmiştir. Pipetaj ile iyice karıştırılan solüsyon şeffaflaşmaya kadar rack üzerinde tutulmuştur. 13,4 µl süpernatant temiz bir PCR tüpüne aktarılmış ve Universal PCR amplifikasyon kurulumuna geçilmiştir. Daha sonra thermalcycler cihazı kurulmuştur. 20 µl PCR reaksiyonu 1,5ml'lik lobind tüpe aktarılıp, üzerine 80 µl Nucleaz içermeyen su eklenmiştir. Birkaç defa pipetaj yapılarak iyice karıştırıldıktan sonra oda ısısında 5 dakika inkübe edilmiştir. Manyetik rack üzerine alınıp, 5 dakika boncukların süpernatanttan ayrılması beklenmiştir. Solüsyon berraklaştıktan sonra, dikkatlice süpernatant uzaklaştırılmıştır. 200 µl taze hazırlanmış %80 etanol eklenip, etil alkol ile yıkama aşaması tekrarlanmıştır.

Final kütüphane oluşturma aşamasında, manyetik rack dışında DNA kitaplık

boncukları 30 µl nuclease içermeyen su veya uygun buffer ile elue edilmiştir. Pipetaj sonrası solüsyon berraklaşınca kadar tekrar manyetik rack üzerine alınmıştır. Hacmi 28 µl olan supernatant temiz bir 200 µl PCR tüp içerisine hastaların biyopsi numaraları yazılarak aktarılmış ve bu şekilde kitaplık ürünleri oluşturulmuştur. Ardından, hazırlanan kütüphane ürünleri Qubit fluorometre ile ölçülerek konsantrasyonları belirlenmiş ve normalizasyon yapılmıştır.

NGS primer analiz aşamasında, yeterli DNA konsantrasyonun sahip olan örnekler AVITI ELEMENT™ cihazına yüklenmiş ve yaklaşık 30 saat sonra ham veriler (FASTQ) elde edilmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Data analizi ve varyant tespitinde çalışmaya ait ham veriler, önceden veri güvenliği amacıyla kurulmuş server ağı üzerinden FASTQ dosyaları halinde CLC Genomic Workbench (GWB) analiz programı içine aktarıldı. Veriler, CLC GWB çalışma istasyonu tarafından FASTQ formatından VCF formatına dönüştürüldü. Ardından Qiagen QCI-Interpret yazılımına yüklenen verilerde varyant analizi yapılarak, raporlama işlemi gerçekleştirildi.

Biyoinformatik analiz için, kullanılan hedefli gen paneli somatik varyantların prognostik olarak önemli olduğu veya tedaviye verilen yanıtın predikte edilebildiği kanserle ilgili genleri içermektedir. Seçili varyantlar, biyoinformatik veri tabanları ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Bu karşılaştırma sonucu bulunan varyantlar patojenik, olası patojenik, anlamı belirsiz, olası benign ve benign gruplara ayrılırken klinik etki ve tedavi hedefi olma potansiyelleri açısından uluslararası kılavuzlara göre kategorize edilmiştir. Analiz sonucunda, literatür ve veri tabanlarına göre kanser ile ilişkisi net tanımlanmış genomik değişiklikler olan patojenik varyantlar ve %90'ın üzerinde bir olasılıkla hastalık nedeni olarak kabul edilen olası patojenik varyantlar raporlanmıştır (allel frekansı > %3). Anlamı belirsiz varyantlar ise kanser üzerine etkileri henüz net bilinmeyen veya şüpheli etkilere sahip genomik değişiklikler olduğundan rapor edilmemiştir.

İstatistiksel analiz için, IBM SPSS for Windows 18.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Betimsel bir analiz yapılmış ve kategorik değişkenler frekanslar olarak tanımlanmıştır. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Patojenik ve olası patojenik varyantların ve diğer klinikopatolojik özelliklerin sağkalım üzerine etkisi, Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiştir.

3.7. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Tespit edilebilen olgu sayısının yaklaşık 30 civarında olması, NGS çalışması için DNA elde etmek amacı ile arşivde saklanan parafin doku bloklarının kullanılacak olması, özellikle beş yıldan daha eski parafin bloklarda DNA kalitesinin düşük olması araştırmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, 05/01/2022 tarihli ve 2022/01-03 sayılı karar ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmanın yürütülmesi esnasında kişisel verilerin korunması bağlamında gerek ulusal gerekse uluslararası kanun ve yönetmelikler dikkate alınmıştır (68-70).

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Bulgular

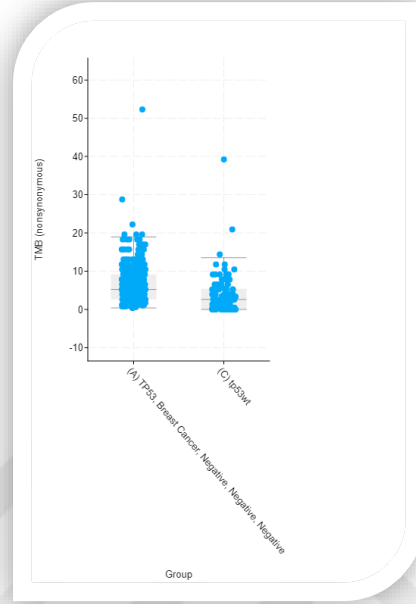
Otuz bir ÜNМК olgusunun yaş ortalaması 54,55 (29-78) olup, 23 (%74,2) olguya insizyonel/tru-cut, 8 (%25,8) olguya eksizyonel biyopsiyle tanı verilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonunda 14 (%45,2) olguda pTY ve 11 (%35,5) olguda kısmi yanıt varken, 6 (%19,4) olguda tedavi yanıtı izlenmemiştir. Tedaviye kısmi yanıt veren olguların 1'inde sadece LVİ, 1'inde tümörün hücreliliğinde azalma, 8'inde tümör boyutunda küçülme saptanmıştır. Neoadjuvan tedaviye pTY verdiği tespit edilen olguların aksiller lenf nodlarında da tam yanıt izlenmiştir. Çalışma sonu itibarı ile 8 olguda (%25,8) hastalığa bağlı ölüm ve aynı şekilde 8 olguda da (%25,8) progresyon geliştiği tespit edilmiştir. Ortalama takip süresi 75,65 aydır. Tüm klinikopatolojik özellikler ve NAKT yanıt durumları Tablo 3'te özetlenmiştir.

4.2. In Silico (Hesaplama) Analiz Sonuçları

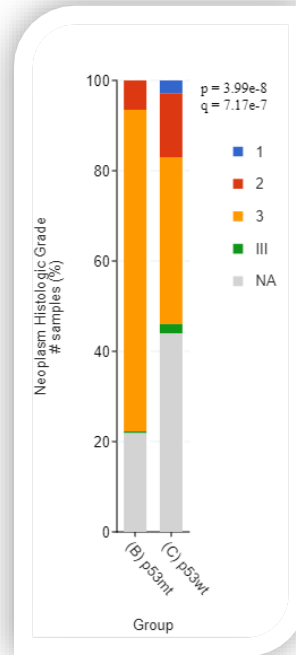
cBioPortal veri tabanında kayıtlı meme kanseri çalışmaları seçilip, 466 ÜNМК olgusu tespit edilmiştir. cBioPortal ve OncoKB'ye göre bilinen kanser genleri içerisinde en çok görülen ilk 5 mutasyon sırasıyla *TP53* (%76,1), *PIK3CA* (%15,7), *KMT2D* (%6,9), *KMT2C* (%6,7), *BRCA1* (%6,5) olarak saptanmıştır. İyi bilinen bir kanser geni olan *TP53*'te mutasyon olan ÜNМК'lerde, *TP53* wild type olanlara göre tümör mutasyon yükü (TMB) ve histolojik derece anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Şekil 7 ve 8) (Kikare ve Wilcoxon testleri, $q < 0,001$). *TP53* ($q = 0,794$) ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. *PIK3CA* mutasyonu olan tümörlerde ise genel (Log Rank Test $q < 0,001$) ve hastaliksız sağ kalım (Log Rank Test $q = 0,017$) anlamlı bir şekilde daha kısa olarak saptanmıştır (Şekil 9). *KMT2D* mutasyonu olan olgularda metastaz oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($q < 0,001$). ÜNМК'lerde tedavi hedefi olarak araştırılmakta olan *BRCA1* mutasyonu (Log Rank Test $q = 0,745$) ile *KMT2C* mutasyonunun (Log Rank Test $q = 0,439$) genel ve hastaliksız sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır. *BRCA1* geninin diğer klinikopatolojik özelliklerle de ilişkisi bulunmamıştır.

Tablo 3. Olguların tanı anındaki klinikopatolojik özellikleri ve NAKT yanıt durumları.

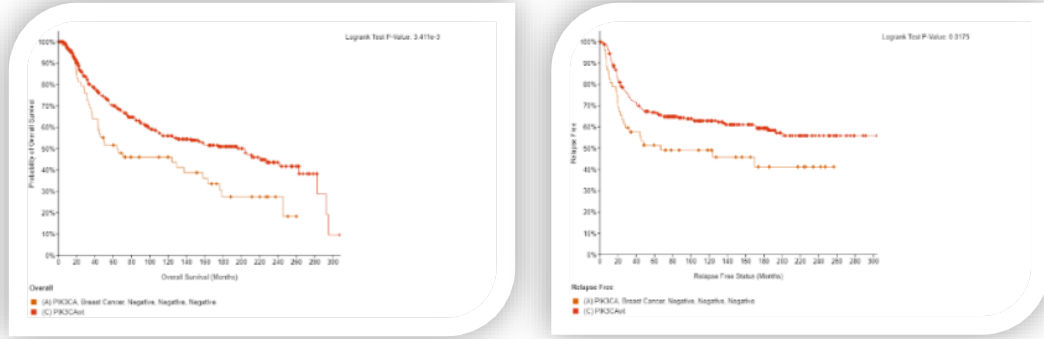
Ortalama yaş	54,55 yıl	Yaş aralığı	29 – 78 yaş
Ortalama takip süresi	75,65 ay	Takip süresi aralığı	27 – 126 ay
Ortalama progresyon süresi	18,5 ay	Progresyon gelişme aralığı	8 – 38 ay
Hastalığa bağlı ölüm	N (%)	Progresyon	N (%)
Yok	23 (%74,2)	Yok	23 (%74,2)
Var	8 (%25,8)	Var	8 (%25,8)
Menopozal durum	N (%)	40 yaş altı kanser	
Premenopozal	15 (%48,4)	Yok	26 (%83,9)
Postmenopozal	16 (%51,6)	Var	5 (%16,1)
Lateralite		Multifokalite	N (%)
Sağ meme	15 (%48,4)	Yok	27 (%87,1)
Sol meme	16 (%51,6)	Var	3 (%9,7)
Tanısal biyopsi türü		Tümör çapı	
İnsizyonel / kor biyopsi	23 (%74,2)	≤50 mm	25 (%80,6)
Eksizyonel biyopsi	8 (%25,8)	>50 mm	5 (%16,1)
Histolojik tip		Histologic derece	
İMK, NST / medüller	23 (%74,2)	Grade 2	9 (%29)
Diğer	8 (%25,8)	Grade 3	21 (%67,7)
LVİ		Ki67 ekspresyonu	
Yok	18 (%58,1)	≤%30	6 (%19,4)
Var	12 (%38,7)	>%30	23 (%74,2)
Aksiller metastaz		pTY	
Yok	20 (%64,5)	Yok	17 (%54,8)
Var	11 (%35,5)	Var	14 (%45,2)
TİL		Evre	
Yok	22 (%70,9)	I	5 (%16,1)
Hafif	2 (%6,5)	II	17 (%54,8)
Orta şiddette	3 (%9,7)	III	7 (%22,6)
Belirgin	4 (%12,9)	IV	2 (%6,5)



Şekil 7. In silico analizde *TP53* mutant ve wild type tümörlerde tümör mutasyon yükü karşılaştırması.



Şekil 8. In silico analizde *TP53* mutant ve wild type tümörlerde histolojik derece karşılaştırması.



Şekil 9. In silico analizde *PIK3CA* mutant ve wild type tümörlerin genel sağkalımları ile hastalısız sağkalımlarının karşılaştırması.

4.3. Moleküler Patolojik Bulgular (Somatik Mutasyon Profili)

Çalışmaya dahil edilen örneklerin 3'ünde (%9,7) yeterli miktarda tümör DNA'sı elde edilemediği için NGS çalışması yapılamamıştır. Kalan 28 (%90,3) olguya ait örnekler ise NGS yöntemi ile dizilenecek analiz edilmiştir. Bu olgulara ait tümör DNA'ları ile gerçekleştirilen NGS çalışmasında ortalama okuma sayısı 79 ile 1623 arasında değişkenlik göstermekle birlikte, sadece 7 (%22,6) olguda somatik mutasyon analizi için ideal okuma sayısına (>300) ulaşamamıştır. Hedefli NGS çalışmasında hedeflenen gen bölgelerinin kapsama genişliği değerleri 100x'te yaklaşık %24 ila %99 arasında değişkenlik gösterirken 15 (%48,4) olguda %90'ın üzerinde kapsama genişliği değerlerine ulaşılmıştır. Sadece 7 (%22,6) olguda kapsama genişliği %60'ın altında kalmıştır. Biyoinformatik analizde allelik frekansı >%3 olan patojenik / olası patojenik varyantlar rapor edilmiş ve istatistiksel analiz için kullanılmıştır (Tablo 4). *AKT1*, *NRAS* ve *CHEK2* genlerinde patojenik / olası patojenik bir varyant tespit edilmemiştir.

En çok mutasyona uğradığı tespit edilen gen *TP53*'tür. Mutasyona uğradığı tespit edilen genlerdeki varyantlara göz atıldığında *TP53*'te 23 nokta mutasyonu, 1 duplikasyon; *BRCA2*'de 8 nokta mutasyonu, 2 delesyon; *BRCA1*'de 3 nokta mutasyonu, 2 delesyon; *PALB2*'de 1 nokta mutasyonu, 1 insersiyon, 1 delesyon, 2 duplikasyon; *PIK3CA*'da 4 nokta mutasyonu, 1 delesyon; *PIK3R1*'de 2 nokta mutasyonu, 1 delesyon, 1 duplikasyon; *EGFR*'de 2 nokta mutasyonu; *STK11*'de 2 nokta mutasyonu; *CDH1*'de 1

nokta mutasyonu, 1 delesyon; *KRAS*'de 1 nokta mutasyonu; *MET*'te 1 nokta mutasyonu; *PTEN*'de 1 delesyon tespit edilmiştir.

Tablo 4. Otuz bir ÜNМК olgusunda patojenik / olası patojenik varyant tespit edilen genler.

Gen adı	N (%)	Gen adı	N (%)
<i>BRCA1</i>		<i>CDH1</i>	
Wild type	23 (%74,2)	Wild type	26 (%83,9)
Mutant	5 (%16,1)	Mutant	2 (%6,5)
<i>BRCA2</i>		<i>PALB2</i>	
Wild type	18 (%58,1)	Wild type	23 (%74,2)
Mutant	10 (%32,3)	Mutant	5 (%16,1)
<i>TP53</i>		<i>PTEN</i>	
Wild type	4 (%12,9)	Wild type	27 (87,1)
Mutant	24 (%77,4)	Mutant	1 (3,2)
<i>PIK3CA</i>		<i>MET</i>	
Wild type	23 (%74,2)	Wild type	27 (87,1)
Mutant	5 (%16,1)	Mutant	1 (3,2)
<i>KRAS</i>		<i>EGFR</i>	
Wild type	27 (87,1)	Wild type	26 (%83,9)
Mutant	1 (3,2)	Mutant	2 (%6,5)
<i>STK11</i>		<i>PIK3R1</i>	
Wild type	26 (%83,9)	Wild type	24 (%77,4)
Mutant	2 (%6,5)	Mutant	4 (%12,9)

4.4. Klinikopatolojik ve Moleküler Özelliklerin NAKT Yanıtı ile İlişkisi

İleri yaş ve postmenopozal hastalarda, multifokal olmayan karsinomlarda, histolojik derece 3 olan tümörlerde, Ki67>%30 olan, düşük evre ve belirgin TİL içeren karsinomlarda pTY oranı daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, bu parametrelerin p değeri >0,05 olarak saptanmıştır. Eksizyonel biyopsi ile tanı verilen olgularda (p=0,049), LVİ olmayanlarda (p=0,048), aksiller metastazı olmayanlarda (p=0,000) pTY oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

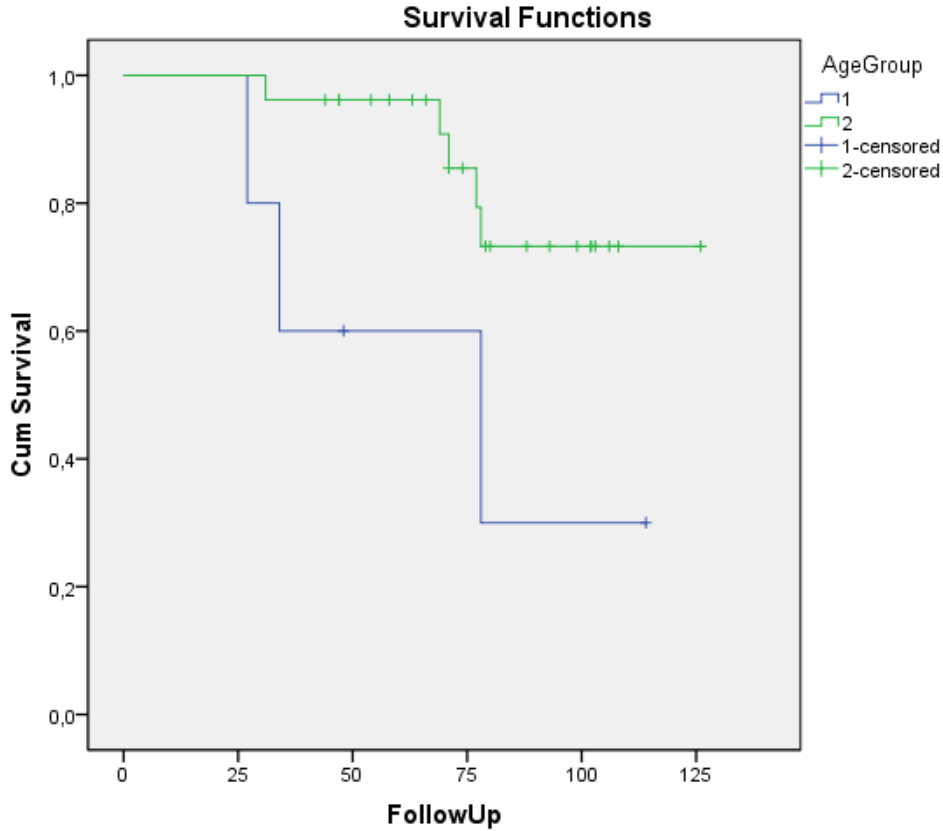
Tablo 5. Klinikopatolojik özelliklerin NAKT yanıt durumu ile ilişkisi.

Klinikopatolojik özellik	NAKT yanıt durumu N (%)		p değeri
Menopozal durum	Yok / parsiyel	pTY	
Premenopozal	9 (%60)	6 (%40)	0,576
Postmenopozal	8 (%50)	8 (%50)	
Tanısal biyopsi türü			
İnsizyonel / kor biyopsi	15 (%65,2)	8 (%34,8)	0,049
Eksizyonel biyopsi	2 (%25)	6 (%75)	
Histolojik tip			
İMK, NST / medüller	12 (%52,2)	11 (%47,8)	0,893
Diğer	5 (%22,5)	3 (%12,5)	
Histologic derece			
Grade 2	7 (%29,2)	2 (%8,3)	0,127
Grade 3	10 (%40,8)	11 (%43,8)	
LVI			
Yok	7 (%29,2)	11 (%43,8)	0,048
Var	9 (%35,4)	3 (%11,7)	
TİL			
Yok / hafif - orta şiddette	15 (%59,4)	12 (%46,2)	0,973
Belirgin	2 (%7,7)	2 (%7,7)	
Multifokalite			
Yok	15 (%59,4)	12 (%46,2)	0,713
Var	2 (%7,7)	1 (%3,8)	
Aksiller metastaz			
Yok	6 (%23,1)	14 (%52,3)	0,000
Var	11 (%42,3)	0 (%0)	
Evre			
I – II	10 (%38,5)	12 (%45,5)	0,179
III – IV	7 (%26,2)	2 (%7,4)	
Ki67 ekspresyonu			
≤30%	5 (%19,2)	1 (%3,7)	0,119
>30%	11 (%40,8)	12 (%45,5)	

Tespit edilen somatik mutasyonlar ile NAKT yanıtının ilişkisi incelendiğinde, sadece *BRCA2* mutant olan olgularda pTY oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,031$). Analiz edilen diğer genler ile pTY oranı arasında anlamlı ilişki yoktur.

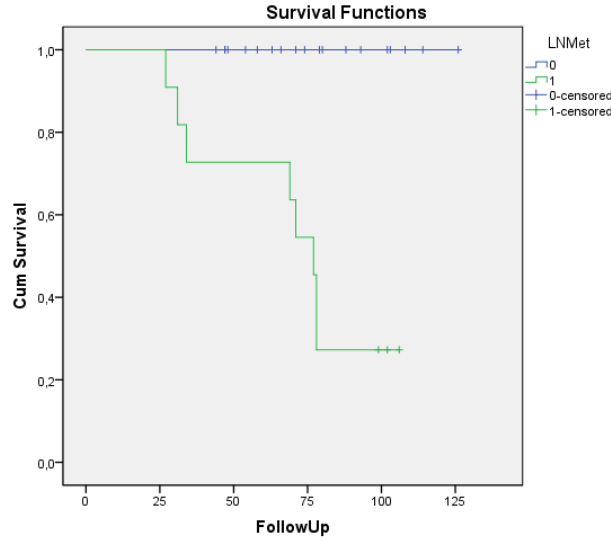
4.5. Sağkalım Analizi

Klinikopatolojik özellikler ile genel ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde 40 yaş altı (genç hasta) ÜNМК hastalarının prognozunun anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmıştır ($p=0,035$, Log Rank, Şekil 10). Aynı hasta grubunun daha kısa hastalıksız sağkalım ile de sınırda anlamlı bir ilişki gösterdiği görülmüştür ($p=0,057$, Log Rank). Grade 2 tümörü olan hastalarda grade 3 tümürlü hastalara göre anlamlı oranda daha kısa genel sağkalım tespit edilirken ($p=0,040$, Log Rank), progresyonsuz sağkalımlarının sınırda anlamlı olsa da daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,080$, Log Rank).

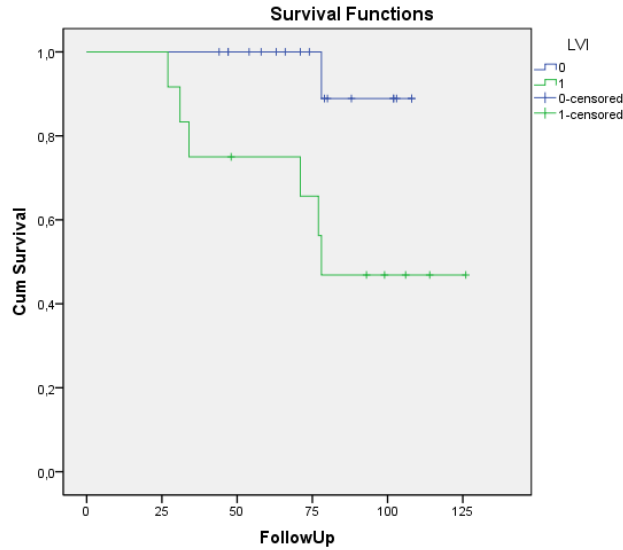


Şekil 10. 40 yaş altı ÜNМК’de istatistiksel olarak anlamlı daha kısa genel sağkalım.

Bunların yanında, lenf nodu metastazı olmayan ($p=0,000$, Log Rank, Şekil 11), lenfovasküler invazyonu olmayan ($p=0,012$, Log Rank, Şekil 12), Ki67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olan ($p=0,006$, Log Rank, Şekil 13, Şekil 14), NAKT'ye pTY alınan ($p=0,004$, Log Rank, Şekil 15) ve progresyon gelişmeyen ($p=0,000$, Log Rank) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi prognoz izlenmiştir.

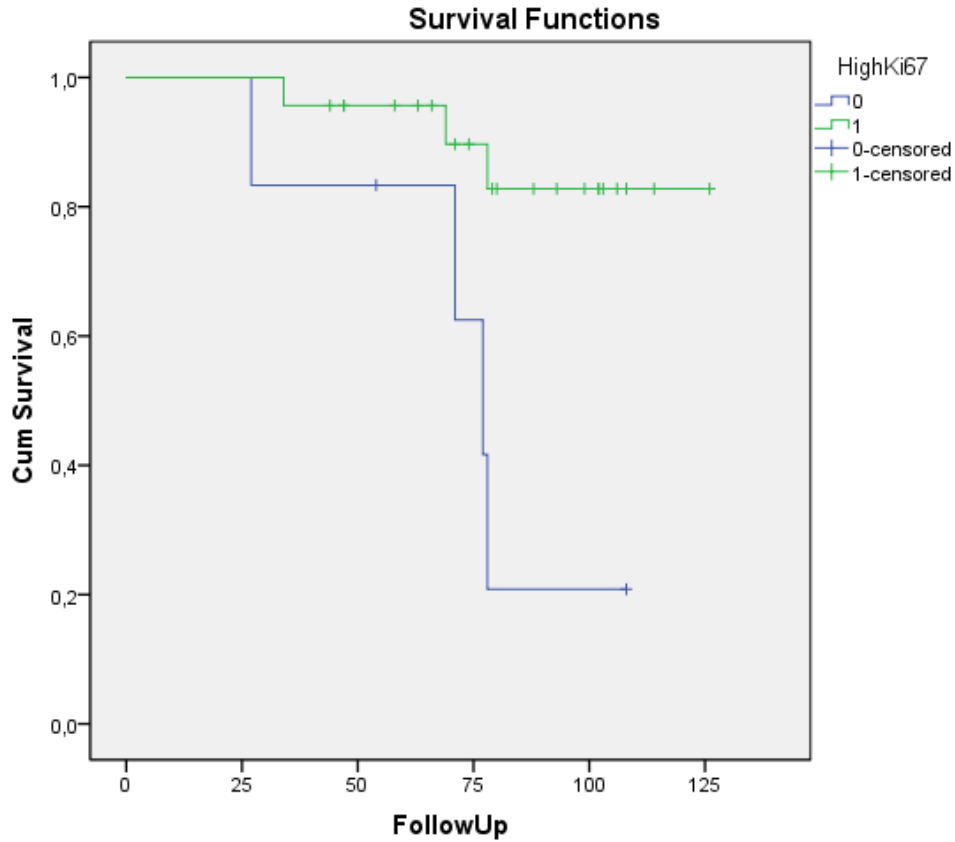


Şekil 11. Aksiller metastaz ile daha kısa genel sağkalım arasında anlamlı ilişki.



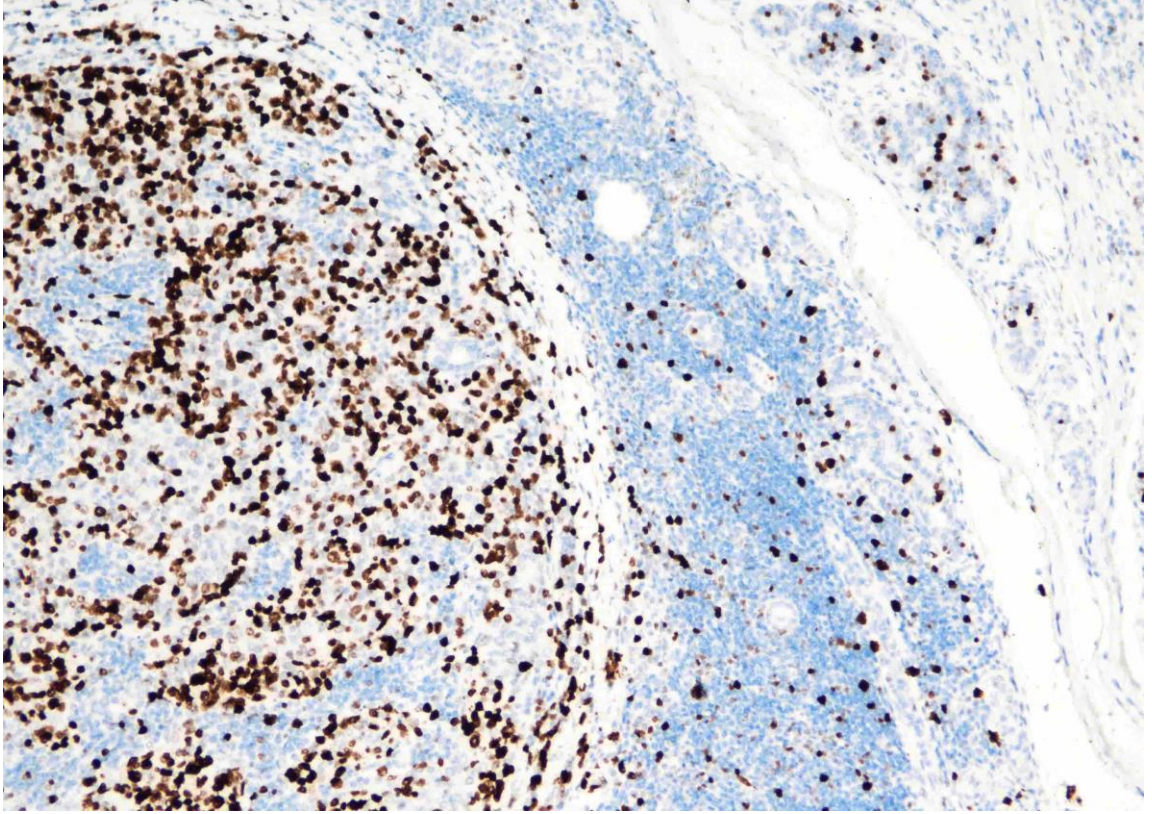
Şekil 12. LVI varlığı ile daha kısa genel sağkalım arasında anlamlı ilişki.

Diğer klinikopatolojik özelliklerden evre ile genel sağkalım arasında, her ne kadar evre IV hastalarda sağkalım süresi daha kısa olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, evre III ve IV hastalarda hastaliksız sağkalım anlamlı oranda daha kısa olarak izlenmiştir ($p=0,012$, Log Rank). Menopozal durum ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Ancak premenopozal hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin anlamlı oranda daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,013$, Log Rank).

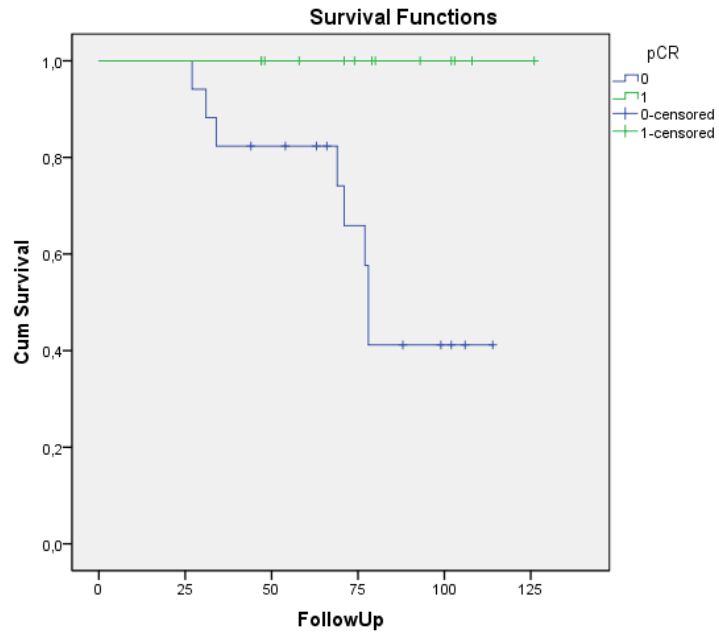


Şekil 13. Yüksek Ki67 indeksi gösteren tümörlerde izlenen daha iyi genel sağkalım.

Apokrin ve lobüler morfolojiye sahip tümörlerin hastaliksız sağkalımının anlamlı oranda daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,025$, Log Rank), ancak histolojik tip ile genel sağkalım arasında ilişki görülmemiştir. Multifokalite ile ne genel ne de hastaliksız sağkalım arasında ilişki izlenmemiştir. Belirgin TİL olan hastalarda daha uzun sağkalım izlense de TİL varlığı ve şiddeti ile prognoz arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

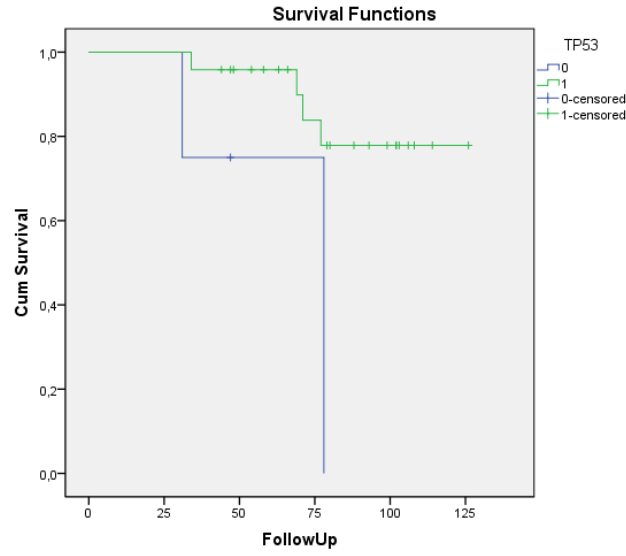


Şekil 14. İmmünohistokimyasal yüksek Ki67 ekspresyonu (x100).

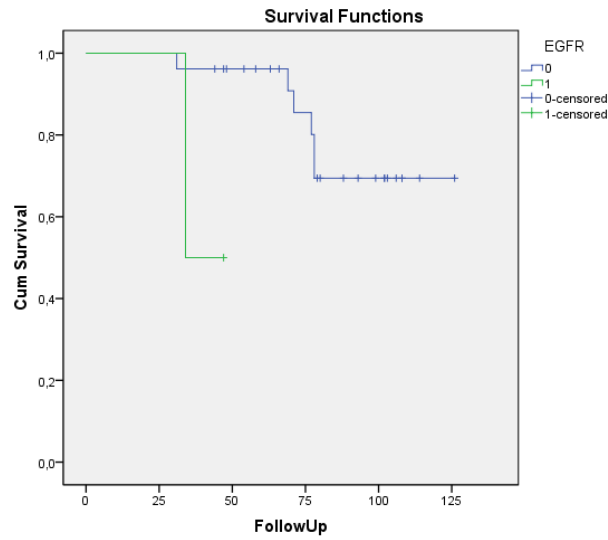


Şekil 15. NAKT'ye pTY veren tümörlerde izlenen daha iyi genel sağkalım.

Somatik mutasyonlar ile prognoz ilişkisi incelendiğinde *TP53* mutasyonu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu görülmüştür ($p=0,014$, Log Rank, Şekil 16). Diğer yandan *EGFR* mutasyonlu olguların ($p=0,020$, Log Rank, Şekil 17) ve *PALB2* mutasyonlu olguların ($p=0,009$, Log Rank) genel sağkalım süreleri anlamlı bir şekilde daha kısa olarak tespit edilmiştir.



Şekil 16. *TP53* mutasyonu varlığının daha uzun genel sağkalım ile ilişkisi.



Şekil 17. *EGFR* mutasyonlu tümörlerde izlenen daha kısa genel sağkalım.

BRCA1, BRCA2, PIK3CA, MET, PTEN, CDH1, KRAS, PIK3R1 ve *STK11* mutasyonları ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, araştırılan NGS panelinde yer alan genlerin hiçbirinin hastalısız sağkalım ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır.



5. TARTIŞMA

Üçlü-negatif meme karsinomu, tüm meme kanserleri içinde yaklaşık %15-20'lik bir oranı temsil etmesine rağmen, agresif seyri, sınırlı hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve kötü prognozu ile klinisyenler için en zorlu alt tiplerden birini oluşturmaktadır (71). Bu heterojen hastalık grubunda, NAKT tümör yükünü azaltarak cerrahiye uygunluğu artırmak ve en önemlisi, tedaviye verilen yanıtı in vivo olarak değerlendirerek prognostik bilgi sağlamak amacıyla standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (72, 73). NAKT'ye pTY elde edilmesi, ÜNМК'de hastalısız ve genel sağkalım açısından en güçlü olumlu prognostik göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir (74, 75).

Güncel literatürde, ÜNМК hastalarında pTY oranları %30-50 arasında değişmekte ve hastaların önemli bir bölümü rezidüel hastalıkla karşı karşıya kalmaktadır (76, 77). Bu durum, tedavi yanıtını ve prognozu belirleyen altta yatan biyolojik faktörlerin anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır (78). Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle immünoterapi ajanlarının ÜNМК tedavisinde umut verici sonuçlar gösterdiğini, pembrolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörlerinin NAKT'ye eklenmesinin pTY oranlarını anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur (79, 80).

Bu çalışma, Türk popülasyonunda neoadjuvan tedavi alan 31 ÜNМК hastasından oluşan bir kohortta, klinikopatolojik verileri ve NGS ile elde edilen moleküler bulguları entegre ederek tedavi yanıtını ve prognozu etkileyen faktörleri derinlemesine incelemektedir. Çalışmamızın bulguları, hem literatürdeki mevcut kanıtlarla paralellik gösteren hem de dikkate değer çelişkiler barındıran sonuçlar ortaya koymuştur (81, 82). Bu bölümde, elde edilen veriler ulusal ve uluslararası literatür ışığında kapsamlı bir şekilde irdelenecek, bulguların potansiyel mekanizmaları tartışılacak, çalışmanın güçlü yönleri ile kısıtlılıkları ele alınacak ve gelecekteki araştırmalar için bir yol haritası çizilecektir.

Moleküler patolojik gelişmelerin takip edilmesinin dahi zorlaştığı ve bu alanda çok önemli translasyonel çalışmaların yapıldığı günümüzde, klasik klinikopatolojik parametreler, meme kanserinde tedavi yanıtını öngörmede ve hastaların risk sınıflandırmasında vazgeçilmezliğini korumaktadır (83). Çalışmamızda da bu

parametrelerin prognostik ve prediktif değeri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda, 40 yaş altındaki hastalarda genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,035$). Bu bulgu, literatürde genç yaşta (<40 yaş) teşhis edilen ÜNMK'nin daha agresif bir biyolojiye sahip olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğuna dair yerleşik kanıyla uyumludur (82, 84). Genç hastalardaki bu olumsuz seyir, genellikle daha yüksek histolojik derece, artmış proliferasyon oranları ve germline BRCA1 mutasyonlarının daha sık görülmesi gibi faktörlerle açıklanmaktadır (81, 85).

Yaşın ÜNMK prognozundaki etkisi, geniş populasyon tabanlı çalışmalarda da doğrulanmıştır; SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanından yapılan analizde, 75 yaş üstü hastalarda da prognozun belirgin şekilde kötüleştiği gösterilmiştir (84). Ayrıca, çalışmamızda premenopozal hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin anlamlı oranda daha kısa olması ($p=0,013$), bu hasta grubunun daha yüksek nüks riski taşıdığını göstermektedir. Benzer şekilde, Fas merkezli yapılan bir çalışma da premenopozal durumun nüksüz sağkalımı azaltan önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir (82). Bu veriler, genç ÜNMK hastalarının yönetiminde kişiselleştirilmiş ve daha proaktif bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, tanısal amaçlı eksizyonel biyopsi yapılan olgularda pTY oranının, insizyonel/tru-cut biyopsi yapılanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır ($p=0,049$). Güncel kılavuzlar tanı için tru-cut biyopsiyi önerse de, bu bulguyu açıklayabilecek birkaç potansiyel mekanizma mevcuttur (77). Birincil hipotez, eksizyonel biyopsinin tümör yükünü (debulking) anlamlı ölçüde azaltarak, takip eden NAKT'nin kalan mikroskopik hastalık üzerinde daha etkili olmasını sağlamasıdır (86).

Son yıllarda yapılan makine öğrenmesi tabanlı çalışmalar, tümör mikroçevresinin NAKT yanıtındaki kritik rolünü vurgulamaktadır (77). Tümör yükünün azalması, sadece mekanik bir debulking etkisi yaratmaz, aynı zamanda tümör mikroçevresindeki immün hücre infiltrasyonunu da etkileyebilir (87, 88). İkinci bir hipotez ise cerrahi travmanın

indüklediği lokal inflamatuvar yanıtın, anti-tümör immünesini güçlendirerek kemoterapinin etkinliğini artırması olabilir (89, 90). Ancak bu bulgunun, tümör yükünün NAKT yanıtındaki önemini teyit etmekle birlikte, prospektif ve daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda, LVİ varlığı ve tanı anındaki aksiller lenf nodu metastazı, hem NAKT yanıtını olumsuz etkileyen hem de prognozu kötüleştiren en güçlü faktörler olarak öne çıkmıştır. Lenfovasküler invazyon olmayan ($p=0,048$) ve aksiller metastazı bulunmayan ($p=0,000$) hastalarda pTY oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, hem LVİ varlığı ($p=0,012$) hem de aksiller metastaz ($p=0,000$) genel sağkalımı anlamlı derecede kısaltmıştır.

Bu bulgular, literatürdeki verilerle tamamen tutarlıdır ve başlangıçtaki N evresinin sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (75, 83). Özellikle, NAKT sonrası pTY elde edilemeyen hastalarda “residual cancer burden (RCB)” skorlamasının prognostik öneminin vurgulandığı çalışmalarda, yüksek RCB III skorunun (HR, 3,04; 95% CI, 1,09–9,9; $p=0,04$) bağımsız bir kötü prognoz faktörü olduğu gösterilmiştir (75). Bu parametreler, tümörün sistemik dolaşıma geçme potansiyelinin en önemli morfolojik göstergeleridir ve adjuvan tedavi kararlarında kritik rol oynarlar.

Yüksek histolojik derece (Grade 3) ve yüksek Ki67 proliferasyon indeksi genellikle kötü prognozla ilişkilendirilse de, ÜNMK gibi kemoterapiye duyarlı alt tiplerde bu durum NAKT'ye daha iyi yanıtın bir göstergesi olabilir (74, 76). Çalışmamızda, Ki67 ekspresyonu $>30\%$ olan hastalarda hem pTY oranının daha yüksek olma eğilimi gözlenmiş ($p=0,119$) hem de genel sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,006$).

Bu durum, hızlı bölünen (yüksek Ki67 indeksine sahip) tümör hücrelerinin, hücre döngüsüne spesifik etki eden kemoterapi ajanlarına karşı daha savunmasız olmasıyla açıklanabilir ("proliferasyon-kemoterapi duyarlılığı" hipotezi) (73, 74). Literatürde de yüksek Ki67 ifadesinin daha yüksek pTY oranları ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (76). Özellikle genç hastalarda (50 yaş altı) ve yüksek Ki67 ($>20\%$) ekspresyonu olan

tümörlerde pTY oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75). Bu bulgu, ÜNMG'de Ki67'nin sadece bir prognostik belirteç değil, aynı zamanda NAKT yanıtını öngören önemli bir prediktif faktör olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, özellikle stromal TİL yoğunluğunun ÜNMG'de daha yüksek pTY oranları ve daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (76, 87, 88). İmmünohistokimyasal çalışmalar, TİL'lerin sadece yoğunluğunun değil, aynı zamanda dağılımının da NAKT yanıtında kritik rol oynadığını ortaya koymuştur (88). Beklentinin aksine, çalışmamızda TİL varlığı ve şiddeti ile pTY ($p=0,973$) veya sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bu beklenmedik sonucun en olası nedeni, kohortumuzun küçük olması, ağırlıklı olarak tru-cut biyopsi ile tanı verilen az miktarda tümör dokusu üzerinde çalışılmış olması ve özellikle "belirgin" TİL olarak sınıflandırılan olgu sayısının ($n=4$) istatistiksel analiz için yetersiz kalmasıdır. Diğer olası nedenler arasında TİL değerlendirmesindeki değişkenlik ve sadece yoğunluğun değil, TİL alt tiplerinin (örneğin CD8+ sitotoksik T hücreleri vs. FoxP3+ regüle edilebilir T hücreleri) fonksiyonel durumlarının da önemli olması sayılabilir (87, 91). Özellikle CXCL9 ekspresyonunun CD8+ T hücre infiltrasyonu ile güçlü korelasyon gösterdiği ve iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Bu kısıtlılıklara rağmen, TİL'in ÜNMG'deki önemi yadsınamaz ve bu alanda daha kapsamlı analizlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kullanılan NGS teknolojisi, ÜNMG'nin karmaşık genomik yapısını aydınlatarak potansiyel biyobelirteçleri belirleme imkanı sunmaktadır (78, 89). Çalışmamızda kullanılan 15 genlik panel, ÜNMG'de sık görülen mutasyonları hedeflemiş ve önemli prognostik bulgular ortaya koymuştur.

Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızdaki en sık saptanan genetik alterasyon %77,4 oranıyla *TP53* mutasyonudur. *TP53* mutasyonları genellikle birçok kanserde kötü prognozla ilişkilendirilirken, çalışmamızın en şaşırtıcı bulgularından biri, *TP53* mutasyonu taşıyan hastaların, wild-type *TP53*'e sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bir genel sağkalıma sahip olmasıdır ($p=0,014$).

Bu paradoksal bulgu, *TP53* fonksiyonunu kaybetmiş tümör hücrelerinin, DNA

hasarını onarma yeteneğini yitirmesi ve bu nedenle DNA'ya hasar veren kemoterapi ajanlarına karşı daha savunmasız hale gelmesiyle açıklanabilir (92). Ancak, *TP53* ve *PIK3CA*'nın birlikte mutasyona uğradığı durumlarda, daha agresif fenotip ve NAKT'ye daha kötü yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir (92). Bu provokatif bulgunun, daha geniş hasta serilerinde ve farklı *TP53* mutasyon tiplerinin etkilerini de dikkate alan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda *BRCA2* mutasyonu taşıyan hastalarda pTY oranının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,031$). Bu bulgu, literatürdeki güçlü kanıtlarla tam olarak örtüşmektedir (85, 93). Homolog rekombinasyon onarım mekanizmasının bozuk olması (HRD), bu tümörleri platin ajanları ve PARP inhibitörlerine karşı son derece hassas hale getirir (81, 85). GeparQuinto çalışması gibi büyük ölçekli araştırmalar, germline *BRCA1/2* mutasyonu olan ÜNMK hastalarının pTY oranlarının %50'ye varan yüksek değerlere ulaştığını göstermiştir (85). Güncel bir çalışmada, *BRCA1/2* mutasyonu taşıyan hastalarda pTY oranı %40 ve %26,5 olarak bulunmuş ve 5 yıllık uzak metastaz oranı anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (%4,7'ye karşı %18,2) (93).

Serimizde *BRCA1* mutasyonu saptanmasına rağmen, pTY veya sağkalım ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu durum, büyük olasılıkla kohortumuzdaki *BRCA1* mutant olgu sayısının ($n=5$) istatistiksel analiz için yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde *BRCA1* mutasyonlarının ÜNMK prognozuna etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur; bazı çalışmalar belirgin prognostik fark göstermezken (81), diğerleri daha iyi NAKT yanıtı bildirmektedir (74).

Çalışmamızda *PALB2* mutasyonlarının genel sağkalımı anlamlı derecede kısaltması ($p=0,009$) önemli bir bulgudur. *PALB2*, *BRCA2*'nin bir partneri olarak homolog rekombinasyon onarımında görev alsa da, bulgumuz bu mutasyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çelişki, tüm HRD ilişkili genlerin aynı klinik sonuca yol açmayabileceğini ve *PALB2*'nin prognostik rolünün daha fazla araştırılması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir.

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağı, hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağkalımında

merkezi rol oynayan ve ÜNМК'de önemli terapötik hedef potansiyeli taşıyan bir yoldur (94). Çalışmamızda *PIK3CA* mutasyon oranı (%16,1) literatürle uyumlu bulunmuştur. In silico analizimiz, büyük bir ÜNМК kohortunda *PIK3CA* mutasyonunun hem genel hem de hastaliksız sağkalımı anlamlı şekilde kısalttığını göstermiştir ($q < 0,001$).

Özellikle, çalışmamızda sadece bir olguda tespit edilen *PIK3CA* H1047R mutasyonunun ÜNМК'de pTY oranlarını anlamlı şekilde azalttığı (% 14,3'e karşı %56,6; $p=0,047$) ve karboplatin içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda da benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (95, 96). Exon 20'deki mutasyonların anti-HER2 tedaviye direnç ile ilişkili olduğu, ancak exon 9 mutasyonlarının daha az etki gösterdiği de rapor edilmiştir (96). Ancak, kendi klinik kohortumuzda *PIK3CA* mutasyonu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır, bu durum büyük olasılıkla küçük örneklem büyüklüğümüze bağlıdır.

Çalışmamızda, *EGFR* nokta mutasyonu taşıyan ($n=2$, %6,5) olguların genel sağkalım sürelerinin anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu tespit edilmiştir ($p=0,020$). Bu bulgu, hasta sayısı az olmasına rağmen, *EGFR* yolağı aktivasyonunun ÜNМК'de agresif bir fenotiple ilişkili olduğunu moleküler düzeyde desteklemektedir. Ek olarak, *EGFR* aşırı ekspresyonu bazal benzeri ÜNМК'lerin karakteristik özelliklerinden biri olup, kötü prognoz ile ilişkilidir (78).

Çalışmamızda incelenen diğer genler arasında *CDH1*, *KRAS*, *MET*, *PTEN* ve *STK11* mutasyonları da yer almaktadır. Her ne kadar bu genlerde mutasyon sıklığı düşük olsa da, özellikle liquid biyopsi yaklaşımlarının gelişmesiyle bu mutasyonların izlenmesi büyük önem kazanmaktadır (89, 90). Dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) analizi, NAKT yanıtını gerçek zamanlı izlemek ve minimal rezidüel hastalığı saptamak için umut verici bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (89, 90).

ÜNМК'de immünoterapi alanındaki son gelişmeler, hastalığın tedavisinde paradigma değişimine yol açmaktadır (79, 80). KEYNOTE-522 çalışması, neoadjuvan pembrolizumabın kemoterapi ile kombinasyonunun pTY oranlarını anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (79). Bu çalışmada, pembrolizumab grubunda pTY oranı %64,8'e karşı %51,2 oranı ile daha yüksek bulunmuş ve hastaliksız sağkalımda da

anlamli iyileşme sağlanmıştır (79).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğinde PDL1 ekspresyonu önemli bir belirleyici faktör olarak öne çıkmaktadır (80, 97). PDL1 pozitifliğinin artmasıyla birlikte immünoterapi yanıtının da arttığı, özellikle $CPS \geq 20$ olan hastalarda pTY oranının %78,9'a kadar yükseldiği bildirilmiştir (97). Meta-analiz sonuçları, NAKT + immünoterapinin genel olarak pTY oranını 1,95 kat artırdığını (OR 1,95; 95% CI, 1,27–2,99) göstermektedir (80).

Bu çalışma, Türk popülasyonunda NAKT alan ÜNMK hastalarını hem klinikopatolojik hem de hedefli NGS verileriyle birlikte inceleyen az sayıdaki çalışmadan biridir ve uzun ortalama takip süresi (75,65 ay) sağkalım analizlerinin güvenilirliğini artırmaktadır. Ancak çalışmanın en önemli kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır ($n=31$), bu da istatistiksel anlamlılığını azaltmaktadır.

Diğer kısıtlılıklar arasında retrospektif tasarım, arşivlenmiş FFPE doku kullanımı ve genomun sadece küçük bir kısmını temsil eden 15 genlik bir panelin kullanılması yer almaktadır. Modern yaklaşımlar, tüm ekzom dizileme veya kapsamlı genomik profillemeye gibi daha kapsamlı analizleri önermektedir (78, 98).

Bulgularımız, ÜNMK'nin karmaşık biyolojisini anlamada ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirmede önemli ipuçları sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bulgularımızın daha geniş ve prospektif kohortlarda doğrulanmasına odaklanmalıdır. Kapsamlı genomik analizler (tüm ekzom/genom dizileme) ve dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) gibi sıvı biyopsi yöntemlerinin rutin çalışmalara ve araştırmalara daha yaygın bir şekilde entegrasyonu, tedavi yanıtını izlemek ve direnç mekanizmalarını anlamak için büyük potansiyel taşımaktadır (89, 90).

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi yaklaşımlarının histopatolojik görüntü analizine entegrasyonu, NAKT yanıtını daha doğru öngörebilecek prediktif modellerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (77, 98). Özellikle dijital patoloji platformlarının gelişmesiyle birlikte, tümör mikroçevresinin analizi de büyük önem kazanmaktadır (88).

Klinik uygulamada, tanı anında yapılacak bir NGS paneli çalışmasında, *BRCA1/2* ve potansiyel olarak *PALB2* mutasyonları ile PARP inhibitörleri ve platin bazlı

kemoterapi seçiminde yol gösterici sonuçlar elde edilebilir (85, 93). Ek olarak, *EGFR* ve *PIK3CA* gibi genlerdeki mutasyonlar, hastaları farklı klinik yaklaşımlara ve çalışmalara yönlendirmek için kullanılabilir (94, 95).

Türk populasyonunda elde edilen bulgularımız, etnik farklılıkların ÜNМК biyolojisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Farklı etnik gruplarda *BRCA* mutasyon spektrumunun değişkenlik gösterdiği, örneğin Doğu Avrupa populasyonlarında belirli “founder” mutasyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir (81). Ayrıca, ırksal farklılıkların NAKT yanıtında da etkili olduğu, özellikle Afro-Amerikan hastalarda MAPK yolağı alterasyonlarının daha sık görüldüğü ve bunun da tedavi yanıtını etkileyebileceği bildirilmiştir (99).

Metabolik sendromun NAKT alan hastalarda prognozu olumsuz etkilediği ve bu durumun farklı populasyonlarda değişken prevalansa sahip olduğu da göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir (100). Bu nedenle, populasyon-spesifik genomik ve metabolik profillerin anlaşılması, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için kritik önem taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu tez çalışması, neoadjuvan kemoterapi alan bir ÜNМК kohortunda, klinikopatolojik ve moleküler faktörlerin tedavi yanıtı ve prognoz üzerindeki karmaşık etkileşimini ortaya koymuştur.
- Eksizyonel biyopsi, LVİ ve aksiller lenf nodu metastazı yokluğu gibi klasik faktörlerin yanı sıra, *BRCA2* mutasyonunun da pTY için önemli bir prediktif belirteç olduğu doğrulanmıştır (85).
- *TP53* mutasyonunun beklenmedik bir şekilde iyi prognozla, *EGFR* ve *PALB2* mutasyonlarının ise kötü prognozla ilişkili bulunması, ÜNМК'nin moleküler heterojenitesinin altını çizmektedir.
- İmmünoterapi ajanlarının ÜNМК tedavisine entegrasyonu ve yeni biyobelirteçlerin keşfi, bu zorlu hastalık grubunun tedavisinde umut verici gelişmelere işaret etmektedir (79, 80).
- Liquid biyopsi, yapay zekâ tabanlı görüntü analizi ve kapsamlı genomik profillemeye gibi yenilikçi yaklaşımların klinik uygulamaya entegrasyonu, ÜNМК hastalarının yönetiminde paradigma değişimine yol açacaktır (77, 89, 90).
- Bu çalışma, her hastanın tümörünün benzersiz biyolojisine dayanan kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının, bu zorlu hastalıkla mücadelede başarı şansını artırmak için kritik öneme sahip olduğunu güçlü bir şekilde vurgulamaktadır (78).
- Elde edilen veriler, hem Türk popülasyonu için değerli bir referans oluşturmakta hem de genel olarak literatüre önemli katkılar sunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 17–48.
2. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, ve ark. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 2022; 66: 15–23.
3. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: A population-based study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1027–e1037.
4. Billar JAY, Dueck AC, Stucky CCH, Gray RJ, Wasif N, Northfelt DW, ve ark. Triple-negative breast cancers: Unique clinical presentations and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 384–390.
5. Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, Hilsenbeck S, Rimawi MF, Elledge R, ve ark. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 795–804.
6. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, ve ark. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: 279–287.
7. Chen VE, Gillespie EF, Zakeri K, Murphy JD, Yashar CM, Lu S, ve ark. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 105–109.
8. Gamucci T, Pizzuti L, Sperduti I, Mentuccia L, Vaccaro A, Moscetti L, ve ark. Neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A multicentric retrospective observational study in real-life setting. *J Cell Physiol* 2018; 233: 2313–2323.
9. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, ve ark. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804.
10. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, ve ark. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the

CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172.

11. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, ve ark. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the ISPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 181–191.

12. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, ve ark. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015; 28: 1185–1201.

13. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, ve ark. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414–4422.

14. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, ve ark. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1956–1964.

15. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 633–642.

16. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13: 38–48.

17. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007; 50: 409–417.

18. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 333–351.

19. Hodges E, Xuan Z, Balija V, Kramer M, Molla MN, Smith SW, ve ark. Genome-wide in situ exon capture for selective resequencing. *Nat Genet* 2007; 39: 1522–1527.

20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
21. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017; 43.
22. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, ve ark. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther* 2025; 10: 49.
23. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57: 9S–16S.
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours in WHO classification of tumours series. Lyon / France: International Agency for Research on Cancer, 5th ed., 2019; vol. 2.
25. Tao L, Schwab RB, San Miguel Y, Gomez SL, Canchola AJ, Gago-Dominguez M, ve ark. Breast cancer mortality in older and younger breast cancer patients in California. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2018; 28: 303–310.
26. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2019; 19: 230.
27. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi7–23.
28. McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 411–428.
29. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, ve ark. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–1657.
30. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, ve ark. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26: 1280–1291.
31. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, ve ark. Long-term prognostic

risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1049–1060.

32. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406: 747–752.

33. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. "New" molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(12): 777–785.

34. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 770–780.

35. Li X, Oprea-Ilie GM, Krishnamurti U. New developments in breast cancer and their impact on daily practice in pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141: 490–498.

36. Creighton CJ, Li X, Landis M, Dixon JM, Neumeister VM, Sjolund A, et al. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 13820–13825.

37. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013; 18: 123–133.

38. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* 2020; 27: 27–35.

39. Balkenhol MCA, Vreuls W, Wauters CAP, Mol SJJ, van der Laak JAWM, Bult P. Histological subtypes in triple negative breast cancer are associated with specific information on survival. *Ann Diagn Pathol* 2020; 46: 151490.

40. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110: 876–884.

41. Tavassoli FA, Devilee P, editors. WHO classification of tumours: pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC; 2003.

42. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC; 2012.

43. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y, et al.

ark. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005; 207: 260–268.

44. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO, ve ark. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1780–1787.

45. Marginean F, Rakha EA, Ho BC, Ellis IO, Lee AH. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple - negative basal - like carcinomas of the breast. *Mod Pathol*. 2010 Oct;23(10):1357-63.

46. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, ve ark. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–113.

47. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, ve ark. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860–867.

48. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, ve ark. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2959–2966.

49. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, ve ark. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750–2767.

50. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, ve ark. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One* 2016; 11: e0157368.

51. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, ve ark. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–5540.

52. Molyneux G, Geyer FC, Magnay FA, McCarthy A, Kendrick H, Natrajan R, ve ark.

BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 403–417.

53. Goncalves ML, Borja SM, Cordeiro JA, Saddi VA, Ayres FM, Vilanova-Costa CA, Silva AM. Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Springerplus* 2014; 3: 749.

54. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajdich M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2018; 18: e841–e850.

55. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015; 7: 111–123.

56. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13: 224.

57. Jeon JE, Chen KT, Madison R, Schrock AB, Sokol E, Levy MA, ve ark. Genomic landscape and homologous recombination repair deficiency signature in stage I-III and de novo stage IV primary breast cancers. *Oncologist* 2025; 30: oyaf089.

58. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R20.

59. Kim Y, Kim J, Lee HD, Jeong J, Lee W, Lee KA. Spectrum of EGFR gene copy number changes and KRAS gene mutation status in Korean triple negative breast cancer patients. *PLoS One* 2013; 8: e79014.

60. <https://www.cbioportal.org/> (Haziran 2025 tarihinde ulaşılmıştır).

61. <https://www.oncokb.org/> (Haziran 2025 tarihinde ulaşılmıştır).

62. Yu B, Xing Z, Tian X, Feng R. A Prognostic Risk Signature of Two Autophagy-Related Genes for Predicting Triple-Negative Breast Cancer Outcomes. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2024; 16: 529–544.

63. Tang S, Zhang Y, Song L, Hui K, Jiang X. High CXCL8 expression predicting poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2025; 36: 246–252.

64. Zaikova E, Cheng B, Cerda V, Kong E, Lai D, Lum A, ve ark. Circulating tumour

mutation detection in triple-negative breast cancer as an adjunct to tissue response assessment. *NPJ Breast Cancer* 2024; 10: 3.

65. Parsons HA, Blewett T, Chu X, Sridhar S, Santos K, Xiong K, ve ark. Circulating tumor DNA association with residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer in TBCRC 030. *Ann Oncol* 2023; 34: 899–906.

66. Korbie D, Stirzaker C, Gluz O, Zu Eulenburg C, Nitz U, Christgen M, ve ark. Immunomodulatory gene networks predict treatment response and survival to de-escalated, anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer in the WSG-ADAPT-TN trial. *Mol Cancer* 2025; 24: 96.

67. Zhu X, Ying X, Liu Y, Wang Y, Chen L, Shao Z, ve ark. Stability and variability of molecular subtypes: comparative analysis of primary and metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med* 2024; 21: 784–798.

68. Avrupa Birliği (AB) 2016/ 679 sayılı Kişisel Verilerin İş-lenmesi ve bu verilerin serbest dolaşımı ile ilgili gerçek kişilerin korunması hakkında Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi Genel Veri Koruma Tüzüğü 27 Nisan 2016, http://ec.europa.eu/justice/data-protection/reform/files/regulation_oj_en.pdf.

69. 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kanun, <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k6698.html>.

70. Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetinin Sağlanması Hakkında Yönetmelik, 20 Ekim 2016 tarih ve 29863 sayılı Resmî Gazete, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/10/20161020-1.html>.

71. Lejeune M, Reverté L, Sauras E, Gallardo N, Bosch R, Roso A, ve ark. Prognostic Implications of the Residual Tumor Microenvironment after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Patients without Pathological Complete Response. *Cancers* 2023; 15: 597.

72. Jose BM, Kumar VRA, Meloot SS. Pathological Complete Response with Platinum Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-negative Breast Cancer: An Interventional Study. *J Clin Diagn Res* 2024; 18: XC01–XC04.

73. Holanek M, Selingerova I, Bilek O, Kazda T, Fabian P, Foretova L, ve ark. Neoadjuvant Chemotherapy of Triple-Negative Breast Cancer: Evaluation of Early Clinical

Response, Pathological Complete Response Rates, and Addition of Platinum Salts Benefit Based on Real-World Evidence. *Cancers*. 2021; 13: 1586.

74. Sivina E, Blumberga L, Purkalne G, Irmejs A. Pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer – single hospital experience. *Hered Cancer Clin Pract* 2023; 21: 4.

75. Toss A, Venturelli M, Civallero M, Piombino C, Domati F, Ficarra G, ve ark. Predictive factors for relapse in triple-negative breast cancer patients without pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Front Oncol* 2022; 12: 1016295.

76. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24: 2969.

77. Fisher TB, Saini G, Rekha TS, Krishnamurthy J, Bhattarai S, Callagy G, ve ark. Digital image analysis and machine learning-assisted prediction of neoadjuvant chemotherapy response in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2024; 26: 12.

78. Li Y, Zhang H, Merkher Y, Liu N, Leonov S, Chen Y. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 121.

79. Dent R, Cortés J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, ve ark. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study, *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2024; 116: 1654–1663.

80. Rizzo A, Cusmai A, Massafra R, Bove S, Comes MC, Fanizzi A, ve ark. Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Early Triple-Negative Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Cells* 2022; 11: 1857.

81. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszczyńska A, Siedlecki J, ve ark. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *Journal of Oncology* 2020; 2020: 8545643.

82. Mouh FZ, Slaoui M, Razine R, EL Mzibri M, Amrani M. Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2020; 14: 1–10.

83. van Mackelenbergh MT, Loibl S, Untch M, Buyse M, Geyer CE Jr, Gianni L, ve ark. Pathologic Complete Response and Individual Patient Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Anti-HER2 Therapy of HER2-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 2998–3008.
84. Tan H, Fu D. Influence of advanced age on the prognosis of triple-negative breast cancer patients: A SEER-based study. *J Cancer Res Ther* 2023; 19: S323–S327.
85. Fasching PA, Loibl S, Hu C, Hart SN, Shimelis H, Moore R, ve ark. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287.
86. Chung WS, Chen SC, Ko TM, Lin YC, Lin SH, Lo YF, ve ark. An Integrative Clinical Model for the Prediction of Pathological Complete Response in Patients with Operable Stage II and Stage III Triple-Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4170.
87. Cao X, Song Y, Wu H, Ren X, Sun Q, Liang Z. C-X-C Motif Chemokine Ligand 9 Correlates with Favorable Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer by Promoting Immune Cell Infiltration. *Mol Cancer Ther* 2023; 22: 1493–1502.
88. Ma J, Deng Y, Chen D, Li X, Yu Z, Wang H, ve ark. Spatial immunophenotypes orchestrate prognosis in triple-negative breast cancer with Miller-Payne grade 4 following neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2023; 9: 57.
89. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in breast cancer. *Cancers* 2022; 14: 310.
90. McDonald BR, Contente-Cuomo T, Sammut SJ, Odenheimer-Bergman A, Ernst B, Perdigones N, ve ark. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Sci Transl Med* 2019; 7; 11: eaax7392.
91. Wang Y, Chen Z, Wu J, Yan H, Wang Y, He J. The mutation and low expression of ARID1A are predictive of a poor prognosis and high immune infiltration in triple-negative breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2024; 24: 59–68.
92. Lin XY, Guo L, Lin X, Wang Y, Zhang G. Concomitant PIK3CA and TP53 Mutations in Breast Cancer: An Analysis of Clinicopathologic and Mutational Features, Neoadjuvant

Therapeutic Response, and Prognosis. *J Breast Cancer* 2023; 26: 363–377.

93. Kim H, Chun JW, Hwang J, Yun SG, Kim J, Jung SP, ve ark. Impact of germline BRCA1/2 mutations on response to neoadjuvant systemic therapy and prognosis in breast cancer: a propensity score matched cohort study. *Breast Cancer Res* 2025; 27: 89.

94. Zhang HP, Jiang RY, Zhu JY, Sun KN, Huang Y, Zhou HH, ve ark. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: an important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2024; 31: 539–551.

95. Guo S, Loibl S, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Denkert C. PIK3CA H1047R Mutation Associated with a Lower Pathological Complete Response Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 689–696.

96. Jank P, Karn T, van Mackelenbergh M, Lindner J, Treue D, Huober J, ve ark. An Analysis of PIK3CA Hotspot Mutations and Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Breast Cancer from Four Prospective Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2024; 30: 3868–3880.

97. Loi S, Curigliano G, Salgado R, Diaz R, Delalogue S, García C, ve ark. Biomarker Results in High-risk Estrogen Receptor Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy ± Nivolumab: An Exploratory Analysis of CheckMate 7FL. *Cancer Res* 2024; 84: GS01-01.

98. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 566–580.

99. Roy AM, Patel A, Catalfamo K, Attwood K, Khoury T, Yao S, Gandhi S. Racial Disparities in Pathologic Complete Response Among Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Early Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e232897.

100. Chen SH, Tse KP, Lu YJ, Chen SJ, Tian YF, Tan KT, Li CF. Comprehensive genomic profiling and therapeutic implications for Taiwanese patients with treatment-naïve breast cancer. *Cancer Med* 2024; 13: e7384.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr.Merih Güray DURAK

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6104-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> MÜNFERİT ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input checked="" type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Üçlü-Negatif Meme Karsinomunda Prognostik, Prediktif Değeri Olan Moleküler Belirteçler
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Merih Güray DURAK Tıbbi Patoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/12-04	Tarih:12.04.2021				
	Doç.Dr.Merih Güray DURAK'ın sorumlusu olduğu "Üçlü-Negatif Meme Karsinomunda Prognostik, Prediktif Değeri Olan Moleküler Belirteçler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, aşağıdaki eksikliklerin tamamlanmasından sonra tekrar görüşülmesine karar verilmiştir. -Başvuru formunda çalışmadaki görev kısmı çalışmada yapılacak işleri açıklayacak şekilde düzeltilmelidir. -Çalışmada araştırılacak belirteçler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır (10. Maddede vb denmiş) -Başlangıç ve bitiş tarihi güncellenmelidir. -Çalışma izlem şemasına süre/zaman eklenmelidir. -Başhekimlik izni eklenmelidir. -Ayrıntılı bütçe yok, hazırlanmalıdır. -NGS nerede çalışılacak? Bunun için ödeme nasıl yapılacak? Ayrıntılandırılmalıdır.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Ek 2: TÜBİTAK Arbis Formatında Özgeçmiş

KEMAL KÜRŞAT BOZKURT

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi
Telefon

E-posta
İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

02 Ekim 2020 - Şu Anda (4 yıl 9 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, MOLEKÜLER PATOLOJİ (DR)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.95 / 4.0

01 Mayıs 2005 - 01 Ekim 2009 (4 yıl 6 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ,
TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
Tez Başlığı: Normal ve neoplastik meme dokusunda Östrojen Alfa, Östrojen Beta-1
ve Östrojen Beta-cx Reseptörleri ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle
araştırılması
Tez Konusu: İnvaziv meme kansinomlarında steroid hormon reseptörleri
ekspresyonunun araştırılması
Tarih: 2009
Diploma Numarası: 81793

01 Eylül 1998 - 30 Haziran 2004 (5 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.
Diploma Numarası: 01002677
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 72.4 / 100.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

Şubat 2023 - Şu Anda (2 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
PROF. DR., SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

Ekim 2017 - Şubat 2023 (5 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

Ekim 2012 - Ekim 2017 (5 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
DR. ÖĞR. ÜYESİ, SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Şubat 2010 - Ekim 2012 (2 yıl 9 ay) (Tam Zamanlı)
ÖĞRETİM GÖREVLİSİ (DR.), SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Mayıs 2005 - Ekim 2009 (4 yıl 6 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CERRAHI TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Cerrahi Tıp Bilimleri -- Patoloji -- Sitoloji

Anahtar Kelimeler

Meme Tümörleri

Genital Patoloji

Moleküler Patoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

K. K. BOZKURT, İ. H. ERDOĞDU, A. ERŞEN DANYELİ, S. AKTAŞ & S. SARIOĞLU, Bölüm 6 Dizileme, Moleküler Patoloji Laboratuvar Yöntemleri ve Biyoinformatik Yaklaşım(131 - 150), ISBN: 978-605-9259-33-0: ATADAN SELVERAY ATACAN O TIP KİTAP EVİ, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 1 Memenin İntraduktal Proliferatif Hastalığı [Intraductal Proliferative Disease of the Breast], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(1 - 24), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 2 Memenin İnvaziv Duktal (Özel Tıp Olmayan) Karsinomu [Invasive Ductal Carcinoma (NOS) of the Breast], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(25 - 37), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 3 İnvaziv Meme Karsinomu: Özel Tipler [Invasive Carcinoma of the Breast: Special Types], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(39 - 71), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 4 Lobüler Meme Lezyonları [Lobular Breast Lesions], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(73 - 143), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 5 Memenin Papiller Lezyonları (İDP, İDPK, EPK, SPK) [Papillary Lesions of the Breast (IDP, IDPC, EPC, SPC)], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(145 - 157), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 6 Memenin Fibroepitelyal Lezyonları (Filloides Tümör ve Fibroadenom) [Fibroepithelial Lesions (Phyllodes Tumor and Fibroadenoma) of the Breast], Pratik Anatomik Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(159 - 172), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrijinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 7 Meme Kanserinde İmmünohistokimya [Immunohistochemistry in Breast Cancer], Pratik Anatomi Patoloji Serisi Meme Sıkça Sorulan Sorular (Practical Breast Pathology Frequently Asked Questions)(173 - 192), ISBN: 978-605-71927-5-2(OrjinalISBN:978-3-030-16517-8): Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT, Bölüm 16 Moleküler Tanı, Pratik Anatomi Patoloji Serisi Pratik Jinekolojik Patoloji (Practical Gynecologic Pathology) (417 - 431), ISBN: OrjinalISBN:978-3-030-68607-9|ISBN:978-625-6784-19-2: Kongre Kitabevi, Kitapta Bölüm.

D. TÜRKÖZ ALTUĞ, K. K. BOZKURT & E. ERDEMOĞLU, Diagnosis of Healthy and Malignant Human Endometrium Tissue Samples by FTIR and Raman Spectra, Recent Developments in Scientific Research III(37 - 49), ISBN: 978-625-378-052-4: İksad International Publishing House, Kitapta Bölüm.

K. K. BOZKURT & O. ZEKİOĞLU, Meme Tümörlerinde İmmünohistokimyasal Değerlendirme, Tıbbi Patoloji Özel Konular - Meme Tümörlerinde Güncel Yaklaşım(48 - 53), ISBN: 978-625-395-094-1: Türkiye Klinikleri (Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.), Kitapta Bölüm.

Z. S. YILMAZ, Y. ÇAKIR, S. D. KEÇECİ, K. K. BOZKURT, O. ERTUNÇ, R. G. ÖZTÜRK & A. TAN, Agnostic Biomarkers in Molecular Pathology, Journal of Clinical Practice and Research, 2025, 2980-2156, 47, 1, 1-10.

M. KILÇAR, Ü. K. TURGUT, K. K. BOZKURT & G. BAYHAN, Effects of permanent placental injury due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection during pregnancy on the fetoplacental circulation: a cross-sectional study, Revista da Associação Médica Brasileira, 2024, 0104-4230, 70, 2.

K. K. BOZKURT, S. AKTAŞ & M. G. DURAK, Molecular pathways of common breast cancer metastases and the distinguishing features of triple-negative breast cancer, Archives of Current Medical Research, 2024, 2717-9788, 5, 2, 50-55.

O. K. KÖKSAL, E. ERDEMOĞLU, V. ÖZTÜRK, K. K. BOZKURT & İ. TURAN, Assessment of Clinical Utility in Decision Curve Analysis for an Individualized Risk Prediction Model of Endometrial Cancer, The Turkish Journal of Gynecologic Oncology, 2023, 2148-5372, 1, 9-24.

E. ERDEMOĞLU, T. A. SEREL, E. KARACAN, O. K. KÖKSAL, İ. TURAN, V. ÖZTÜRK & K. K. BOZKURT, Artificial Intelligence for Prediction of Endometrial Intraepithelial Neoplasia/Endometrial Cancer Risk in Pre- and Postmenopausal Women, American Journal of Obstetrics and Gynecology Global Reports, 2023, 2666-5778, 3, 1, 100154.

İ. ZİHNİ, M. Z. SABUNCUOĞLU, İ. SÖZEN, G. ÇELİK, K. K. BOZKURT, S. A. BAŞTÜRK & A. DAL, Importance of Prostate-Specific Membrane Antigen in Paget's Disease of the Breast, Eastern Journal of Medicine, 2023, 1301-0883, 28, 3, 492-494.

G. ERKİLİNÇ, R. O. YÜCEER, E. ERDEMOĞLU, Z. A. KAYMAK, Ş. M. DARBAŞ, K. K. BOZKURT & İ. M. ÇİRİŞ, The expression of stanniocalcin-1, estrogen receptor and progesterone receptor in endometrioid endometrial cancer, Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology, 2023, 2149-9322, 20, 1, 8-15.

K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, Ş. BAŞPINAR, B. ÇETİN, E. ERDEMOĞLU, S. BİRCAN & O. ERTUNÇ, The Prognostic Effect of HER2 Gene Amplification in High-Grade Endometrial Carcinomas and its Correlation with Protein Overexpression, International Journal of Surgical Pathology, 2022, 1066-8969.

Makaleler

K. K. BOZKURT, A. TAN, O. ERTUNÇ, R. G. ÖZTÜRK, Y. ÇAKIR, Z. SAĞNAK YILMAZ & Ş. M. ÜNLÜ, What is Epigenetic Change and What Do We Know About its Impact on Molecular Pathologic Mechanisms of the Diseases?, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2022, 1300-7416, 29, 2, 273-283.

Ö. DURAK, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇIRIŞ, M. KOÇER & H. E. EROĞLU, Programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in invasive breast carcinoma using CAL10 and NAT105 immunostaining, Biotechnic & Histochemistry, 2022, 1473-7760.

A. GÜZEL, A. ÖZORAK, T. OKSAY, S. A. ÖZTÜRK, K. K. BOZKURT, S. YUNUSOĞLU, E. UZ, A. C. UĞUZ & P. ASLAN KOŞAR, The Efficiency of Oxerutin on Apoptosis and Kidney Function in Rats with Renal Ischemia Reperfusion Injury, Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2022, 1306-696X, 28, 3, 344-351.

O. KARAKÖSE, H. PÜLAT, K. Ç. ÖZÇELİK, İ. ZİHNİ, K. K. BOZKURT, S. ŞENOL, F. N. CANKARA & H. E. EROĞLU, Effects of Different Applications on Postoperative Seroma Formation and Wound Healing Following Mastectomy and Axillary Dissection in Rats, Galician Medical Journal, 2021, 2414-1518, 28, 1.

K. K. BOZKURT, Ö. DURAK, İ. M. ÇIRIŞ, F. N. KAPUCUOĞLU & T. DEVRİM, Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2020, 1300-7416, 27, 2, 160-165.

İ. ZİHNİ, O. KARAKÖSE, K. Ç. ÖZÇELİK, H. PÜLAT, H. E. EROĞLU & K. K. BOZKURT, Endometriosis within the inguinal hernia sac, Turkish Journal of Surgery, 2020, 2564-6850, 36, 1, 113-116.

T. DEVRİM, H. EKİCİ, A. K. DEVRİM, M. SÖZMEN, A. ŞENOL, K. K. BOZKURT, Ö. DURU & S. YALÇIN, Late effects of cutaneous 3-methylcholanthrene exposure on DNA damage-related pleiotropic growth factors and oxidative stress markers in mice, Bratislava Medical Journal, 2020, 0006-9248, 121, 5, 325-330.

H. PÜLAT, M. Z. SABUNCUOĞLU, O. KARAKÖSE, M. F. BENZİN, H. E. EROĞLU & K. K. BOZKURT, A rare breast tumor: Primary neuroendocrin carcinoma, Turkish Journal of Surgery, 2019, 2564-6850, 35, 3, 236-240.

İ. ÇOBAN, H. YASAN, K. K. BOZKURT, M. E. SIVRİCE, E. A. ÇETİNKAYA & A. YETİŞ, The effects of mesna on adhesion and stenosis after maxillary antrotomy, B-ENT, 2019, 1781-782X, 15, 4, 333-337.

B. SARATAŞ, M. TÜZ, M. E. SIVRİCE, H. YASAN & K. K. BOZKURT, Plateletten Zengin Plazmanın Nazal Mukozada Yara İyileşmesine Etkisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2019, 1300-7416, 26, 4, 408-411.

İ. M. ÇIRIŞ, G. ERKİLİNÇ, K. K. BOZKURT, N. KARAHAN, H. YASAN & M. E. SIVRİCE, Cartilaginous choristomas in tonsillectomy specimen: A prospective analysis, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY, 2019, 0165-5876, 122, 191-195.

Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇIRIŞ, S. S. ŞENGÜL & E. ERDEMOĞLU, Primary Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor of Mesenteric Root: a Rare Version of a Soft Tissue Tumor Located on a Critical Region, Journal of Gastrointestinal Cancer, 2018, 1941-6628, 49, 4, 513-516.

N. DEMİRCİ, Ö. TÖK, E. SESLİ ÇETİN, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR & E. ÇİFTÇİ, Comparison of Clinical, Microbiological, and Histopathological Effects of Topical Caspofungin, Anidulafungin, and Voriconazole in Candida albicans Keratitis, Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology, 2017, 2155-9570, 8, 3, 655.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN & K. K. BOZKURT, Expression of NGF, GDNF and MMP-9 in prostate carcinoma, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2017, 0344-0338, 213, 5, 483-489.

E. ERDEMOĞLU, S. G. GÜRGEN, E. ÖZ OYAR, K. K. BOZKURT & E. ERDEMOĞLU, Protective Role of Adrenomedullin in Heterotopic Ovarian Transplant, Clinical and Experimental Obstetrics Gynecology, 2017, 0390-6663, 44, 5, 686-690.

R. AKDENİZ, Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, N. KARAHAN, İ. M. ÇİRİŞ & K. K. BOZKURT, Renal hücreli karsinomlarda immunohistokimyasal yöntemle saptanan FoxO1, anneksin 2 ve p53 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin araştırılması, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2017, 1300-7416, 24, 2, 29-40.

E. ERDEMOĞLU, Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT & E. ERDEMOĞLU, Surgical Staging in Low Risk Stage IA Endometrioid Endometrial Cancers, EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, 2017, 0392-2936, 38, 1, 80-84.

O. KARAKÖSE, H. PÜLAT, H. EKEN, İ. ZİHNİ, K. Ç. ÖZÇELİK, K. K. BOZKURT & H. E. EROĞLU, Recurrent Eccrine Porocarcinoma A Case Report, British Journal of Medicine and Medical Research, 2016, 2231-0614, 13, 9, 1-5.

A. UMUL, D. D. YAVUZ & K. K. BOZKURT, Intramuscular Myxoma [Intramusküler Miksoma], Medicine Science, 2016, 2147-0634, 5, 2, 676-682.

S. S. ŞENGÜL, K. K. BOZKURT, H. E. EROĞLU, C. ÇERÇİ, E. ERDEMOĞLU, P. T. BÜLBÜL, M. ÇETİN, R. ÇETİN, İ. M. ÇİRİŞ & M. BÜLBÜL et al., Evaluation of the association between HIF 1 and HER 2 expression hormone receptor status Ki 67 expression histology and tumor FDG uptake in breast cancer, ONCOLOGY LETTERS, 2016, 1792-1074, 12, 5, 3889-3895.

K. K. BOZKURT, Y. YALÇIN, E. ERDEMOĞLU, B. TATAR, E. ERDEMOĞLU, S. S. ŞENGÜL, İ. M. ÇİRİŞ, Ş. BAŞPINAR, A. UĞUZ & N. KAPUCUOĞLU et al., The Role of Immunohistochemical Adrenomedullin and Bcl 2 Expression in Development of Type 1 Endometrial Adenocarcinoma Adrenomedullin expression in endometrium, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2016, 0344-0338, 212, 5, 450-455.

B. TATAR, Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT, E. ERDEMOĞLU, N. KAPUCUOĞLU & E. ERDEMOĞLU, Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors a case report with adenomyosis and complex hyperplasia with atypia, EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, 2016, 0392-2936, 37, 5, 726-728.

S. S. ŞENGÜL, Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT, E. ERDEMOĞLU, B. TATAR & E. ERDEMOĞLU, Hypoxia inducible factor 1alpha adrenomedullin and Bcl 2 although expected are not related to increased uptake of fluorine 18 fluorodeoxyglucose in endometrial cancer, HELLENIC JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 2015, 1790-5427, 18, 3, 228-232.

T. DEVRİM, N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, M. KOÇER & N. KAPUCUOĞLU, Clinicopathologic significance of high CD133 expression in colorectal carcinomas, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2015, 1300-7416, 22, 2, 32-38.

S. S. ŞENGÜL, E. ERDEMOĞLU, K. K. BOZKURT, Y. YALÇIN & E. ERDEMOĞLU, Placental site trophoblastic tumor and fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography, HELLENIC JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 2015, 1790-5427, 18, 3, 264-267.

N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, M. KOÇER, H. E. EROĞLU, R. AKDENİZ & M. AKÇİL, The clinicopathological and prognostic significance of CD24 CD44 CD133 ALDH1 expressions in invasive ductal carcinoma of the breast CD44 CD24 expression in breast cancer, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2015, 0344-0338, 211, 10, 740-747.

B. ÖZCAN, H. DEMİRTAŞ, Ş. BAŞPINAR & K. K. BOZKURT, Renal Replasman Lipomatozis ile Ksantogranülatöz Pyelonefrit in Birlikte Görüldüğü Nadir Bir Olgu, Causapedia, 2014, 2147-2181, 3, 611.

D. ÇALIŞKAN, N. OLGAC DÜNDAR, N. KARAHAN, K. K. BOZKURT, J. TURNBULL & B. MINASSIAN, Lafora Hastalığı ve Oksipital Lob Nöbetleri Olgu Sunumu, Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2014, 1300-0381, 23, 1, 36-39.

İ. GÜNYELİ, K. K. BOZKURT, Y. YALÇIN, B. TATAR, S. S. ŞENGÜL & E. ERDEMOĞLU, Granulosa Cell Tumor and Concurrent Endometrial Cancer with 18 F FDG Uptake, HELLENIC JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 2014, 1790-5427, 17, 2, 153-155.

V. KAYA, R. YAZKAN, M. YILDIRIM, D. KUMBUL DOĞUÇ, D. SÜREN, K. K. BOZKURT, Ö. YÜKSEL, Ö. DEMİRPEŇÇE, C. A. ŞEN & A. Y. YALÇIN et al., The relation of radiation induced pulmonary fibrosis with stress and the efficiency of antioxidant treatment An experimental study, Medical Science Monitor, 2014, 1643-3750, 20, 290-296.

K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, R. AKDENİZ, S. BİRCAN & A. KOŞAR, Testis Tümörleri 5 Yıllık Olgu Serisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2014, 1300-7416, 21, 3, 88-92.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, H. ORHAN, N. KAPUCUOĞLU & K. K. BOZKURT, The relation of beclin 1 and bcl 2 expressions in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate adenocarcinoma A tissue microarray study, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2014, 0344-0338, 210, 7, 412-418.

K. K. BOZKURT, İ. M. ÇIRIŞ, H. E. EROĞLU, R. YAZKAN, G. AYNALI & B. K. KÖROĞLU, Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma Infiltration in Thyroid: A Diagnostic Pitfall in Aspiration Cytology, Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2013, 1309-0720, 4, 293-295.

K. K. BOZKURT, M. KIZMAZ, G. İ. MAMAK, İ. KORKMAZ & S. BİRCAN, Prostat İğne Biyopsisi ve Radikal Prostatektomi Materyallerinde Gleason Skorlarının Karşılaştırılması, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2013, 1300-7416, 20, 3, 93-98.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, E. G. ALANOĞLU, K. K. BOZKURT, R. AKDENİZ & A. KOŞAR, Primer testis lenfomaları beş olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2013, 1300-7416, 20, 4, 149-154.

N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, T. DEVRİM & F. N. KAPUCUOĞLU, Nörofibromatozis Tip 1 li Hastada multipl Gastrointestinal Stromal Tümör ve midede Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom Birlikteliği Olgu Sunumu, Turkish Journal of Pathology, 2013, 1018-5615, 29, 1, 64-68.

R. YAZKAN, B. ÖZPOLAT, L. DUMAN, S. BİRCAN, K. K. BOZKURT & S. GÜNEŞ, Identification of the concentration of iodopovidone pleurodesis in rats for the maximal effectiveness, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGISİ-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2013, 1301-5680, 21, 3, 737-742.

S. S. BEKTAŞ, G. İ. MAMAK, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT & N. KAPUCUOĞLU, Tumor budding in colorectal carcinomas, Turkish Journal of Pathology, 2012, 1018-5615, 28, 1, 62-67.

N. KARAHAN, T. DEVRİM, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, R. ÇETİN & T. TURGUT, Teratoma of Sigmoid Colon Mimicking Ovarian Cystic Lesion Case Report, Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2012, 1300-0292, 32, 4, 1147-1150.

A. M. CEYHAN, İ. ERTURAN, D. MULLAAZİZ, N. KARAHAN & K. K. BOZKURT, Progresif Simetrik Entrokeratoderma Olgusu, Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 2012, 1300-0330, 22, 3, 195-198.

K. DESDİCİOĞLU, K. K. BOZKURT, C. UĞUZ, E. H. EVCİL & M. A. MALAS, Morphometric Development of Sphincter of Oddi In Human Fetuses During Fetal Period Microscopic Study, Balkan Medical Journal, 2012, 2146-3123, 29, 3, 290-294.

K. K. BOZKURT & N. KAPUCUOĞLU, Investigation of immunohistochemical ERalpha ERbeta and ERbetax expressions in normal and neoplastic breast tissues, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2012, 0344-0338, 208, 3, 133-139.

S. S. BEKTAŞ, S. BİRCAN, A. BİRCAN, M. SIRMALI, S. GÜNEŞ, K. K. BOZKURT & T. DEVRİM, Pulmonary Carcinosarcoma A Case Report, Turkish Journal of Pathology, 2011, 1018-5615, 27, 1, 68-72.

K. K. BOZKURT, N. KARAHAN & R. ÇETİN, Jejunumda Heterotopik Pankreas Bir Olgu Sunumu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2011, 1300-7416, 18, 3, 100-103.

N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, E. ÇALOĞLU, İ. M. ÇİRİŞ & N. KAPUCUOĞLU, Increased Expression of COX 2 in Recurrent Basal Cell Carcinoma of the Skin A Pilot Study, Indian Journal of Pathology and Microbiology, 2011, 0377-4929, 54, 3, 526-531.

İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR & F. N. KAPUCUOĞLU, Immunohistochemical Cox 2 Overexpression Correlates with Her 2 Neu Overexpression in Invasive Breast Carcinomas A Pilot Study, PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE, 2011, 0344-0338, 207, 3, 182-187.

N. KARAHAN, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, Y. SONGÜR, M. AKIN, M. ÇETİN, R. ÇETİN & A. KOŞAR, Duodeno Jejunal Invagination Caused by Small Bowel Metastasis of Renal Cell Carcinoma, TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2011, 1300-4948, 22, 3, 355-357.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, K. K. BOZKURT, G. YAVUZ, S. S. TUNCER, T. OKSAY & A. KOŞAR, Renal Anjiomyolipom İki Olgu Sunumu, Süleyman Demirel Üniversitesi Yaşam Dergisi, 2010, 1309-1131, 2, 2, 4-8.

K. K. BOZKURT, K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. M. ÇİRİŞ, S. BİRCAN, N. KARAHAN & F. N. KAPUCUOĞLU, Primer Akciğer Tümörlerinde Prebronkoskopik ve Postbronkoskopik Balgam Sitolojileri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008, 1300-7416, 15, 1, 12-16.

N. KAPUCUOĞLU, Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT & A. KOŞAR, Üreterin Nefrojenik Adenomu Bir Olgu Sunumu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2007, 1300-7416, 14, 3, 30-32.

Bildiriler

G. Ö. YILMAZ & K. K. BOZKURT, Primer ve Metastatik Tuboovaryan Yüksek Dereceli Seröz Karsinomlarda HER2'nin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi, Poster Sunumu, 33. Ulusal Patoloji Kongresi, 12 Kasım 2024, 16 Kasım 2024, 8, 2, 138 - null.

O. ERTUNÇ, K. K. BOZKURT, R. AKDENİZ & E. E. AŞMAN, Akciğer Kanseri Vakalarında Tespit Ettiğimiz Moleküler Değişikliklerin Literatür İle Kıyaslanması, Poster Sunumu, 32. Ulusal Patoloji Kongresi, 25 Ekim 2023, 29 Ekim 2023, 2587-1072, 7, 519 - null.

İ. SÖZEN, İ. BARUT, M. Z. SABUNCUOĞLU, E. UZ, K. K. BOZKURT & S. KAYA, Effects of L-Carnitine On Bacterial Translocation in An Experimental Model of Obstructive Jaundice, Sözlü Sunum, 12th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, 01 Eylül 2023, 02 Eylül 2023, 633 - 641.

M. CİRİT, İ. ERTURAN, K. K. BOZKURT & M. YILDIRIM, Vulvar Sebace Gland Hiperplazisi: Çok Nadir Bir Yerleşim Yeri, Poster Sunumu, Dermatoloji ve Kozmetolojide Gelişmeler Kongresi 2023, 23 Mayıs 2023, 27 Mayıs 2023.

R. O. YÜCEER, İ. ZİHNİ, M. KIRAN, K. K. BOZKURT & İ. M. ÇİRİŞ, Bifazik Epitelyal ve Sarkomatoid Metaplastik Karsinom: Nadir Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 26 Ekim 2022, 30 Ekim 2022, 2587-1072, 6, 444 - 445.

K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, Ş. BAŞPINAR, B. ÇETİN, E. ERDEMOĞLU, S. BİRCAN & O. ERTUNÇ, The prognostic effect of HER2 gene amplification in high-grade endometrial carcinomas and its correlation with protein overexpression, Sözlü Sunum, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 26 Ekim 2022, 30 Ekim 2022, 2587-1072, 6, 174 - null.

K. K. BOZKURT, İ. H. ERDOĞDU, A. İ. SEVİNÇ, T. YAVUZŞEN, L. Z. ARICAN ALIÇIKUŞ, P. BALCI, H. ELLİDOKUZ & M. GURAY DURAK, Üçlü Negatif Meme Karsinomlarında Klinikopatolojik Özelliklerin Neoadjuvan Tedavi Yanıtıyla İlişkisi, Poster Sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 26 Ekim 2022, 30 Ekim 2022, 2587-1072, 6, 438 - null.

K. K. BOZKURT, M. H. TOPER, İ. H. ERDOĞDU, M. GURAY DURAK & S. SARIOĞLU, Üçlü Negatif Meme Karsinomunda Prognostik, Prediktif Değeri Olan Moleküler Belirteçler: In Silico Analiz, Poster Sunumu, 31. Ulusal Patoloji Kongresi, 26 Ekim 2022, 30 Ekim 2022, 6, 454 - null.

V. ÖZTÜRK, E. ERDEMOĞLU & K. K. BOZKURT, Agresif Anjiomiksoma: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması, Sözlü Sunum, 10. Ulusal Ürojenekoloji Kongresi, 30 Eylül 2022, 02 Ekim 2022, 74 - 76.

N. V. OLGUN, E. KAYIKÇIOĞLU, K. K. BOZKURT, B. BACAĞ, Ö. GÜMÜŞAY & B. ÇETİN, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Ünitesinde C-Erb B2 (Her2) Pozitif Trastuzumab Tabanlı Tedavi Gören Meme Kanseri Hastalarında Wbp2 Ekspresyonunun Prognostik Önemi, Sözlü Sunum, 5. Ulusal İmmünoterapi ve Onkoloji Kongresi, 13 Ekim 2021, 17 Ekim 2021.

R. O. YÜCEER, Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, K. K. BOZKURT & H. YASAN, Supraklaviküler Lenf Noduna Metastaz Yapan Testiküler Seminom: Nadir Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 30. Ulusal Patoloji Kongresi, 20 Mayıs 2021, 23 Mayıs 2021, 2587-1072, 5, Ek Sayı 1, 410 - null.

O. ERTUNÇ & K. K. BOZKURT, Santrifuj Temelli Alternatif Sıvı Bazlı Sitoloji Tekniği İle Skuamöz Epitelyal Hücre Anormalliklerinin Dökümü, Sözlü Sunum, 9. Ulusal Sitopatoloji Sanal Kongresi, 26 Mart 2021, 28 Mart 2021.

K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, M. O. ÖZKAYA, M. KIRAN & R. O. YÜCEER, Yaygın endometrial tutulum gösteren servikal yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyon, Poster Sunumu, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019, 2587-1072, 3, 278 - null.

Ö. DURAK, K. K. BOZKURT & İ. M. ÇİRİŞ, İnvaziv meme kansinomlarında immünohistokimyasal PD1 ve PDL1 ekspresyonlarının araştırılması, Sözlü Sunum, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019, 2587-1072, 3, 30 - null.

Ö. T. KUTLU, M. KOÇER, K. K. BOZKURT, Ö. DURAK, O. GÜRDAL & H. Ş. COŞKUN, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ünitesine Başvuran Tanı Anında Lenf Nodu Metastazı Olmayan Nonmetastatik İnvaziv Meme Kanseri Hastalarda Ki-67 İndeksinin Prognostik Etkisi, Sözlü Sunum, 23. Ulusal Kanser Kongresi, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019.

İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, G. ERKİLİNÇ, Ö. DURAK, Ö. T. KUTLU, M. KOÇER & N. KARAHAN, Meme Karsinomlarında Doku Mikroarray, Kor Biyopsi ve Eksizyonel Biyopside Ki67 Ekspresyonlarının Karşılaştırılması, Sözlü Sunum, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 27 Ekim 2018, 30 Ekim 2018.

K. K. BOZKURT, Ö. DURAK, İ. M. ÇİRİŞ & N. KAPUCUOĞLU, ASCO/CAP 2013 Kriterlerinin Her2 Overekspresyonu Gösteren Meme Kanseri Oranına Etkisi., Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 15 Kasım 2017, 18 Kasım 2017.

Ö. DURAK, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, J. RAOUFİ & E. ERDEMOĞLU, Appendiks Vermiformiste Yüksek Dereceli Seröz Karsinom Metastazı ve Nöroendokrin Tümör Birlikteliği., Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 15 Kasım 2017, 18 Kasım 2017.

Ö. DURAK, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, M. O. ÖZKAYA, E. ERDEMOĞLU & H. AYDIN, Nörofibromatozis-Tip1 Olgusunda Pleksiform Nörofibrom Zemininde Gelişmiş Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü., Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 15 Kasım 2017, 18 Kasım 2017.

A. UĞUZ, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, J. RAOUFİ & E. ERDEMOĞLU, İntestinal Diferansiyasyon Gösteren Endometrial Adenokarsinom, Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 15 Kasım 2017, 18 Kasım 2017.

C. HANEDAN, K. K. BOZKURT, S. C. İŞCAN, J. RAOUFİ, E. ERDEMOĞLU & E. ERDEMOĞLU, An unusual uterine mesenchymal tumor:pecoma, Poster Sunumu, 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, 17 Mayıs 2017, 21 Mayıs 2017.

D. YILDIRIM, A. A. ERİK, Y. FINDIK & K. K. BOZKURT, Maksillar Osteoma: A Case Report, Poster Sunumu, Oral Diağnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 2. Uluslararası Kongresi 7. Bilimsel Toplantısı, 13 Nisan 2017, 15 Nisan 2017.

E. BİLGİR, E. BOZDEMİR, Y. FINDIK & K. K. BOZKURT, Verrucous Carcinoma and Focal Pigmented Lesion of Oral Mucosa: A Case Report, Poster Sunumu, Oral Diağnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 2. Uluslararası Kongresi 7. Bilimsel Toplantısı, 13 Nisan 2017, 15 Nisan 2017.

Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, S. S. ŞENGÜL & E. ERDEMOĞLU, Primary Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor of Mesenteric Root: A Rare Version of a Soft Tissue Tumor Located on a Critical Region, Poster Sunumu, 13. Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi, 02 Mart 2017, 05 Mart 2017.

Ö. DURAK, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, A. UĞUZ & H. DEMİRTAŞ, Nadir Bir Tümör Brankial Yarık Kisti İçinde Gelişmiş Tiroid Papiller Karsinomu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

Ö. DURAK, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, S. G. ÇELİKDEN & M. Z. SABUNCUOĞLU, Nadir Bir Tümör Safra Kesesi Karsinosarkomu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

A. UĞUZ, İ. M. ÇİRİŞ, H. E. EROĞLU, K. K. BOZKURT & S. G. ÇELİKDEN, Pankreasta Lenfoepitelial Kist Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

K. K. BOZKURT, E. ERDEMOĞLU, İ. M. ÇİRİŞ, E. ERDEMOĞLU, Y. YALÇIN, B. TATAR, S. S. ŞENGÜL & N. KAPUCUOĞLU, Tip 1 ve Tip 2 Endometrial Kanselerde Adrenomedullin ve Bcl 2 Ekspresyonu, Sözlü Sunum, 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

O. KARAKÖSE, H. PÜLAT, H. EKEN, İ. ZİHNİ, K. Ç. ÖZÇELİK, K. K. BOZKURT & H. E. EROĞLU, Nüks Ektrin Porokarsinom Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 20. Ulusal Cerrahi Kongresi 15. Cerrahi Hemşireliği Kongresi, 13 Nisan 2016, 17 Nisan 2016.

İ. ZİHNİ, O. KARAKÖSE, K. Ç. ÖZÇELİK, H. PÜLAT, K. K. BOZKURT & H. E. EROĞLU, İnguinal Herni Kesesinde Endometriozis, Poster Sunumu, 20. Ulusal Cerrahi Kongresi 15. Cerrahi Hemşireliği Kongresi, 13 Nisan 2016, 17 Nisan 2016.

S. S. ŞENGÜL, K. K. BOZKURT, H. E. EROĞLU, C. ÇERÇİ, E. ERDEMOĞLU, P. T. BÜLBÜL, M. ÇETİN, R. ÇETİN, İ. M. ÇİRİŞ & M. BÜLBÜL, Meme Kanseri HIF 1 Alfa Ekspresyonu Hormon Reseptör Durumu HER 2 Ki 67 Histoloji ve Tümör FDG Tutulumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 28. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 06 Nisan 2016, 10 Nisan 2016, 2, 29 - null.

O. KARAKÖSE, H. PÜLAT, K. Ç. ÖZÇELİK, İ. ZİHNİ, K. K. BOZKURT, F. N. CANKARA & H. E. EROĞLU, Ratlarda mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası flep fiksasyon tekniği, lokal steril talk, fibrin glue, tetrasiklin ve alkol iyot uygulamalarının postoperatif seroma ve yara iyileşmesine etkilerinin karşılaştırılması, Sözlü Sunum, 8. Cerrahi Araştırma Kongresi, 12 Kasım 2015, 14 Kasım 2015.

A. UĞUZ, S. HASDEMİR, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN, S. BIRCAN & N. KAPUCUOĞLU, 2007 2015 Over Tümörleri Arşivi 8 Yıllık Deneyimimiz, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

S. HASDEMİR, S. G. ÇELİKDEN, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN, S. BIRCAN & N. KAPUCUOĞLU, 2007 2015 Uterus Korpus Maligniteleri Arşivi 8 Yıllık Deneyimimiz, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

Ö. DURAK, A. UĞUZ, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN, S. BIRCAN & N. KAPUCUOĞLU, 2010 2015 İnvaziv Meme Kanseri Olgularının Dokümü 5 Yıllık Deneyimimiz, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

K. K. BOZKURT, Ö. DURAK, İ. M. ÇİRİŞ & N. KAPUCUOĞLU, Meme Kanseri Moleküler Altıpların Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

S. HASDEMİR, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT & S. SOYUPEK, Mesanenin Primer Küçük Hücreli Karsinomu, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

K. K. BOZKURT, Y. YALÇIN, E. ERDEMOĞLU, B. TATAR, E. ERDEMOĞLU, S. S. ŞENGÜL, İ. M. ÇİRİŞ, Ş. BAŞPINAR, A. UĞUZ & N. KAPUCUOĞLU, İmmünohistokimyasal Adrenomedullin ve Bcl 2 Ekspresyonunun Tip 1 Endometrial Adenokarsinom Gelişimindeki Rolü, Poster Sunumu, 25. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 14 Ekim 2015, 17 Ekim 2015.

R. YAZKAN, B. TATAR, Y. YALÇIN, K. K. BOZKURT & E. ERDEMOĞLU, Over kanseri komplet sitoreduksiyonunda aşılması gereken bariyer Diyafragma peritonektomisi, Poster Sunumu, 8. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 23 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

M. KOÇER, Ö. ARICI, H. ŞENCAN, H. KACAMER, R. İ. TEPELİ, E. KILIÇ, K. K. BOZKURT, N. KAPUCUOĞLU & H. Ş. COŞKUN, Uçlu ER PR C ERB B2 Negatif Meme Kanseri Hasta Sonuçlarımız, Poster Sunumu, 21. Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

A. A. ERİK, D. YILDIRIM, M. F. ŞENTÜRK & K. K. BOZKURT, Oral Fibrolipoma A Rare Case Report, Poster Sunumu, Oral Diagnoz ve Maksillofasial Radyoloji Derneği 6. Ulusal Sempozyumu ve 1. Uluslararası Katılımlı Kongresi, 17 Nisan 2015, 19 Nisan 2015, 3, 16 - 17.

D. YILDIRIM, A. A. ERİK, E. BILGİR, Y. FINDIK & K. K. BOZKURT, Peripheral giant cell granuloma Report of two cases, Poster Sunumu, Oral Diagnoz ve Maksillofasial Radyoloji Derneği 6. Ulusal Sempozyumu ve 1. Uluslararası Katılımlı Kongresi, 17 Nisan 2015, 19 Nisan 2015, 3, 59 - 60.

M. UÇAR, A. ÖZORAK & K. K. BOZKURT, Lymphangioma circumscriptum of penis in an adult patient case report, Poster Sunumu, 10th Eurasian Andrology Summit and 17th ESSM Joint Meeting, 05 Şubat 2015, 07 Şubat 2015.

V. KAYA, R. YAZKAN, M. YILDIRIM, D. KUMBUL DOĞUÇ, D. SÜREN, K. K. BOZKURT, Ö. YÜKSEL, Ö. DEMİRPENÇE, C. A. ŞEN & A. Y. YALÇIN, Radyasyona bağlı akciğer fibrozisinin oksidatif stresle ilişkisi ve antioksidan tedavinin etkinliği deneysel bir çalışma, Poster Sunumu, 11. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 23 Nisan 2014, 27 Nisan 2014, 1300-7467, 29, 245 - null.

İ. SÖZEN, İ. BARUT, M. Z. SABUNCUOĞLU, E. UZ, K. K. BOZKURT & S. KAYA, Deneysel Tıkanma Sarılığı Modelinde L. Karnitin Bakteri Translokasyonu Üzerine Etkileri, Sözlü Sunum, 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16 Nisan 2014, 20 Nisan 2014.

M. F. BENZİN, R. ÇETİN, E. DEVRİM, M. Z. SABUNCUOĞLU, K. K. BOZKURT & B. TAŞÇI, Çekal Abrazyon Modelinde Lodoksamidin Peritoneal Adezyon ve Anti Oksidan Düzeyleri Üzerine Etkisi, Poster Sunumu, 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16 Nisan 2014, 20 Nisan 2014.

Ö. ÖZTÜRK, S. KARAKUŞ, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, S. ÇERÇİ, M. YILDIZ, M. ÇETİN, E. EROĞLU & A. AKKAYA, Sarkoidoz ve Kanseri Birlikte İki Olgu Sunumu 2 6 Nisan 2014 Antalya 329, Poster Sunumu, Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi, 02 Nisan 2014, 06 Nisan 2014.

Ş. BAŞPINAR, N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT, A. ÖZORAK, Ö. YILMAZ & R. AKDENİZ, Böbreğin Primer Leiomyosarkomu, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

N. KARAHAN, Y. SONGÜR, N. ÖZÇELİK, S. ÖZTAŞ, N. KAPUCUOĞLU, P. KOŞAR, M. ÇİRİŞ, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT & S. BEKTAŞ, Displazili Barret Özefagusu Olgularıyla Gastroözefagiyal Bileşke Adenokarsinomlarında HER 2 Onkogen Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal ve Floresan In Situ Hibridizasyon FISH Yöntemleri İle Karşılaştırmalı Olarak Birlikte Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

Ş. BAŞPINAR, G. AYNALI, A. ÖZORAK, Ö. YILMAZ, K. K. BOZKURT, M. ÇİRİŞ & A. GÜZEL, Larinks Skuamöz Hücreli Karsinomunun Renal Metastazi, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

E. ÇALOĞLU, N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ & Ş. BAŞPINAR, Meme Karsinomunda İmmünohistokimyasal Androjen Reseptör Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, M. KOÇER, H. E. EROĞLU, R. AKDENİZ & M. AKÇİL, Memenin İnvaziv Duktal Karsinomunda CD24 CD44 CD133 ALDH1 İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametreler ve Prognozla İlişkisi, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ & H. E. EROĞLU, Tiroidde Trakeal Adenoid Kistik Karsinom İnfiltrasyonu Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 23. Ulusal Patoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

O. AKSU, B. KALE, H. DEMIRKAN, B. AYDIN, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT & M. N. TAMER, THYROXİNE REPLASMANINA DİRENÇLİ ATİPİK ÇÖLYAKLI OLGU: LİTERATÜRDE GÖRÜLEN EN YÜKSEK DOZ;1600 MCG/GÜN, Poster Sunumu, 35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Hipofiz Sempozyumu, 15 Mayıs 2013, 19 Mayıs 2013.

S. BİRCAN, K. K. BOZKURT, E. ÇALOĞLU, R. AKDENİZ, A. BİRCAN & R. YAZKAN, Plevral Efüzyonların Sitopatolojik Tanısında Rutin Yayma Materyali ile Hücre Bloğu Yönteminin Karşılaştırılması, Poster Sunumu, 5. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 29 Mart 2013, 31 Mart 2013.

S. BİRCAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, K. BOZKURT, F. N. KAPUCUOĞLU & A. KOŞAR, The Association Between Apoptosis and Androgen Receptor in Benign Prostatic Hyperplasia Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Carcinoma, Poster Sunumu, The 102nd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology, 02 Mart 2013, 08 Mart 2013, 26, 2, 198 - 199.

R. AKDENİZ, N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT & M. O. ÖZKAYA, Bartholin Bezinin Nodüler Hiperplazisi Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 22. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Kasım 2012, 11 Kasım 2012, 28, 154 - null.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, G. ALANOĞLU, K. K. BOZKURT, R. AKDENİZ & A. KOŞAR, Primer Testis Lenfomaları 5 Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 22. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Kasım 2012, 11 Kasım 2012, 28, 285 - 286.

İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, E. ÇALOĞLU & N. KAPUCUOĞLU, Servikte Granülostitik Sarkom Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 22. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Kasım 2012, 11 Kasım 2012, 28, 184 - null.

K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, R. AKDENİZ, S. BİRCAN & A. KOŞAR, Testis Tümörleri 5 Yıllık Olgu Serisi, Poster Sunumu, 22. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Kasım 2012, 11 Kasım 2012, 28, 285 - null.

R. YAZKAN, B. ÖZPOLAT, L. DUMAN, S. BİRCAN, K. K. BOZKURT & S. GÜNEŞ, Siçanlarda İodopovidonun En Etkin Plörödezyonun Belirlenmesi Deneysel Çalışma, Poster Sunumu, Ulusal Toraks Maligniteleri Kongresi, 10 Mayıs 2012, 13 Mayıs 2012.

İ. M. ÇİRİŞ, S. BİRCAN, Ş. BAŞPINAR, G. İ. MAMAK & K. K. BOZKURT, Klasik Hodgkin Lenfomalarında NF KB MMP 2 MMP 9 Kaspaz 3 ve LMP 1 Ekspresyonu, Poster Sunumu, 21. Ulusal Patoloji Kongresi, 16 Kasım 2011, 20 Kasım 2011, 27, 126 - null.

N. KARAHAN, T. DEVRİM, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, M. KOÇER, N. KAPUCUOĞLU & M. ÇİRİŞ, Kolorektal Karsinomlarda Yüksek CD133 Ekspresyonu ve PTEN Ekspresyon Kaybının Klinikopatolojik Önemi, Poster Sunumu, 21. Ulusal Patoloji Kongresi, 16 Kasım 2011, 20 Kasım 2011, 27, 106 - null.

İ. M. ÇİRİŞ, M. KIZMAZ, K. K. BOZKURT, M. BÜLBÜL, M. KOÇER, Ş. BAŞPINAR, N. KARAHAN, S. BİRCAN & N. KAPUCUOĞLU, Pankreasın İnfiltratif Duktal Adenokarsinomlarında NGF ve GDNF Ekspresyonu, Poster Sunumu, 21. Ulusal Patoloji Kongresi, 16 Kasım 2011, 20 Kasım 2011, 27, 136 - 137.

K. K. BOZKURT, N. KARAHAN, E. ÇALOĞLU, İ. M. ÇİRİŞ, M. E. KESİCİ & M. KOÇER, Psödomiksoma Peritonei Oluşturan Duplikasyon Kisti Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 21. Ulusal Patoloji Kongresi, 16 Kasım 2011, 20 Kasım 2011, 27, 114 - null.

İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. H. ERSOY, O. AKSU, B. K. KÖROĞLU, Ö. R. TARHAN, N. KARAHAN, S. BİRCAN & N. KAPUCUOĞLU, The utility of fine needle aspiration biopsy in nodular thyroid lesions three years of experience, Poster Sunumu, 36th European Congress of Cytology, 22 Mayıs 2011, 25 Mayıs 2011, 22, 104 - null.

T. DEVRİM, N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, M. KOÇER & F. N. KAPUCUOĞLU, Kolorektal Karsinomlarda CD133 İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle ve Prognoz ile İlişkisinin Araştırılması, Sözlü Sunum, 13. Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, 18 Mayıs 2011, 22 Mayıs 2011.

K. DESDİCİOĞLU, K. K. BOZKURT, C. UĞUZ, E. H. EVCİL & M. A. MALAS, The Morphometric Development Sphincter of Oddi In the Human Fetus During the Fetal Period Microscopic Study, Poster Sunumu, Joint Meeting of Anatomical Societies, 19 Mayıs 2011, 22 Mayıs 2011, 5, 81 - null.

İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR & F. N. KAPUCUOĞLU, Meme Kanseriinde Cox 2 Overekspresyonunun Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi, Poster Sunumu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 145 - 146.

T. DEVRİM, K. K. BOZKURT & F. N. KAPUCUOĞLU, Memede Epidermal İnklyüzyon Kisti Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 147 - null.

K. K. BOZKURT & F. N. KAPUCUOĞLU, Normal ve Neoplastik Meme Dokusunda Östrojen Reseptör Alfa Beta 1 ve Beta cx Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması, Sözlü Sunum, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 12 - 13.

N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, T. DEVRİM & F. N. KAPUCUOĞLU, Nörofibromatozis Tip 1 li Hastada Multipl Gastrointestinal Stromal Tümör ve Midede Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom Birlikeliği Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 187 - 188.

N. KARAHAN, Ş. BAŞPINAR, K. K. BOZKURT, E. ÇALOĞLU, İ. M. ÇİRİŞ & F. N. KAPUCUOĞLU, Primer ve Rekürren Bazal Hücreli Karsinomlarda MMP 2 MMP 9 ve COX 2 Ekspresyonu, Sözlü Sunum, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 4 - null.

Ş. BAŞPINAR, S. BİRCAN, K. K. BOZKURT, G. YAVUZ, S. S. TUNCER, T. OKSAY & A. KOŞAR, Renal Anjiomyolipom İki Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 164 - null.

N. KARAHAN, T. DEVRİM, K. K. BOZKURT, İ. M. ÇİRİŞ, R. ÇETİN & T. TURGUT, Sigmoid Kolonda Matur Kistik Teratom Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül 2010, 03 Ekim 2010, 26, 188 - null.

N. OLGAC DÜNDAR, N. KARAHAN & K. K. BOZKURT, Oksipital Lob Nöbetleri İle Prezente Olan Lafora Hastalığı Olgusu, Poster Sunumu, 12. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi, 26 Mayıs 2010, 29 Mayıs 2010.

S. BİRCAN, A. BİRCAN, D. ZORLU KARAYİĞİT, K. K. BOZKURT, S. S. BEKTAŞ, G. İNAN, M. KIZMAZ & A. AKKAYA, Akciğer Tümörlerinde Histopatolojik Tanı İle Bronkoskopik Bulgu ve Tanı Yöntemlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, TUSAD 31. Ulusal Kongresi, 17 Ekim 2009, 21 Ekim 2009, 11, 67 - 68.

S. S. BEKTAŞ, S. BİRCAN, A. BİRCAN, M. SIRMALI, S. GÜNEŞ, K. K. BOZKURT & T. DEVRİM, Pulmoner Karsinosarkom Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, TUSAD 31. Ulusal Kongresi, 17 Ekim 2009, 21 Ekim 2009, 11, 48 - null.

İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN, G. İNAN, S. S. BEKTAŞ & K. K. BOZKURT, Gastrik Adenokarsinom ve Granülatöz Gastrit Birlikteği Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 19. Ulusal Patoloji Kongresi,, 07 Ekim 2009, 11 Ekim 2009, 25, 70 - null.

K. K. BOZKURT & N. KARAHAN, Jejunumda Heterotopik Pankreas Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 19. Ulusal Patoloji Kongresi,, 07 Ekim 2009, 11 Ekim 2009, 25, 61 - 62.

N. KARAHAN, G. İNAN, K. K. BOZKURT & M. C. KOÇKAR, Melanozis Koli ve Tübüler Adenom Birlikteği Bir Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 19. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Ekim 2009, 11 Ekim 2009, 25, 70 - null.

K. K. BOZKURT, M. KIZMAZ, G. İNAN, İ. KORKMAZ & S. BİRCAN, Prostat İğne Biyopsileri ve Radikal Prostatektomi Materyallerinde Gleason Skorlarının Karşılaştırılması, Poster Sunumu, 19. Ulusal Patoloji Kongresi, 07 Ekim 2009, 11 Ekim 2009, 25, 232 - 233.

G. İNAN, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, S. SERT, E. ÇALOĞLU & İ. KORKMAZ, Nontumoral Liver Biopsy Results in the City of Isparta Between 1999 and 2008, Poster Sunumu, 2nd International Liver Symposium, 20 Mayıs 2009, 22 Mayıs 2009.

S. BİRCAN, A. BİRCAN, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, G. YAVUZ & N. SONGÜR, Bronşial Yıkama Materyallerinde Bekleme Süresinin Sitomorfolojik Bulgulara Etkisi, Poster Sunumu, 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 26 Mart 2009, 29 Mart 2009.

N. KAPUCUOĞLU, K. K. BOZKURT, S. SERT, G. İNAN, M. KIZMAZ, G. YAVUZ, İ. M. ÇİRİŞ, N. KARAHAN & S. BİRCAN, 1998 2008 Gastrointestinal Stromal Tümör Olgularının Dökümü, Poster Sunumu, 18. Ulusal Patoloji Kongresi, 25 Ekim 2008, 29 Ekim 2008.

G. İNAN, K. K. BOZKURT, S. SERT & F. N. KAPUCUOĞLU, Granülatöz Mastit, Poster Sunumu, 18. Ulusal Patoloji Kongresi, 25 Ekim 2008, 29 Ekim 2008.

K. K. BOZKURT, G. İNAN, S. SERT, İ. M. ÇİRİŞ & F. N. KAPUCUOĞLU, Ishak Skorlama Sisteminde Gözlemciler Arası Uyum, Poster Sunumu, 18. Ulusal Patoloji Kongresi, 25 Ekim 2008, 29 Ekim 2008.

İ. M. ÇİRİŞ, M. İŞLER, F. N. KAPUCUOĞLU, S. BİRCAN, N. KARAHAN, G. İNAN & K. K. BOZKURT, TNBS Koltinde Gözlenen Pankreatite Kafeik Asit Fenil Esterin Etkisi, Poster Sunumu, 18. Ulusal Patoloji Kongresi, 25 Ekim 2008, 29 Ekim 2008.

İ. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT, B. AYDOĞAN, G. İNAN, S. SERT, N. KARAHAN, S. BİRCAN & F. KAPUCUOĞLU, Cancer incidence in the city of Isparta, Poster Sunumu, 17. Ulusal Patoloji Kongresi, 08 Eylül 2007, 13 Eylül 2007.

N. KARAHAN, S. SERT & K. K. BOZKURT, Ectodermal Dysplasia A Case Report, Poster Sunumu, 17. Ulusal Patoloji Kongresi, 08 Eylül 2007, 13 Eylül 2007.

S. SERT, G. İNAN, İ. M. ÇİRİŞ, K. K. BOZKURT & F. N. KAPUCUOĞLU, Tumor Budding in Colorectal Carcinomas, Poster Sunumu, 21st European Congress of Pathology, 08 Eylül 2007, 13 Eylül 2007, 451, 2, 323 - null.

K. K. BOZKURT, K. BOZKURT, Ş. BAŞPINAR, İ. M. ÇİRİŞ, S. BİRCAN, N. KARAHAN & F. N. KAPUCUOĞLU, Primer Akciğer Tümörlerinde Bronkoskopi Sonrası Balgam mı Bronkoskopi Bağımsız Balgam mı, Poster Sunumu, 1. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 02 Mart 2006, 05 Mart 2006.

G. Ö. YILMAZ (Tez Yazarı) , K. K. BOZKURT (Tez Danışmanı) , Primer ve metastatik tuboovaryan yüksek dereceli seröz karsinomlarda HER2 ekspresyonunun araştırılması, 2024, Tamamlandı.

Ö. DURAK (Tez Yazarı) , K. K. BOZKURT (Tez Danışmanı) , İnvaziv meme karsinomlarında immünohistokimyasal pd1, pd1 ve pd2 ekspresyonlarının araştırılması, 2018.

Yönetilen Tezler

Projeler

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ, Endometrium karsinomlarında HER2 gen amplifikasyonunun HER2 protein ekspresyonu ile korelasyonunun ve prognostik etkisinin araştırılması, 28 Nisan 2020, 09 Kasım 2021.

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, ARAŞTIRMACI, Mesane Karsinomlarında Yüksek Risk HPV'nin Real Time PCR Yöntemi ile Araştırılması, 13 Mart 2017, 30 Nisan 2019.

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, YÖNETİCİ, İnvaziv Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Pd1, Pd1 Ve Pd2 Ekspresyonlarının Araştırılması, Yürütülen Kuruluş: SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ, 11 Temmuz 2017, 28 Ekim 2018.

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, ARAŞTIRMACI, Memenin invaziv duktal karsinomunda CD24 CD44 CD133 ALDH1 immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ve prognozla ilişkisi, Yürütülen Kuruluş: SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ, 04 Şubat 2011, 04 Haziran 2013.

Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, ARAŞTIRMACI, Normal ve neoplastik meme dokusunda östrojen alfa östrojen beta 1 ve östrojen beta cx reseptörleri ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle araştırılması, 16 Temmuz 2008, 16 Temmuz 2009.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Ek 3: Yayın Kanıt Dosyaları

Web of Science™

1 record(s) printed from Clarivate Web of Science

Record 1 of 1

Title: The Prognostic Effect of *HER2* Gene Amplification in High-Grade Endometrial Carcinomas and its Correlation with Protein Overexpression

Author(s): Bozkurt, KK (Bozkurt, Kemal Kursat); Çiris, IM (Ciris, Ibrahim Metin); Baspinar, S (Baspinar, Sirin); Çetin, B (Cetin, Bulent); Erdemoglu, E (Erdemoglu, Evrim); Bircan, S (Bircan, Sema); Ertunc, O (Ertunc, Onur)

Source: INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY **Volume:** 31 **Issue:** 4 **Pages:** 365-374 **Article Number:** 10668969221102529 **DOI:** 10.1177/10668969221102529 **Early Access Date:** MAY 2022 **Published Date:** 2023 JUN

Times Cited in Web of Science Core Collection: 6

Total Times Cited: 6

Usage Count (Last 180 days): 0

Usage Count (Since 2013): 5

Cited Reference Count: 35

Abstract: Introduction. New therapeutic agents and biomarkers are needed for the treatment of aggressive endometrial cancer subtypes. Recently, HER2 has been recommended to be tested routinely in serous endometrial cancers. The aim of this study is to investigate the correlation between HER2 (ERBB2) protein overexpression and HER2 gene amplification and the relationship of HER2 gene amplification with prognosis in cancers with serous morphology. In addition, the concordance of HER2 testing in paired curettage and hysterectomy specimens is also investigated. Methods. Twenty five serous carcinomas and 8 carcinosarcomas with a serous morphology were included in the study. HER2 staining was performed on whole tissue sections by immunohistochemistry (IHC) and fluorescent in situ hybridization (FISH). The system, which was proposed by Fader et al was used to evaluate the stainings. Results. Protein overexpression was detected in 27.3% (n = 9) of the cases, and gene amplification in 30.3% (n = 10). A significant positive correlation was found between the two methods (P < .0001). HER2 IHC revealed a heterogeneous staining pattern, such as intense complete membranous in solid areas, and basolateral in papillary and glandular areas. HER2 gene amplification was significantly associated with shorter overall (P = .005) and disease-free (P = .014) survival. The concordance of the results in curettage and hysterectomy specimens was also significantly high. Conclusion. HER2 is an important prognostic and predictive marker for endometrial cancers with serous morphology. HER2 IHC/ISH testing can be performed by using diagnostic curettage specimens which contain enough viable tumor cells. However, pathologists should be aware of the intratumoral heterogeneity for HER2 staining.

Accession Number: WOS:000808107300001

PubMed ID: 35611517

Language: English

Document Type: Article

Author Keywords: endometrium; cancer; HER2; immunohistochemistry; FISH

KeyWords Plus: ANTIBODY-DRUG CONJUGATE; PHASE-II TRIAL; LARGE COHORT; UTERINE; CANCER; EXPRESSION; CARCINOSARCOMA; TRASTUZUMAB

Addresses: [Bozkurt, Kemal Kursat; Çiris, Ibrahim Metin; Baspinar, Sirin; Bircan, Sema; Ertunc, Onur] Suleyman Demirel Univ, Dept Pathol, Fac Med, Isparta, Turkey.

[Çetin, Bulent] Suleyman Demirel Univ, Dept Med Oncol, Fac Med, Isparta, Turkey.

[Erdemoglu, Evrim] Suleyman Demirel Univ, Dept Gynecol Oncol, Fac Med, Isparta, Turkey.

Corresponding Address: Bozkurt, KK (corresponding author), Suleyman Demirel Univ, Dept Pathol, Fac Med, Isparta, Turkey.

E-mail Addresses: kemalkbozkurt@hotmail.com

Affiliations: Suleyman Demirel University; Suleyman Demirel University; Suleyman Demirel University

Author Identifiers:

Author	Web of Science ResearcherID	ORCID Number
Erdemoglu, Evrim	JAC-6670-2023	
BOZKURT, KEMAL	HJP-0712-2023	
çiriş, ibrahim	ABE-7921-2020	
ertunc, onur	AAB-3404-2021	
BOZKURT, KEMAL KURSAT		0000-0003-1522-9388
Erdemoglu, Evrim		0000-0002-5993-6968

Publisher: SAGE PUBLICATIONS INC

Publisher Address: 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA

Web of Science Index: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

Web of Science Categories: Pathology; Surgery

Research Areas: Pathology; Surgery

IDS Number: L2YR7

ISSN: 1066-8969

eISSN: 1940-2465

29-char Source Abbrev.: INT J SURG PATHOL

ISO Source Abbrev.: Int. J. Surg. Pathol.

Source Item Page Count: 10

Funding:

Funding Agency	Grant Number
Suleyman Demirel University Unit of Scientific Research Projects	SDUBAP_TSG-2020-8007

This study has been supported by Suleyman Demirel University Unit of Scientific Research Projects (Project ID: SDUBAP_TSG-2020-8007).

Output Date: 2025-06-12

End of File

Web of Science™

1 record(s) printed from Clarivate Web of Science

Record 1 of 1

Title: Programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in invasive breast carcinoma using CAL10 and NAT105 immunostaining

Author(s): Durak, Ö (Durak, Ozlem); Bozkurt, KK (Bozkurt, Kemal Kursat); Çiris, IM (Ciris, Ibrahim Metin); Kocer, M (Kocer, Murat); Eroglu, HE (Eroglu, Hasan Erol)

Source: BIOTECHNIC & HISTOCHEMISTRY **Volume:** 98 **Issue:** 2 **Pages:** 147-154 **DOI:** 10.1080/10520295.2022.2137586 **Early Access Date:** OCT 2022 **Published Date:** 2023 FEB 17

Times Cited in Web of Science Core Collection: 2

Total Times Cited: 2

Usage Count (Last 180 days): 0

Usage Count (Since 2013): 7

Cited Reference Count: 39

Abstract: Increased incidence of breast cancer has stimulated development of new diagnostic and therapeutic methods. The programmed cell death 1 (PD1) pathway and its inhibitors are promising avenues for investigation. PD1 includes PD ligands 1 (PDL1) and 2 (PDL2). We investigated the expression of PD1 and PDL1 in invasive breast carcinomas using immunohistochemical staining. We used 171 invasive breast carcinoma specimens from which tissue microarray blocks were created. Immunohistochemical staining of PD1 using NAT105, and PDL1 using CAL10 was performed on tissue microarray sections. NAT105 and CAL10 are useful clones for detecting expression of PD1 and PDL1. PD1 and PDL1 immunostaining was significantly stronger in carcinomas with basal-like phenotype compared to other molecular breast cancer types. PD1 and PDL1 expression also was associated with a high histologic grade and a high Ki-67 index. PD1 expression also was associated with lymphovascular invasion and axillary metastasis. PD1 and PDL1 expression is associated with aggressive tumor behavior and a basal-like phenotype in breast cancer. We suggest that inhibition of the PD1/PDL1 pathway, particularly in triple negative breast carcinomas with basal-like phenotype, might be useful for targeted immunotherapy.

Accession Number: WOS:000874125200001

PubMed ID: 36281760

Language: English

Document Type: Article

Author Keywords: Breast; CAL10; cancer; human; immunohistochemistry; immunotherapy; NAT105; programmed cell death 1; programmed cell death ligand 1; programmed cell death ligand 2; tissue microarray

KeyWords Plus: TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES; POOR-PROGNOSIS; CANCER; PD-L1; TRASTUZUMAB; PD-1/PD-L1; SURVIVAL; PATHWAY

Addresses: [Durak, Ozlem] Kastamonu State Hosp, Dept Pathol, Kastamonu, Turkey.
[Bozkurt, Kemal Kursat; Ciris, Ibrahim Metin] Suleyman Demirel Univ, Dept Pathol, Isparta, Turkey.
[Kocer, Murat] Hlth Sci Univ, Antalya Educ & Res Hosp, Dept Med Oncol, Antalya, Turkey.
[Eroglu, Hasan Erol] Meddem Hosp, Dept Surg Oncol, Isparta, Turkey.

Corresponding Address: Bozkurt, KK (corresponding author), Suleyman Demirel Univ, Tip Fak Hastanesi, Tibbi Patol Ana Bilim Dali, Isparta, Turkey.

E-mail Addresses: kemalbozkurt@sdu.edu.tr

Affiliations: Kastamonu Dr. Munif Islamoglu State Hospital; Suleyman Demirel University; University of Health Sciences Turkey; Antalya Training & Research Hospital

Author Identifiers:

Author	Web of Science ResearcherID	ORCID Number
BOZKURT, KEMAL	HJP-0712-2023	
KOÇER, Murat	GQH-4487-2022	
çiriş, ibrahim	ABE-7921-2020	

Publisher: TAYLOR & FRANCIS LTD

Publisher Address: 2-4 PARK SQUARE, MILTON PARK, ABINGDON OR14 4RN, OXON, ENGLAND

Web of Science Index: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

Web of Science Categories: Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology

Research Areas: Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology

IDS Number: 808ID

ISSN: 1052-0295

eISSN: 1473-7760

29-char Source Abbrev.: BIOTECH HISTOCHEM

ISO Source Abbrev.: Biotech. Histochem.

Source Item Page Count: 8

Funding:

Funding Agency	Grant Number
Suleyman Demirel University Unit of Scientific Research Projects	4988-TU2-17

This study was supported by Suleyman Demirel University Unit of Scientific Research Projects [Project no. 4988-TU2-17].

Output Date: 2025-06-12

End of File

Importance of Prostate-Specific Membrane Antigen in Paget's Disease of the Breast

Ismail Zihni^{1*}, Mehmet Zafer Sabuncuoğlu³, İsa Sözen³, Girayhan Çelik³, Kemal Kürşat Bozkurt², Seda Arzuman Baştürk¹, Ahmet Dal³

¹Department of Surgical Oncology, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

²Department of Pathology, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

³Department of General Surgery, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

ABSTRACT

In this study, the relationship of prostate specific membrane antigen (PSMA), a type-2 transmembrane glycoprotein, with the Her-2 Receptor and prognosis of the disease in cases with Paget's Disease of the Breast was investigated.

The data of 14 patients diagnosed and treated with Paget's disease of the breast between July 2013 and March 2020 in the General Surgery Clinic were evaluated retrospectively.

After the pathological diagnosis was made, all patients underwent modified radical mastectomy. Paget's disease was found together with invasive ductal carcinoma in one patient, and Paget's disease was found together with ductal carcinoma in situ in 7 patients (50%). Staining in malignant tissue with PSMA was detected in only two patients. The normal dermis venules of other patients were stained with PSMA. In the subsequent follow-ups, lung and bone metastases were detected. The other patient stained with PSMA showed weak PSMA expression in malignant epidermal cells in the epidermis (The patient's tumor invasion grade was T2, there was no axillary lymph node metastasis, ki-67 expression was 10%, estrogen, progesterone and HER2 receptor were positive.

Although studies showing the relationship between PSMA and breast malignancies are limited and there is no literature information; In our study, two patients with staining with PSMA had high grade and distant metastases with ki-67. Larger studies are needed to establish a link between PSMA and Paget's disease of the breast.

Keywords: Paget's Disease of the Breast, Prostate Specific Membrane Antigen, Human Epidermal Growth Factor-2

Introduction

Prostate specific membrane antigen (PSMA) is a type-2 transmembrane glycoprotein consisting of 750 amino acids, known as glutamate carboxypeptidase 2 or N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate peptidase, with folate hydrolase activity expressed by the prostatic epithelium. PSMA activates signaling cascades that ensure cell survival, cell proliferation and migration (1). In addition, PSMA initiates the penetration of therapeutic agents into the cell by receptor-related endocytosis (2).

Physiologically, it is known to be present at low levels in the salivary and lacrimal glands, spleen, liver, kidney proximal tubule, central nervous system, duodenal mucosa and colonic crypt neuroendocrine cells, as well as in prostate secretory epithelial cells. However, in recent studies, PSMA has also been found to be exposed

in the neovascularization of many solid organ tumors (2).

In our study, the relationship between PSMA and HER-2 receptor, grade, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in Paget's disease of the breast was evaluated.

Material and Method

The data of 14 patients diagnosed and treated with Paget's disease of the breast between July 2013 and March 2020 in the General Surgery Clinic were evaluated retrospectively. The study protocol was approved Local Ethics Committee.

Result

All of the patients were women. The mean age was 52.2 (min: 36-max: 81). Two of the patients presented with a palpable mass in the breast, the others with a

*Corresponding Author: Asst. Prof. İsmail Zihni, Çünür Mahallesi SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Onkoloji Polikliniği Zemin Kat, Merkez 32200 Isparta - Türkiye

E-mail: ismailzihni@gmail.com, Phone: +90 (505) 642 24 46

ORCID ID: İsmail Zihni: 0000-0002-2133-2106, Mehmet Zafer Sabuncuoğlu: 0000-0002-5549-4023, İsa Sözen: 0000-0001-7724-9750, Girayhan Çelik: 0000-0002-1198-1233, Kemal Kürşat Bozkurt: 0000-0003-1522-9388, Seda Arzuman Baştürk: 0000-0002-0945-010X, Ahmet Dal: 0000-0003-2496-4122

Received: 02.09.2022, Accepted: 04.05.2023



(<https://jgateplus.com/home/>)



CAS[®]

A DIVISION OF THE
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

INDEX  COPERNICUS
I N T E R N A T I O N A L



Patoloji
Dernekleri
Federasyonu

epd
Ege Patoloji Derneği

PDF
2005

31. Ulusal
PATOLOJİ
Kongresi

26-30 EKİM 2022
PALM WINGS EPHEBUS HOTEL
SELÇUK, İZMİR

E-Poster Bildirileri

www.patoloji2022.org

Güncel Patoloji

Journal of Current Pathology Dergisi

www.guncelpatoloji.org

Mayıs 2022, Cilt 6, Ek Sayı 1



Patoloji Dernekleri Federasyonu'nun resmi yayın organıdır.



EP-451 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN NEOADJUVAN TEDAVİ YANITIYLA İLİŞKİSİ

Kemal Kürsat Bozkurt¹, İbrahim Halil Erdoğan², Ali İbrahim Sevinç³, Tuğba Yavuzşen⁴, Lütüye Zümre Arıcan Alıcıkuş⁵, Pınar Balcı⁶, Hülya Ellidokuz⁷, Merih Güray Durak⁸

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, İzmir

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji AD, İzmir

⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üçlü negatif meme karsinomu (ÜNMK), tedavi seçeneklerinin en kısıtlı olduğu meme karsinomu grubudur. Agresif davranışlı bu tümör grubu, kendi içinde de heterojendir. ÜNMK, yaklaşık %35-45 oranıyla neoadjuvan tedaviye en yüksek patolojik tam yanıt (pTY) oranına sahip meme karsinomu alt tipidir. Bu çalışmada, ÜNMK'lerde tanı anındaki klinikopatolojik özelliklerin neoadjuvan tedavi yanıtı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi retrospektif olarak taranarak 2010-2021 yılları arasında tanı alan, neoadjuvan tedavi verilen ve daha sonra küratif cerrahisi yapılan 31 ÜNMK olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait klinikopatolojik veriler, hastane bilgi işletim sistemi ve patoloji raporları gözden geçirilerek elde edilmiştir. Olguların yaş, histolojik tip, lenfovasküler invazyon (LVİ), Ki67 ekspresyonu gibi klinikopatolojik özelliklerinin neoadjuvan tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma protokolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 5 Ocak 2022 tarihli ve 2022/01-03 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bulgular: Otuz bir ÜNMK olgusunun yaş ortalaması 53,54'tür (29-78). Yirmi beş (%80,6) olguya insizyonel/tru-cut biyopsiyle, 6 (%19,4) olguya eksizyonel biyopsiyle tanı verilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonunda 13 (%41,9) olguda pTY ve 10 (%32,3) olguda kısmi yanıt saptanmış olup, 8 (%25,8)

olguda tedavi yanıtı izlenmemiştir. Tedaviye kısmi yanıt veren olguların 1'inde sadece LVİ, 1'inde tümörün hücreselliğinde azalma, 8'inde tümör boyutunda küçülme saptandı. Eksizyonel biyopsi ile tanı verilen olgularda (p=0,034) ve LVİ olmayanlarda (p=0,020) pTY oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Medüller özellikler gösteren, histolojik derece 3, in situ bileşen içermeyen, Ki67>%30 olan ve belirgin lenfositik infiltrasyon içeren karsinomlarda pTY oranı daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, bu parametrelerin p değeri >0,05 olarak saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini ÜNMK'ler oluşturmaktadır. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt gösteren tümörler daha iyi klinik seyir göstermekteyken, kısmi yanıt ya da yanıt olmamasının kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Klinikopatolojik özelliklerin patoloji raporlarında eksiksiz bir şekilde belirtilmesi neoadjuvan tedavi yanıtının ön görülmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Neoadjuvan tedavi, Patolojik tam yanıt, Üçlü negatiflik

EP-452 [Meme Patolojisi] [Özet Metin]

MEMENİN PRİMER NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜ

Semra Uzun¹, Büşra Yaprak Bayrak¹, Ahmet Tuğrul Eruyar¹, Zafer Utkan²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Giriş: Nöroendokrin tümörler (NET) sıklıkla bronkopulmoner ve gastrointestinal sistemi tutan tümörlerdir. Memenin primer NET'leri, oldukça az görülen maligniteler olup meme tümörlerinin %0,1'idir. Tüm NET'ler içerisinde %1 oranındadır. Biz burada nadir görülen, primer meme NET olgusu sunmaktayız.

Olgu: 60 yaşındaki kadın hasta, sol memesinde ele gelen kitle şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede üst dış kadranda yerleşimli, sert natürde, hafif fiks kitle palpe edildi. Yapılan görüntülemelerde 20x15 mm boyutlu, kenarları keskin olmayan, irregüler, solid kitle izlendi. Alınan tru-cut biyopsi örneklerinde, solid, trabeküler patern gösteren, ince granüler eozinofilik sitoplazmalı, konturleri düzenli ve tuz-biber kromatinli oval nükleuslu monoton regüler hücrelerden oluşan tümöral lezyon dikkati çekti. Mitoz/nekroz görülmedi. Tümör tiplendirmesi için GATA-3, Sinaptofizin ve Kromogranin immünohistokimyasal boyamalar yapıldı, kuvvetli pozitif reaksiyon saptandı. Ve olguya "NET" tanısı verildi. Tanı sonrası tüm vücut pozitron emisyon tomografisinde sol memede primer malignite ile uyumlu görünüm saptanmış olup diğer

Yöntem: cBioPortal for Cancer Genomics (cBioPortal), The Cancer Genome Atlas (TCGA) verileri kullanıldı. TCGA kolorektal karsinom mikroskopik görüntüleri SAK morfolojik bulguları yönünden incelenerek olgular SAK ile uyumlu ve klasik adenokarsinom olarak ayrıldı. Olgu numaraları kullanılarak cBioPortal üzerinden evre, prognoz, mutasyon, metilasyon, mRNA ekspresyon verileri elde edildi ve 2 grup her veri için karşılaştırıldı.

Bulgular: TCGA'daki 181 KRK vakasının mikroskopileri incelendiğinde 148 klasik adenokarsinom (%81.8), 33 SAK (%18.2) ile uyumlu morfoloji saptandı. SAK vakalarında en sık mutasyon gösteren genler *APC* (%61.9), *SYNE1* (%42.9), *TP53* (%28.6), *KRAS* (%28.6), *SDK1* (%28.6), *DMD* (%28.6)'dir. En sık kopya sayısı değişiklikleri *RBFOX1* (%36.4), *WWOX* (%27.3), *AGBL4* (%21.2), *TUSC3* (%18.2) genlerindedir. *BRAF*, *PIK3CA*, *EGFR*, *ERBB2*, *RET*, *MET* mutasyonları SAK'larda daha yüksek oranda iken *KRAS*, *NRAS*, *APC*, *TP53* mutasyonları klasik türde daha yüksek oranda saptanmıştır ancak sadece *TP53* için anlamlı *p* değeri elde edilmiştir ($p=0.019$). Klasik varyantta *ZNF714*, SAK'larda *FLOT1*, *SLX1B*, *MLLT11*, *PENK* DNA metilasyon oranları daha yüksek olup Student's *t*-testi ile anlamlı fark saptanmıştır (*ZNF714* $q<0.000$, *FLOT1* $q=0.0173$, *SLX1B* $q=0.0173$, *MLLT11* $q=0.0173$, *PENK* $q=0.0414$, Tümü $p<0.000$). mRNA ekspresyon düzeyleri, evre ve prognoz açısından fark bulunmamıştır. SAK olgularında ortalama yaşam 56.21, olmayanlarda 61.79 aydır ($p=0.121$).

Tartışma ve Sonuç: Bu öncü çalışmada SAK'lar ve klasik adenokarsinomlar karşılaştırıldığında *ZNF714*, *FLOT1*, *SLX1B*, *MLLT11*, *PENK* DNA metilasyon için anlamlı *p* ve *q* değerleri saptanmıştır. Literatürde SAK'larda DNA metilasyonu ile ilgili kapsamlı bir çalışma bulunmamakta olup bu sonuç özgün niteliktedir. *TP53* mutasyonu için anlamlı *p* değeri saptanmış ancak anlamlı *q* değeri bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İn silico, Kolorektal karsinom, Serrated adenokarsinom

EP-483 [Moleküler Patoloji] [Özet Metin]

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK, PREDİKTİF DEĞERİ OLAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER: IN SILICO ANALİZ

Kemal Kürşat Bozkurt¹, Muhammed Hasan Toper²,

İbrahim Halil Erdoğan³, Merih Güray Durak⁴, Sülen Sarıoğlu⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın
⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üçlü negatif meme karsinomu (ÜNMK), prognostik ve prediktif belirteçler yanı sıra hedefe yönelik tedavi seçenekleri açısından araştırılmakta olan bir meme kanseri alt tipidir. Hedef olabilecek yeni belirteçlerin tanımlanması, ÜNMK'lerde alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayabilecektir. Çalışmamızda, biyoinformatik veri tabanı kullanılarak hesaplamalı (in silico) analiz yöntemiyle ÜNMK'lerde tanımlanan, prognostik ve prediktif önemi olabilecek moleküler belirteçlerin ekspresyon durumu araştırılmıştır.

Yöntem: Açık erişimli "cBioPortal for Cancer Genomics (cBioPortal)" biyoinformatik veri tabanı kullanılmıştır. ÜNMK'lerde en sık mutasyona uğrayan genler incelenmiş ve prognoz ile ilişkileri araştırılmıştır. İstatistiksel analizde $q<0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 5 Ocak 2022 tarihinde 2022/01-03 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bulgular: Veri tabanında kayıtlı 466 ÜNMK olgusunda bilinen kanser genleri içerisinde en çok görülen ilk 5 mutasyon sırasıyla *TP53* (%76,1), *PIK3CA* (%15,7), *KMT2D* (%6,9), *KMT2C* (%6,7), *BRCA1* (%6,5) olarak saptanmıştır. Kanser ilişkili olarak tanımlanmayan genler arasında ise en çok görülen ilk 5 mutasyon *MUC16* (%15,2), *SYNE1* (%13,6), *AHNAK2* (%12,2), *USH2A* (%10), *DNAH11* (%9,9)'dir. İyi bilinen bir kanser geni olan *TP53*'te mutasyon olan ÜNMK'lerde, *TP53* wild type olanlara göre tümör mutasyon yükü (TMB) ve histolojik derece anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Ki-kare ve Wilcoxon testleri, $q<0,001$). Benzer şekilde *MUC16* mutant olan tümörlerde de TMB anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Wilcoxon Test, $q<0,001$). Her iki grupta da en çok görülen mutasyonlar olan *TP53* ($q=0,794$) ve *MUC16* ($q=0,773$) ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. *PIK3CA* mutasyonu olan tümörlerde ise genel (Log Rank Test $q<0,001$) ve hastaliksiz sağ kalım (Log Rank Test $q=0,017$) anlamlı bir şekilde daha kısa olarak saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: İn silico analiz yöntemi, diğer kanser türlerinde olduğu gibi ÜNMK'lerde de prognostik ve prediktif değer taşıyan belirteçlerin saptanabilmesi için başvurulabilecek alternatif bir yöntemdir. Sık görülen mutasyonların, veri tabanlarının sağladığı klinikopatolojik veriler ile karşılaştırmalı analiz edilmesi potansiyel prognostik ve prediktif belirteçlerin belirlenmesini sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: İn silico, Meme kanseri, Belirteç, Prognoz, Üçlü negatiflik