



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SUAM

TİBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MEMENİN İN SİTU VE İNVAZİV SOLİD PAPİLLER
KARSİNOMLARININ PATOLOJİK VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe SIRMA DENİZCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MEMENİN İN SİTU VE İNVAZİV SOLİD PAPİLLER
KARSİNOMLARININ PATOLOJİK VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe SIRMA DENİZCİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Sultan Çiğdem IRKKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, tez konumun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar olan süreçte özverisini ve emeğini cömertçe sunan, mesleki disiplin ve ahlaki değerlerinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Uz. Dr. Sultan Çiğdem Irkkan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimini tamamladığım Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde; yeni bir döneme başlarken beni şefkatle kucaklayan Prof. Dr. Olcay Kandemir'e, asistanlık sürecimi kolaylıkla tamamlamama destek olan, keyifli bir çalışma ortamı sağlayan bölüm şefimiz Uz. Dr. Aykut Onursever'e, bilgisine, nezaket ve sıcaklığına hayran olduğum eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Sibel Yenidünya'ya, deneyim ve desteklerinden faydalandığım tüm uzman hekimlerine, birlikte uyum içerisinde çalıştığımız asistan hekimlere ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimine başladığım kurum Kayseri Eğitim ve Araştırma / Şehir Hastanesi'nde çalıştığım süreçte; bilimsel heyecanından ilham aldığım, bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan Prof. Dr. Hatice Karaman'a, başta Doç. Dr. Erdem Arzu Taşdemir, Doç. Dr. Ebru Akay, Doç. Dr. Fatma Şenel, Uz. Dr. Saadet Serdal Özcan ve Uz. Dr. Yücel Tekin olmak üzere tüm uzman hekimlerine bana sağladıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Yürüdüğüm her yolda bana inanan, kalplerinin her daim benimle attığını bildiğim canım aileme teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında aktif destek sunan, yazım ve istatistiksel analizlerini üstlenen, kafamıza her takılan soruya analizler ve veriler sunan, bu emek dolu kıymetli çalışmanın ortaya çıkmasına yardımcı olan hayat arkadaşım Recep Denizci'ye teşekkür ederim.

Son olarak; birlikte büyüdüğüm, geliştiğim, kendiliğimin farkına vardığım, canım evlatlarım Aden Bera, Mete Alp ve Ayşe İpek'e varlıkları için şükür ve minnetle...

Dr. Ayşe Sırma Denizci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	2
2.2. ANATOMİ.....	2
2.3. HİSTOLOJİ.....	3
2.4. MEME KANSERİNİN İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.5. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.5.1. Cinsiyet.....	6
2.5.2. Yaş.....	6
2.5.3. Kalıtsal Faktörler ve Kanser Genetiği	7
2.5.4. Coğrafya, Etnik Köken ve İrk	8
2.5.5. Obezite.....	8
2.5.6. Fiziksel Aktivite ve Beslenme.....	9
2.5.7. Alkol Tüketimi ve Sigara	9
2.5.8. Menarş ve Menopoz	10
2.5.9. Üreme Öyküsü ve Emzirme	10
2.5.10. Endojen Östrojen ve Hormon Tedavisi	11
2.6. MEME EPİTELİYAL TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRMASI.....	12
2.6.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Epitelyal Tümörlerin Sınıflandırması.....	12
2.6.2. Meme Tümörlerinde Evrelendirme (TNM Sınıflandırması).....	13
2.6.2.1. Tümör.....	13
2.6.2.2. Lenf nodları.....	14

2.6.2.3. Uzak metastaz	15
2.6.3. Moleküler Sınıflandırma	15
2.7. MEME TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	18
2.7.1. Boyut	18
2.7.2. Aksiller Lenf Nodu.....	19
2.7.3. Tümör Evresi	20
2.7.4. Hastanın Yaşı.....	21
2.7.5. Histolojik Derece.....	21
2.7.6. Lenfovasküler İnvazyon	24
2.7.7. HER2 Ekspresyonu	26
2.7.8. Histolojik Tiplendirme	27
2.8. MEMENİN PAPİLLER NEOPLAZMLARI.....	28
2.8.1. Intraduktal Papillom	29
2.8.2. Papiller Duktal Karsinoma İn Situ	30
2.8.3. Enkapsüle Papiller Karsinom	30
2.8.4. İnvaziv Papiller Karsinom.....	31
2.8.5. Adenomyoepitelyoma.....	31
2.8.6. Ters Polariteli Uzun Hücreli Karsinom.....	32
2.8.7. Solid Papiller Karsinomlar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. ETİK KURUL İZNİ.....	40
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ, ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	40
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	40
3.4. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ.....	41
3.5. YÖNTEM	41
3.5.1. Olgular.....	41
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. YAŞ.....	53
4.2. MENOPOZ DURUMU	54
4.3. LATERALİTE VE ODAK SAYISI	54
4.4. EŞLİK EDEN İNVAZİV KARSİNOM TİPLERİ.....	55

4.5. TÜMÖR BOYUTU	56
4.7. HÜCRE MORFOLOJİSİ	59
4.8. NÜKLEUS	59
4.9. SİTOPLAZMA	61
4.10. NEKROZ	62
4.11. MYOEİTELİYAL P63 EKSPRESYONU	62
4.12. MÜSİN	64
4.13. NÖROENDOKRİN ÖZELLİK	65
4.14. ER, PR, CerbB2 VE Kİ67 EKSPRESYONU	66
4.15. İNVAZYON PATERNİ	67
4.16. AKSİLLA METASTAZİ	73
5. TARTİŞMA	78
6. SONUÇ	93
7. KAYNAKLAR	100
8. ÖZGEÇMİŞ	117
9. EKLER	119
EK-1: Tez Konusu Onay Formu	119
EK-2: Etik Kurul Kararı	123
EK-3: Onam	124

KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC/UICC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BRCA	: Meme Kanseri Duyarlılık Geni
CAIX	: Karbonik Anhidraz IX
CAP	: Amerikan Patologlar Koleji
DALY	: Meme kanseri nedeniyle kaybedilen yaşam yılı
DKIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Hücre Dışı Matriks
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EPK	: Enkapsüle Papiller Karsinom
IDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
IDP	: İntraduktal Papillom
IPK	: İnvaziv Papiller Karsinom
IMK	: İnflamatuar Meme Kanseri
LKIS	: Lobüler İn Situ Karsinoma
LNR	: Lenf Nodu Oranı
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MMP	: Metalloproteinaz
MPK	: Mikropapiller Karsinom
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NHS	: Nottingham Histolojik Skoru
NOS	: Not Otherwise Specified
P-DKIS	: Papiller Duktal İn Situ Karsinom
SEER	: Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Veri Tabanı
SLNB	: Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi
SPK	: Solid Papiller Karsinom
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TDLU	: Terminal Duktal Lobüler Ünite
TNM	: Tumour Node and Metastasis

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Meme Epitelyal Tümörlerin Sınıflandırması	12
Tablo 2.	Primer Tümör Sınıflandırması.....	13
Tablo 3.	Bölgesel lenf nodları sınıflandırması	14
Tablo 4.	Meme kanseri metastaz evre sınıflandırması	15
Tablo 5.	Meme kanserinin başlıca moleküler alt tipleri	17
Tablo 6.	Meme papiller neoplazmları.....	29
Tablo 7.	Papillom ve papiller karsinom arasındaki farklar.....	29
Tablo 8.	Enkapsüle papiller karsinom ve solid papiller karsinomun ayırıcı tanısı.	31
Tablo 9.	�n situ ve invaziv SPK gruplarında tümörlerin dağılımı	52
Tablo 10.	Çalışma gruplarında tanı yaşları.....	54
Tablo 11.	SPK’larda lateralite ve odak sayısı ilişkisi	54
Tablo 12.	P�r in situ SPK ve invaziv SPK gruplarının kıyaslanması.....	55
Tablo 13.	�n situ SPK, invaziv SPK ve eşlik eden karsinomlarda tümör boyutu	57
Tablo 14.	�n situ ve invaziv SPK’larda nükleer derece ile eşlik eden invaziv karsinom histolojik derecesi arasındaki ilişki	58
Tablo 15.	�n situ ve invaziv SPK’larda nükleer �zellikler.....	60
Tablo 16.	�n situ ve invaziv SPK’larda granüler sitoplazma ile sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonu ilişkisi.....	61
Tablo 17.	�n situ SPK’larda nükleer derecenin komedonekroz ile ve invaziv SPK’larda tümör histolojik derecesinin nekroz ile ilişkisi	62
Tablo 18.	�n situ ve invaziv SPK’larda P63 pozitif myoepitel varlığının tümör özellikleri ile ilişkisi	64
Tablo 19.	�nvaziv SPK’larda müsin sentezi ile eşlik eden karsinomların ve tipinin karşılaştırılması	65
Tablo 20.	�n situ ve invaziv SPK’larda nöroendokrin biyobelirteçlerin kıyaslanması	66
Tablo 21.	�nvaziv SPK’larda invazyon paternleri	67
Tablo 22.	�nvaziv SPK’ların invazyon paternleri ile morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması	70

Tablo 23. İnvaziv SPK invazyon paternlerinin eşlik eden in situ SPK'nın prognostik ve morfolojik özellikleriyle karşılaştırılması	71
Tablo 24. İnvaziv SPK'larda invazyon paternleri ile invaziv karsinomun prognostik ve morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması	72
Tablo 25. SPK'larda aksilla metastaz durumu	74
Tablo 26. SPK'larda müsin üretimi ve yerleşiminin aksilla metastazı ile ilişkisi	75
Tablo 27. İnvaziv SPK'larda aksilla metastazında etkisi araştırılan özellikler	77



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Meme histolojisi.....	4
Şekil 2.	Papiller lezyonlarda myoepitel hücre ekspresyonu.....	33
Şekil 3.	İn situ SPK ve invaziv SPK morfoloji	36
Şekil 4.	SPK’larda hücre morfolojisi	42
Şekil 5.	SPK’larda nükleer özellikler.....	43
Şekil 6.	SPK’larda sitoplazmik özellikler	44
Şekil 7.	SPK’larda müsin üretimi.....	44
Şekil 8.	Sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonu.....	45
Şekil 9.	P63 myoepitel ekspresyonu	45
Şekil 10.	İnvaziv SPK’larda invazyon paternleri	47
Şekil 11.	Eşlik eden invaziv karsinomlar (NOS, NE karsinom)	47
Şekil 12.	SPK’larda Nükleer pleomorfizm	49
Şekil 13.	SPK’larda lenf nodu metastazı.....	49
Şekil 14.	Çalışma grubundaki SPK’ların pasta grafiği	52
Şekil 15.	Çalışma gruplarında tanı yaş ortalaması	53
Şekil 16.	İn situ SPK, invaziv SPK ve eşlik eden karsinomlarda ortalama tümör boyutu	56
Şekil 17.	İn situ SPK’ların nükleer dereceleri ile invaziv SPK ve invaziv karsinomların histolojik dereceleri.....	58
Şekil 18.	SPK’larda müsin üretimi ve lokalizasyonunun aksilla metastazı ile ilişkisi	75
Şekil 19.	İn situ SPK ve invaziv SPK paternlerine göre aksilla metastazı durumu ..	76

ÖZET

Amaç: Memenin solid papiller karsinomları (SPK) oldukça nadir ve yaşlı hastalarda görülen, iyi prognozlarıyla bilinen özel bir karsinom tipidir. SPK'ların in situ ve invaziv formları, WHO 2012'de tanımlanan ve ayırımında net sınırların çizilemediği bir gruptur. Amacımız bu iki formu ayırmak, histomorfolojik ve prognostik farklılıklarını ortaya koymak, eşlik eden duktal karsinoma in situ ve/veya invaziv meme karsinomları ile ilişkilerini araştırmaktır. Bulgular in situ ve invaziv SPK'ların tedavileri konusunda görüşlere destek verebilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Mart 2011- Mart 2023 tarihleri arasında tanı ve yorum kısmında “solid papiller” kelimeleri geçen 243 tümörün arşivlenmiş hematoksilin & eozin ve immünohistokimya preparatları değerlendirildi. Belirlediğimiz histopatolojik parametreler bakımından in situ veya invaziv SPK içeren 92 tümör çalışma grubu olarak belirlendi. Tümörlerin boyut, tümör derecesi, hücresel özellikleri, nöroendokrin ekspresyon ve müsin üretimleri değerlendirildi. İnvaziv SPK'ların gelişim paternleri yapboz, minimal invaziv, yaygın invaziv ve sinsityal paternler olarak sınıflandı. Eşlik eden karsinomların boyut, histolojik tip, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, proliferatif indeksleri ve aksiller nod durumu belirlendi. İn situ ve invaziv SPK'lar histopatolojik ve prognostik parametreler bakımından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızdaki tümörlerin 49'u in situ SPK, 73'ü invaziv SPK'ydı. İn situ SPK'lar %34.6 oranında invaziv SPK'larla, %48.9 oranında diğer invaziv meme karsinomları ile birlikteydi. İnvaziv SPK'lar %41 oranında in situ SPK'larla, %41 oranında diğer invaziv meme karsinomları ile birlikteydi. Bu iki formun ve eşlik eden invaziv karsinomların prognostik parametreler bakımından farklılıkları vardı. Pür in situ SPK'larda ve sadece yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda aksilla metastazı izlenmedi. Minimal invaziv ve yaygın invaziv SPK'larda aksilla metastazı solid adaların çevresindeki düzensiz kordon çıkışlarının artışıyla korele olarak artmaktaydı. En sık aksilla metastazı yaygın invaziv paternde bulunmaktaydı. Ekstrasellüler müsin üretiminde nod metastazı görülmezken, intrasellüler müsin üretimi nod metastazı ile ilişkiliydi.

Sonuç: İn situ ve invaziv SPK'ların sıklıkla birbirleri ve başka in situ ve invaziv meme karsinomları ile birlikte bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle in situ ve invaziv ayrımı yanısıra, eşlik eden karsinomların prognostik faktörlerini değerlendirmek önemlidir. Sadece yapboz patern içeren invaziv SPK'lar in situ gibi evrelenebilir. Yaygın invaziv patern ve hücre içi müsin üretimi metastaz riski ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: İn situ solid papiller karsinom, invaziv solid papiller karsinom, histomorfolojik patern, meme.



ABSTRACT

Aim: Solid papillary carcinomas (SPCs) of the breast are a special type of carcinoma that are rare, occur in elderly patients and are known for their good prognosis. In situ and invasive forms of SPCs, defined in WHO 2012, are a group with no clear morphological demarcation. Our aim was to differentiate these two forms, to reveal their histomorphologic and prognostic differences, and to investigate their relationship with accompanying ductal carcinoma in situ and/or invasive breast carcinomas. The findings may support opinions on the treatment of in situ and invasive SPCs.

Materials and Methods: In our study, archived hematoxylin & eosin and immunohistochemistry preparations of 243 tumors -with the words 'solid papillary' in the diagnosis and interpretation- between March 2011 and March 2023 were evaluated. Of these, a study group consisting of 92 tumors with in situ or invasive SPC was determined in terms of histopathological parameters. The size, histological grade, cellular features, neuroendocrine expression and mucin production of the tumors were evaluated. The developmental patterns of invasive SPCs were classified as jigsaw, minimally invasive, widely invasive and syncytial patterns. The size, histological type, histological grade, hormone receptor status, proliferative indices and axillary node status of accompanying carcinomas were determined. In situ and invasive SPCs were compared in terms of histopathologic and prognostic parameters.

Results: 49 of the tumors in our study were in situ SPCs and 73 were invasive SPCs. In situ SPCs were associated with invasive SPCs in 34.6% and other invasive breast carcinomas in 48.9%. Invasive SPCs were associated with in situ SPCs at a rate of 41% and with other invasive breast carcinomas at a rate of 41%. These two forms and accompanying invasive carcinomas had differences in terms of prognostic parameters. Axillary metastasis was not observed in pure in situ SPCs and invasive SPCs that developed only in a jigsaw pattern. In minimally invasive and widely invasive SPCs, axillary metastases were increasing in correlation with the increase in irregular cord extensions around solid islands. The most frequent axillary metastases were found in a widely invasive pattern. Node metastasis was not

observed in extracellular mucin production, while intracellular mucin production was associated with node metastasis.

Conclusion: In situ and invasive SPCs are frequently found in association with each other and with other in situ and invasive breast carcinomas. Therefore, it is important to evaluate the prognostic factors of accompanying carcinomas, as well as to differentiate between in situ and invasive forms. Only invasive SPCs with a jigsaw pattern can be staged as in situ. Widely invasive pattern and intracellular mucin production are associated with the risk of metastasis.

Keywords: Solid papillary carcinoma in situ, invasive solid papillary carcinoma, histomorphological pattern, breast.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerde akciğerden sonra ikinci sırada yer alan malignitedir. Morfolojik yapı, biyolojik davranış ve tedaviye yanıtta farklılıklar gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Meme karsinomlarında mortalite, geliştirilen yeni tedaviler ile azalmakla birlikte, tedavi kombinasyonlarının seçilmesinde, tedavinin getireceği morbiditenin azaltılmasında, hastanın takip aralıklarının belirlenmesinde; tümörün tiplendirmesi ve eşlik eden prognostik parametreler önem arz etmektedir.

Solid papiller karsinomlar meme karsinomlarının %0.5-1'ini oluşturmaktadır (1,2). Bu tümörler tipik olarak yaşlı kadınlarda görülmekte ve invazyon eşlik etmediği sürece indolen biyolojik davranışa sahiptirler. İlk kez 1995 yılında Maluf ve Koerner tarafından intraduktal papiller tümör olarak tanımlanan solid papiller karsinomlar WHO sınıflaması, 2019, 5. baskısında in situ ve invaziv formlar olarak ikiye ayrılmıştır (3,4). İn situ lezyonlarda bölgesel ve uzak metastaz saptanmazken, invaziv formun %8 oranında lenf nodu metastazı ve %0.4 oranında uzak metastaz yaptığı bilinmektedir (5,6,7). Ayrımında kriterlerin hala objektivite kazanamadığı bu iki formun prognozunda farklılıklar bulunmaktadır. İn situ ve invaziv formların ayrımında myoepitelyal hücrelerin varlığından başka histomorfolojik kriterlerin baz alınması gerekmektedir. Ancak bu kriterlerde kişiler arası (interobserver) ve kişinin farklı zamanlarda kendi (intraobserver) değişkenliğinden dolayı uyumsuzluklar vardır. Solid papiller karsinomda prognozu belirleyen, eşlik eden invaziv meme karsinomu (NOS) olabileceği gibi, solid papiller karsinomun invazyon paterni de olabilir. Tümörün prognozunda belirleyici olan invazyon paterninin saptanması, varsa eşlik eden diğer karsinomların tiplendirilmesi ve prognostik parametrelerle birlikte karşılaştırılması, nadir görülen bu grubun tedavi ve takibinde faydalı veriler sunabilir.

Amacımız memenin in situ ve invaziv solid papiller karsinomlarının sahip oldukları invazyon paternleri veya eşlik eden invaziv meme karsinomları bakımından farklılıklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Meme bezleri modifiye apokrin bezler olarak kabul edilir. Meme bezi morfogenezi, çeşitli gelişim aşamalarına ayrılabilir. İlk olay, iki taraflı süt hatlarının oluşumudur. Ardından ektodermden türetilen birincil meme tomurcuğu çevredeki mezoderm içine girer ve tomurcuğun ilkel bir duktal ağaç oluşturmak üzere çoğalarak dallanmasına yol açar. Gelişimin beşinci ve altıncı haftaları arasında, ön ve arka ekstremiteler tomurcukları arasında ventral vücut duvarı boyunca iki yanal kalınlaşmış ektoderm çıkıntısı belirir (8). Bu iki taraflı kalınlaşma, meme çıkıntısı veya "süt çizgisi" olarak bilinir. Bu bölgede meme sırtı ektoderminin proliferasyonu gerçekleşir ve birincil meme tomurcuğunu meydana getirir. Birincil meme tomurcuğu, gebeliğin on ikinci haftasında bir ila yirmi adet ikincil tomurcuğun ortaya çıkmasıyla alttaki mezodermin derinliklerine doğru uzanır. Bu süreçte, mezoderm epitel tomurcuğunun etrafında radyal düzenlenmiş dens meme mezenkimine farklılaşır (9). İkincil tomurcuklar daha sonra uzayıp biraraya gelerek süt kanallarını oluşturmak üzere dallanırlar. Embriyonik meme bezlerinin gelişimi çoklu sinyal yolları ile aktive olur. Bu moleküler mekanizmalardan bazılarının aydınlatılmasıyla, süt hattının spesifikasyonu ve meme tomurcuğu oluşumu gibi çeşitli süreçlerde Wnt, fibroblast büyüme faktörü ve Paratiroid Hormon ilgili Proteinin önemli bir fonksiyonel rolü olduğunu göstermiştir (9).

2.2. ANATOMİ

Brüt yapı-olgun insan memesi, sternumun yanından Spence'in kuyruğu olarak aksillaya kadar, üçüncü ila altıncı veya yedinci kaburga aralığını kapsayan, pektoral bölgenin yan tarafına doğru yer alan yarım küre şeklindeki bir çıkıntıdır (11). Bezin anatomik sınırları, ince bir gevşek areolar doku tabakası olan pektoralis fasya üzerinde uzandığından, derin arka plan dışında tam olarak tanımlanmamıştır (12). Meme parankimi, yüzeysel pektoral fasyanın yüzeysel ve derin katmanları tarafından kuşatılmıştır. Bu yüzeysel fasya tabakası üstte servikal fasya ve altta yüzeysel karın duvarı fasyası ile bitişiktir. Derminin meme glandüler dokusuna uzantıları, deriyi ve meme ucunu memeye bağlayan Cooper'ın asıci bağları olarak bilinir (12).

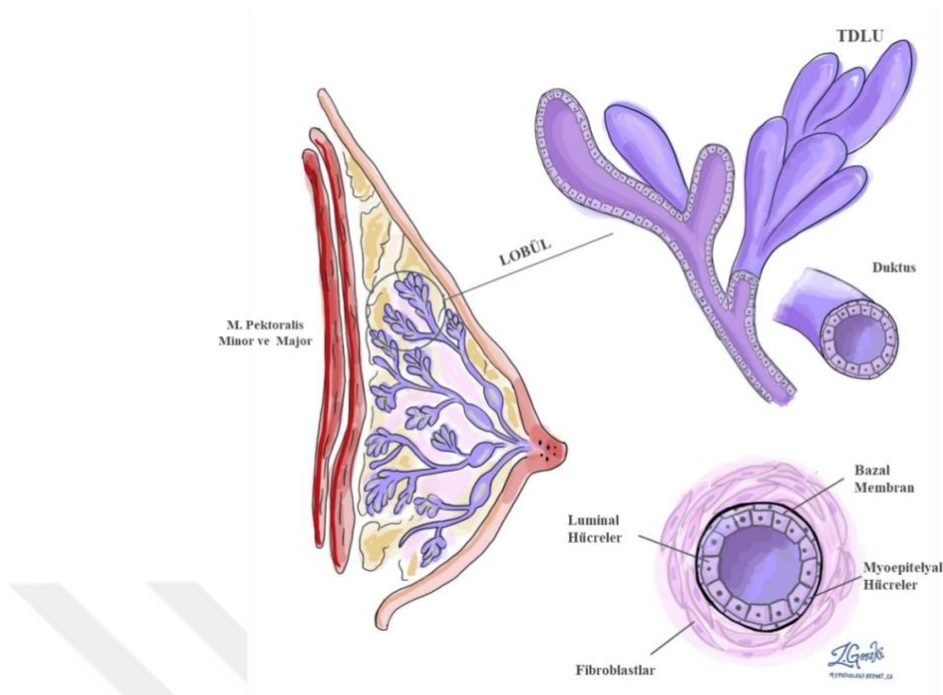
Memenin arteriyel kanlanması aksiller arter, internal torasik arterin anterior interkostal ve bazı posterior interkostal dallarından sağlanır (11). Memenin venöz drenajı, sirkülus venozus olarak bilinen bir anastomoz dairesini takip ederek meme bezi çevresi boyunca dağılır, aksiller, internal torasik ve anterior interkostal venlere akar (11).

Memenin lenfatik drenajı, subareolar pleksustan gelen lenfatik afferent damarların majör laktiferöz kanallar, retromammarian boşluk ve nodal bölgelere götüren damarlar boyunca ilerlediği bir yol izler. Üç ana lenfatik drenaj yolu vardır. Aksilla lenfatik akışın yaklaşık %75'ini alır. Eksternal mamarian, aksiller, skapular ve subklaviküler grupların ana drenaj bölgesi aksilladır. Lenfatik drenajın diğer iki yolunu oluşturan internal meme nodları ve interpektoral veya Rotter nodları olup nadiren metastaz alırlar (13). İlave olarak, palpe edilebilen ve palpe edilemeyen lezyonlar arasında farklı bir lenfatik drenaj paterni var gibi görünmektedir (14). Aksiller nodlar, pektoralis minör kasına konumlarına göre üç gruba ayrılır. Seviye I, pektoralis minör kasının lateralindeki nodları tanımlar ve eksternal meme, skapular, aksiller ven ve merkezi aksiller grupları içerir. Seviye II nodlar, pektoralis minör kasının altında yer alan ve Seviye III nodlar, pektoralis minör kasının (subklaviküler nodlar) iç sınırının medialinde bulunur (13). Meme dördüncü ila altıncı torasik sinirlerin ön ve yan kutanöz dallarından innerve olur (15). Aksiller lenf nodu rezeksiyonu sırasında yaralanmalarını önlemek önemlidir.

2.3. HİSTOLOJİ

Meme bezleri, göğüs ön duvarında yer alan modifiye tubuloalveolar apokrin ter bezleridir. Yoğun fibröz bağ doku ve yağ doku içerisinde çift sıralı epitel tabakasının oluşturduğu terminal duktal lobüler unitelerden oluşur (Şekil 1) (16-18).

Memenin fonksiyonel ünitesi olarak bilinen terminal duktal lobüler unitelerin döşeyici hücreleri lüminal yüzde küboidal olup salgının sekresyonunu sağlar. Dış döşeyici epitel tabakası daha içsi şekilli myoepitelyal hücreler olup bunlar kontraksiyon yaparak salgının kanal boyunca ilerletilmesini ve bazal membranın sentezini sağlarlar. Terminal duktal lobüler uniteler birleşerek lobülleri ve nihayi olarak lobüller de lobları oluştururlar. Meme bezinin epitelyal bileşenleri toplam meme hacminin %10-15'ini oluşturur (16-18).



* Z.Gorski, mypathology report CA

Şekil 1. Meme histolojisi

Myoepitelyal hücreler daima bulunmasına rağmen tanınmaları güçlük gösterebilir. Görünümleri zar zor farkedilebilen sıkışmış çekirdeklerle sahip basık hücrelerden, bol miktarda berrak sitoplazmaya sahip belirgin epitelioid hücre görünümüne kadar farklı şekillerde olabilirler. Bazen de düz kas hücrelerini andırıcak şekilde iğsi şekilli ve yoğun eozinofilik sitoplazmalı görülebilirler. Hematoksilen ve eozin kesitlerinde göze çarpmasa bile aktin, kalponin, düz kas miyozin ağır zinciri, P63, CD10 ve P75 dahil olmak üzere çeşitli belirteçler ile immünohistokimyasal olarak kolayca gösterilebilirler. Bununla birlikte bu belirteçler myoepitelyum için hem duyarlılık hem de özgürlük açısından ve ayrıca terminal duktal lobüler ünit (TDLU) içindeki konumuna göre ifade açısından farklılık gösterirler. Myoepitelyal hücreler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (CK5/6, CK14, CK17) ile gösterilebilirler ancak CK5/6 ekspresyonu büyük duktusların ve terminal duktusların myoepitelyal hücreleri ile sınırlıdır. Lobül içindeki duktus ve asinüslerin myoepitelyal hücrelerinde ekspresyon görülmez.

Normal bir lobül tipik olarak çift sıralı hücre tabakasına sahip değişken sayıda kör uçlu terminal duktüllerden oluşur. Lobüler asinüsler lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücreleri içeren gevşek, fibrovasküler bir intralobüler

stroma ile çevrilidir. Bu özelleşmiş intralobüler stroma, daha yoğun, kollajenden zengin, hücreden fakir, interlobüler stromadan keskin bir hatla ayrılmıştır.

Kadınlar arasında meme büyüklüğündeki değişiklik, epitelyal bileşenin kendisinden ziyade yağ dokusu hacmi ile ilgilidir. Adipoz doku, interlobüler boşluklarda bol miktarda bulunurken, intralobüler stromada azdır. Yağ dokusu, epitel büyümesi, hücreler arası iletişim, anjiyogenez ve süt üretimini düzenler. Ayrıca, hücreler arası sıvı bölgesel (örneğin prolaktin) veya başka yerde üretilen moleküller için rezervuar olarak hizmet eder (19).

Fibroblastlar meme stromasının önemli bileşenleridir. Büyüme faktörü, metalloproteinaz (MMP) ve hücre dışı matriks (ECM) sentezi gibi çeşitli işlevlere sahiptirler. ECM, kolajen tip I ve III, proteoglikanlar, hyaluronik asit, fibronectin ve tenasinlerden oluşur. ECM bazal membran bütünlüğünü sağlayarak tümör baskılanmasına da katılır (16-18).

2.4. MEME KANSERİNİN İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, tüm yeni kanser vakalarının %11.6'sını oluşturan, 2018'de yaklaşık 2.1 milyon yeni teşhis edilen vaka ile dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen malignitelerden biridir. Dünya çapında 0.63 milyon ölümle ilişkilidir ve kadınlarda kansere bağlı tüm ölümlerin %6.6'sını oluşturur (27). GLOBOCAN 2018'e göre meme kanseri, ülkelerin büyük çoğunluğunda (185'in 154'ü) en sık teşhis edilen ve ayrıca 100'den fazla ülkede kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (25). Amerikan Kanser Derneği 2020, meme kanseri insidans oranlarında yılda %0.3 oranında hafif bir artış ve 2013-2017 yılları arasında ölüm oranlarında yılda %1.3 oranında bir düşüş bildirdi (26).

2020'de dünya çapında meme kanseri teşhisi konan 2.3 milyon kadın ve 685,000 ölüm vardı. 2020 sonu itibarıyla, son 5 yılda meme kanseri teşhisi konan 7.8 milyon kadın yaşıyor ve bu da onu dünyanın en yaygın kanseri yapıyor. Dünya genelinde meme kanseri nedeniyle kaybedilen engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı (DALY) sayısı, diğer tüm kanser türlerinden daha fazladır. Meme kanseri, dünyanın her ülkesinde kadınlarda ergenlik çağından sonra herhangi bir yaşta görülür, ancak ilerleyen yaşam sürecinde artan oranlardadır (27).

2.5. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserinin etyolojisi, önceden meme kanseri öyküsü, pozitif aile öyküsü, obezite, sigara, alkol tüketimi, erken menarş, geç menopoz, sedanter yaşam tarzı, doğum yapmama ve hormon replasman tedavisi gibi çoklu risk faktörleri arasındaki karmaşık bir etkileşimdir. Meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili faktörler arasında multiparite, emzirme öyküsü, fiziksel aktivite ve kilo kaybı yer alır. Obezite ve doğurganlık gibi faktörlerin meme kanseri etiyolojisi üzerindeki etkisi, vücut ağırlığındaki ulusal artışa ve doğurganlıktaki azalmaya atfedilen meme kanseri insidans oranlarındaki yıllık yaklaşık %0.5'lik artışla gösterilir (28,29). Meme kanserinin kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden çok daha fazladır ve ayrıca ilerleyen yaş ve ırkla da oldukça ilişkilidir; beyaz ırk en yüksek genel meme kanseri oranına sahiptir ve bunu sırasıyla Siyah, Asyalı ve Hispanik kadınlar takip eder. Birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınların yaşamları boyunca meme kanserine yakalanma olasılığı iki ila üç kat daha fazladır.

2.5.1. Cinsiyet

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 280,000 kadın ve 3,000 erkeğe meme kanseri teşhisi konuyor. Bu nedenle kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazladır (30). Kadınlarda meme kanserinin daha belirgin prevalansı, esas olarak daha yüksek östrojen ve progesteron stimülasyonundan kaynaklanmaktadır. Menopoz sonrası kadınlarda dolaşımdaki östrojen ve androjen miktarının meme kanseri riski ile pozitif korelasyon halinde olduğu gösterilmiştir (16-18). Erkeklerde, östrojen fazlalığına veya androjen eksikliğine bağlı östrojen / androjen oranındaki artış, meme kanseri riski ile pozitif olarak ilişkilidir (31). Ayrıca, hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlar, erkeklere kıyasla yaşamları boyunca daha fazla seks hormonu seviyeleri değişikliği yaşarlar ve bu da daha yüksek meme kanseri riskine neden olur (16-18).

2.5.2. Yaş

Meme kanseri vakalarının çoğu 50 yaşından büyük kadınlarda teşhis edilir ve meme kanseri riski ilerleyen yaşla birlikte artmaya devam eder (25,26). Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) veri tabanı, bir kadının meme kanserine

yakalanma olasılığının 50 ila 59 yaşları arasında %2.4, 60 ila 69 yaşları arasında %3.5 ve 70 yaş ve üzerinde %7.0 olduğunu göstermiştir (29). İlerleyen yaşla birlikte artan meme kanseri insidansı, kısmen karsinogenezdeki yaşa bağlı artışa ve zaman içinde hücresel modifikasyonların birikmesine bağlı olarak birçok yaygın kanserin yaş bağımlılığına paraleldir (32-34). Tanı yaşı ile prognoz arasında da bir ilişki vardır. 50 yaş altında meme kanseri teşhisi konan kadınların sağkalım oranları, 50-70 yaşları arasında teşhis edilenlere göre daha düşüktür. Daha genç hastalarda daha düşük hayatta kalma oranı, büyük olasılıkla 40 yaşında veya daha genç hastalarda oldukça agresif triple negatif meme kanseri vakalarının daha fazla görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (35-37).

2.5.3. Kalıtsal Faktörler ve Kanser Genetiği

Kişisel meme kanseri öyküsü, kontralateral memede artmış, ancak yine de düşük meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. Meme kanserinden kurtulanların karşı memede meme kanseri geliştirme riskinin, ilk kanser teşhisini takiben her yıl %0.5 arttığı tahmin edilmektedir (38-40). Bu artan risk, daha önce meme kanseri öyküsü olmayan hastalarda yaşa bağlı meme kanseri artışından sadece biraz daha büyük olduğundan, büyük ölçüde artan yaşa bağlanabilir.

Ailede birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsünün meme kanseri riskini iki kat arttığı gösterilmektedir. İki birinci derece akrabasında meme kanseri olan bir kadın, ailesinde meme kanseri olmayan bir kadına göre 3 kat daha fazla risk taşımaktadır (41). 5.000.000'den fazla kadın üzerinde yapılan geniş bir kohort çalışmasına göre, ikinci derece akrabalarında meme kanseri olan ancak birinci derece akrabalarında bu öykü olmayanlarda, akrabada karsinoma in situ olduğunda %20, invaziv kanser olduğunda %30 artmış risk vardı (42).

Pozitif aile öyküsü ile artan meme kanseri riski arasındaki anlamlı ilişki, gen anormalliklerine sahip olmakla bağlantılıdır. Kalıtsal meme kanseri ilişkili genetik pozitif teste sahip kadınların çoğu, meme kanseri duyarlılık geni 1 (BRCA1) veya 2'de (BRCA2) patojenik bir varyantına sahiptir. Büyük bir prospektif çalışmaya göre, kümülatif kanser riski BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında %72, BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında %69'dur (43). Meme kanseri insidansının erken yetişkinlikte BRCA1 taşıyıcıları için ortalama 35 yaşına kadar, BRCA2 taşıyıcıları için ortalama 45 yaşına

kadar arttığı gösterilmiştir. Genel meme kanseri riski, BRCA1 mutasyonu taşıyanlarda BRCA2 mutasyonu taşıyan kadınlara kıyasla yaklaşık %3 daha yüksektir (44).

2.5.4. Coğrafya, Etnik Köken ve Irk

Meme kanseri insidansı dünya çapında farklılık göstermektedir. Meme kanseri insidans oranları Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da daha yüksektir. Ancak meme kanseri ölüm oranı tüm dünyada benzerdir (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde, meme kanseri riski farklı ırk grupları arasında farklılık gösterir ve en yüksek meme kanseri insidansı beyaz kadınlarda bulunur (100.000'de 131.8), ardından siyah kadınlar gelir (100.000'de 124.7) (45). Asyalı/Pasifik Adalı, Hispanik, Amerikan Kızılderili/Alaska Yerlisi kadınlar arasında risk azalır. Beyaz kadınlar genel olarak daha yüksek riske sahip olmalarına rağmen, siyah kadınlarda 45 yaş altında erken başlangıçlı meme kanseri riski ve kansere bağlı ölüm ya da ilerlemiş hastalıkla başvurma olasılıkları daha yüksektir.

2.5.5. Obezite

Obezite, genel olarak artan meme kanseri riski ile ilişkilidir. Artan Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile meme kanseri arasındaki bağlantı, öncelikle östrojen pozitif meme kanseri oluşturan menopoiz sonrası kadınlarda bulunur (29). Bununla birlikte, obezite ve meme kanseri riski arasındaki ilişki menopoiz durumuna göre farklılık göstermektedir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen verilere göre, ≥ 30 kg/m²'den daha yüksek BKİ'nin menopoiz sonrası meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46-48). Çeşitli çalışmaların bir meta-analizine göre, menopoiz sonrası obez kadınlarda göreceli meme kanseri riski 5 BKİ birimi başına 1.1'dir (49). Obez kadınlar arasındaki daha yüksek östrojen seviyeleri bu ilişkiye bağlanmıştır. Bu akıl yürütme, normal bir BKİ'ye sahip kadınlar arasında daha yüksek vücut yağ yüzdesinin aynı zamanda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gerçeğiyle daha da güçlendirilmektedir. Bununla birlikte, premenopozal kadınlarda, daha yüksek BKİ'nin meme kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (50). Bu ters ilişkinin nedeni henüz bilinmiyor.

2.5.6. Fiziksel Aktivite ve Beslenme

Birkaç çalışma, artan fiziksel aktivite ile daha düşük meme kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (53). Örnek olarak, 230.000'den fazla meme kanseri vakası ve milyonlarca kontrol üzerinde yapılan geniş çaplı bir meta-analiz, düzenli egzersiz yapan kadınlarda meme kanseri riskinin, en az aktif olanlara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (51). Fiziksel aktivite, ailesinde meme kanseri öyküsü olan ve olmayan tüm kadınlarda meme kanseri gelişimine karşı koruyucudur (52). Hem fiziksel aktivite hem de diyet kalıpları, daha önce tartışıldığı gibi, obezite düzeyine yükseldiğinde menopoza sonrası kadınlarda meme kanseri gelişme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olan BKİ ile bağlantılıdır. Egzersiz, meme kanseri riskini azaltmada da önemli bir faktör olabilen azalmış östrojen ve insülin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (47).

Beslenme ile ilgili olarak, menopoza sonrası kadınlar üzerinde 20 yıllık ileriye dönük bir çalışma, düşük yağlı bir diyetin daha yüksek meme kanseri sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (54). Genel olarak, kırmızı et, işlenmiş gıdalar, soya ürünleri ve yağlı gıdaların tüketimi meme kanseri riskinin artmasıyla bağlantılıyken, meyve, sebze ve lif tüketiminin artması riskin azalmasıyla bağlantılıdır (55). Bununla birlikte, bu faktörlerin meme kanseri gelişimi üzerindeki etkisi ve ilişkisine ilişkin hala bazı tutarsız bulgular vardır çünkü farklı çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir (50,55-57). Kesin bir sonuca varmak için randomize denemeler ve veri toplama şeklinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.5.7. Alkol Tüketimi ve Sigara

100'den fazla çalışmayı içeren bir meta-analiz, meme kanseri ile düşük (haftada < 3-4 içki) ve yüksek alkol tüketim (> 20 içki/hafta) hiç alkol tüketmemeye kıyasla pozitif bir ilişkide olduğunu bildirmiştir (58). Alkol ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran geniş bir prospektif çalışmaya göre, haftada 3 ila 6 içki alanlarda, alkol kullanmayanlara kıyasla meme kanseri riskinde 1.15'lik göreceli risk (%95 CI 1.06–1.24) ile küçük bir artış vardı.) (59). Yaşam boyu alkol alımının meme kanseri riski ile doğrusal olarak ilişkili olduğu ve riskin en güçlü şekilde çok erken ve çok geç yetişkin içme alışkanlıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Alkol

tüketimi ile meme kanseri riski arasındaki bağlantı, alkolün östrojen metabolizması üzerindeki etkisiyle kan östrojen düzeylerinde artışa neden olmasıyla ilişkili olabilir.

Sigara içmenin artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Birkaç prospektif çalışmanın bir meta-analizine göre meme kanseri riski, sigara içme öyküsü olan kadınlarda 1.10 kat daha yüksekti (%95 GA 1.02–1.14) (60). 100.000'den fazla kadının katıldığı ileriye dönük bir çalışmada, sigara içmenin, özellikle sigaraya ergenlik çağında başlayan kadınlarda meme kanseri riskinde %5'lik bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (61).

2.5.8. Menarş ve Menopoz

Erken menarş yaşı ve geç menopoz yaşı meme kanseri riskini artırmaktadır (62). Bu araştırmacılar, geç başlangıçlı menopozun eklenen her yıl için göreceli meme kanseri riskini 1.029 kat (%95 GA 1.025–1.032) arttırdığını bildirdiler. Menarşta daha genç olan her yıl için göreceli meme kanseri riski 1.050 kat (%95 GA 1.044–1.057) artmaktadır (62). Menarştaki kadın ne kadar gençse, gelecekte meme kanseri geliştirme riski o kadar yüksektir. Erken menarş ve geç menopozun meme kanseri üzerindeki etkileri, yaşam boyu endojen östrojene daha fazla maruz kalmaya bağlanmıştır. Bununla birlikte, birkaç çalışma, erken menarş olan kadınlarda, ileri menopoz yaşına kıyasla meme kanseri riskinde daha anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (62).

2.5.9. Üreme Öyküsü ve Emzirme

Birden fazla çalışma, hem çoklu doğumun hem de emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. En az altı ay emzirmenin meme kanseri riskini azaltmada en fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 30 ülkede 47 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler, meme kanserli kadınların ortalama olarak daha az doğum yaptığını ve daha az veya daha kısa emzirme öyküsü olduğunu ortaya koydu. Göreceli meme kanseri riski, emzirmenin her bir yılında %4.3 (%95 GA 2.9–5.8) ve her doğumda %7.0 (%95 GA 5.0–9.0) azalmıştır (63). Meme kanserindeki bu azalmanın en çok reseptör negatif agresif meme kanserlerinde belirgin olduğuna dair bulgular da vardır (64).

2.5.10. Endojen Östrojen ve Hormon Tedavisi

Menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda daha yüksek östrojen seviyeleri, artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç epidemiyolojik çalışmanın verilerini analiz eden sistematik bir gözden geçirmede, altı prospektif çalışmada, hayatlarının ilerleyen dönemlerinde meme kanseri gelişen 329 kadının serum estradiol konsantrasyonunun, daha sonra meme kanseri gelişmeyen kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu bulunmuştur (65). Bildirilen östradiol konsantrasyonu meme kanseri gelişenlerde %15 daha yüksektir (%95 GA %6 – %24) (62).

Kombine östrojen ve progesteron replasman tedavisi uygulanan, total histerektomi öyküsü olmayan menopoz sonrası kadınların meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (66). Çok sayıda gözlemsel çalışma, karşılanmamış östrojen tedavisi ve kombine östrojen-progestin tedavisi dahil olmak üzere menopozal hormon tedavisinin uzun süre kullanılmasıyla meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir (67). Dört yıl ve altı olarak tanımlanan kısa süreli kombine östrojen-progestin tedavisi meme kanseri riskini anlamlı derecede arttırmamış ancak 10 yıldan uzun süreli kullanımda risk artmış bulunmuştur (66-68).

2.6. MEME EPİTELYAL TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRMASI

2.6.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Epitelyal Tümörlerin Sınıflandırması

Tablo 1. Meme Epitelyal Tümörlerin Sınıflandırması

Epitelyal Tümörler	
Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler	- Olağan duktal hiperplazi - Kolumnar hücreli lezyonlar - Atipik duktal hiperplazi
Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar	- Sklerozan adenozis - Apokrin adenom - Mikroglandüler adenozis - Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar	- Tübüler adenom NOS - Laktasyon adenomu - Duktal adenom NOS
Epitelyal-myoepitelyal tümörler	- Pleomorfik adenom - Adenomyoepitelyoma NOS - Malign adenomyoepitelyoma - Epitelyal-myoepitelyal karsinom
<u>Papiller neoplaziler</u>	- İntraduktal papillom - Papiller duktal karsinoma in situ - Enkapsüle papiller karsinom - İnvaziv enkapsüle papiller karsinom - İn situ solid papiller karsinom - İnvaziv solid papiller karsinom - İnvaziv papiller karsinom
Non-ınvaziv lobüler neoplazi	- Atipik lobüler hiperplazi - Lobüler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ	
İnvaziv meme karsinomu	- İnvaziv meme karsinomu, NOS - Onkositik karsinom - Lipidden zengin karsinom - Glikojenden zengin karsinom - Sebasöz karsinom - Lobüler karsinom, NOS - Tübüler karsinom - Kribriform karsinom, NOS - Müsinöz adenokarsinom - Müsinöz kistadenokarsinom, NOS - İnvaziv mikropapiller karsinom - Apokrin adenokarsinom - Metasplastik karsinom, NOS
Nadir ve tükrük bezi tipi tümörler	- Asinik hücreli karsinom - Adenoid kistik karsinom - Sekretuar karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Polimorfik adenokarsinom - Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Nöroendokrin neoplaziler	- Nöroendokrin tümör - Nöroendokrin karsinom

2.6.2. Meme Tümörlerinde Evrelendirme (TNM Sınıflandırması)

2.6.2.1. Tümör

WHO'ya göre meme kanseri primer tümör evre sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Primer Tümör Sınıflandırması (27,29)

Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKIS)	Duktal in situ karsinom
Tis (LKIS)	Lobüler in situ karsinom ^a
Tis (Paget's)	Meme ucunun Paget hastalığı, meme invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DKIS) ile ilişkili
T1	Tümör ≤ 2 cm en büyük boyutta
T1mi	Tümör ≤ 0.1 cm en büyük boyutta ^b
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük boyutta ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük boyutta ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm ancak en büyük boyutta ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm ancak en büyük boyutta ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm en büyük boyutta
T4	Göğüs duvarına ve/veya deriye doğrudan yayılım gösteren herhangi bir boyuttaki tümör (ülserasyon veya nodüller) ^c
T4a	Göğüs duvarına uzanım (pektoralis kas invazyonunu içermeden)
T4b	Ülserasyon, ipsilateral satellit cilt nodülleri veya cilt ödemi (peau d'orange dahil)
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	Inflamatuvar karsinom ^d

a AJCC, Tis'i (LCIS) hariç tutar.

b Mikroinvazyon, en büyük boyutta 0.1 cm'den fazla odak olmaksızın, bazal membranın ötesindeki komşu dokulara kanser hücrelerinin yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı olduğunda, mikroinvazyonu sınıflandırmak için yalnızca en büyük odağın boyutu kullanılır. Birden fazla büyük invaziv karsinomda olduğu gibi, birden fazla mikroinvazyon odağının varlığı not edilmelidir.

c Dermisin invazyonu tek başına T4 olarak nitelendirilmez. Göğüs duvarı kaburgaları, interkostal kasları ve serratus anterior kasını içerir ancak pektoral kası içermez.

d Memenin inflamatuvar karsinomu, genellikle altta yatan bir kitle olmaksızın, erizipeloid kenarlı derinin yaygın endurasyonu ile karakterizedir. Deri biyopsisi negatifse ve lokalize, ölçülebilir bir primer kanser yoksa, bir klinik inflamatuvar karsinomu (T4d) patolojik olarak evrelendirirken T kategorisi PTX'tir. T4b ve T4d'dekiler dışında ciltte çukurlaşma, meme ucu retraksiyonu veya diğer cilt değişiklikleri, sınıflandırmayı etkilemeden T1, T2 veya T3'te meydana gelebilir.

2.6.2.2. Lenf nodları

WHO'ya göre meme kanseri lenf nodlarının sınıflandırması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Bölgesel lenf nodları sınıflandırması (69)

Patolojik Lenf Nodu Durumu (pN)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0 (i+)	Bölgesel lenf nodunda en büyük çapı 0.2 mm'yi geçmeyen izole tümör hücreleri
N0 (mol+)	İzole tümör hücresi tespit edilmeyen RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular
N1mi	Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük, yaklaşık 200 hücre)
N1a	2 mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
N1b	İzole tümör hücre kümesi dışında ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı
N1c	Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanmayan fakat SLNB ile saptanan makro ya da mikro metastazlı internal mammaryan lenf nodu metastaz varlığı
N2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı (2 mm'den büyük, en az bir tümör depoziti)
N2b	Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı
N3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri > 2mm) ya da infraklaviküler/level 3 lenf nodlarında metastaz
N3b	Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı; ya da 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro veya mikrometastaz saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazları
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
M0: uzak metastaz yok; M1: uzak metastaz var	

* Klinik olarak tespit edilen, klinik muayene veya görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) ile tespit edilen ve sitolojik inceleme ile ince iğne aspirasyon biyopsisine dayalı olarak malignite veya varsayılan bir patolojik makrometastaz için yüksek derecede şüpheli özelliklere sahip olarak tanımlanır. Eksizyon biyopsisi olmaksızın ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak saptanan metastatik hastalığın doğrulanması (f) soneki ile belirtilir, örn. cN3a(f).

Bir pT atamasının yokluğunda, bir lenf nodunun eksizyonel biyopsisi veya bir koruyucu nodun biyopsisi, klinik bir N, örn., cN1 olarak sınıflandırılır. Patolojik sınıflandırma (pN), yalnızca patolojik bir T ataması ile bağlantılı olarak eksizyon veya sentinel lenf nodu biyopsisi için kullanılır

2.6.2.3. Uzak metastaz

WHO'ya göre meme kanseri metastaz evre sınıflandırması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Meme kanseri metastaz evre sınıflandırması (69)

M0	Uzak metastaz yok
MI	Uzak metastaz

2.6.3. Moleküler Sınıflandırma

Meme kanserlerinde moleküler alt tiplere göre tedaviye yanıt ve metastatik patern farkının saptanması moleküler sınıflandırmanın değerini artırmıştır (70).

Perou ve Sorlie meme kanserinde “Moleküler Sınıflandırma” terminolojisini ilk kez 2000 yılında gen ekspresyonundaki farklılıkları gösteren kapsamlı bir çalışma ile ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada meme kanseri, çeşitli gen ifadelerine göre farklı alt gruplara ayrılmıştır: Luminal (genellikle iki veya üç alt grupta farklılaşan; ER, PR düzenleyici genleri ve normal lümen epitel hücrelerinde ifade edilen genlerin ifadesini yansıtan), HER-2 pozitif (ErbB2 / HER-2 amplifikasyonunu ve aşırı ekspresyonunu yansıtan), bazal (ER, PR ve HER-2 negatifliğini ve normal meme bazal ve / myoepitelyal hücrelerinde eksprese edilen genlerin ekspresyonunu yansıtan) tiplerdir. Normal benzeri bir alt grup tanımlanmıştır, ancak bu alt grubu tanımlamanın önemi ve sonuçları net değildir çünkü düşük tümör hücresi içeriğine ve daha normal doku bileşenlerine sahip numuneleri temsil ediyor gibi görünmektedir. Bu tür moleküler alt tipler, çok sayıda intrinsik genin farklılaşmasıyla (aynı tümörün tekrarlanan örneklerinde çok az fark gösterirken, farklı tümörlerde yüksek oranda farklılık gösterir) ve hastaların transkripsiyon açısından farklı gruplara ayrılacak şekilde hiyerarşik bir düzende kümelenmesiyle oluşturulmuştur (71).

Mevcut moleküler sınıflandırma meme kanserini luminal A, luminal B, HER-2, bazal ve normal meme benzeri olarak beş gruba ayırmaktadır. Bu alt grupların daha fazla gruplandırılması mümkün ve gerekli görünmektedir. Son zamanlarda HER-2 alt grubu, klinik olarak farklı davranan üç gruba ayrılmıştır, bunlardan birinin oldukça agresif bir davranışa sahip olduğu bildirilmiştir. Bu farklılıklar nedeniyle HER-2 alt gruplarını anlayabilecek belirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır (72).

Örneğin, hücre dışı alanı hedefleyen monoklonal antikorlar (Herceptin) ile tedaviye dirençli HER-2 hastalarına veya tedaviden sonra nükseden hastalara dayanarak, olası nedensel mekanizmalar araştırılmıştır (73). Kötü prognozlu HER-2 pozitif meme tümörlerinin bir kısmının, p95HER2 olarak bilinen heterojen bir HER2 karboksiterminal fragman grubunu eksprese ettiği bildirilmiştir (74). Bu parçalardan biri olan 611-CTF, HER2'nin onkogenidir. Böylece p95HER2 pozitif tümörlerin ilerlemesinde muhtemelen 611-CTF gen statüsünün etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ek olarak, ekson 16'sız bir reseptörü kodlayan HER2 izoformunun ekspresyonu delta 16HER2 olarak bilinir ve günümüzde trastuzumab direnç mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (74).

Moleküler alt gruplama, birkaç immünohistokimyasal belirteç kullanılarak sağlanabilir. ER, PR, HER2, Ki67, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve bazal sitokeratinleri (CK14 ve CK5/6 vb.) içeren bir panel “luminal”, HER2 ve üçlü negatif tümörleri ayırt etmek için kullanılabilir. Aslında “bazal” tümörleri tanımlayan determinantlar konusunda fikir birliği yoktur, ancak EGFR ve CK5/6 kullanımının bu alt grubun tanımlanmasına ve prognozu öngörmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (75,76).

Özellikle ER-pozitif tümörlerde ER ve HER-2'nin yanı sıra moleküler alt gruplandırmada proliferasyon belirteçleri çok önemlidir. Bununla birlikte, bir proliferasyon belirteci olarak Ki67 veya daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanılmasının uygunluğu sorgulanmıştır. Ki67 skorlamasının hasta takip ve tedavisinde pozitif/negatif veya yüksek/düşük olarak uygulanması tartışmalıdır ve günümüzde bu konuda bir fikir birliği yoktur. Luminal tümörlerin alt gruplara ayrılması esas olarak proliferasyon yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle luminal A tümörlerini luminal B tümörlerinden ayırt etmede rutin olarak kullanılabilecek Ki67 sınır değeri %20 olarak kabul edilmiştir (76).

Meme kanserinde gen ekspresyon profillerine göre majör moleküler alt tipler Tablo 5'te özetlenmiştir (77).

Tablo 5. Meme kanserinin başlıca moleküler alt tipleri

Moleküler Subgrup	Luminal A	Luminal B	HER2/neu	Bazal benzeri (Triple negatif)
Gen ifade modeli	Luminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinler, hormon reseptörleri ve ilgili genlerin yüksek ifadesi	Luminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinler, hormon reseptörleri ve ilgili genlerin orta-düşük ifadesi	HER2/neu'nun yüksek ifadesi, ER ve ilgili genlerin düşük ifadesi	Bazal epitelyal genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ve ilgili genlerin düşük ekspresyonu, HER2/neu'nun düşük ekspresyonu
Klinik ve biyolojik özellikler	İnvaziv meme kanserinin %50'si, ER/PRpozitif, HER2/neu negatif	İnvaziv meme kanserinin%20'si, ER/PR pozitif, HER2/neu değişken ekspresyonu, Luminal A'dan daha yüksek proliferasyon, Luminal A'dan daha yüksek histolojik derece	İnvaziv meme kanserinin %15'i, ER/PR negatif, HER2/neu pozitif, yüksek proliferasyon, yaygın TP53 mutasyonu, yüksek histolojik derece ve nodal pozitiflik	İnvaziv meme kanserinin ~%15'i, ER/PR/HER2/neu negatif (üçlü negatif), yüksek proliferasyon, yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 disfonksiyonu (germline, sporadik)
Histolojik korelasyon	Tübüler karsinom, Kribriform karsinom, Düşük dereceli invaziv duktal karsinom, NOS, Klasik lobüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom, NOS Mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, NOS	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, NOS Metaplastik karsinom, Medüller karsinom
Tedaviye yanıt ve prognoz	Endokrin tedaviye yanıt Kemoterapiye değişken yanıt İyi prognoz	Luminal A kadar iyi olmayan endokrin tedaviye (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) yanıt Kemoterapiye değişken yanıt (Luminal A'dan daha iyi)	Trastuzumab'a (Herceptin) yanıt Antrasiklinlerle kemoterapiye yanıt Genellikle olumsuz prognoz	Endokrin tedavisine veya trastuzumab'a yanıt yok Platin grubu kemoterapi PARP inhibitörlerine duyarlı Genellikle daha kötü prognoz

2.7. MEME TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır, dolayısıyla tedavi ve prognoz tümörün alt tipine, derecesine, lenf nodu tutulum durumuna ve hastalığın evresine bağlıdır; ancak benzer prognostik özelliklere sahip hastaların bile farklı klinik sonuçları olabilmektedir (78).

Zamanla gelişen yeni prognostik faktörlerin bilgisi, hem birincil hem de metastatik meme kanseri için tedavilerde gelişmelere ve sonuç olarak sağkalımda iyileşmeye yol açmıştır.

2.7.1. Boyut

Meme kanserli hastaların olası prognozunu tahmin etmek için temel araç, derecelendirmeyi, immünohistokimya biyobelirteçlerini ve hastalığın anatomik ilerlemesini içeren AJCC evreleme sistemidir. 1977'deki başlangıcından bu yana, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC), anatomik bulgulara dayanan uluslararası kabul görmüş bir evreleme sistemi yayınladı: tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve metastazlar (M). Tümör boyutu, bilinen en erken bağımsız prognostik faktörlerden biridir. Tümörün boyutu radyolojik, gros patolojik ve mikroskopik bulguların bir kombinasyonu ile belirlenebilir. Bitişik bir in situ bileşen olmadan invaziv bir bileşenin en büyük  l m , T evrelemesini belirlemek için kullanılır. Multifokal hastalık (aynı kadranda görülen ek kanser) veya multisentrik hastalık (farklı kadrarlarda görülen ek kanser) varsa, T evrelemesini belirlemek için yalnızca en büyük kitlenin en büyük çapı kullanılır (79). Carter ve arkadaşları (136), T1, T2 ve T3 tümörler için sırasıyla %91, %80 ve %63 oranlarında 5 yıllık genel sağkalım ve giderek yükselen nodal tutulum oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Benzer lenf nodu durumu göz önüne alındığında, tümör boyutunda 1 mm'lik bir artış, 15 yıllık sağkalım oranında %1'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır (80). T4 evrelemesi, göğüs duvarına (T4a), cilde (T4b) veya her ikisine (T4c) doğrudan yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümörler için ayrılmıştır.

2.7.2. Aksiller Lenf Nodu

Koltuk altı lenf bezlerine metastaz, meme kanserinde prognozun önemli bir göstergesidir. Lenf nodu metastazı olan hastaların 5 yıllık genel sağkalımı, lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre tümör boyutundan bağımsız %40 daha düşüktür (79,81) ve nodal hastalık yükü ile meme kanseri arasında doğrusal bir ilişki vardır (82,83). Daha yüksek nodal hastalık aynı zamanda kötü genel sağkalım ve bölgesel nüks riskinde artış ile ilişkilidir (82-84).

Koltuk altı lenf nodu durumunun meme kanserindeki sonuçların en önemli belirleyicisi olduğunu kabul ederek, meme kanseri için UICC/AJCC, TNM evreleme sistemi, meme kanseri evrelemesi için N sınıflandırmasındaki pozitif nodların mutlak sayısının önemini vurgulamıştır: pN1 1-3, pN2 4-9 ve pN3 ≥ 10 pozitif nod olarak tanımlanır (79).

Evreleme için mutlak etkilenen nod sayısını kullanmanın potansiyel sorunu, incelenen lenf nodu sayısının cerrahın görüşlerine ve tekniğine, hastanın anatomisine ve patolojik incelemenin titizliğine bağlı olarak değişmesidir (79,85). Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) en az 6 lenf nodunun çıkarılmasını ve incelenmesini önermektedir (79,85). Ek olarak, pozitif lenf nodu sayısının evreleme üzerindeki etkisi, bir şekilde incelenen toplam nod sayısına bağlıdır. Başka bir deyişle, incelenen toplam 5 lenf nodunda 3 pozitif nod, incelenen 10 lenf nodunda 3 pozitif nodtan farklı bir anlama sahiptir (79,85). Birkaç çalışma, ilgili nodların tutulmuş olmayan nodlara oranının, aksiller tümör yükünün ve dolayısıyla hastalık prognozunun pN evrelemesine göre alternatif ve muhtemelen daha iyi bir göstergesi olabileceğini öne sürmüştür (86-88).

Meme kanseri prognozunun bir göstergesi olarak lenf nodu oranının (LNR) kullanımıyla ilgili birçok çalışma, verilerin karşılaştırılmasını zorlaştıran kendi LNR eşiklerini kullanmıştır (89). Vinh-Hung ve ark. (151), LNR'ler için optimal kesim noktalarını tanımlamış ve popülasyonu düşük risk (≤ 0.20), orta risk ($> 0.2 - \leq 0.65$) ve yüksek risk (> 0.65) olarak ayırmıştır. LNR grupları önemli ölçüde farklı sağkalım oranlarına sahiptir ve sağkalımı tahmin etmede pN durumundan daha doğrudur (90). Diğer bazı çalışmalar bu bulguları desteklemiştir (91,92). Ancak Asyalı meme

kanseri hastalarında LNR'nin prognostik değeri ile ilgili tutarsız bulgular vardı (90-92).

2.7.3. Tümör Evresi

AJCC evreleme sistemi primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastaz durumunu (M) kullanan anatomik evrelemeye dayanır. T aşaması, birincil tümörün boyutu ve yayılım derecesine göre T1'den T4'e kadar kategorize edilir. N evresi, koltuk altı, intramamarian ve ipsilateral supraklaviküler lenf nodları dahil olmak üzere nod tutulumları kapsamı ile belirlenir. M evresini belirlemek için uzak metastazlar değerlendirilir.

Evreleme için maksimum invaziv tümör boyutu ölçülür çünkü bu, tümör hacminin makul bir tahminidir (79, 81,85). 8. baskı, tümörün küçük mikroskopik satellit odakları eklenmeden boyutun ölçülmesini önerir. Çoklu kanserler değiştirici (m) kullanılarak belgelenir. T4 kategorisi, meme kanseri hücreleri tarafından göğüs duvarı veya cilt invazyonu olduğunda atanır. Göğüs duvarına yayılım (kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının invazyonu) T4a kategorisidir; ancak sadece pektoral kasların invazyonu T4 olarak nitelendirilemez. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), göğüs duvarı uzantısının mamografi veya ultrasona göre daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır (79,81,85). Derideki uydu tümör nodülleri T4b'dir, ancak nodüller primer tümörden ayrı olmalı ve makroskopik olarak tanımlanmalıdır. Meme derisinin üçte birinden daha azında inflamatuvar meme kanseri (İMK) olarak nitelendirilmeyen ülserasyon veya ödem T4b olarak kabul edilir. MRG'de direkt deri invazyonu cilt kalınlaşmasına, çoklu nodüllere, ülserasyona ve mantarlaşan kitleye neden olur (79,81). Dermisin invazyonu tek başına T4 olarak nitelendirilemez; hem T4a hem de T4b'nin koşulları karşılandığında bir T4c kategorisi belirlenir. İMK (T4d) öncelikle meme derisinin en az üçte birini tutan yaygın eritem ve ödem görüldüğünde verilen bir klinik tanıdır. Hızlı evrim ile oldukça agresiftir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (79,81,85); bu nedenle, ihmal edilmiş, lokal olarak ilerlemiş bir meme kanseri, İMK olarak sınıflandırılmamalıdır. Mamografide İMK, yaygın cilt kalınlaşması ve trabeküler distorsiyon olarak ortaya çıkarken, ultrasonda kitle veya parankim distorsiyonu ve yaygın cilt kalınlaşması

gösterir. MRG'de primer lezyonlar çoğunlukla çok sayıda küçük, birleşen, kontrast oluşturan nodüller ve yaygın deri kalınlaşması ile birlikte ortaya çıkar (79,81,85).

2.7.4. Hastanın Yaşı

Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %6.6'sı 40 yaşın altındaki, %2.4'ü 35 yaşın altındaki, %0.65'i 30 yaşın altındaki kadınlarda teşhis edilmektedir (93,94); Bir eğri üzerinde işaretlenirse, kümülatif meme kanseri insidansı 40 yaşın altında üstel bir fonksiyon izlemekte ve sonrasında doğrusal olarak artıyor gibi görünmektedir (95,96). Ölüm oranlarına gelince, gelişen tedavi ve erken teşhis sayesinde giderek azalmaktadır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri tanısı çok daha az yaygın olsa da, daha geç bir aşamada ortaya çıkma, daha agresif ve daha kötü prognoza sahip olma eğiliminde olduğundan, yaşlı kadınlara kıyasla daha büyük etkiye sahip olabilmektedir (93,96).

Birçok çalışmada, yaşı bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ileri sürmüştür; ancak bu konu artık tartışmalı kabul edilmektedir. Genç kadınlarda meme kanseri, üçlü negatif veya HER2-pozitif meme kanseri gibi daha agresif bir alt tipte olma olasılığı daha yüksektir veya biyolojik agresif alt tipinden ya da düşük meme kanseri riski nedeniyle ileri bir aşamada ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bu, meme kanseri olan genç kadınların daha kötü sonuçlarına katkıda bulunan daha fazla bölgesel nükslere ve uzak metastazlara dönüşebilir (97-99).

2.7.5. Histolojik Derece

İnvaziv meme kanserinin histolojik profilinin hastalık seyri ile korelasyondaki önemi ilk olarak 1893'te Von Hanseman tarafından kabul edilmiştir. Anaplastik adını verdiği farklılaşma kaybı olan tümörlerin metastaz yapma eğiliminin daha yüksek olduğunu varsaymıştır ve bu çalışma 1902'de doğrulanmıştır. 1922'de MacCarthy ve Sistrunk, mastektomi sonrası sağkalım ile tümörün farklılaşma derecesi, lenfositik infiltrasyon ve hyalinizasyon derecesi arasında bir korelasyon tanımlamıştır (100-102). 1925'te Greenough, mevcut sınıflandırmaya benzer şekilde tümörleri tübüler farklılaşma, hücre/çekirdek boyutu, hiperkromatizm ve mitoz temelinde üç malignite derecesine ayıran bir derecelendirme sınıflandırma sistemini tanımlayan ilk kişidir (103-105). Bunu klinik evrelemeyi de hesaba katan

birkaç başka çalışma takip etmiştir. Daha da önemlisi, histolojik derecelendirmenin prognoz açısından değerli olduğu, ancak klinik evrelemenin en önemli faktör olduğu sonucuna varılmıştır (106-108).

1950'lerin sonlarına kadar, tümörler basitçe ve yalnızca meme karsinomlarının kabul edilen biyolojik davranış aralığını hesaba katmayan klinik evrelerine göre sınıflandırılmaktaydı. Bloom ve Richardson o zamanlar klinik evrelemenin yararlı bir rehber olduğunu gözlemlemişlerdi, ancak “erken bir vaka gibi görünen gizli lenfatik ve kan yoluyla bulaşan metastazların olma olasılığını veya bu tür metastazların yayılma hızını göstermede tamamen başarısız olduğunu anlamışlardı”. Bu onları, 1544 meme kanseri hastası serisinde hayatta kalma ile ilişkilendirdikleri bir histolojik derecelendirme tekniği geliştirmeye yöneltmiştir. Sınıflandırma sistemlerinde tümörlere, tübül oluşumunun farklılaşması, pleomorfizm ve "hiperkromatoz" veya mitotik çekirdek olmak üzere üç bileşenin her biri için 1-3 arasında bir puan verilmiştir. Üç bileşen puanlarının toplamından elde edilen toplam puan, 3-5 düşük dereceli (I) bir tümörü, 6-7 puanlar orta dereceli (II) bir tümörü ve 8-9 puanlar yüksek dereceli (III) tümörü temsil etmektedir. Daha da önemlisi, Bloom ve Richardson, farklı derecelerin farklı patolojik antiteler olmadığını ve üç derecenin, sürekli bir malignite ölçeğinin gelişigüzel bölümlerine dayandığını belirtmişlerdir. Matematiksel olarak doğru bir derecelendirme sınıflandırması keşfettiklerini iddia etmemişlerdir ancak puan sistemlerinin yalnızca tahmine rehberlik etmede yararlı bir yardımcı olduğunu vurgulamışlardır. Bu zorlayıcı gözlemlere rağmen, meme kanserinin histolojik derecelendirmesi, on yıllar sonrasına kadar, esas olarak algılanan tekrarlanabilirlik sorunları nedeniyle rutin bir prosedür olarak kabul edilmemiştir (108-111).

Histolojik derece, tümör hücrelerinin normal meme hücrelerine benzerliğini yansıtan farklılaşma derecesini temsil eder. Nottingham Histolojik Skoru (NHS), tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite olmak üzere üç morfolojik özelliğin yarı niceliksel bir değerlendirmesidir. NHS, prensipte tüm meme kanseri vakalarında uygulanabilen basit ve ucuz bir yöntemdir.

Derecelendirmenin kendisi, kategori başına 1-3'lük bir sayısal puanlama sistemiyle değerlendirilir (tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm, mitotik sayım).

Tübül/bez oluşumu, sadece polarize hücreler tarafından çevrelenmiş açık merkezi lümene sahip yapıların bulunduğu tübüler veya glandüler asiner boşlukların yüzdesine göre sınıflandırılır ($> \%75$ puan 1, $\%10-75$ puan 2, $< \%10$ puan 3) sayılır. Mikropapiller invaziv karsinomun içten dışa polarizasyon özellikleri kendi başına tübül oluşumu olarak sayılmaz, ancak bu kanserler tübül olarak sayılan mikropapiller grupların içinde tübül oluşumuna sahip olabilir (112).

Tümör hücresi nükleer boyutu ve şeklindeki varyasyonun derecesini tanımlayan nükleer pleomorfizm, tümörün en az farklılaşmış bölgesinde puanlanır. Nükleer boyutun düzenliliği incelenerek ve çevre dokudaki normal epitel hücrelerinin şekli ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Skor 1, boyut olarak normal epitel hücrelerine benzer olan, sadece minimal pleomorfizm gösteren ve nükleol ve kromatin paterni fazla göze çarpmayan tümör hücrelerine tahsis edilir. Epitel hücrelerinden $1.5-2 \times$ daha büyük çekirdekli ve orta düzeyde pleomorfizmi olan ve hala göze çarpmayan nükleollere sahip tümör hücrelerine puan 2 verilir. Buna karşılık, skor 3 çekirdekler boyut olarak $2 \times$ daha büyüktür, boyut olarak önemli ölçüde değişirler ve veziküler kromatin ve sıklıkla belirgin nükleol gösterirler (113).

Meme kanseri artık mamografik tarama programlarıyla daha erken aşamalarda saptanmaktadır ve böylece tanı sırasında hem daha küçük hem de lenf nodu negatif tümörlerin daha büyük bir oranıyla sonuçlanmaktadır (115-117). Bu ayrıca histolojik derecenin klinik katkısını arttırır. Histolojik derecelendirmenin prognostik önemi geniş çapta incelenmiştir (114). Henson ve arkadaşları., 22.616 meme kanseri vakasının olağanüstü yüksek bir sayısını dahil etmiştir. Evre II/derece I hastalığı olan meme kanseri hastaları ve evre I/derece II hastalığı olan meme kanseri hastaları için benzer prognoz göstermişlerdir. Ayrıca, küçük (< 2 cm) derece I tümörler için, sunum sırasında lenf nodu metastazı gösterdiklerinde bile mükemmel bir prognoz gösterdiler. Bu nedenle, Henderson ve ark. histolojik derecenin hastalık evresi (tümör boyutu ve lenf nodu durumundan oluşan) ile birlikte kullanılmasının sonuç tahminlerini iyileştirebileceği kanaatine varmışlardır. Histolojik derecenin, tüm seride ve ayrıca küçük tümörlerin (T1a, T1b, T1c), lenf nodu negatif ve lenf nodu pozitif tümörlerin spesifik alt gruplarında hem meme kanserine özgü ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. İkincisi, diğer çalışmalarda da gösterilmiştir. Histolojik derecenin prognostik değeri, tümör boyutu ve lenf nodu

durumundan bağımsızdır. Ayrıca, derecenin tamamlayıcı olduğu ve etki büyüklüğü açısından meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilen lenf nodu durumuna eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Örneğin, 2. derece tümörü ve 1-3 pozitif lenf nodu olan hastaların prognozu, herhangi bir lenf nodu metastazı olmayan 3. derece tümörü olan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. Ayrıca, İsveç'teki iki ilçeli çalışma, histolojik derecelendirmenin sağkalım (ayrıca lenf nodu durumu ve tümör boyutu) üzerindeki bağımsız prognostik etkisinin uzun süreli (> 10 yıl) olduğunu göstermiştir. Derecelendirmenin başlangıçta Aksi Belirtilmemiş ("duktal") kanserler için geçerli olduğu düşünülse de derecelendirmenin tüm histolojik meme kanseri türlerinde prognostik açıdan önemli olduğu kanıtlanmıştır. (118-125)

Ek olarak, düşük hacimli lenf nodu metastazı olan hastalar veya ER-pozitif/lenf nodu-negatif meme kanserli hastalar gibi adjuvan kemoterapinin yararının belirsiz olduğu spesifik alt gruplarda histolojik derecelendirmenin prognostik rolü de araştırılmıştır. Örneğin, neoadjuvan endokrin tedavisi olan veya olmayan ER-pozitif hastalığı olan meme kanseri hastalarında histolojik derece bağımsız bir prognostik faktördür. Ayrıca histolojik derecenin, ER-pozitif/HER2-negatif meme kanseri hastalarının çok değişkenli bir analizinde nüksüz sağkalım ile ilişkili kalan iki prognostik faktörden biri olduğu gösterilmiştir (120,121,125).

Derecenin üç bileşeninin görece prognostik katkısına gelince, birkaç çalışma mitotik sayının en önemli değişken olduğunu, ardından nükleer atipi ve ardından tübül oluşumunun geldiğini göstermiştir (112,125,126).

Bu nedenle, derece, meme kanseri alt tipleri arasında önemli ve uzun vadeli bir prognostik faktör olduğundan, lenf nodu durumu kadar eşit derecede önemli olduğundan, tümör boyutundan daha önemli olduğundan ve farklı alt gruplarda spesifik prognostik etkiye sahip olduğundan, klinik karar verme derecesinden histolojik dışlama bir ihmal olacaktır.

2.7.6. Lenfovasküler İnvazyon

Lokal invazyonla birlikte, kanserin ana tanımlayıcı özelliklerinden biri metastazlarla sonuçlanan yayılma kabiliyetidir. Özellikle metastatik hastalık, kanser hastalarında önde gelen ölüm nedenidir. Kanser hücreleri ikincil bir bölgeye metastaz

yapmadan önce, damar sistemine girmeli ve yayılmalıdır. Bu nedenle, lenfovasküler invazyon (LVI) ve çok daha az ölçüde perinöral ve nöral invazyon, sistemik yayılım ve metastazların biyolojik ön koşullarından biridir (96,127,128).

Amerikan Patologlar Koleji (CAP), kanser raporlamasında “altın standart” olan tüm Kanser Protokollerinde LVI'nin değerlendirilmesini ve rapor edilmesini önermektedir (129-131). Ayrıca, LVI raporlamasında, özellikle lenfatik ve kan damarı invazyonu ile invazyona uğramış damarların boyutu arasındaki ayrımla ilgili olarak bölgeye özgü farklılıklar vardır. Meme kanserinde, kan damarlarını lenfatik kanallardan ayırmak gerekli değildir, ancak inflamatuvar meme karsinomu ile yakın ilişkisi nedeniyle dermal damarların tutulumunun belirtilmesi önerilmektedir. St. Gallen Uluslararası Uzman Konsensüs Konferansı yönergelerine göre, "yaygın" LVI'nin varlığının da belirtilmesi tavsiye edilir, ancak tutarlı tanımlar için morfolojik kriterler hala belirsizdir (122,128,132). Ne olursa olsun, LVI tanısı Rosen'in histopatolojik kriterlerine dayanmaktadır. LVI lokal nüks, uzak metastazlar ve meme kanseri hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (125,133,134).

Şu anda, meme kanseri hastalarının tedavisi, esas olarak östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), HER2 ve Ki67 proliferasyon indeksi ile birlikte TNM evrelemesi ve yaşı dahil olmak üzere iyi bilinen biyolojik biyobelirteçler tarafından belirlenir. Bununla birlikte, LVI varlığı adjuvan tedavi endikasyonunu etkileyebilir. Spesifik olarak LVI, erken meme kanseri hastalarında radyoterapi endikasyonlarını etkiler. Ayrıca adjuvan kemoterapi seçimi, karar verme sürecinde LVI'nin eklenmesiyle uygulanabilir (132).

Uzun bir süredir, LVI'nin varlığı, patologlar tarafından tanımlanan ve malignite ve metastaz potansiyelinin histopatolojik bir özelliği olarak kabul edilen bir optik mikroskopta tanımlanmıştır (134). Lenfatik invazyon, vasküler invazyon veya anjiyoinvazyon olarak da bilinen LVI, altta düz kas ve elastik lifler olmaksızın endotelium kaplı bir boşlukta (lenfatik damarlar veya kan damarları) tümör embolisinin varlığı olarak tanımlanır. Lenfatiklerin çoğu eritrosit içermez. Bununla birlikte, lenfatik ve kan damarı invazyonu arasında ayırım yapmak özellikle zordur ve meme kanserine de belgelenmiş bir prognostik etkisi yoktur (128). Ayrıca, Muhammed ve ark. lenf nodu negatif meme kanserindeki tümör vasküler embolilerin

büyük çoğunluğunun (%97'den fazlası) lenfatik kanallar içinde olduğunu ve sıklıkla kan damarı invazyonu ile bir arada var olduğunu göstererek, bu ayrımın değersizliğini desteklemektedir (135). Amerikan Patologlar Koleji (CAP) şu anda böyle bir ayrım önermemekte diğer birçok malignite gibi, meme kanserinin vasküler yoldan yayıldığı bilindiğinden, rezeksiyon numunelerinde LVI oluşumunun bildirilmesini tavsiye etmektedir (136). Ayrıca, AJCC kanser evreleme kılavuzuna göre, LVI'nin primer tümör yayılımı (T kategorisi) üzerinde hiçbir etkisi yoktur (218). Benzer şekilde, neoadjuvan tedaviden sonra, tek rezidüel tümör LVI olduğunda, buna bir ypT0 aşaması, ancak kısmi bir yanıt (pPR) atanır. LVI değerlendirmesi, gözlemciler arası önemli değişkenlik ve düşük tekrarlanabilirlik ile zaman alan bir iştir (128,132,134). Sonuç olarak, meme kanserlerinde rapor edilen LVI sıklığı, farklı çalışmalarda %8.8 ila %69.5 arasında önemli ölçüde değişmektedir. Muhtemelen, histolojik değerlendirme ve çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar da bu bariz uyumsuzluğa katkıda bulunur (128,132,134).

2.7.7. HER2 Ekspresyonu

Meme kanserli hastalarda tanı ve tedavi seçimi genellikle geleneksel histoloji ve immünohistokimya bulgularına dayanan klinik ve patolojik özelliklerden etkilenir. Genel durumlarda, hastanın menopoz durumu, hastalığın evresi, primer tümörün derecesi, östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu ve insan epidermal büyüme faktörü tip 2 reseptörü (HER2) ekspresyonu seviyesi prognoz tahminleri için kullanılmıştır. Meme kanserinde moleküler profil oluşturmanın çeşitli kullanımları, ER ve PR durum testini, HER2/neu reseptör durum testini ve örneğin MammaPrint veya Ocnotype DX ile gen profili testini içermektedir (128,132,134).

Klinik müdahale ile ilgili olarak, hangi hastaların daha mortal bir meme kanseri geliştirme riski taşıdığını belirlemek çok önemlidir. ER ve HER2 gibi iyi bilinen prognostik faktörler, hangi hastaların daha yüksek risk seviyeleriyle karşı karşıya olduğunu tahmin etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu geleneksel belirleyicilere ek olarak, kötü tanımlanmış meme kanseri tiplerine sahip hastaların hayatta kalma tahminleri için gerekli olan yeni prognostik faktörler de vardır (137).

2.7.8. Histolojik Tiplendirme

Meme kanserinin morfolojik çalışması için, tümörün memenin epitelyal bileşeniyle sınırlı olup olmadığını veya çevreleyen stromaya yayılıp, yayılmadığını ve bu tümörün duktustan mı yoksa lobülden mi ortaya çıktığını anlamamız gerekmektedir (134). Histopatolojik pratikte tümörün alt sınıflamalarına ek olarak memedeki kesin yerleşiminden çok hücre tipi özellikleri, hücre sayısı, sekresyonun tipi ve dokudaki yeri immünohistokimyasal profil ve mimari özellikleri tümörün duktal mı yoksa lobüler mi olduğunu belirlemek önemlidir. Yeni teşhis edilen meme kanseri vakalarının yaklaşık %50 ile %80'i invaziv duktal karsinom (IDK) olarak adlandırılır. (128,134) IDK'ler "spesifik tip yok" olarak sınıflandırılabilir çünkü bu tümörler, karakteristik bir histolojik tip olarak belirlenecek yeterli morfolojik özellikler göstermezler; yeterli ayırt edici özellikler, özel hücresel ve moleküler davranış sunarlarsa, "özel tip" olarak da kabul edilebilirler. Meme kanserinin yaygın özel türleri şunlardır: medüller karsinom, metaplastik karsinom, apokrin karsinom, sekretuar karsinom, müsinöz karsinom, kribriform karsinom, tübüler karsinom, nöroendokrin karsinom, mikropapiller karsinom, papiller karsinom ve lobüler karsinomdur (128,132,134).

Solid papiller karsinomlar, meme karsinomlarının %0.5-1'ini oluşturan nadir bir alt tipidir ve diğer meme kanseri türlerine kıyasla bazı farklı özelliklere sahiptir (138). En önemli farklılıklardan biri, solid papiller karsinomun diğer kanser türlerine kıyasla daha düşük dereceli bir kanser olmasıdır. Bu, tümör hücrelerinin daha düzenli ve daha az agresif olması anlamına gelir. Solid papiller karsinom, invaziv olmayan bir in situ tümör olarak veya daha az invaziv bir kanser olarak da sınıflandırılabilir. Bunun yanı sıra, solid papiller karsinom, diğer meme kanseri türlerine kıyasla daha yavaş büyür ve daha az metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle daha iyi bir prognoza sahip olabilir.

Solid papiller karsinomun diğer kanser türlerinden ayırt edici diğer özellikleri, histomorfolojik özellikleridir. SPK'lar birbirine yakın duran ince veya belirsiz fibrovasküler korları olan ekspanzil gelişen solid nodüller olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv olduğu zaman desmoplastik stroma içinde yap-boz patern

oluşturan yer yer düzensiz çıkışlara sahip, nodüllerin çevresinde myoepitellerin kaybı ile presente olan nodüller olarak izlenmektedir (132).

SPK memenin papiller lezyonları içerisinde yer alır ve ayırıcı tanısında florid duktal hiperplazi, lobüler neoplazi, düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ ve memenin tüm papiller lezyonları dikkate alınmalıdır.

Florid duktal hiperplazi, solid papiller karsinomların ayırıcı tanısında bulunmakta olan bu benign antite küçük büyütmede içsi ve ovoid hücre morfolojileri nedeni ile solid papiller karsinomu hatırlatabilir. Fibrovasküler kor, müsin üretimi veya hücrelerin palizatlanmasını içermez. Ayrıca mitotik aktivite çok sık değildir.

Lobüler neoplazi/lobüler karsinoma in situ papiller lezyonlar içerebilirler. Ayrıca solid papiller karsinom hücre morfolojisine benzer olarak plazmasitoid görünüme sahip olabilirler. Fakat lobüler neoplazide papiller yapılar bulunmaz ve karakteristik olarak hücreler diskohezivdir. İmmünohistokimyasal olarak E-kaderin lobüler proliferasyonlarda negatif olup ayırıcı tanıda kullanımı değerlidir.

Düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ solid papiller karsinomlarla sınırlı kor biyopsilerde daha fazla karışır. Sitolojik benzerliklerine rağmen duktal karsinoma in situ solid papiller karsinomun monoton morfolojisine veya plazmositoid veya içsi hücre görünümüne sahip değildir. Duktal karsinoma in situda fibrovasküler kor, müsin üretimi ve fibrozis ile kuşatılmış duktuslar bulunmaz (128,132,134).

SPK ayırıcı tanısında tüm papiller lezyonları tanımlamak yerinde olacaktır.

2.8. MEMENİN PAPİLLER NEOPLAZMLARI

Memenin papiller lezyonları benign den maligne doğru değişen kompleks bir gruptur. Temelde fibrovasküler bir kor üzerinde otonom epitelyal proliferasyonlardan oluşur. Fibrovasküler korlar kadar çoğalan epitelyal hücrelerin tipi ve derecesi papiller lezyonlarda önemlidir. Bu lezyonların çoğu benignken %1'den azı malign olarak raporlanmaktadır. Tanı için kullanılan terminoloji ve tanı kriterlerinin bol olması, bu lezyonların patoloğa getirdiği doğal bir zorluktur (128,134).

Tablo 6. Meme papiller neoplazmları

Benign
IDP
Malign
Non-invaziv
DKIS'li IDP
P-DKIS
EPK
SPK
İnvaziv ^a
IPK
Herhangi bir non-IPK ile ilişkili invaziv karsinom
Memeye metastatik
Papiller karsinom, en sık over primeri

Kısaltmalar: DKIS, duktal karsinoma in situ; IDP, intraduktal papillom; IPK, invaziv papiller karsinom; EPK, enkapsüle papiller karsinom; P-DKIS, papiller DKIS; SPK, solid papiller karsinom.

^a Ters polariteye sahip uzun hücreli karsinom, Meme Tümörlerinde papiller karsinom olarak sınıflandırılmaz. (WHO, 2019 kriter ve sınıflaması review, Ami Patel)

Tablo 7. Papillom ve papiller karsinom arasındaki farklar

Özellik	Papillom	Papiller Karsinom
Epitel hücre tipi	İki	Tek
Nükleus	Normokromatik	Hiperkromatik
Apokrin metaplazi	Var	Yok
Glandüler patern	Kompleks	Kribriform
Bağ dokusu stroması	Belirgin	İnce veya yok
Stroma/epitel	Epitelyal tuzaklanma	Stromal invazyon
Komşu duktuslar	İntraduktal hiperplazi	İntraduktal karsinom
Komşu sklerozan adenozis	Bazen var	Genellikle yok

2.8.1. Intraduktal Papillom

Fibrovasküler korların etrafında dizilim gösteren epitelyal ve myoepitelyal hücrelerin oluşturduğu yaprak şeklinde gelişen benign neoplazilerdir. En sık görülen tipi soliter olup retro-areolar bölgede memenin geniş santral duktuslarından doğarak

meme başı değişiklikleri veya palpabil kitle ile presente olurlar. Multipl papillomlar küçük periferik duktuslardan doğarlar ve tanımlanması klinik değil histolojiktir (139-141).

2.8.2. Papiller Duktal Karsinoma İn Situ

Duktus içinde çoğu myoepitelyal hücrelerden yoksun neoplastik epitelyal hücrelerle döşeli dallanan fibrovasküler korların papiller proliferasyonu ile karakterize duktal karsinoma in situ'nun bir alt grubudur. Myoepitelyal hücreler diğer DKIS'larda olduğu gibi duktusun periferinde bulunur. Papiller yapıların dışında neoplastik epitelyal hücreler kribriform, solid veya mikropapiller paterde gelişim gösterebilirler. Papillayı döşeyen neoplastik epitel hücrelere ilave olarak geniş şeffaf sitoplazmalı ikinci bir hücre popülasyonu varlığı ile dimorfik morfolojik patern tanımlanmıştır. Bu hücreler myoepitelyal değil globoid hücrelerdir (142).

2.8.3. Enkapsüle Papiller Karsinom

Önceki terminolojisi intrakistik papiller karsinom olan enkapsüle papiller karsinomlar (EPK) iyi sınırlı, kistik boşluğa sahip, fibröz kapsülle çevrili, ekspansil gelişen papiller neoplazilerdir. Genellikle tek bir nodülden oluşur fakat multinodüler vakalar da görülebilir. Anahtar yapı myoepitelyal hücrelerin neoplazinin içinde ve periferinde yokluğudur (143,144). Hastalar geniş bir yaş aralığında bulunmasına rağmen çoğunlukla postmenopozal yaşlı kadınlardır (145,146). Genellikle meme başı değişiklikleri ve ağrının da eşlik ettiği santral kitle olarak presente olurlar. Nadiren erkeklerde bildirilmiştir. EPK'lar hafif-orta nükleer dereceli epitelyal hücrelerle döşeli ince papiller projeksiyonlardır. Mitotik aktivite düşüktür. Kribriform yapı eşlik edebilir ve solid yapılar fokal bulunabilir. Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak ER pozitif, PR pozitif ve HER2 negatiftir. Ve moleküler subtip olarak luminal A veya B tümörlerdir (145,147,148). Klasik EPK yapısına ilave olarak yüksek dereceye sahip sitolojik atipi içerebilmektedirler. Bu vakalarda ER negatif ve bazal like fenotip göstermeye yatkındırlar.

Vakaların %80'inde myoepitelyal hücreler bulunmadığından, myoepitelyal belirteçlerin SPK ve EPK'ya invaziv veya in situ terminolojileri saptamada sınırlı faydası vardır (134). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışma grubuna (6) göre, SPK ve

EPK'de invaziv karsinom veya SPK'nin infiltratif büyümesi olmadığında, her iki tümör tipi de yavaş klinik davranışlarından dolayı karsinoma in situ olarak evrelendirilmelidir. Çalışmalar, SPK ve EPK'nin düşük lenf nodu metastazı insidansına, nadir lokal veya uzak nükslere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, myoepitelyal hücrelerin yokluğu ilgi çekicidir ve bazı yazarlar tarafından bu lezyonların ekspansil bir büyüme paternine sahip invaziv karsinomlar olduğu önerisine yol açmıştır (128,132,134).

Tablo 8. Enkapsüle papiller karsinom ve solid papiller karsinomun ayırıcı tanısı.

Özellikler	Enkapsüle Papiller Karsinom	Solid Papiller Karsinom
Tümör nodülleri	Tipik olarak bir	Tipik olarak çoklu
Yapı	Genellikle kistik	Genellikle solid
Kapsül	Genellikle belirgin, kalın	Genellikle kötü tanımlanmış, ince
İçte fibrovasküler kor	Yaygın olarak öne çıkan	Genellikle göze çarpmayan
Nöroendokrin özellikler	Tipik olarak yok	Tipik olarak mevcut
Hücre dışı mürin	Nispeten nadir	Nispeten yaygın
Kesin invazyon	Nadir	Daha sık

2.8.4. İnvaziv Papiller Karsinom

%90'ın üzerinde papiller yapılar içeren invaziv karsinom olarak tanımlanır. EPK veya invaziv SPK'nın varyantı olarak tanımlanır. Tümör hücrelerinin her tarafında myoepitelyal hücrelerin yokluğu şarttır. Memeye papiller paternde metastaz yapan over seröz karsinomu, akciğer adenokarsinomu ve tiroid papiller karsinomu ayırımında PAX8, WT-1, TTF-1, NapsinA ve Tiroglobulin biyobelirteçleri klinik hikaye ile bağlantılı olarak kullanılır.

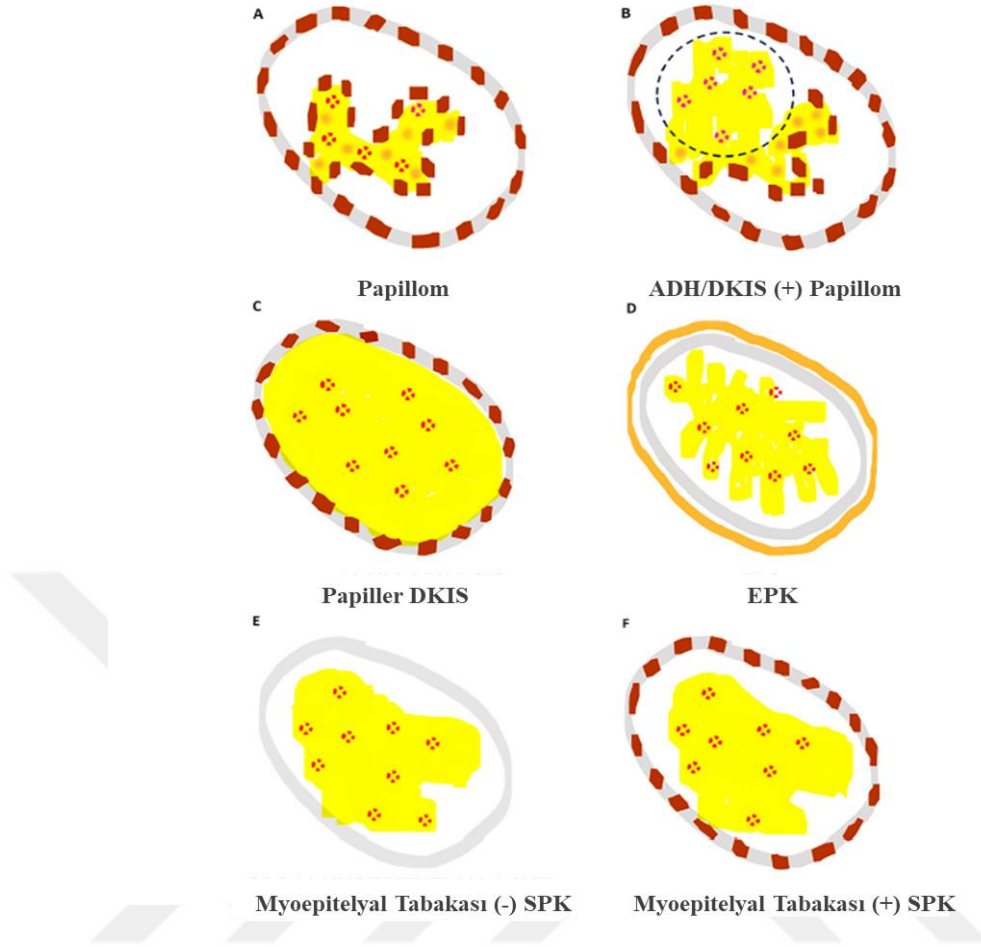
2.8.5. Adenomyoepitelyoma

İçerde lüminal epitelyal hücrelerle birlikte dışta myoepitelyal hücrelerin çoğaldığı bifazik bir neoplazmdır (150,151). Tübüler, içsi hücreli ve lobüler yapıları içeren bir paterne sahiptir. Papiller yapı da tarif edilmiştir (152,153) . Papiller yapı baskın olduğu zaman myoepitelyal hücrelerin belirgin olduğu intraduktal papillomdan ayırt etmek güç olabilir. İntraduktal papillomlara göre adenomyoepitelyomada myoepitelyal hücreler genellikle çok sayıda ve geniştir. Papillomdan ayırımında belirgin myoepitelyal hücre proliferasyonu

immünohistokimyasal olarak vurgulanırken myoepitelyal hücrelerin yerine paradoksal olarak lüminal hücreler de boyanabilir. ER pozitif veya negatiftir. ER pozitif adenomyoepitelyomalarda papilloma benzer olarak PIG3CA veya AKT-1 mutasyonu bulunabilir. Fakat ER negatif adenomyoepitelyomalar da HRAS rekürrensine sahiptir. Malign adenomyoepitelyoma için luminal epitelyal, myoepitelyal komponent veya ikisi birlikte maligndir (154,155).

2.8.6. Ters Polariteli Uzun Hücreli Karsinom

Ters polariteli uzun hücreli karsinomla papiller neoplazmlar örtüşmektedir. Bir diğer adı ters polariteli solid papiller karsinomdur (156). Bu tümör invaziv olduğu zaman tiroid papiller karsinomlarını hatırlatan psammomatöz kalsifikasyon, gerçek papilla ve folikül yapılarına rağmen ince fibravasküler korların etrafında hücrelerin oluşturduğu değişken sınırlı solid adalar meydana getirirler (157-160), Fibravasküler korların içinde sıklıkla köpüksü makrofajlar bulunur. Tümör hücreleri solid papiller karsinomdaki görülen hücrelerden farklı olarak uzun kolumnar şekilli ve geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. Hücre nükleusunda nükleer grove, nadiren intranükleer inklüzyon görülebilir. Nükleus hücre bazalinden uzakta yerleşir. Bu ters polarite görünümüne neden olur. Bu yapılar dışında bu tümörün bir diğer karakteristik özelliği diğer meme papiller neoplazmlarından farklı olarak düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, CK5/6, CK7 ve Kalretinin ile boyanmasıdır. Ayrıca sinaptofizin ve kromogranin negatiftir. Tiroid karsinomlarından farklı olarak ise TTF1, Tiroglobulin negatiftir. Meme orijin markerlarından GATA3, GCDFP15 ve Mamoglobulini değişken eksprese ederler (161).



Şekil 2. Papiller lezyonlarda myoepitel hücre ekspresyonu

(A-F) İntra duktal papiller tümör tiplerinin yapısal diagramı (A) benign IDP fibro vasküler korların etrafında heterojen epitelyal-myoepitelyal hücrelerin proliferasyonu; myoepitelyal hücreler lezyonun içinde ve ilişkili duktusun periferinde boyanırlar, kırmızı noktalarla gösterilmiştir. (B) ADH/DKIS'lı İDP (ADH<3mm, DKIS $\geq$ 3mm) ADH/DKIS alanında rijit arkitektürlü sitolojik uniform proliferasyon, benign alanda heterojen proliferasyon. Myoepitelyal hücreler duktusun çevresinde bulunur ve ADH/DKIS alanında bulunmaz. (C) P-DKIS sitolojik uniform hücrelerin papiller proliferasyonu. Myoepitelyal hücreler duktusun periferinde vardır. Neoplastik hücrelerin içinde bulunmaz. (D) EPK intrakistik lezyonun içinde sitolojik uniform hücrelerin solid proliferasyonu, ilişkili duktusun çevresinde ve neoplastik hücrelerin içinde myoepitelyal hücreler yoktur. Değişken kalınlıkta fibröz kapsül bulunur. (E,F) SPK lezyon içinde uniform hücrelerin solid proliferasyonu myoepitelyal markerlarla iki paternde boyanma gösterebilir. Her iki paternde de tümörün içinde myoepitelyal hücreler bulunmaz. İlişkili duktusun çevresinde genellikle bulunmazken daha az sıklıkta görülebilir (163).

Kısaltmalar: ADH, atipik duktal hiperplazi; DKIS, duktal karsinoma in situ; P-DKIS, papiller DKIS; EPK, enkapsüle papiller karsinom; SPK, solid papiller karsinom; IDP, intraduktal papillom.

2.8.7. Solid Papiller Karsinomlar

Solid papiller karsinom duktus epitelinin neoplazisidir. Fibrovasküler korların etrafında monoton neoplastik hücre proliferasyonu ile dolu duktuslardan meydana gelen çok sayıda nodüller olarak prezente olurlar. İnvaziv müsinöz karsinom ile, duktal karsinomun diğer varyantlarıyla ve sıklıkla nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerle ilişkili olan heterojen bir tümördür (164-166) . WHO sınıflaması son güncellemesi ile karsinoma in situ olarak değerlendirilmesine rağmen tümör çevresindeki myoepitelyal hücrelerin varlığı tartışmalıdır (167). Bu yüzden bazı yazarlar karsinoma in situ formu yerine invaziv bir karsinomun solid adalarını temsil edebileceğini öne sürmektedirler (168).

Solid papiller karsinom primer olarak yaşlı kadınları etkileyen, bir seride ortalama yaş 72, nadir görülen lezyonlardır (164,165,169). Nadiren 50 yaş altı genç kadınları ve erkek cinsiyeti de etkileyebilir (168,170). Olguların %95'i unilateraldır ve memenin santral bölgesinden doğar. Hastaların çoğu palpe edilen kitle, meme başı değişiklikleri veya meme görüntülenme yöntemlerinde mamografik dansite artışı ile presente olur (164, 168).

Solid papiller karsinom radyolojik bulguları tanımlanmamıştır. Mamografi bu tümörlerin %50 kadarını tespit edebilir. Bu nedenle tümörlerin çoğu mamagrofik olarak gizlidir. Ultrasonografi %50 kadarını BIRADS-4 ve BIRADS-5 lezyon olarak tespit eder. Ultrasonografide solid veya kompleks kistik alanlar içeren genişlemiş bir duktus içinde yaprak benzeri kitle olarak izlenir (171). MRI solid papiller karsinomları tespit etmede yüksek sensitiviteye sahip bir diğer radyolojik modelitedir (172). Solid papiller karsinomun karakteristik özelliklerinin vurgulandığı bir çalışmada kolın pikinin olmaması, yüksek ADC (apparent diffusion coefficient) değerleri kontrast fazında hızlı kontrast tutma ve heterojen sinyal intensitesi ve lezyonun kontür özellikleri vurgulanmıştır. Bu yapılar solid papiller karsinomu diğer invaziv meme kanserlerinden ayırır ve yardımcı olabilir (173).

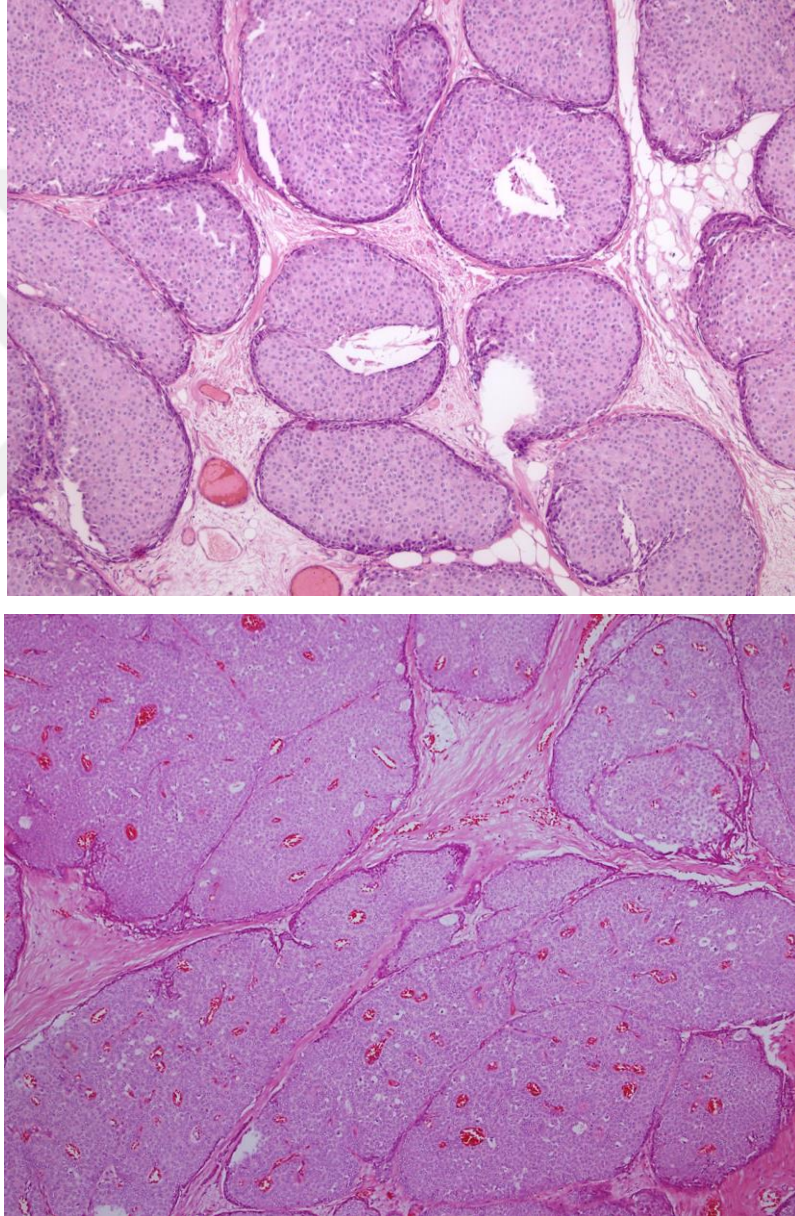
Tümör boyutları literatürde 1 ile 15 cm arasında değişmektedir. Makroskopik olarak tümör genellikle iyi sınırlı nodüler konfigürasyonda yumuşak kitlelerdir. Müsinöz diferansiyasyon bulunduğu zaman jelatinöz bir görünüm alabilir. Nassar ve

arkadaşları invaziv karsinomla ilişkili olmaksızın büyük boyutlara ulaşabileceğini, büyük tümör boyutu ve invaziv karsinom arasındaki ilişkiyi bulmuşlardır (168).

Mikroskopik olarak bu tümörler birbirine yakın genişlemiş ve yuvarlak duktus yapılarının biraraya gelmesinden oluşur. Bazen fibröz bir stromaya gömülü olabilirler. İyi sınırlı olmalarından dolayı non-invaziv görünen bu adaların çevresinde sıklıkla periferik myoepitelyal hücrelerde kayıp olur. Bu lezyonlar DKIS'in varyantı olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte bu lezyonlardaki en iyi sınıflamanın nasıl yapılacağı konusunda adaların bazılarının veya tamamının çevresindeki myoepitelyal hücre tabakasının kaybına bakılarak değerlendirme yapılması tartışmalıdır (174). Bu nedenle in situ ve invaziv formlarının arasındaki kesin ayrım zordur. Bu lezyonlar invazyonun belirsiz olduğu durumlarda in situ karsinom olarak evrenmelidir. Bununla birlikte düzensiz ve dağınık kenarlı yap-boz paternde oldukları ve myoepitelyal hücre yokluğu da eşlik ettiği zaman invaziv hastalık olarak kabul edilmelidir. Solid papiller karsinomun tümör nodüllerindeki hücresel proliferasyon homojen ve koheziv olup, aşık papiller veya kribriform yapı göstermemektedir. Papiller yapı göstermemesine rağmen altta yatan papiller natür ince fibrovasküler korlar aracılığıyla algılanabilir. Lezyonel hücreler sıklıkla akıntı görünümüne sahiptir ve nadiren benign duktal hiperplaziyi taklit eden iğsi görünümde olabilir. Fibrovasküler korlar hyalin kollajen içerebilir ve sıklıkla etrafındaki hücrelerde palizatlanma, perivasküler pseudo-rozet formasyonu oluşturabilirler (175).

Vakaların çoğunda düşük-orta nükleer dereceli monoton hücrelerden meydana gelir. Hücreler sıklıkla eozinofilik, granüler sitoplazmalı, eksantrik nükleuslu, plazmositoid veya endokrin görünüme sahiptirler. Bazen nükleer çentik baskın iğsi hücreler bulunabilir. Nadiren taşlı yüzük morfolojisi görülebilir (176,177). Ayrıca daha sık olarak ekstra selüler müsin üretimi görülebilir. Solid papiller karsinomun glikojenden zengin şeffaf hücreli ve mukoepidermoid varyantları çok nadirdir (176,177). Mitotik figürler yaygındır, atipik mitoz bulunmaz sitolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinde oldukça selüler küçük-büyük diskoheziv hücre fragmanlarından oluşur. Nükleuslar monoton, küçük ve düzgün kromatinli blandırlar. Nükleol belirsizdir. Sitolojik atipi tipik olarak hafif ve orta düzeyde bulunmasına rağmen bazen belirgin atipi görülebilir. Plazmositoid hücreler hücre içi lümenler ve düşük nükleus sitoplazma oranı görülür. Zeminde müsin,

inflamasyon, papiller damarlar, tek veya çıplak anormal tümör nükleusları ve nadiren nekroz bulunur (168,178,179). Hücreler papiller yapıların görünmediği ve fibrovasküler korlarla karışık halde solid gelişim gösterirler (164,165, 169). Stromal korların etrafında nükleer palizatlanma ve papiller damarların çevresinde pseudorozet formasyonu yaygın bulgulardır (164, 165,166,176). Daha seyrek olarak organoid patern, mikrokistik boşluklar, köpüksü makrofajlar ve mikrokalsifikasyon görülebilir.



Şekil 3. İn situ SPK ve invaziv SPK morfoloji

Papiller tümörlerinin invazyonu değerlendirilmek için tümör çevresinde myoepitelyal hücrelerin varlığı veya yokluğuna bakılır. Solid papiller karsinomlarda çoğu yazar olguların büyük bir oranında periferik myoepitelyal hücrelerin yokluğunu göstermiştir. Bu yüzden solid papiller karsinomların in situ tümör oldukları tartışmalıdır. Sonuç olarak solid papiller karsinomların çevresinde myoepitelyal hücrelerin fokal veya tamamen kaybı invazyon için kriter oluşturmaz. Papiller karsinomlarda aşık invazyon tanısı malign hücrelerin fibroz kapsülün ötesine açıkça çıkışıyla verilir. Aşık invazyonun olmadığı, düzgün periferik kontürlere sahip solid papiller karsinomlar etrafında immünohistokimyasal olarak myoepitelyal hücrelerin yokluğuna rağmen non-invaziv kabul edilirler (176).

Solid papiller karsinomlar ER pozitif, PR pozitif ve HER2/neu negatiftir. Proliferasyon indeksi düşüktür. İlave olarak tümör hücreleri nöroendokrin markerlarla (sinaptofizin ve kromogranin) olguların en az yarısında pozitifdir (180). CK8/18 pozitifdir. CK5/6 negatiftir. İnvaziv karsinom eşlik ediyor ise benzer olarak ER pozitif, PR pozitif ve HER2/neu negatiftir. Olguların çoğunda müsinöz diferansiyasyon nedeni ile musikarmin boyası pozitifdir.

SPK için "kabul edilebilir" eş anlamlılar arasında "endokrin DKIS", nöroendokrin meme karsinomu in situ ve nöroendokrin DKIS yer alır. Bu tasvir, Meme Tümörlerinde SPK'nın nöroendokrin karsinom şemsiyesinden dışlanmasıyla görünüşte çelişmektedir (81).

Olguların dörtte biri invaziv karsinomla ilişkilidir. İnvaziv komponent pür veya miks kolloid, nöroendokrin benzeri, invaziv duktal, lobüler yada tubüler karsinom olabilir. Genellikle invaziv karsinom komponenti iyi-orta diferansiyedir ve komşu solid papiller karsinoma morfolojik olarak benzerdir (164,168).

İnvaziv karsinomun yokluğunda solid papiller karsinomların evrelendirmesi karsinoma in situnun bir formu olarak yapılmalıdır (Tis). Aşık invazyonun olmadığı hastalarda metastaz görülebilir fakat nadirdir (181). İnvaziv karsinomla ilişkili vakalarda prognoz invaziv komponentin derece ve evresine bağlı olarak değişir. Bu vakalarda uzak metastaz aksillar lenf nodu tutulumu olmaksızın görülebilir. Maluf ve Koerner aksillar lenf nodu tutulumu olmaksızın akciğer metastazı tariflemişlerdir (164). İnvaziv miks karsinomun olduğu olgularda

metastatik tümör morfolojik olarak solid papiller karsinomdan ayırt edilemez. Çünkü solid papiller karsinomla ilişkili invaziv karsinomlar morfolojik olarak solid papiller karsinoma benzerdir ve metastazın solid papiller karsinomdan mı yoksa onun invaziv komponentinden mi olduğu net değildir. İlave olarak metastatik invaziv karsinomlar metastatik bölgede iyi sınırlı duktal karsinoma in situ olarak görülebilir (182). Solid papiller karsinomların müsin üretimi iyi sınırlı tümör adalarının çevresinde periferik yarıklanma ve yarığın içerisinde müsin birikimi ile karakterizedir. Bu vakaların invaziv müsinöz karsinomdan ayırmak oldukça güçtür ve bu bulgular gösterir ki bu gri zon lezyonlar metastaz potansiyeline sahiptir.

Solid papiller karsinomların tedavisi için komplet lezyonun eksizyonu veya total / parsiyel mastektomi uygulanır. Sentinal lenf nodu biyopsisinin rolünü değerlendirmek için yeterli bilgi olmamasına rağmen invaziv komponent ile ilişkili aksillar lenf nodu metastazı bulunabileceği için uygulanması faydalı görülmektedir. Postoperatif radyasyon ve endokrin tedavisi tartışmalıdır (183,184). Solid papiller karsinomlar indolan klinik seyre sahiptirler. Bununla birlikte invaziv komponentle ilişkili olarak prognozu kötüleşebilir. Pür solid papiller karsinomlar, müsin üretmeksizin veya mikroinvaziv komponent bulunmaksızın, metastaz yapmazlar. Enkapsüle papiller karsinomlarda radyoterapi kullanımının hastalığın rekürens ve surveyinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. (183)

Solid papiller karsinomlar düzensiz kontürlere sahip olmadıkça, myoepitelyal hücrelerin varlığına bakılmaksızın in situ kabul edilirler. Sıklıkla nodüllerin çevresinde myoepitelyal markerlarla fokal boyanma gösterirler (185,186). İnvaziv solid papiller karsinomlar solid nodüller çevresinde myoepitelyal hücrelerin yokluğu ve ilave olarak desmoplastik stromada düzensiz, çentikli kontürlere sahiptir. İn-situ ve invaziv formun ayırım kriterleri ilk olarak WHO sınıflaması 4. baskı da öne sürülmüş ve 5. baskıda tanımlanmıştır. İn-situ solid papiller karsinomlar invaziv meme karsinomlarına eşlik edebilir (168,187). İn-situ veya invaziv solid papiller karsinomlarda lokal rekürens genellikle düşüktür.

Solid papiller karsinomlar karakteristik olarak tümör nodülleri dağınık ve düzensiz sınırları olan yap-boz büyüme paternine sahip olduğunda invaziv olduğu düşünülür. DKIS'tan ayrımında P63 myoepitelyal biyomarkeri kullanılır ve şüpheli

invazyon alanını konfirme edebilir. Tedavi protokolü sınırları net değildir. Adjuvan endokrin/kemoterapi cerrahiye eklenebilir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) guideline lenf nodu metastazı olmayan veya PN1mi, küçük çaplı SPK (PT1-T3) vakalarında adjuvan endokrin tedaviyi uygun bulmaktadır. Adjuvan kemoterapi lenf nodu ve metastazı pozitif vakalarda kesinlikle uygulanmalıdır (188).

Solid papiller karsinomların %25'inde periferik yerleşimli myoepitelyal hücreler gösterilebilir. Dış kontürleri düzgün nodüller çevresinde myoepitelyal hücreler gösterilemese bile non-invaziv olarak kabul edilir. İnvaziv kriterlerinden birisi olan myoepitelyal hücre kaybı solid papiller karsinomlarda kafa karışıklığına neden olabilir (182).

SPK, bazılarının SPK'yi temsil ettiğini fark etmesi zor olabilen çeşitli sitohistolojik modeller gösterebilir. Bununla birlikte, SPK'nin nispeten sabit bir morfolojik özelliği, buradaki nöroendokrin özelliklerin geçit törenidir, yani ince ("tuz ve biber" benzeri) nükleer kromatinli monoton hücreler, çekirdeklerin palizatlanması ve kılcal damarların etrafında rozet oluşumu.

Ekspansil büyüme paternine sahip oldukları için in situ lezyonları invazivlerden ayırt etmek zordur. İnvazyon şüphesi olduğu zaman in situ olarak sınıflanması gerekir. Çünkü pür solid papiller karsinomların mikroinvazyonla ilişkili olanları veya invazyon şüphesi olanları invaziv içermeyenlerden prognostik farkı yoktur. Özellikle konvansiyonel DKIS'in çevresinde P63, CK5/6, Kalponin gibi myoepitelyal markerların ekspresyonu azalır (189). Bu yüzden memenin normal veya benign lezyonlarında myoepitel marker ekspresyonun azalması ile ayrılır. Myoepitelyal hücrelerin olmadığı düzensiz kontürlü sınırlı epitelyal adalar desmoplastik stroma içerisinde jeografik yap-boz paternde düzenlenir. Düzensiz şekilli epitelyal adalarda myoepitelyal hücreler bulunmaz. Solid papiller karsinomların cerrahi tipi ile rekürrens arasında ilişki gözlenmemiştir (146).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.07.2022 tarihinde 2022-05/1862 karar numarası ile onay almıştır (EK-3).

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ, ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde retrospektif olarak, 2011- 2023 yılları arasında raporlanmış bilgi işlem sisteminin taranması ile seçilen 243 olgu incelendi. Tümörlerin arşivlenmiş hematoksilen eozin ve immünohistokimya preparatları çıkarılarak histopatolojik parametreler yönünden değerlendirildi. Tümörler klasifikasyonda önerildiği şekilde solid papiller karsinoma in situ, invaziv solid papiller karsinom ve invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinom olarak histopatolojik olarak sınıflandırıldı. Tümörlerin derece, boyut, hormonal durum, proliferasyon indeksi, tumor evresi ve lenf nodal evreleri arşivlenmiş materyal değerlendirilerek belirlendi. Araştırmaya özel olarak tümörlerin gelişim paternlerinin solid adalarda düzgün yüzeyli veya düzensiz yüzeyli olmak, testere dişi halinde olmak, periferik myoepitelyal hücre içeriyor veya içermiyor olmak bakımından değerlendirildi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Histopatolojik olarak doku biyopsisinde solid papiller karsinoma tanısı alan olgular
- Patoloji otomasyon sisteminde kayıtlarına ulaşılabilen ve bu kayıtları tam olan olgular
- Parafin bloklarına ulaşılabilen olgular

3.4. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

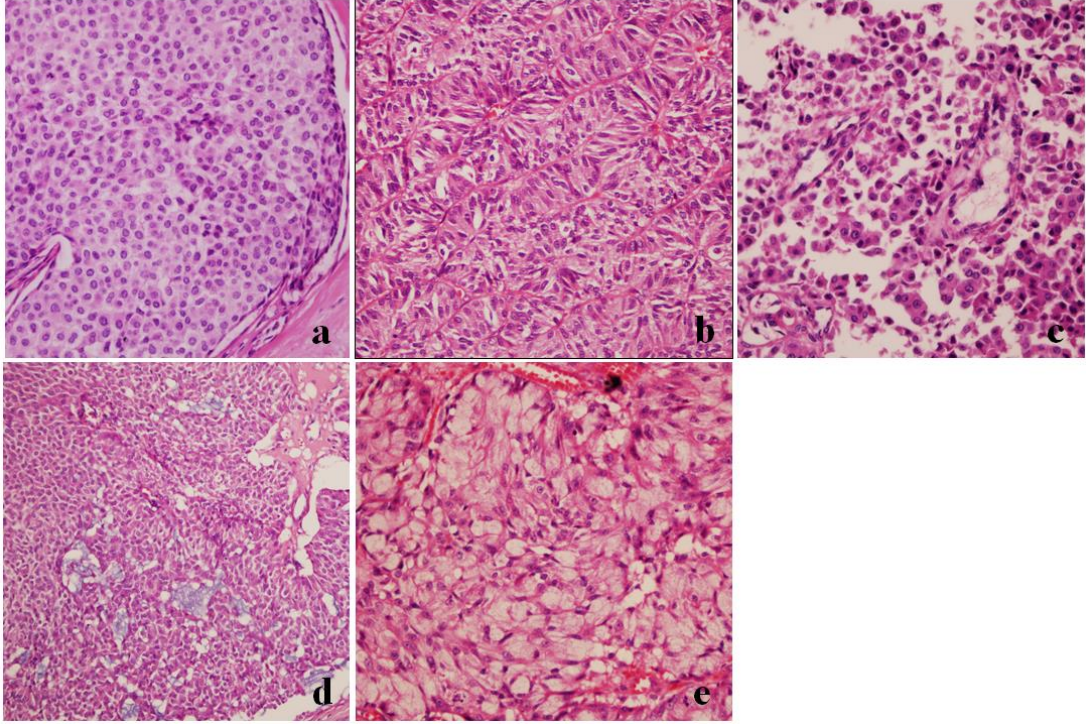
- Hastanemizdeki takip ve tedavisini yarıda kesmiş olgular
- Arşivlenmiş blok ve lamlarına ve kayıtlarına ulaşamayan olgular

3.5. YÖNTEM

3.5.1. Olgular

Çalışmamıza Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda Mart 2011 – Mart 2023 tarihleri arasında değerlendirilen meme koruyucu cerrahi, simple mastektomi ve modifiye radikal mastektomi materyallerinde tanı veya yorumda 'solid papiller' kelimesi geçen 243 meme kanseri olgusu dahil edildi. Olguların otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporları ve biyopsileri tarandı. Söz konusu tanıyı alan eksizyon materyali, tanıyla ilişkili önceki trucut biyopsi, nüks ve/veya yeni oluşan tümörlere bağlı tamamlayıcı operasyon materyallerine ait hematoksilen&eozi (HE) boyalı preperatlar ve immünohistokimyasal preperatlar (ER, PR, HER2, Ki67, P63, Sinaptofizin, Kromogranin) ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tüm olgular 2019 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (4) solid papiller karsinom (SPK) in situ ve invaziv formlarının tanısı morfoloji kriterleri ile yeniden gözden geçirilerek sınıflandı. İncelemede Nikon Optiphot-2 mikroskop kullanıldı. Hastanın tanı yaşı, menopo (durumu, tümör odak sayısı, lateralite, cerrahi eksizyon tekniği, cerrahi sınırların durumu, ve nekroz varlığı kaydedildi.

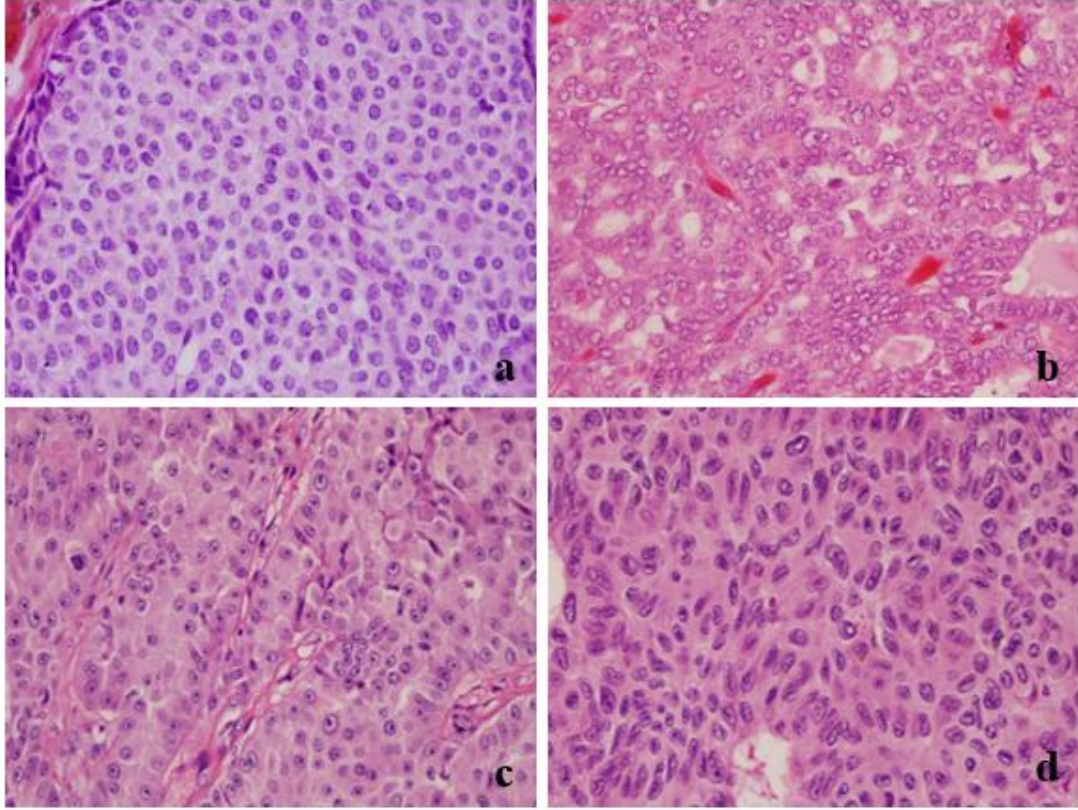
Hücre morfolojisi; epiteloid, iğsi, diskoheziv, plazmasitoid ve taşlı yüzük formları bakımından değerlendirildi.



Şekil 4. SPK’larda hücre morfolojisi

Poligonal şekilli, hücre membranları birbiriyle kontakt halinde, nükleusları merkezde yerleşmiş epiteloid morfoloji (a), nükleusları oval şekilli, sitoplazmaları uzantılı ve birbirleri ile paralel sıralanarak demet benzeri görünümde iğsi morfoloji (b), hücrelerin birbirleri ile temasının kaybolduğu diskoheziv morfoloji (c), nükleusun sitoplazmanın bir kenarında eksantrik yerleştiği plazmasitoid morfoloji (d) ve intrasitoplazmik soluk renkli müsin vakuolü içeren taşlı yüzük hücreli morfolojiye sahip tümör hücreleri (e).

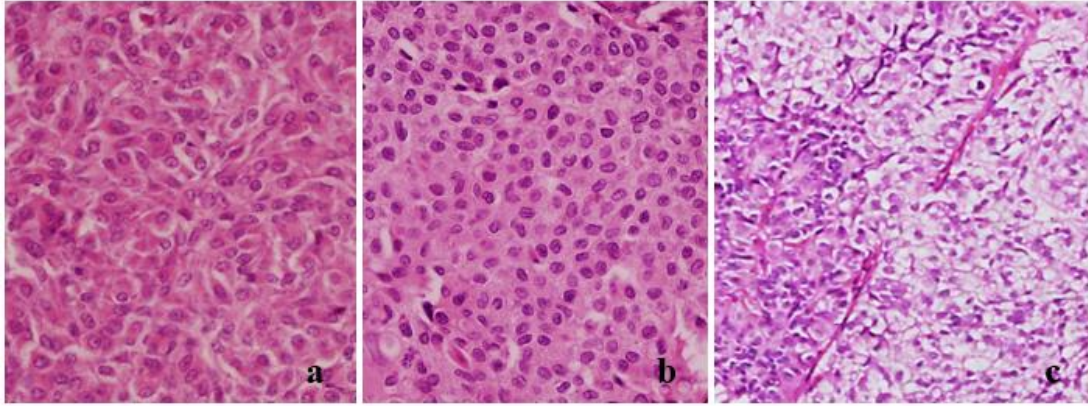
Tümörlerin nükleer özellikleri; tuz-biber ve veziküler kromatin, belirgin nükleol, ve nükleer çentik bakımından değerlendirildi (Şekil 5).



Şekil 5. SPK’larda nükleer özellikler

Kromatinleri ince, kumlu yapıda tuz-biber nükleusa sahip tümör hücreleri (a), kromatinleri yumaklaşarak soluk renkli açılmalar meydana getiren veziküler özellikte tümör hücreleri (b), eozinofilik özellikte nükleolleri seçilen tümör hücreleri (c) ve nükleer membranı katlantı oluşturmuş çentikli tümör hücreleri (d).

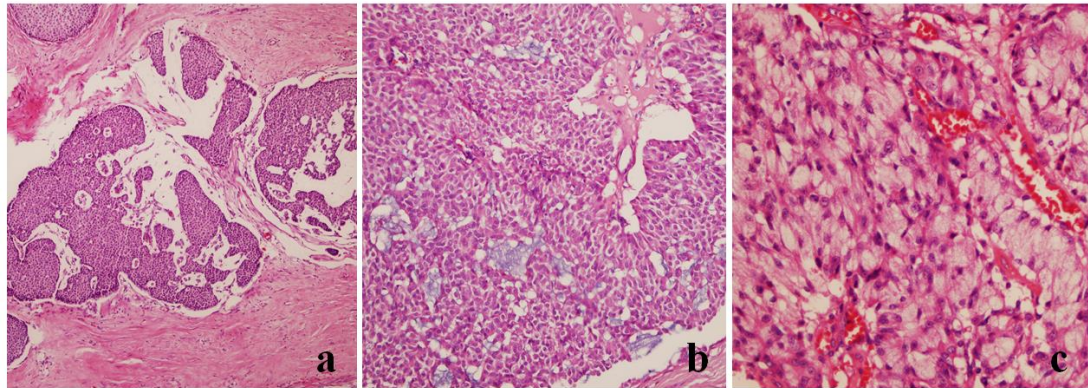
Tümör hücrelerinin sitoplazmik özellikleri; granüler, eozinofilik ve şeffaf olmak üzere değerlendirildi (Şekil 6).



Şekil 6. SPK’larda sitoplazmik özellikler

Sitoplazmik içeriği granüler (a), eozinofilik (b) ve şeffaf (c) özellikte tümör hücreleri.

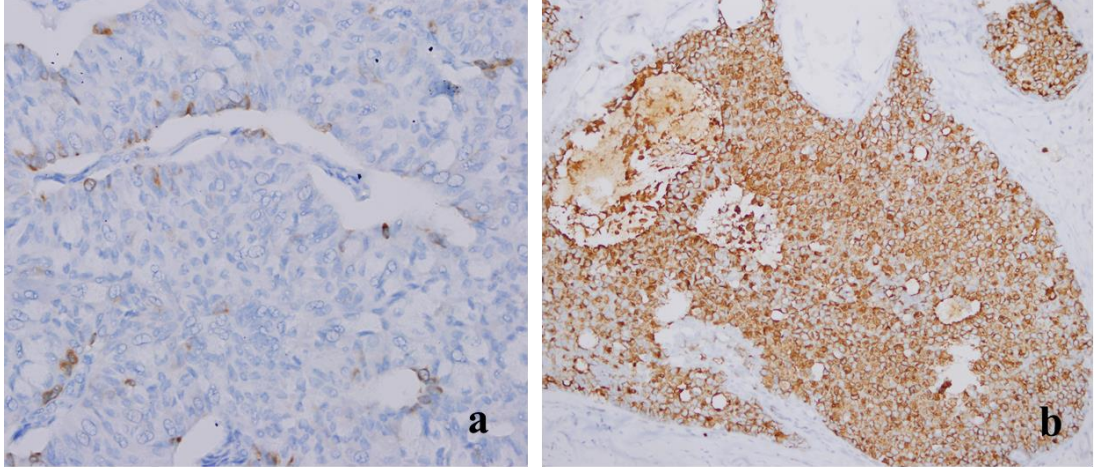
Tümörlerde müsin üretimi; stromal, lüminal ve hücre içi olmak üzere değerlendirildi (Şekil 7).



Şekil 7. SPK’larda müsin üretimi

Tümör hücreleri arasında gölcükler oluşturan stromal müsin (a), tümör hücrelerinin duktus benzeri dizilimleri içinde görülen lüminal müsin (b) ve tümör hücrelerinin içinde izlenen intrasitoplazmik müsin (c).

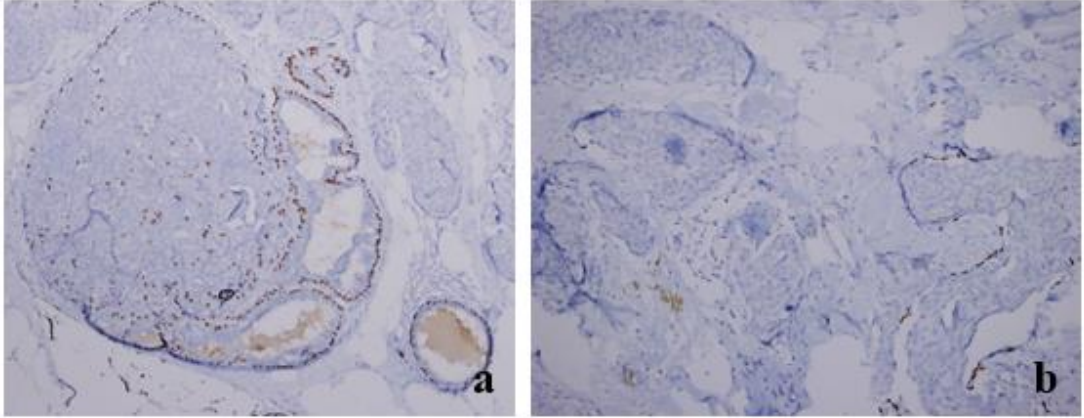
Tümörlerde nöroendokrin diferansiyasyon için; sinaptofizin ve kromogranin ekspresyon paterni kullanıldı. Sinaptofizin ve kromogranin boyanması sadece sitoplazmik olarak değerlendirildi. Seyrek hücrelerde pozitiflik fokal, hücrelerin %5’inden fazlasında görülen pozitiflik ise yaygın olarak derecelendirildi (191) (Şekil 8).



Şekil 8. Sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonu

Sinaptofizin ile seyrek hücrelerde izlenen fokal (a) ve kromogranin ile tüm tümör hücrelerinde izlenen yaygın (b) ekspresyon.

Tümör adalarının periferinde myoepitelyal hücrelerin varlığı; daha önce çalışılmış P63 immunohistokimya lamaları ile değerlendirildi (Şekil 9). Çevreleyen P63 pozitif myoepiteli olmasa da, ekspansil, iyi sınırlı, düzgün kenarlı ve in situ gelişimi düşündüren solid adalar görüldüğünde tümör in situ SPK olarak sınıflandı.



Şekil 9. P63 myoepitel ekspresyonu

P63 ile in situ SPK adaları çevresinde yaygın ekspresyon (a) ve invaziv SPK adaları çevresinde fokal ekspresyon (b).

Monoton hücrelerin oluşturduğu, içerisinde ince fibrovasküler korları bulunan solid adalardan oluşan tümörler; SPK olarak kabul edildi. Solid gelişim gösteren ancak fibrovasküler kor içermeyen tümörler; solid DKIS veya solid gelişim gösteren invaziv karsinomlar olarak değerlendirilerek çalışma grubuna alınmadı.

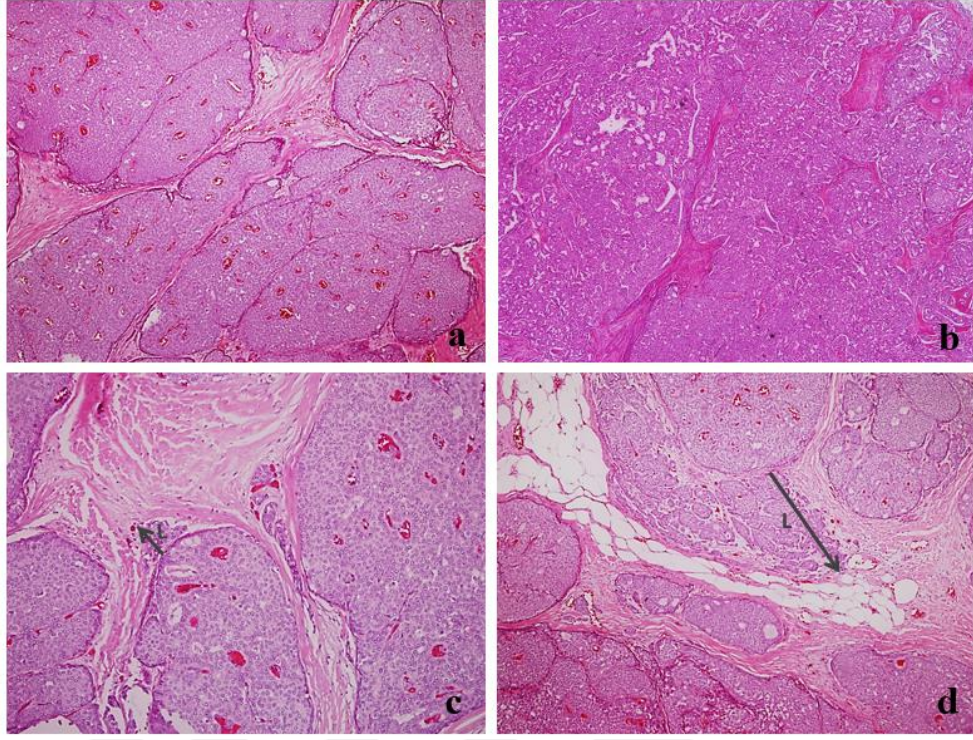
Hyalinize stroma içerisinde coğrafi, testere dişi (yap-boz patern) şeklinde birbirine oturan, ekspansil solid nodüllerden oluşan, solid proliferasyon içerisinde ince fibrovasküler korları seçilen, myoepitel ile sınırlı olmayan tümörler invaziv SPK olarak sınıflandı. İnvaziv solid papiller karsinomların sıklıkla sadece yap-boz paternde birbirine oturan solid nodüllerden oluşmadığı, solid yapısal paternin ayrı bir karsinom odağı oluşturmadan bozulduğu görüldü. İnvaziv SPK'larda invazyon paterni; 4 grupta sınıflandırıldı (Şekil 10).

Coğrafi, testere dişi (yap-boz patern) şeklinde birbirine oturan solid nodüllerden oluştuğu ve myoepitel içermediğinde yap-boz patern olarak kabul edildi.

Yap boz paterni yanında birbirleri ile devamlılık halinde anostomozlaşan solid büyüme gösterenler sinsityal patern olarak kabul edildi.

Yap-boz paterni kenarlarında bulunan ve bu kenarlardan x400 büyütme (0.47 mm) sahasından daha ileriye gitmeyen kordonlar, trabeküller veya tek tek hücrelerden oluşan invazyona sahip olduğunda minimal invaziv patern olarak kabul edildi.

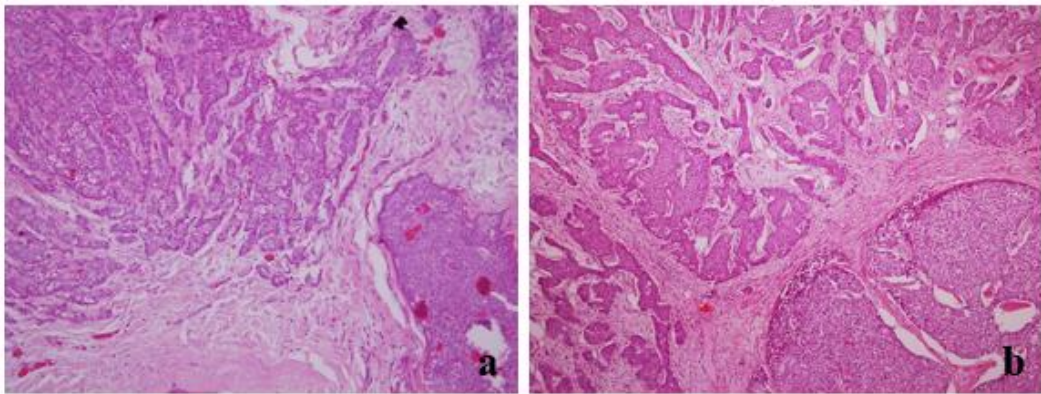
Yap-boz paterni veya solid sinsityal gelişim paterninin kenarlarında bulunan ve bu kenarlardan x400 büyütme (0.47 mm) sahasından daha ileriye giden kordonlar, trabeküller veya tek tek hücrelerden oluşan yaygın invaziv patern olarak kabul edildi. Ayrıca yaygın invazyon paterni içerenlerde bu paternin tümör içerisindeki yüzdesi kaydedildi.



Şekil 10. İnvaziv SPK’larda invazyon paternleri

Yap-boz patern (a), sinsityal patern (b), minimal invaziv patern (c), yaygın invaziv patern (d).

İn situ veya invaziv solid papiller karsinomun yanında ondan farklı bir odak halinde ve morfolojisi hücresel olarak benzer, ancak yapısal olarak solid papiller karsinomdan tamamen farklı, özel bir tip veya özel olmayan tipte meme karsinomu bulunduğu eşlik eden invaziv meme karsinomu olarak değerlendirildi ve tiplendirildi (Şekil 11)



Şekil 11. Eşlik eden invaziv karsinomlar (NOS, NE karsinom)

SPK’ya eşlik eden NOS (a), SPK’ya eşlik eden nöroendokrin karsinom (b)

İn situ ve invaziv SPK'lara varsa eşlik eden DKIS, LKIS, EPK belirlendi ve nükleer derece ve komedonekroz durumu belirlendi. Eşlik eden meme karsinomu ile invaziv SPK'larda ER, PR, CerbB2 ve Ki67 ekspresyonu değerlendirildi.

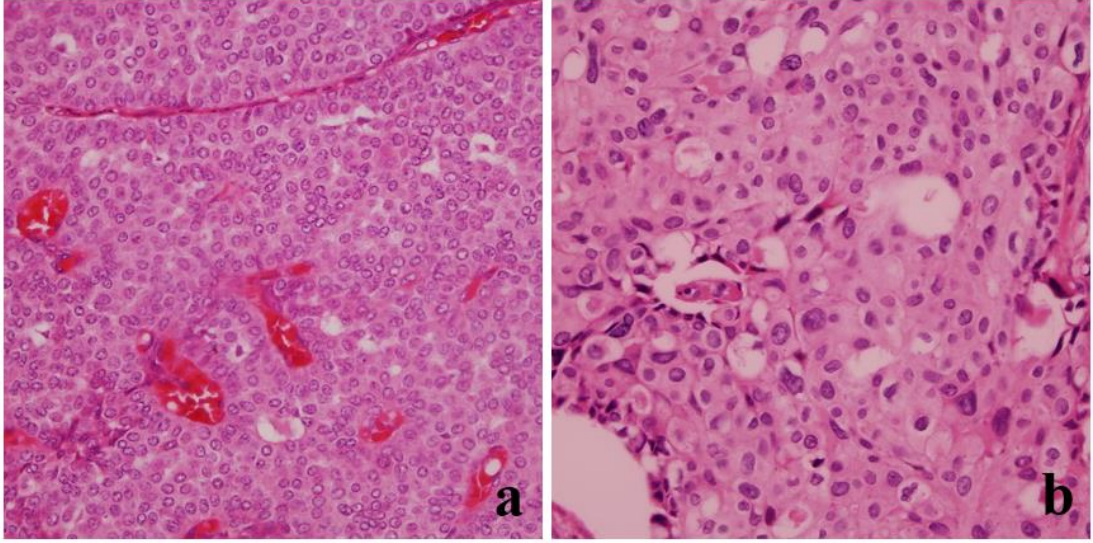
ER ve PR immünohistokimyasal boyamaları %1 ve üstü oranda nükleer boyanma varsa pozitif kabul edildi.

Ki67 için hotspot bölgede yüz hücrede pozitif hücre sayısı belirlendi. Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirilirken %20 ve üzeri yüksek proliferatif, %20'nin altı düşük proliferatif aktivite olarak kabul edildi.

HER-2 skorlaması CAP/ASCO 2018 rehberinde belirtildiği şekilde skor 0-3 arasında değerlendirildi. HER-2 ile tümör hücrelerinde boyanma olmayanlar ve tümör hücrelerinin %10'undan azında zayıf zor seçilebilen inkomplet membran boyanması skor 0, tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf zor seçilebilen inkomplet membran boyanması skor 1 (Her2 negatif) olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında komplet kuvvetli membranöz boyanma olanlar skor 3 (HER-2 pozitif) olarak değerlendirildi. Bu tarif edilenler dışındakiler skor 2 olarak değerlendirildi.

İn situ ve invaziv tümörlerin boyutu, invaziv tümörlerin Nottingham skorlama sistemine göre derecesi (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite), lenf nodu metastazı, ekstra kapsüler yayılım, lenfatik invazyon, uzak metastaz ve senkron tümör varlığı kaydedildi.

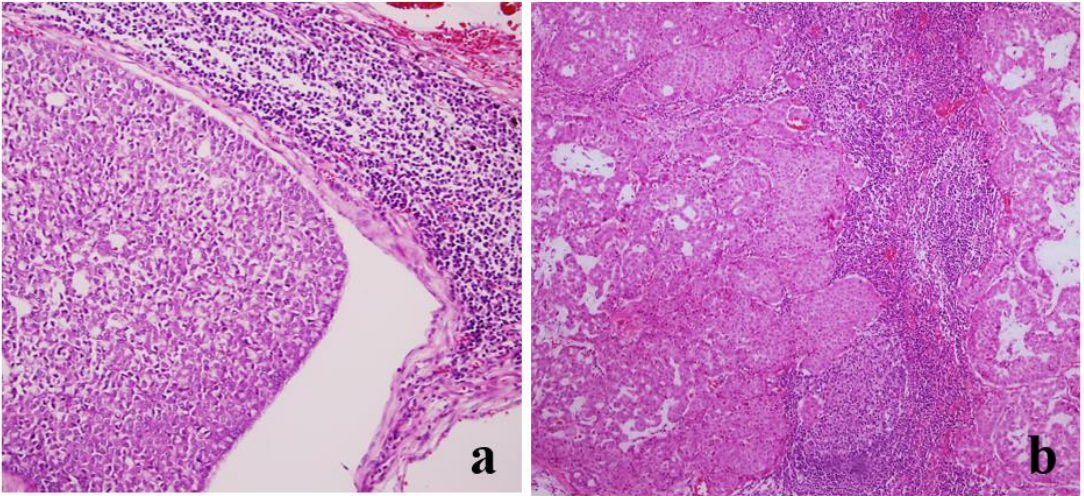
SPK'larda nükleer pleomorfizm derece 1,2 ve 3 olarak değerlendirildi.



Şekil 12. SPK’larda Nükleer pleomorfizm

Nükleer pleomorfizm skor 1 (a) ve nükleer plemorfizm skor 3 (b)

Aksilla metastazı olan olgularda metastaz paterni solid, sinsityal veya infiltratif olmak üzere sınıflandırıldı (Şekil 13).



Şekil 13. SPK’larda lenf nodu metastazı

Lenf nodunda solid paternde (a), ve sinsityal paternde (b) tümör metastazı

Olguların menopozal durumları bilgi işlem sistemi bilgilerinden elde edildi. Menopoz durumu hakkında bilgi olmayan olgularda 48 yaş altında olanlar premenopozal, 48 yaş ve üzerinde olanlar postmenopozal olarak kabul edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 23.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma, frekans dağılımları) normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis katsayıları kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik test teknikleri kullanılırken, normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan test teknikleri kullanılmıştır. Sınıflandırma değeri içeren bağımsız iki grup karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılması için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Çalışmanın güven düzeyi %95 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

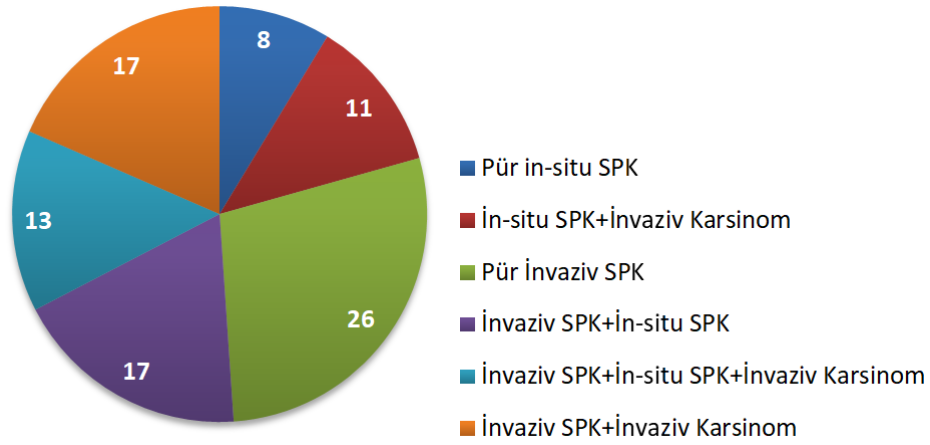
Bilgi işlem sistemi raporlarında “solid papiller” kelimeleri geçen toplam 243 tümör mikroskopik olarak incelendi. Bu tümörlerden 92 tanesi belirlediğimiz kriterlere göre içerisinde tümüyle veya kısmen in situ ve/veya invaziv SPK içeren, biri bilateral olmak üzere toplam 91 olgudan oluşmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilmeyen toplam 150 tümörden 32 tanesi solid gelişim paterni gösteren invaziv meme karsinomu (NOS), 33 tanesi mikropapiller karsinom, 26 tanesi enkapsüle papiller karsinom, 16 tanesi nöroendokrin tümör, 3 tanesi müsinöz karsinom tip B, 3 tanesi invaziv papiller karsinom, 2 tanesi invaziv lobüler karsinom, 1 tanesi kribriform karsinom, 1 tanesi tübüler karsinom, 3 tanesi papiller, kribriform ve solid tipte DKIS, 2 tanesi DKIS içeren papillom ve 1 tanesi sklerozan papillom olarak revize edildiğinden çalışmaya alınmadı. Tru-cut biyopsisi bulunan 19 tümör, eksizyonel biyopsisi merkezimizde yapılmadığından çalışma grubuna dahil edilmedi. 6 tümörün preperatlarına ulaşamadığı için çalışma grubuna dahil edilmedi. 2015 yılına ait 1 olguda bekleme sürecinde oluşan dejenerasyona bağlı detayların seçilememesi nedeni ile çalışma dışında kaldı. 1 tümör ise önceki meme karsinomu nedeni ile aldığı adjuvan tedaviye bağlı gelişen sitolojik atipi nedeni ile SPK morfolojisinden uzaklaşması sonucu değerlendirme dışına alındı.

Tüm eksizyonlarda cerrahi sınırlar çalışılmıştı. Pozitif veya yakın olanlarda re-eksizyon yapılmıştı. Çalışma grubundaki tümörlerin 47 adeti meme koruyucu cerrahi, 30 adeti simple mastektomi, 15 adeti modifiye radikal mastektomi materyaliydi. SPK’lar eşlik eden diğer karsinomlar ve/veya DKIS’larla beraberliği değerlendirilerek in situ ve invaziv formlar olmak üzere iki ana gruba kategorize edildi. İn situ SPK grubu 19, invaziv SPK grubu ise 73 tümörden oluşmaktaydı.

19 adet in situ SPK’dan; 5’i pür in situ SPK, 3’ü DKIS / LKIS ve/veya EPK içeren in situ SPK, 11’i invaziv karsinomun eşlik ettiği (ve/veya DKIS / LKIS / EPK içeren) in situ SPK, 1’i mikroinvazyonlu in situ SPK idi. 73 adet invaziv SPK’dan; 12’si pür invaziv SPK, 14’ü DKIS içeren invaziv SPK, 13’ü in situ SPK içeren invaziv SPK, 4’ü in situ SPK (ve DKIS /EPK içeren) invaziv SPK, 30’u invaziv

karsinomun eşlik ettiği (ve/veya in situ SPK/DKIS/EPK içeren) invaziv SPK'ydı. (Tablo 9, Şekil 14)



Şekil 14. Çalışma grubundaki SPK'ların pasta grafiği

Tablo 9. İn situ ve invaziv SPK gruplarında tümörlerin dağılımı

Çalışma Grupları	Sayı
İn-situ SPK Grubu	19
Pür İn-situ SPK	5
İn-situ SPK+DKIS+LKIS	1
İn-situ SPK+EPK+DKIS	2
İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom	6
İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom+DKIS	3
İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom+DKIS+EPK	1
İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom+EPK	1
İnvaziv SPK Grubu	73
Pür İnvaziv SPK	12
İnvaziv SPK+DKIS	14
İnvaziv SPK+İn-situ SPK	13
İnvaziv SPK+İn-situ SPK+DKIS	3
İnvaziv SPK+İn-situ SPK+DKIS+EPK	1
İnvaziv SPK+İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom	7
İnvaziv SPK+İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom+DKIS	5
İnvaziv SPK+İn-situ SPK+İnvaziv Karsinom+EPK	1
İnvaziv SPK+İnvaziv Karsinom	6
İnvaziv SPK+İnvaziv Karsinom+DKIS	11
Toplam	92

İn situ SPK'lar %34.6 oranında invaziv SPK'lar ve %48.9 oranında diğer invaziv meme karsinomları ile birlikteydi. İnvaziv SPK'lar %41 oranında in situ SPK'larla ve %41 oranında başka invaziv meme karsinomlarıyla birlikteydi.

4.1. YAŞ

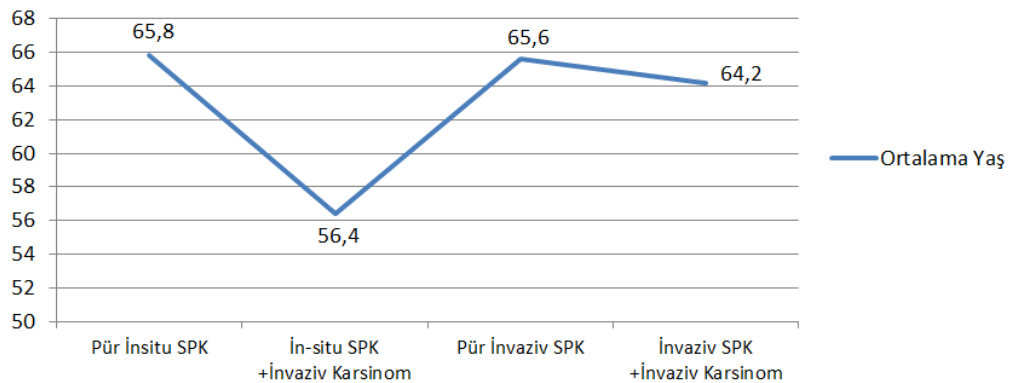
Çalışma grubumuzdaki 91 olgunun tamamı kadındı (Kadın/Erkek - 91/0). Olguların ortalama tanı yaşı $\pm$ standart sapma değeri 64.1 ± 12.3 (medyan 66) idi. Tanı alan en genç olgu 26 yaşında olup en ileri tanı yaşı 88'di (Tablo 10, Şekil 15).

İn situ SPK grubunda invaziv karsinomun eşlik etmediği pür in situ SPK olgularının yaş ortalaması 65.8 (medyan 67), en genç 56, en yaşlı 82'ydi. İnvaziv karsinomun eşlik ettiği in situ SPK olgularında yaş ortalaması 56.4 (medyan 56), en genç 26 ve en yaşlı 79'du (grafik).

İnvaziv karsinom içeren ve içermeyen pür in situ SPK grupları arasında görülme yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.15) (Tablo 10).

İnvaziv SPK grubunda invaziv karsinomun eşlik etmediği pür invaziv SPK olgularında yaş ortalaması 65.6 (medyan 66), en genç 36, ve en yaşlı 88'di. İnvaziv karsinomun eşlik ettiği invaziv SPK olgularında yaş ortalaması 64.2 (medyan 67), en genç 37 ve en yaşlı 81'di (grafik).

İnvaziv karsinom içeren ve içermeyen pür invaziv SPK grupları arasında görülme yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.62) (Tablo 10).



Şekil 15. Çalışma gruplarında tanı yaş ortalaması

Tablo 10. Çalışma gruplarında tanı yaşları

Tanı yaşı	n değeri	Ortalama	Min-Max	Medyan	p
Tüm olgular	91	64.1	26-88	66	
Pür in situ SPK	8	65.8	56-82	67	p: 0.15 t: 1.472
İnv. Karsinomlu İn situ SPK	11	56.3	26-79	56	
Pür invaziv SPK	43	65.6	36-88	66	p: 0.62 t: 0.491
İnv. Karsinomlu İnvaziv SPK	30	64.2	37-81	67	

4.2. MENOPOZ DURUMU

Çalışma grubumuzda 82 olgu (%89.1) postmenopozal ve 10 olgu (%10.9) premenopozaldı.

4.3. LATERALİTE VE ODAK SAYISI

Çalışma grubumuzda 79 (%85.9) tümör tek odakta izlenirken, 13 (%14.1) tümör birden fazla odak halinde izlendi. 1 olguda senkron olarak her iki memede SPK bulunmaktaydı. Tümörlerin 46 (%50.5) tanesi sol memede, 45 (%49.5) tanesi sağ memede izlenirken, 1 tümörde meme lateralitesi bilgisine ulaşamadı.

Tümörlerin tek veya birden çok odaklı olmasıyla lateralite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0.79) (Tablo 11).

Tablo 11. SPK’larda lateralite ve odak sayısı ilişkisi

Odak ve Lateralite	Sağ meme	Sol meme	Bilgi yok	Toplam	p
Tek odak	39	39	1	79	p: 0.79
Birden çok odak	6	7	-	13	
Toplam	45	46	1	92	

Çalışmamızda eşlik eden invaziv meme karsinomu içermeyen pür in situ ve invaziv SPK gruplarını prognostik faktörler açısından kıyasladık. 8 adet invaziv karsinom içermeyen pür in situ SPK ile 43 adet invaziv karsinom içermeyen invaziv SPK (pür invaziv SPK+ in situ SPK) grupları arasında; hasta yaşı, menopoz durumu, tümör odak sayısı, her iki grup içindeki in situ SPK’ların boyutu, nükleer derecesi ve komedonekroz varlığı, diğer in situ tümörlerin eşlik etme durumu (DKIS, LKIS,

EPK) ve aksilla metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Pür in situ SPK ve invaziv SPK gruplarının kıyaslanması

		Pür in situ SPK	Pür invaziv + in situ SPK	P
Menopoz Durumu	Premenopoz	0	4	p: 0.36
	Postmenopoz	8	39	
Odak Sayısı	Tek	7	36	p: 0.78
	Birden çok	1	7	
İn situ Boyut	≤ 2 cm	5	15	p: 0.11
	> 2 cm	3	2	
İn situ Nükleer Derece	Derece 1	4	8	p: 0.89
	Derece 2	4	9	
Komedonekroz	Var	2	3	p: 0.66
	Yok	6	14	
Diğer İn Situ Tümör	Var	3	18	p: 0.81
	Yok	5	25	
Aksilla Metastazı	Var	0	5	p: 0.30
	Yok	7	33	
Yaş	N	8	43	p: 0.97*
	Ort.	65.75	65.6	
	Std. Sapma	8.13	12.43	

* T-testi kullanıldı, diğer analizlerde ki-kare testi kullanıldı.

4.4. EŞLİK EDEN İNVAZİV KARSİNOM TİPLERİ

Çalışmaya dahil edilen toplam 92 tümörün 41'inde (%44.6) SPK'lara eşlik eden invaziv karsinom izlendi. Bu karsinomların 27'si (%65.9) invaziv meme karsinomu (NOS), 9'u (%22) müsinöz tip B karsinom, 4'ü (%9.8) nöroendokrin tümör (NE), 1'i (%2.4) kribriform karsinomdu.

İn situ SPK içeren ve içermeyen invaziv SPK'lar arasında eşlik eden invaziv karsinom tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p: 0.05$). İn situ SPK içeren tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların %50'si (12/24) NOS iken, in situ SPK içermeyen tümörlere eşlik eden karsinomların %88'i (15/17) NOS idi. İn situ SPK içeren tümörlere NOS dışında; %37.5 (9/24) oranında müsinöz tip B karsinom ve %12.5 (3/24) oranında nöroendokrin tümör eşlik etmekteydi. İn situ SPK içermeyen tümörlere NOS dışında; %5.9 (1/17) oranında nöroendokrin tümör ve %5.9 (1/17) oranında kribriform karsinom eşlik etmekteydi.

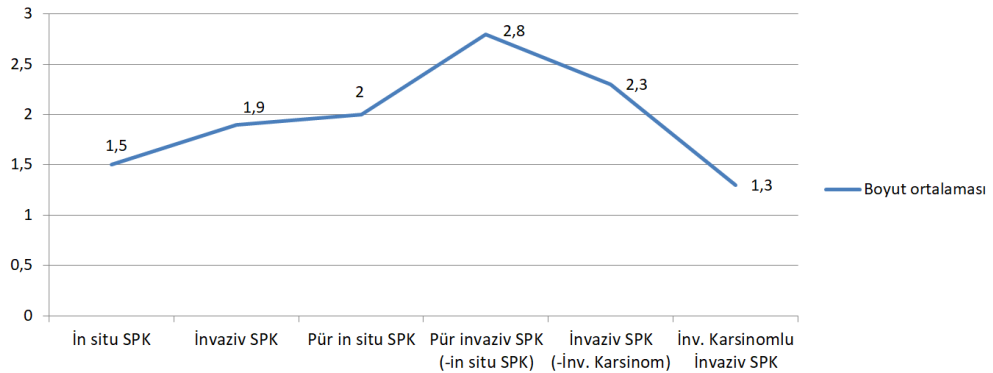
4.5. TÜMÖR BOYUTU

Toplam 49 in situ SPK'nın boyutları; ortalama 1.5 cm (0.3-6.5), 73 invaziv SPK'nın boyutları; ortalama 1.9 cm (0.3-7) idi. 41 eşlik eden invaziv karsinomun boyutları; ortalama 1.3 cm (0.05-4.5) idi (Şekil 16). Tümörler evrelendiğinde 73 SPK'nın 51'i (%70.9) T1, 16'sı (%22.2) T2, 5'i (%6.9) T3, 41 eşlik eden invaziv karsinomların 36'sı (%90) T1, 4' (%10) T2'ydi. 2 tümörde boyut bilgisine ulaşılamadı.

İnvaziv karsinom içermeyen pr in situ SPK'larla, pr invaziv SPK'lar arasında boyut aşıından istatıksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0.03). Pr invaziv SPK'ların ortalama boyutu 2.8 cm iken, pr in situ SPK'ların boyut ortalaması 2 cm idi (Tablo 13).

İnvaziv SPK'ların boyutu ile eşlik eden invaziv karsinomların varlığı arasında istatıksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.01). İnvaziv karsinomun eşlik ettiğı invaziv SPK'ların boyutu daha küçük olup sıklıkla 2 cm'nin (T1) altındaydı (Tablo 13).

İnvaziv SPK'larda in situ SPK içerenler ile içermeyenler arasında, eşlik eden invaziv karsinomların boyutu aşıından anlamlı fark izlendi (p: 0.01). İn situ SPK içeren tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların boyutu daima 2 cm'nin altındayken, in situ SPK içermeyen tümörlerde eşlik eden invaziv karsinomların boyutu %25 oranında 2 cm'nin üstündeydi (Tablo 13).



Şekil 16. İn situ SPK, invaziv SPK ve eşlik eden karsinomlarda ortalama tümör boyutu

Tablo 13. İn situ SPK, invaziv SPK ve eşlik eden karsinomlarda tümör boyutu

Boyut (cm)	n	Ortalama	Min-Max	Medyan	p
İn situ SPK	48	1.5 cm	(0.3-6.5)	1.2 cm	p: 0.138
İnvaziv SPK	72	1.9 cm	(0.3-7.0)	1.5 cm	
İnvaziv Karsinom	40	1.3 cm	(0.05-4.5)	1.3 cm	
Pür in situ SPK*	8	2.0 cm	(0.5-4.0)	2.0 cm	p: 0.039
Pür invaziv SPK (-in situ SPK)*	26	2.8 cm	(1.2-7.0)	2.2 cm	
İnv. Karsinomlu İn situ SPK	10	1.7 cm	(0.5-4.0)	1.5 cm	p: 0.009
İnvaziv SPK (İnv. Karsinom)**	43	2.3 cm	(0.3-7)	2.0 cm	
İnv. Karsinomlu İnvaziv SPK**	29	1.3 cm	(0.3-6.5)	1.2 cm	

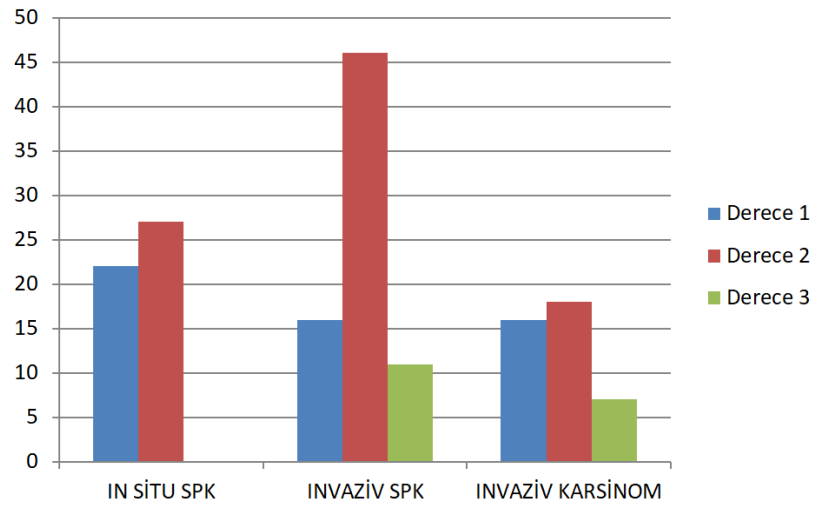
*-** İstatistiksel olarak fark bulunan grupları göstermektedir, T-testi kullanıldı.

İnvaziv SPK'ların boyutu ile eşlik eden invaziv karsinomların varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.01). İnvaziv karsinomun eşlik ettiği invaziv SPK'ların boyutu sıklıkla 2 cm'nin altındaydı.

İnvaziv SPK'larda in situ SPK içerenler ile içermeyenler arasında, eşlik eden invaziv karsinomların boyutu anlamlı fark gösterdi (p: 0.01). İn situ SPK içeren tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların boyutu daima 2 cm'nin altındaydı. İn situ SPK içermeyen tümörlerde ise eşlik eden invaziv karsinomların boyutu %25 oranında 2 cm'nin üzerindeydi.

4.6. NÜKLEER DERECE, MİTOZ, HİSTOLOJİK DERECE

Çalışma grubumuzdaki toplam 49 adet insitu SPK'nın 22'si (%44.9) nükleer derece 1, 27'si (%55.1) nükleer derece 2 olup nükleer derece 3 insitu SPK izlenmedi. 73 adet invaziv SPK'nın 16'sı (%21.9) histolojik derece 1, 46'sı (%63.0) histolojik derece 2, 11'i (%15.1) histolojik derece 3 idi. SPK'lara eşlik eden 41 adet invaziv karsinomun 16'sı (%39) histolojik derece 1, 18'i (%43.9) histolojik derece 2, 7'si (%17.1) histolojik derece 3 idi (Şekil 17, Tablo14).



Şekil 17. İn situ SPK’ların nükleer dereceleri ile invaziv SPK ve invaziv karsinomların histolojik dereceleri

Tablo 14. İn situ ve invaziv SPK’larda nükleer derece ile eşlik eden invaziv karsinom histolojik derecesi arasındaki ilişki

Derece	Inv. Kars. Derece 1	%	Inv. Kars. Derece 2	%	Inv. Kars. Derece 3	%	Toplam	%	p
İN situ SPK-Derece 1	4	36.4%	1	9.1%	0	0.0%	5	45.5%	p: 0.09
İN situ SPK-Derece 2	1	9.1%	3	27.3%	2	18.2%	6	54.5%	
İnv. SPK-Derece 1	5	16.7%	1	3.3%	0	0.0%	6	20.0%	p: 0.01*
İnv. SPK-Derece 2	5	16.7%	11	36.7%	2	6.7%	18	60.0%	
İnv. SPK-Derece 3	1	3.3%	2	6.7%	3	10.0%	6	20.0%	

İN situ SPK’ların nükleer derecesi ile eşlik eden invaziv karsinomun tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken (p:0.09), invaziv SPK’ların tümör histolojik derecesi ile invaziv karsinomun tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.01). İnvaziv SPK’ların tümör histolojik dereceleri arttıkça bununla korele olarak eşlik eden invaziv karsinomların tümör histolojik dereceleri de artmaktaydı.

İnvaziv SPK’ların mitotik indeksi ile eşlik eden invaziv karsinomun tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.05). Mitotik aktivitesi yüksek invaziv SPK’lara eşlik eden invaziv karsinomların tümör histolojik dereceleri yüksekti.

4.7. HÜCRE MORFOLOJİSİ

49 in situ SPK'nın tamamında epiteloid morfoloji izlenirken, beraberindesıklık sırasına göre iğsi, diskoheziv, plazmasitoid ve taşlı yüzük hücre morfolojileri de gözlemlendi. Benzer olarak 73 invaziv SPK'nın tamamında epiteloid morfoloji yanında sıklık sırasına göre iğsi, diskoheziv, plazmasitoid ve taşlı yüzük morfolojisi izlendi.

İn situ SPK'ların 17'sinde (%34.7) sadece epiteloid, 11'inde (%22.4) epiteloid ve iğsi, 7'sinde (%14.3) epiteloid ve diskoheziv, 5'inde (%10.2) epiteloid, diskoheziv, iğsi ve plazmasitoid, 4'ünde (%8.2) epiteloid, diskoheziv ve iğsi, 2'sinde (%4.1) epiteloid, diskoheziv ve plazmasitoid, 2'sinde (%4.1) epiteloid ve taşlı yüzük, 1'inde (%2) epiteloid ve plazmasitoid hücre morfolojisi gözlemlendi.

İnvaziv SPK'ların 30'unda (%41.1) sadece epiteloid, 19'unda (%26) epiteloid ve iğsi, 14'ünde (%19.2) epiteloid ve diskoheziv, 3'ünde (%4.1) epiteloid, diskoheziv ve iğsi, 2'sinde (%2.7) epiteloid ve plazmasitoid, 2'sinde (%2.7) epiteloid, diskoheziv, iğsi ve plazmasitoid, 1'inde (%1.4) epiteloid, diskoheziv ve plazmasitoid, 1'inde (%1.4) epiteloid, diskoheziv ve taşlı yüzük, 1'inde (%1.4) epiteloid, diskoheziv, iğsi ve taşlı yüzük hücre morfolojisi gözlemlendi.

İn situ ve invaziv SPK'larda iğsi morfoloji ile eşlik eden invaziv karsinomların varlığı ve tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

4.8. NÜKLEUS

İn situ ve invaziv SPK'larda en sık görülen nükleer özellik tuz-biber kromatindi. Ayrıca tümörlerde bölgesel olarak belirgin nükleol, çoklu nükleol, veziküler nükleus ve çentikli nükleus eşlik edebilmekteydi (Tablo 15).

Tablo 15. İn situ ve invaziv SPK’larda nükleer özellikler

Nükleus	İnvaziv SPK	%	İn situ SPK	%
Tuz-Biber	42	57.5%	29	59.2%
Belirgin Nükleol	7	9.6%	6	12.2%
Tuz-Biber, Belirgin Nükleol	6	8.2%	4	8.2%
Tuz-Biber, Çentikli	5	6.8%	2	4.1%
Çentikli	4	5.5%	1	2.0%
Tuz-biber, Veziküler	0	0.0%	1	2.0%
Tuz-Biber, Çoklu Nükleol	1	1.4%	0	0.0%
Belirgin Nükleol, Veziküler	1	1.4%	0	0.0%
Tuz-Biber, Belirgin Nükleol, Veziküler	1	1.4%	0	0.0%
Tuz-Biber, Belirgin Nükleol, Çentikli	1	1.4%	0	0.0%
Çentikli, Veziküler	1	1.4%	0	0.0%
Özelliği olmayan	4	5.5%	6	12.2%
TOPLAM	73	100%	49	100%

49 in situ SPK’nın 36’sında (%73.5) nükleer tuz-biber kromatin özellikte bulunmakta olup 19’u (%52.8) nükleer derece 1, 17’si (%47.2) nükleer derece 2 olarak izlendi. Tuz-biber kromatin özelliği izlenmeyen 13 (%26.5) in situ SPK’nın 3’ü (%23.1) nükleer derece 1, 10’u (%76.9) nükleer derece 2 olarak izlendi. Nükleer tuz-biber kromatin içeren in situ SPK’larla içermeyenler arasında nükleer derece açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.90).

73 invaziv SPK’nın 56’sında (%76.7) nükleer tuz-biber kromatin bulunmakta olup bu tümörlerin 12’si (%21.4) nükleer derece 1, 34’ü (%60.7) nükleer derece 2, 10’u (%17.9) nükleer derece 3’tü. Tuz-biber kromatin özelliği izlenmeyen 17 (%23.3) invaziv SPK’nın 4’ü (%23.5) nükleer derece 1, 12’si (%70.6) nükleer derece 2, 1’i (%5.9) nükleer derece 3’tü. Nükleer tuz-biber kromatin içeren invaziv SPK’larla içermeyenler arasında tümör histolojik derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.48).

Tuz-biber kromatin özelliğine sahip in situ ve invaziv SPK’lar ile diğer nükleer özelliklere sahip SPK’lar arasında aksilla metastaz durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p> 0.05).

İn situ ve invaziv SPK’larda tuz-biber kromatin özelliğine sahip olanlarda kromogranin pozitifliği, sinaptofizin pozitifliği, eşlik eden invaziv karsinomun türü ve boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p> 0.05).

4.9. SİTOPLAZMA

İn-situ ve invaziv SPK'ların sitoplazmalarına bakıldığında; en sık granüler, daha sonra sıklık sırasına göre eozinofilik, şeffaf görünüm ve müsin içeriğine sahip olabildikleri izlendi.

49 in situ SPK'nın 43'ünde (%87.8) granüler sitoplazma, 4'ünde (%8.2) eozinofilik sitoplazma, 1'inde (%2) granüler ve intrasitoplazmik müsin, 1'inde (%2) granüler ve şeffaf sitoplazma izlendi. 73 invaziv SPK'nın 62'sinde (%84.9) granüler sitoplazma, 8'inde (%11) eozinofilik sitoplazma, 2'sinde (%2.7) intrasitoplazmik müsin, 1'inde (%1.4) granüler ve intrasitoplazmik müsin izlendi (Tablo 16).

Tablo 16. İn situ ve invaziv SPK'larda granüler sitoplazma ile sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonu ilişkisi

	Toplam	İHK Yok	Diffüz Pozitif	%	Fokal Pozitif	%	Negatif	%	p
İN SİTU SPK	49								
Sinaptofizin / Granüler	45	8	18	48,6%	11	29,7%	8	21,6%	p: 0,00
Granüler olmayan	4	1	0	0%	0	0%	3	100%	
Kromogranin / Granüler	45	8	11	29,7%	9	24,3%	17	45,9%	p: 0,07
Granüler olmayan	4	1	0	0%	0	0%	3	100%	
İNVAZİV SPK	73								
Sinaptofizin / Granüler	63	11	18	34,6%	20	38,5%	14	26,9%	p: 0,00
Granüler olmayan	10	0	1	10,0%	1	10,0%	8	80,0%	
Kromogranin / Granüler	63	11	6	11,5%	11	21,2%	35	67,3%	p: 0,14
Granüler olmayan	10	0	0	0,0%	1	10,0%	9	90,0%	

İn situ ve invaziv SPK'larda granüler sitoplazma özelliği ile kromogranin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmezken ($p > 0.05$), in situ ve invaziv SPK'larda granüler sitoplazma özelliği ile sinaptofizin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p: 0.00$). Granüler sitoplazması olan in situ SPK'ların %78.3'ünde (diffüz %48.6+fokal %29.7), invaziv SPK'ların %73.1'inde (diffüz %34.6 +fokal %38.5) sinaptofizin pozitifliği.

Granüler sitoplazma özelliğine sahip in situ ve invaziv SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomun varlığı, tipi ve boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).

4.10. NEKROZ

49 adet in situ SPK'nın 11'inde (%22.4) komedonekroz izlendi. 73 adet invaziv SPK'nın 27'sinde (%37), 32 adet invaziv karsinomun 5'inde (%15.6) tümör nekrozu izlendi (Tablo 17).

Tablo 17. İn situ SPK'larda nükleer derecenin komedonekroz ile ve invaziv SPK'larda tümör histolojik derecesinin nekroz ile ilişkisi

Nekroz ve Derece/Histolojik Derece	Toplam	Derece 1	%	Derece 2	%	Derece 3	%	p
İN SİTU SPK	49							
Komedonekroz var	11	2	18.2%	9	81.8%	-	0%	p: 0,04
Komedonekroz yok	38	20	52.6%	18	47.4%	-	0%	
İNVAZİV SPK	73							
Nekroz var	27	3	11.1%	17	63.0%	7	25.9%	p: 0,05
Nekroz yok	46	13	28.3%	29	63.0%	4	8.7%	

İN situ SPK'larda komedonekroz varlığı ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p: 0.04) vardı. Komedonekroz içeren situ SPK'ların, büyük çoğunluğu (%81.8) nükleer derece 2 iken, %18.2'si nükleer derece 1 tümörlerdi.

İnvaziv SPK'larda tümör nekrozu varlığı ile tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p:0.05) vardı. Nekroz içeren invaziv SPK'ların, büyük çoğunluğu nükleer derece 2 (%63) ve derece 3 (%25.9) iken, nekroz içeren invaziv SPK'ların %11.1'i derece 1 tümörlerdi.

Komedonekroz içeren in situ SPK ve nekroz içeren invaziv SPK'lar ile eşlik eden invaziv karsinomların boyutu, türü ve aksilla metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p> 0.05).

4.11. MYOEPİTELYAL P63 EKSPRESYONU

49 in situ SPK'nın solid adaları çevresinde P63 ekspresyonu değerlendirildiğinde; 34'ünde (%77.3) yaygın pozitif, 7'sinde (%15.9) fokal pozitif izlendi. 3 in situ SPK'da (%6.8) P63 ekspresyonu izlenmedi. 5 tümörde P63 çalışılmamıştı.

73 invaziv SPK'nın 60'ında (%89.6) solid adalar çevresinde P63 ekspresyonu saptanmazken, 7 invaziv SPK'da (%10.4) P63'ün fokal pozitifliği görüldü. 6 tümörde P63 çalışılmamıştı.

İn situ SPK'larda tümör adaları çevresinde P63 ekspresyon durumu ile tümörün boyutu, nükleer derecesi, müsin sentezi, sinaptofizin pozitifliği, aksilla metastazı ve eşlik eden invaziv karsinom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

İnvaziv SPK'larda tümör adaları çevresinde P63 ekspresyon durumu ile tümörün boyutu, müsin sentezi, sinaptofizin pozitifliği, aksilla metastazı ve eşlik eden invaziv karsinom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

İnvaziv SPK'larda tümör adaları çevresinde fokal P63 ekspresyonu ile invaziv SPK'ların histolojik derecesi arasında anlamlı ilişki izlendi ($p:0.004$). P63 fokal eksprese eden invaziv SPK'larda tümör histolojik derecesinin, P63 negatif invaziv SPK'lara kıyasla daha düşük olduğu izlendi (Tablo 18).

P63 fokal eksprese eden 6 invaziv SPK'da aksilla metastazı izlenmezken, P63 negatif 42 invaziv SPK'da 13'ünde aksilla metastazı izlendi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.18$) (Tablo 18).

Tablo 18. İn situ ve invaziv SPK’larda P63 pozitif myoepitel varlığının tümör özellikleri ile ilişkisi

P63		İn Situ SPK		İnvaziv SPK	
		P63 Pozitif	P63 Negatif	P63 Fokal Pozitif	P63 Negatif
Boyut		p: 0.39		p: 0.37	
	≤ 2 cm	31	3	6	42
	> 2 cm	9	0	1	17
Derece/Histolojik Derece*		p: 0.14		p: 0.004	
	Derece 1	18	0	5	11
	Derece 2 ve 3	23	3	2	49
Müsin		p: 0.20		p: 0.32	
	Var	15	0	3	15
	Yok	26	3	4	45
Sinaptofizin		p: 0.73		p: 0.23	
	Pozitif	25	2	6	32
	Negatif	8	1	1	19
Aksilla Metastazı		p: 0.58		p: 0.18	
	Var	5	0	0	13
	Yok	32	2	6	42
İnvaziv Karsinom		p: 0.50		p: 0.51	
	Var	19	2	2	25
	Yok	22	1	5	35

*İstatistiksel olarak fark bulunan parametreyi göstermektedir.

4.12. MÜSİN

49 in situ SPK’nın 16’sında (%32.7), 73 invaziv SPK’nın 18’inde (%24.7) müsin üretimi bulunmaktaydı. İn situ SPK’ların 8’inde (%50) stromal, 4’ünde (%25) stromal ve luminal, 2’sinde (%12.5) stromal ve hücre içi, 1’inde (%6.3) stromal, luminal ve hücre içi, 1’inde (%6.3) sadece luminal müsin izlendi. İnvaziv SPK’ların 13’ünde (%72.2) stromal, 3’ünde (%16.7) stromal ve luminal, 1’inde (%5.6) stromal, luminal ve hücre içi, 1’inde (%5.6) hücre içi müsin izlendi (Tablo 19).

İnvaziv SPK’larda müsin sentezi ile eşlik eden invaziv karsinom tipi arasında anlamlı ilişki izlendi (p:0.002). Müsin sentezlemeyen invaziv SPK’lara %46.5 (25/55) invaziv karsinom eşlik ederken, müsin sentezleyen invaziv SPK’ların %27.8 (5/18) invaziv karsinom eşlik etmekteydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.18). Müsin sentezlemeyen invaziv SPK’lara eşlik eden karsinomların %84’ü (21/24) NOS’tu. Müsin sentezleyen invaziv SPK’lara eşlik eden tümörlerin ancak %20’si (1/5) NOS’tu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.002).

Tablo 19. İnvaziv SPK’larda müsin sentezi ile eşlik eden karsinomların ve tipinin karşılaştırılması

Müsin ve İnvaziv Karsinom Tip	Toplam	Müsin Var	%	Müsin Yok	%	p
İnvaziv Karsinom Yok	43	13	72.2%	30	54.5%	p: 0.18
İnvaziv Karsinom Var	30	5	27.8%	25	45.5%	
NOS	22	1	5.6%	21	38.2%	p: 0.002
Müsinöz Tip B	4	4	22.2%	0	0%	
NE	3	0	0%	3	5.5%	
Kribriform	1	0	0%	1	1.8%	
Toplam	73	18	100%	55	100%	

4.13. NÖROENDOKRİN ÖZELLİK

49 in situ SPK’nın 29’unda (%72.5) en az bir biyobelirteçle saptanan nöroendokrin özellik izlendi. Nöroendokrin biyobelirteçleri değerlendirdiğimizde; kromogranin ile 40 in situ SPK’nın 20’sinde (%50) pozitif, 20’sinde (%50) negatifti. Sinaptofizin ile 40 in situ SPK’nın 29’unda (%72.5) pozitif, 11’inde (%18.5) negatifti. 9 in situ SPK’da nöroendokrin marker çalışılmamıştı.

73 invaziv SPK’nın 41’inde (%66.1) en az bir biyobelirteçle saptanan nöroendokrin özellik izlendi. Nöroendokrin biyobelirteçleri değerlendirdiğimizde; kromogranin ile 62 invaziv SPK’nın 18’inde (%29) pozitif, 44’ünde (%71) negatifti. Sinaptofizin ile 62 invaziv SPK’nın 40’ünde (%64.5) pozitif, 22’sinde (%35.5) negatifti. 11 invaziv SPK’da nöroendokrin marker çalışılmamıştı.

İn situ ve invaziv SPK’larda sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.00). İn situ SPK’ların %72.5’inde, invaziv SPK’ların %64.5’inde sinaptofizin, in situ SPK’ların %50’sinde, invaziv SPK’ların %29’unda kromogranin pozitif. Sinaptofizinin negatif olduğu tüm SPK’larda kromogranin de negatifti. (Tablo 20)

Tablo 20. İn situ ve invaziv SPK’larda nöroendokrin biyobelirteçlerin kıyaslanması

Sinaptofizin ve Kromogranin	Toplam	Sinaptofizin Diffüz (+)	%	Sinaptofizin Fokal (+)	%	Sinaptofizin Negatif	İHK Yok	p
İN SITU SPK								
Kromogranin-Diffüz (+)	11	11	27.5%	0	0%	0	-	p: 0,00
Kromogranin-Fokal (+)	9	5	12.5%	4	10,0%	0	-	
Kromogranin-Negatif	20	2	5,0%	7	17.5%	11	-	
İHK Yok	9	-	-	-	-	-	9	
Toplam	49	18	45,0%	11	27.5%	11	9	
İNVAZİV SPK								
Kromogranin-Diffüz (+)	6	5	8.1%	1	1.6%	0	-	p: 0,00
Kromogranin-Fokal (+)	12	6	9.7%	6	9.7%	0	-	
Kromogranin-Negatif	44	8	12.9%	14	22.6%	22	-	
İHK Yok	11	-	-	-	-	-	11	
Toplam	73	19	30.6%	21	33.9%	22	11	

73 invaziv SPK’da sinaptofizin ekspresyonu ile in situ ve invaziv SPK’ların nükleer ve histoloji derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

İN situ SPK’larda kromogranin ekspresyonu ile eşlik eden invaziv karsinom tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p:0.05$). Kromogranin pozitif in situ SPK’lara eşlik eden 11 invaziv karsinomun 6’sı (%54.5) müsinöz tip B karsinom, 3’ü (%27.3) nöroendokrin tümör, 2’si (%18.2) NOS iken, kromogranin negatif in situ SPK’lara eşlik eden 10 invaziv karsinomun 8’i (%80) NOS, 2’si (%20) müsinöz tip B karsinomdu.

4.14. ER, PR, CerbB2 VE Kİ67 EKSPRESYONU

49 in situ SPK’nın tamamında ER ve PR pozitif. 73 invaziv SPK’nın tamamında ER pozitif ve sıklıkla diffüz kuvvetli eksprese olmaktadır. İnvaziv SPK’larda PR ekspresyon yüzdesi ve şiddeti daha geniş bir skalada dağılım göstermekte ve 6 tümörde (%8.2) PR negatifti.

İnvaziv SPK’larda Ki67 proliferasyon indeksi ortalaması %23.5 (%5-70) olup, 40’ında (%59.7) %20’nin üzerinde, 27’sinde (%40.3) %20’nin altında izlendi. İnvaziv SPK’larda CerbB2 durumu tümörlerin 63’ünde skor sıfır, 4’ünde skor 2 ve İSH negatif olmak üzere tümünde negatifti. 6 invaziv SPK’da Ki 67 ve CerbB2 durumu çalışılmamıştı.

İnvaziv SPK’larda PR durumu ile eşlik eden invaziv karsinom varlığı (p:0.68) ve aksilla metastazı (p: 0.27) görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Yüksek proliferatif aktivite gösteren invaziv SPK’ların 20’sine (%50) invaziv karsinom eşlik ederken, düşük proliferatif aktivite gösteren invaziv SPK’ların 9’una (%33.3) invaziv karsinom eşlik etmekteydi (p:0.05).

İnvaziv SPK’larda Ki67 proliferatif aktivitesi ile eşlik eden invaziv karsinomların tipi (p: 0.11), boyutu (p: 0.14) ve aksilla metastazı (p: 0.15) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

4.15. İNVAZYON PATERNİ

73 invaziv SPK’nın 8’i (%11) sadece yap-boz paternde gelişim gösterirken, yap-boz paterne 20’sinde (%27.4) minimal invaziv patern, 45’inde (%61.6) yaygın invaziv patern eşlik etmekteydi. Tüm invaziv SPK’ların 44’ünde (%60.2) sinsityal patern bulunmaktaydı. Sinsityal paternin diğer invazyon paternleri içerisindeki beraberlik oranı benzerdi (p:0.25).

Tablo 21. İnvaziv SPK’larda invazyon paternleri

İNVAZYON PATERNLERİ				
	Adet	%	SİNSİTYAL PATERN	
			Var	Yok
YAP-BOZ PATERN	8	11.0%	3	5
MİNİMAL İNVAZİV PATERN				
Yap-boz + minimal invaziv patern	20	27.4%	11	9
YAYGIN İNVAZİV PATERN				
Yap-boz + yaygın invaziv patern (%)	45	61.6%	30	15
5%	10	13.7%		
30%	8	11.0%		
10%	6	8.2%		
50%	5	6.8%		
20%	5	6.8%		
40%	3	4.1%		
60%	2	2.7%		
2%	2	2.7%		
90%	1	1.4%		
80%	1	1.4%		
70%	1	1.4%		
65%	1	1.4%		
Toplam	73	100%	44	29

İnvaziv SPK'ların yap-boz, minimal invaziv, yaygın invaziv ve sinsityal gelişim paternlerinde tümörün histolojik derecesi, mitoz skoru, nekroz varlığı, tuz-biber kromatin, granüler sitoplazma, müsin üretimi, sinaptofizin pozitifliği, PR pozitifliği ve Ki67 proliferasyon indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 21)

Minimal invaziv paterni ile invaziv SPK'nın boyutu ($p:0.02$) ve pleomorfizmi ($p:0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Minimal invaziv SPK'lar sıklıkla büyük boyutlu ve pleomorfizm skoru düşük olan tümörlerdi.

Müsin lokalizasyonu ile invaziv SPK'ların invazyon paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p:0.05$). Hücre içi müsin sentezleyen 1 in situ SPK'nın eşlik ettiği invaziv SPK minimal invaziv paterneydi. Hücre içi müsin sentezleyen 1 invaziv SPK minimal invaziv paterneydi ve beraberindeki in situ SPK komponenti de hücre içi müsin içermektedir. Hücre dışı müsin sentezleyen in situ SPK'ların büyük çoğunluğu (8/9) yaygın invaziv paternde gelişim gösteren invaziv SPK'lara eşlik etmekteydi. Hücre dışı müsin sentezleyen invaziv SPK'ların büyük çoğunluğu (14/17) yaygın invaziv paternde gelişim göstermekteydi.

Yaygın invaziv patern ile invaziv SPK'nın hücre morfolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p:0.02$). Yaygın invaziv SPK'larda iğsi morfoloji belirgin olarak azalıyordu.

Hücre dışı müsin üretimi yapan 17 invaziv SPK'nın 14'ü (%82.3) yaygın invaziv paterne eşlik etmekteydi. Aksillar metastazın en sık izlendiği yaygın invaziv paterne sahip bu invaziv SPK'ların hiçbirinde aksilla metastazı yoktu.

İnvaziv SPK'larda sinsityal gelişim paterni ile, kromogranin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'ların büyük çoğunluğunda (%82.5) kromogranin negatifliği ($p:0.02$).

İnvazyon paternleri ile aksilla metastazının varlığı, türü, sayısı ve ekstrakapsüler yayılım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$)

İnvaziv SPK'larda gelişim paterni ile aksilla metastazı varlığı arasındaki ilişki araştırıldığında, pür yap-boz paternde aksilla metastazı izlenmezken, 9 minimal

invaziv paternde %11.1 ve 26 yaygın invaziv paternde %15.3 oranında aksilla metastazı izlendi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaygın invaziv paternin miktarına göre analiz edildiğinde ise, yaygın invaziv paterni %50'nin üzerinde olanlarda %42.8 oranında metastaz görülürken, %50'nin altında olanlarda %5.2 metastaz izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.018) (Tablo 27).

İnvaziv SPK'larda invazyon paternleri ile ekstra kapsüler yayılım varlığı arasında ilişki değerlendirildiğinde ekstra kapsüler yayılım yapan 5 SPK'nın 4'ü (%80) yaygın invaziv patern, 1'i (%20) minimal invaziv paternde gelişim göstermekteydi.



Tablo 22. İnvaziv SPK'ların invazyon paternleri ile morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması

İnvazyon Paternleri			Yap-boz		Minimal İnvaziv		Yaygın İnvaziv		Sinsityal	
			Pür	Pür Değil	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
İnvaziv SPK	Boyut		p: 0.50		p: 0.02		p: 0.08		p: 0.06	
		≤ 5 cm	8	59	16	51	43	24	39	28
		> 5 cm	0	5	4	1	1	4	4	1
	Tümör Derecesi		p: 0.64		p: 0.23		p: 0.16		p: 0.55	
		Derece 1 ve 2	6	56	17	45	39	23	36	26
		Derece 3	2	9	3	8	6	5	8	3
	Pleomorfizm		p: 0.93		p: 0.05		p: 0.13		p: 0.43	
		PL 1	2	17	8	11	9	10	11	8
		PL 2 ve 3	6	48	12	42	36	18	33	21
	Mitoz		p: 0.65		p: 0.20		p: 0.09		p: 0.33	
		Derece 1 ve 2	6	54	16	44	38	22	35	25
		Derece 3	2	11	4	9	7	6	9	4
	Nekroz		p: 0.97		p: 0.38		p: 0.41		p: 0.81	
		Var	3	24	9	18	15	12	15	12
		Yok	5	41	11	35	30	16	29	17
	İğsi Morfoloji		p: 0.07		p: 0.23		p: 0.02		p: 0.43	
		Var	5	20	9	16	11	14	15	10
		Yok	3	45	11	37	34	14	29	19
	Tuz-biber Kromatin		p: 0.01		p: 0.30		p: 0.40		p: 0.21	
		Var	3	53	17	39	36	20	36	20
		Yok	5	12	3	14	9	8	8	9
	Granüler Sitoplazma		p: 0.32		p: 0.84		p: 0.41		p: 0.99	
		Var	6	57	17	46	40	23	38	25
		Yok	2	8	3	7	5	5	6	4
	Müsin		p: 0.98		p: 0.57		p: 0.61		p: 0.94	
		Var	2	16	4	14	12	6	11	7
		Yok	6	49	16	39	33	22	33	22
	Müsin Hücre		p: 0.71		p: 0.05		p: 0.14		p: 0.25	
		Hücre Dışı	2	15	3	14	12	5	11	6
		Hücre İçi	0	1	1	0	0	1	0	1
	Sinaptofizin		p: 0.90		p: 0.30		p: 0.31		p: 0.10	
		Pozitif	4	36	12	28	24	16	22	18
		Negatif	2	20	4	18	16	6	18	4
	Kromogranin		p: 0.80		p: 0.38		p: 0.34		p: 0.02	
		Pozitif	2	16	6	12	10	8	7	11
		Negatif	4	40	10	34	30	14	33	11
	PR		p: 0.37		p: 0.31		p: 0.25		p: 0.67	
		Pozitif	8	59	19	48	40	27	40	27
		Negatif	0	6	1	5	5	1	4	2
	Ki67		p: 0.71		p: 0.67		p: 0.86		p: 0.51	
		Yüksek	4	36	10	30	26	14	27	13
		Düşük	2	25	8	19	17	10	15	12

İnvaziv SPK’larda gelişim paternleri ile eşlik eden in situ SPK’nın nükleer derecesi, müsin üretimi ve sinaptofizin pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 22)

Yaygın invaziv patern ile in situ SPK’larda müsin lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p:0.03$). Hücre dışı müsin üreten 9 in situ SPK’nın eşlik ettiği invaziv SPK’ların 8’i (%88.9) yaygın invaziv paternde gelişim göstermekteydi.

Sinsityal gelişim paterni ile invaziv SPK’larda in situ SPK içerme durumu ve in situ SPK’nın boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK’larda in situ SPK içerme olasılığı, sinsityal paternde gelişim göstermeyen invaziv SPK’lara kıyasla düşüktü ($p:0.02$) ve eşlik ettiğinde, in situ SPK’ların boyutları çoğunlukla 2 cm’in altındaydı ($p:0.01$).

Tablo 23. İnvaziv SPK invazyon paternlerinin eşlik eden in situ SPK’nın prognostik ve morfolojik özellikleriyle karşılaştırılması

İnvazyon Paternleri			Yap-boz		Minimal İnvaziv		Yaygın İnvaziv		Sinsityal	
			Pür	Pür Değil	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
İn situ SPK	Durum		p: 0.32		p: 0.34		p: 0.80		p: 0.02	
		Var	2	28	10	20	18	12	13	17
		Yok	6	37	10	33	27	16	31	12
	Boyut		p: 0.84		p: 0.35		p: 0.45		p: 0.01	
		≤ 2 cm	2	24	8	18	16	10	13	13
		> 2 cm	0	4	2	2	2	2	0	4
	Nükleer Derece		p: 0.20		p: 0.79		p: 0.36		p: 0.59	
		Derece 1	0	13	4	9	9	4	7	6
		Derece 2	2	15	6	11	9	8	6	11
	Müsin		p: 0.30		p: 0.27		p: 0.11		p: 0.28	
		Var	0	10	2	8	8	2	5	5
		Yok	2	18	8	12	10	10	8	12
	Müsin Hücre		p: -		p: 0.03		p: 0.03		p: 0.27	
		Hücre Dışı	0	9	1	8	8	1	5	4
		Hücre İçi	0	1	1	0	0	1	0	1
	Sinaptofizin		p: -		p: 1.00		p: 1.00		p: 0.67	
		Pozitif	0	18	6	12	12	6	9	9
		Negatif	0	6	2	4	4	2	3	3

İnvaziv SPK’larda gelişim paternleri ile eşlik eden invaziv karsinomun boyutu, pleomorfizmi, mitoz skoru ve PR pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 23)

Tablo 24. İnvaziv SPK’larda invazyon paternleri ile invaziv karsinomun prognostik ve morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması

İnvazyon Paternleri			Yap-boz		Minimal İnvaziv		Yaygın İnvaziv		Sinsityal	
			Pür	Pür Değil	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
İnvaziv Karsinom	Durum		p: 0.19		p: 0.67		p: 0.22		p: 0.04	
	Var		5	25	9	21	16	14	13	17
	Yok		3	40	11	32	29	14	31	12
	Tip		p: 0.80		p: 0.02		p: 0.04		p: 0.22	
	NOS		4	20	4	20	16	8	12	10
	Diğerleri		1	5	5	1	0	6	1	7
	Boyut		p: 0.65		p: 0.14		p: 0.31		p: 0.63	
	≤ 2 cm		4	21	9	16	12	13	10	15
	> 2 cm		1	3	0	4	3	1	2	2
	Tümör Derecesi		p: 0.01		p: 0.27		p: 0.80		p: 0.38	
	Derece 1 ve 2		2	23	9	16	14	11	11	14
	Derece 3		3	2	0	5	2	3	2	3
	Pleomorfizm		p: 0.92		p: 0.79		p: 0.93		p: 0.72	
	PL 1		1	7	3	5	4	4	3	5
	PL 2 ve 3		4	18	6	16	12	10	10	12
	Mitoz		p: 0.15		p: 0.40		p: 0.97		p: 0.32	
	Derece 1 ve 2		4	24	9	19	15	13	13	15
	Derece 3		1	1	0	2	1	1	0	2
	PR		p: 0.21		p: 0.31		p: 1.00		p: 0.30	
	Pozitif		5	27	11	21	16	16	14	18
	Negatif		1	1	0	2	1	1	2	0
	Ki67		p: 0.13		p: 0.01		p: 0.14		p: 0.03	
	Yüksek		4	15	3	16	12	7	11	8
	Düşük		0	9	6	3	3	6	1	8

Minimal invaziv patern ile eşlik eden invaziv karsinomların tipi ($p:0.02$) ve Ki67 proliferatif aktivitesi ($p:0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Minimal invaziv paternde gelişim gösteren SPK’lara NOS dışı invaziv tümörler eşlik etmekteydi ve eşlik eden tümörlerin Ki67 proliferasyon indeksi daha düşüktü (Tablo 24).

Yaygın invaziv SPK’lara eşlik eden karsinomların tamamı NOS iken, diğer paternlerde bu oran %57 idi ($p: 0.04$).

Sinsityal gelişim paterni ile eşlik eden invaziv karsinom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.04). Sinsityal gelişim paterni gösteren invaziv SPK'larda daha az oranda (%29.5) eşlik eden invaziv karsinom bulunmaktaydı.

Sinsityal gelişim paterni ile eşlik eden invaziv karsinomun proliferatif aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.03). Sinsityal gelişim paterni gösteren invaziv SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %91.6'sında (11/12) Ki67 proliferasyon indeksi yüksekti.

Yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larla eşlik eden invaziv karsinomların tümör histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p:0.01). Yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda histolojik derece 3 olan 2 tümöre invaziv karsinom eşlik eder iken, histolojik derecesi 1 olan 2 tümöre de invaziv karsinom eşlik etmiyordu.

4.16. AKSİLLA METASTAZI

Çalışmaya alınan tümörlerde %16.3 (15/83) oranında aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. 8 pür in situ SPK'nın hiçbirinde aksilla metastazı izlenmedi. Pür invaziv SPK'larda ise %20.8 oranında metastaz görüldü (Tablo 25)

Pür invaziv SPK'larda eşlik eden in situ SPK varlığında aksilla metastaz oranı (%13.1) anlamlı derecede düşüyordu (p:0.05).

Pür invaziv SPK'larda aksilla metastazı %13.1 (5/38) iken, invaziv SPK'lara meme karsinomu eşlik ettiğinde metastaz oranı %23.6'e (9/38) yükseliyordu ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0.04).

Eşlik eden karsinomlarda tiplere göre bakıldığında; 25 adet NOS'un 8'inde (%32), 9 adet Müsinöz Tip B karsinomun 1'sinde (%11.1) aksilla metastazı izlenirken, 4 adet nöroendokrin tümör ve 1 adet kribriiform karsinomda metastaz izlenmedi. Tiplere göre aksilla metastaz oranında anlamlı fark izlenmedi (p: 0.48).

Lenf nodu metastazı saptanan 16 invaziv SPK'nın 9'unda metastaz morfolojisi SPK'ya benzer solid adalar halindeydi. Diğer 4 tümörde ise invaziv karsinom da eşlik ettiği için, metastazın kaynağı SPK mı, yoksa eşlik eden invaziv

karsinom mu olduğu ayırt edilememekteydi. 1'inde metastaz morfolojisi hem solid hem de kordonlar halinde gelişim göstermekteydi. 5'inde metastaz morfolojisi kordonlar halinde olup, solid adalar şeklinde değildi. 1 olguda aksillada 86 hücreden oluşan izole tümör hücre grubu, 1 diğer olguda aksiller lenf nodunda kapsül dışında epitelyal inklüzyon saptandı.

Tablo 25. SPK'larda aksilla metastaz durumu

	n (*)	Aksilla Metastaz n (%)	p
Pür İn situ SPK	8 (7)	0%	p: 0.05Y
İnvaziv SPK (invaziv karsinom eşlik etmeyen)			
İn situ SPK'lı**	43 (38)	5(13.1%)Y	
İn situ SPK'sız	26 (24)	5(20.8%)Y	
İnvaziv Karsinomlu İnvaziv SPK	30 (29)	9(31.0%)	p: 0.04**
İnvaziv Karsinomlu SPK (İn situ + İnvaziv)**	41 (38)	9(23.6)%	
NOS	27 (25)	9(36%)	
Müsinöz Tip B Karsinom	9 (9)	2(22.2%)	
NE Tümör	4 (3)	0%	
Kribriform Karsinom	1 (1)	0%	

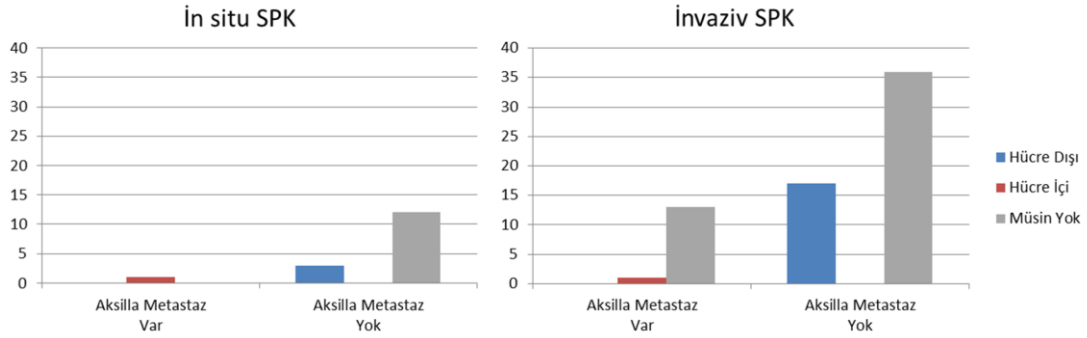
* Aksilla çalışılmış tümörler.

**,Y İstatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenen gruplar.

Metastatik tümörlerden 1'i mikroinvaziv in situ SPK'ya eşlik eden invaziv müsinöz tip B karsinomdu ve tümörlerin her ikisi de hücre içi müsin içeriyordu. Metastazın morfolojisi her iki tümöre benzer şekilde taşlı yüzük hücreli morfolojide idi. Primer tümörlere bakıldığında in situ SPK'nın çapı 3 cm, eşlik eden müsinöz tip B karsinomun çapı 0.3 cm'ydı. Metastaz boyutu ise 4 cm olup müsinöz tip B karsinoma göre çok büyüktü.

İn situ ve invaziv SPK'larda müsinin hücre içi ya da hücre dışı lokalizasyonu ile aksilla metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p<0.05$). Hücre içi müsin üreten 2 tümörün ikisinde de aksilla metastazı izlendi. Bu tümörlerden biri müsinöz tip B karsinomun eşlik ettiği mikroinvaziv in situ SPK, diğeri in situ SPK'nın eşlik ettiği invaziv SPK'ydı. İki olguda da hücre içi müsin üretimi in situ ve invaziv komponentte de bulunmaktaydı. Sadece hücre dışı müsin sentezleyen 17 invaziv SPK'nın hiçbirinde metastaz görülmedi ($p:0.00$). Müsin

üretmeyen 49 adet invaziv SPK'nın 13'ünde (%26.5) aksilla metastazı izlendi (Tablo 26, Şekil 18).

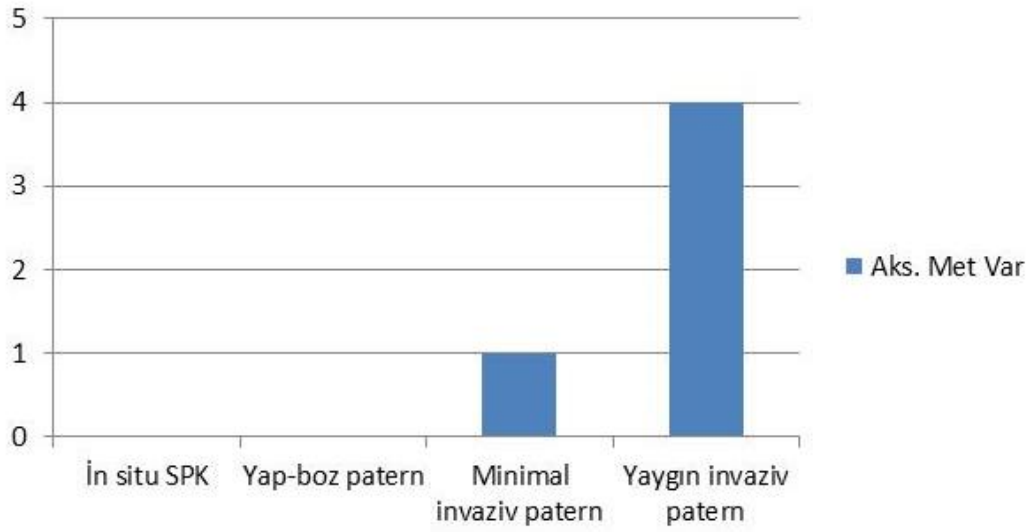


Şekil 18. SPK'larda müsin üretimi ve lokalizasyonunun aksilla metastazı ile ilişkisi

Tablo 26. SPK'larda müsin üretimi ve yerleşiminin aksilla metastazı ile ilişkisi

Müsin ve Aksilla Metastazı	Aksilla Metastaz Var	%	Aksilla Metastaz Yok	%	Toplam	%	p
İN SİTU SPK							
Hücre Dışı	0	0%	3	100%	3	18.8%	p: 0.00
Hücre İçi	1	100%	0	0%	1	6.3%	
Müsin Yok	0	0%	12	100%	12	75%	
Toplam	1	6.2%	15	93.8%	16	100%	
İNVAZİV SPK							
Hücre Dışı	0	0%	17	100%	17	25.4%	p: 0.01
Hücre İçi	1	100%	0	0%	1	1.5%	
Müsin Yok	13	26.5%	36	73.5%	49	73.1%	
Toplam	14	20.9%	53	79.1%	67	100%	

İnvaziv SPK'ların invazyon paterni ile aksilla metastazı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sadece yap-boz paternde gelişim gösteren 8 invaziv SPK'nın hiçbirinde metastaz saptanmadı. Minimal invaziv paternde gelişim gösteren 9 SPK'nın 1'ünde (%11.1) ve yaygın invaziv paternde gelişim gösteren 26 invaziv SPK'nın 4'ünde (%15.3) metastaz saptandı. İnvazyon paternleri ile aksilla metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 27).



Şekil 19. İn situ SPK ve invaziv SPK paternlerine göre aksilla metastazı durumu

İnvaziv karsinomun eşlik etmediği invaziv SPK’larda tümör boyutu ile aksilla metastazı arasında anlamlı ilişki izlendi. Aksilla metastazı pozitif olan SPK’ların %80’i (4/5) 2 cm’nin üzerinde olan tümörlerdi (p:0.04).

İnvaziv SPK’larda histolojik derece, pleomorfizm, mitoz, hücre morfolojisi ile aksilla metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 27).

Tablo 27. İnvaziv SPK’larda aksilla metastazında etkisi araştırılan özellikler

İnvaziv SPK ve Aksilla Metastaz		Aksilla Metastaz Var	Aksilla Metastaz Yok
Boyut		p: 0.04	
	≤ 2 cm	1	22
	> 2 cm	4	11
Histolojik Derece		p: 0.32	
	Derece 1 ve 2	4	30
	Derece 3	1	3
Pleomorfizm		p: 0.12	
	PL 1 ve 2	3	29
	PL 3	2	4
Mitoz		p: 0.09	
	Derece 1	1	23
	Derece 2 ve 3	4	10
Hücre Morfolojisi		p: 0.55	
	İğsi	1	11
	Diğerleri	4	22
Müsin		p: 0.08	
	Var	0	13
	Yok	5	20
Müsin Lokalizasyonu		p: 0.00	
	Hücre Dışı	0	17
	Hücre İçi	1	0
İnvaziv Karsinom		p: 0.04	
	Var	11	27
	Yok	5	40
İn situ SPK		p: 0.05	
	Var	0	15
	Yok	5	18
Yap-boz patern		p: 0.48	
	Pür	0	3
	Pür Değil	5	30
Minimal İnvaziv Patern		p: 0.54	
	Var	1	8
	Sadece yap-boz	0	3
Yaygın İnvaziv Patern		p: 0.46	
	Var	4	22
	Yap-boz	0	3
Sinsityal Patern		p: 0.74	
	Yaygın	4	22
	Yok	1	11

5. TARTIŞMA

Solid papiller karsinomlar ilk defa Maluf ve Koerner tarafından 1995 yılında DKIS'in özel ve nadir bir tipi olarak tanımlanmıştır. WHO 2003'te solid varyant intraduktal papiller karsinom, WHO 2012'de ise papiller lezyonların içerisinde in situ ve invaziv SPK olarak iki formda yer almaktadır.

WHO SPK'ları; ince belirgin olmayan fibrovasküler korlara sahip, ekspansil gelişen solid adalar olarak tanımlar. Tümör değişken mitoz, hafif-orta derecede nükleer atipiye sahip, ovalden iğsiye değişebilen monoton bir hücre popülasyonundan oluşmaktadır. Hücre sitoplazmaları genellikle sahip oldukları nöroendokrin diferansiyasyonla ilişkili granüler özellikte olabilmekte ve hücreler fibrovasküler korların etrafında nükleer palizatlanma oluşturabilmektedirler. Sitoplazmalarında müsin içerebilirler. Müsin taşlı yüzük hücre morfolojisine sebep olacak şekilde hücre içinde olabileceği gibi çoğunlukla hücre dışına lokalizedir.

Biz on iki yıllık süreç içerisinde kliniğimizce değerlendirdiğimiz tanı ve yorum kısmında "solid papiller" kelimeleri geçen bütün meme lezyonlarını çıkarıp inceledik. Toplam 243 tümörü mikroskopik olarak değerlendirdiğimizde; 92 tümörün SPK içerdiğini görerek çalışma grubumuza aldık.

SPK'ları tanımlarken ayırıcı tanıda; fibrovasküler korların fokal izlenmesine rağmen ekspansil gelişimin olmadığı, yaygın sinsityal gelişime sahip, yer yer palizatlanma gösteren ve nöroendokrin belirteçlerden birini yaygın pozitif izlediğimiz tümörleri nöroendokrin tümör olarak değerlendirdik. SPK'ların müsin üretimi iyi sınırlı tümör adalarının çevresinde periferik yarıklanma ve yarığın içerisinde müsin birikimi ile karakterizedir. Hücre dışı müsin artışının çok olduğu ve müsin havuzu içerisinde yüzen malign hücreleri bulunan tümörleri müsinöz tip B karsinom olarak değerlendirdik. Ekspansil gelişebilen ama tümör adalarının çevresinde kistik bir duktus, kapsül oluşumu ve sinsityal gelişim bulunduğunda enkapsüle papiller karsinom olarak değerlendirdik. Solid gelişim paternine sahip NOS da SPK'larla oldukça sık karışabilmektedir. Ayrımda zorlanılan bu grupta birbirlerine yavaşan solid adalar arasında kapillerler sıkışarak fibrovasküler korları taklit etmesi SPK'ya yöneltebilmektedir. Nodüler yapının bozularak sinsityal

gelişimin yaygın ve nükleer derecenin yüksek olduğu tümörler NOS olarak sınıflandı. Ancak SPK için tanısal adaları bulunan ve dereceli olarak NOS'tan ayırt edilemeyen bölgeler içeren tümörleri (yaygın invaziv paternli SPK) de çalışma grubumuza aldık. Kribriform DKIS'ta fibrovasküler korlar bulunmamaktaydı. Mikropapiller ve invaziv papiller karsinomları ayırımında ise zorluk yaşamadık.

SPK'ların in situ ve invaziv olarak ayırımında WHO in situ SPK'ları; çevresinde myoepitelyal hücre varlığına bakılmaksızın, yuvarlak, iyi sınırlı kontürlere sahip nodüller olarak tanımlar (192). İnvaziv SPK'lar ise; çevresinde myoepitel hücre tabakası bulunmayan, desmoplastik stroma içerisinde, düzensiz kontürlere sahip, coğrafi yap-boz patern oluşturan nodüller olarak tanımlanmıştır (193, 194).

İnvaziv SPK'da düzensiz solid adalar yanı sıra, kordonlar halindeki hücrelerin yağ dokuya infiltrasyonu ya da vasküler invazyon görülebilir. Fakat bu kordonlar halindeki infiltrasyonun tümör içerisinde kapladığı oranın en fazla ne kadar olması gerektiği konusunda bir öneri bulunmamaktadır. İnvaziv komponentin ayrı bir odak halinde geliştiği anlaşılabiliyorsa, eşlik eden invaziv karsinom olarak değerlendirilir (194-196).

Literatürde SPK'lar %36-80 arasında invaziv karsinomlarla birlikte izlenmiştir (197-199). İnvaziv komponent pür veya miks kolloid, nöroendokrin benzeri, invaziv duktal, lobüler ya da tubüler karsinom olabilir. Genellikle invaziv karsinom komponenti iyi-orta diferansiye olup komşu solid papiller karsinoma hücrel morfolojisi benzerdir (201,202).

Nassar ve arkadaşlarının çalışmasında eşlik eden karsinomların %29.5'i nöroendokrin tümör, %23.5'i müsinöz karsinom, %14.5'i NOS ve %26.5'i miks karsinom olarak bildirilmiştir (201).

Biz çalışmamızda 92 tümörün 41'inde (%44.6) SPK'ya eşlik eden invaziv karsinom izledik. Bu karsinomların 27'si (%65.9) invaziv meme karsinomu (NOS), 9'u (%22) müsinöz tip B karsinom, 4'ü (%9.8) nöroendokrin karsinom (NE), 1'i (%2.4) kribriform karsinomdu.

SPK'lar ilk tariflendiğinde, düşük dereceli duktal karsinoma in situ'nun özel bir varyantı olarak kabul edilmişti. Fakat sonraki çalışmalar gösterdi ki nodüllerin çevresinde myoepitel olmayan SPK'lardan bazıları in situ karsinom değildi (202).

Çalışmalarda myoepitel ekspresyonu açısından farklı sonuçlar vardı. Maluf ve Korner SPK'ların tamamında kayıp izlerken (200,203), Nicolas ve arkadaşları 11 SPK'nın 3'ünde diffüz, 8'inde fokal tespit etmişlerdi (198). Çelişkili durumlar SPK'ların tamamen in situ kabul edilmesini güçleştirmekteydi. Bu durumda alt bir kümesini düşük dereceli invaziv karsinomun özel bir türü olarak kabul etmek uygun olacaktı. Bu teori aksilla ya da uzak organlara, primer SPK morfolojisiyle aynı tümörün metastaz yapmasını desteklemekteydi. Öte yandan tümör nodülleri ile stroma arasında düzgün kontürlere sahip hiçbir SPK'da metastaz izlenmemiştir.

Rosen'e göre in situ ve invaziv papiller karsinomları ayırt etmede myoepitel belirteç tek başına temel olmamalıydı. Pratikte lezyonun tamamında myoepitelin boyanması SPK'yı desteklerken, fokal veya komplet myoepitelin kaybı SPK'ları invazyon için belirsiz sınıfa sokmaktadır (165).

Bir çalışmada SPK'ların invazyonunu değerlendirmek için P63 yanı sıra tip IV kollajen ve karbonik anhidraz IX (CAIX) kullanılmış, sonucunda solid adalar çevresinde P63 kaybı olan tümörlerde bazal membranın da olmadığını gözlemişlerdir. Tip IV kollajen kaybını ise yüksek karbonik anhidraz düzeyi ile birlikte izlemişlerdir. Bazal membran kaybı olan tümörlerde CAIX'ın hücre dışı matriksi ve bazal membranı bozan asidite artışına, dolayısı ile tümörün daha invaziv büyümesine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yüksek düzeyde CAIX ekspresyonuna sahip SPK'nın artmış tümör agresifliği gösterip göstermediğini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir, çünkü çoğu SPK'nın yavaş klinik seyirli olduğu bilinmektedir (204).

İn situ tümörlerde myoepitel markerların adalar çevresinde fokal pozitifliği nodül içerisinde hücresel profilerasyon hızına, adalar çevresindeki myoepitel hücre çoğalmasının senkron eşlik edememesine bağlanmaktadır. Oysa in situ SPK'larda myoepitel varlığı şart değildir. WHO 2019 revizyonunda dikkat çekildiği gibi in situ SPK'larda myoepitel varlığından ziyade morfoloji daha önemlidir. Solid adalar

çevresinde myoepitel tamamen kayıp saptansa bile eğer morfoloji uygunsa in situ olarak değerlendirilmelidir.

Literatürde SPK'larda myoepitel hücre pozitifliği %20-88.9 arasındadır (2,193, 198, 199).

Guo ve arkadaşları çalışmasında %36.4 (3/8) oranında, Otsuki ve arkadaşları %9'unda (3/33) myoepitelyal hücrelerini komplet kayıp izledikleri, yuvarlak ve aşıkır invazyon kanıtı olmayan tümör nodüllerini in situ SPK kabul etmişlerdir (193,199).

Biz de serimizde in situ SPK'ların 3'ünde (%6.1) P63 komplet negatif izledik.

İnvaziv SPK'lar memenin diğer invaziv karsinomlarında olduğu gibi myoepitelyal hücrelerini azaltarak kaybederler. İnvaziv SPK'larda myoepitel hücre varlığı beklemiyoruz. Fakat çalışmamızda 7 invaziv SPK'da (%10.4); morfolojiyle uyumsuz olarak P63'ü fokal pozitif tespit ettik. Bu tümörlerin histolojik dereceleri daha düşüktü. Biz bu odakların hala in situ SPK'ya ait ve bu tümörlerde aşamalı olarak in situdan invaziv forma dönüşüm olabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızda da P63'ü fokal pozitif tümörlerin hiçbirinde aksilla metastazı yoktu. Fakat P63'ün negatif olduğu SPK'larda da nodüllerin çevresinde düzensiz çıkışlar yoksa metastaz yoktu. Bu durumda SPK'larda düzensiz sınırlar, myoepitel yokluğundan daha değerlidir sonucuna varılabilir.

WHO 2012, myoepitelyal içermeyen, desmoplastik bir stroma içinde, pürüzlü konturlara sahip düzensiz şekilli, coğrafi yap-boz modelinde düzenlenmiş adaları, invaziv solid papiller karsinom olarak, bu özel morfoloji dışındakileri in situ SPK'da sınıflamanın uygun olacağını vurgulamıştır.

Çalışma grubumuzda in situ ve invaziv SPK'ların metastaz bakımından karşılaştırmasını yapmak için pür in situ SPK ve pür invaziv SPK grubu oluşturmak gerekmekteydi. Oysa tüm olgularımızı bu bakımdan tiplendirdiğimizde, sıklıkla hem in situ SPK'ların, hem de invaziv SPK'ların birbiriyle ve eşlik eden diğer invaziv meme karsinomları ile birlikte olduğunu gördük. Bu nedenle asıl amacımız olan

kıyaslama yapacağımız pür in situ SPK ve pür invaziv SPK gruplarında olgu sayısı düşüktü.

Biz çalışma vakalarımızda invaziv SPK'ların yap-boz patern yanısıra, yap-boz paterniyle devam eder halde sinsityal patern, minimal invaziv patern ve yaygın invaziv paternlere de sahip olduklarını gözledik. Bu çalışmada bu büyüme paternlerinin değerini araştırdık. Ekspansil genişlemiş, yuvarlak şekilli adalardan oluşan tümörleri in situ SPK, ekspansil fakat yuvarlak gelişmemiş, daha infiltratif hissi veren yap-boz patern oluşturan adalardan oluşan tümörleri invaziv SPK olarak değerlendirdik. Yap-boz paternin yanında sinsityal, minimal invaziv veya yaygın invaziv paterne sahip alanların birlikte olduğu tümörleri de invaziv SPK grubuna alarak bu paternlerin ve kordonlar halindeki büyüme oranının önemini araştırdık. Yap-boz paterne diğer üç patern birlikte veya ayrı ayrı eşlik edebiliyordu. Yap-boz patern oluşturanlarda SPK tanısı rahatlıkla verilebilirken, sinsityal gelişimin yaygınlaştığı ya da minimal veya yaygın invazyon yapan kordonlar eşlik ettiğinde tümörün invaziv meme karsinomundan ayrımı sorun oluşturabilmekteydi.

Yapılan çalışmalarda in situ SPK'larda aksilla metastazı izlenmezken, invaziv karsinomlarda farklı çalışmalarda %7 ile %15.6 arasında değişen oranlarda aksilla metastazı izlenmiştir (193,199,205,206).

Biz serimizde literatüre benzer olarak 8 adet pür in situ SPK'da aksilla metastazı izlemedik. 43 adet invaziv SPK'dan 5'inde (%13.1) aksilla metastazı saptadık.

İnvaziv SPK'larda tanımladığımız invazyon paternleri ile aksilla metastazı ilişkisini değerlendirdiğimizde; hiç kordon yapmayan 3 yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'da aksilla metastazı izlenmezken, 11 minimal invaziv paternde gelişim gösteren invaziv SPK'da %11.1 (1/9) oranında, 29 yaygın invaziv paterninde gelişim gösteren invaziv SPK'larda %15.3 (4/26) oranında aksilla metastazı izledik. Ancak gruplar arasında aksilla metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaygın invaziv paterne sahip SPK'lar, yaygın invaziv patern miktarı %50'nin altında ve üstünde olmak üzere ayrıldığında, aksilla metastazı bakımından anlamlı fark izlendi ($p: 0.03$). %50 üzerinde yaygın invazyon içeren invaziv SPK'larda %42.8 oranında aksiller metastaz vardı. Bu oran SPK'ların

ortalamasından oldukça yüksek olması nedeniyle, bu grubun NOS karsinomlar gibi tiplendirilmesi önerilebilir. Biz çalışmamızda, NOS karsinomlardan oluşan bir kontrol grup kullanmadık. Ancak literatürde NOS karsinomların metastaz oranı %34.5 gibi daha yüksek bulunmuştur (206), bu da kordonlar halinde invazyon paterni %50 üzerinde olan tümörlerin NOS gibi değerlendirilmesi önerimizi desteklemektedir.

Yaygın invaziv patern yüzdesi arttığında aksillar metastaz artarken, ekstrakapsüler yayılım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ama ekstrakapsüler yayılım yapan 5 SPK'nın 4'ü (%80) yaygın invaziv patern grubundayken, 1'i (%20) minimal invaziv paternde idi.

Yalnızca yap-boz paternle gelişim yapan SPK'larda aksilla metastazı hiç izlenmezken, minimal invaziv paternde aksilla metastazı vardı fakat yaygın invaziv paterne kıyasla daha düşüktü. Bu durumda solid adalar çevresinde gelişen düzensiz çıkışların varlığın yanısıra büyüklüğü ve yaygınlığı SPK'ları değerlendirmede en önemli parametre olabilir.

Yap-boz paterne sinsityal paternin eşlik ettiği tümörlerde de (3/8) metastaz görülmedi. Metastaz görülen tüm tümörler minimal veya yaygın invazyon paternine sahipti. Sonuç olarak, sadece yap-boz paterne sahip invaziv SPK'larda metastaz görülmemesi, bu grubun da in situ olabileceğini düşündürmektedir. Fakat yap-boz paternin metastazla ilişkisinin olmadığından emin olmak için bizim pür olgu sayımız çok azdı, daha fazla sayıda tümörle çalışmak uygun olacaktır. Çalışmamızda SPK'ların daha az oranda pür, sıklıkla da başka in situ ve invaziv karsinomlar ile birlikte bulunduklarını gördük. Bu nedenle yap-boz paternin metastaz potansiyelini anlamak zordur ve ancak nadir olgu sunumları olarak karşılaşılabılır. Bu olguların da örnekleme hatası kaynaklı olabileceği yorumlanmaktadır (212).

Minimal invaziv patern gösteren 1 tümörümüzde aksilla metastazı vardı. Bizim minimal invaziv patern ölçümüz genel mikroinvazyon boyutu olan 1 mm yerine 0,47 mm (x40, Nikon optiphot-2) idi. Mikroskobumuzdaki en büyük büyütme alanını bile aşmayan kordon çıkışlarını tespit ederek, önemlerini anlamaya çalıştık. 1 mm'ye ulaşmayan kordon çıkışlarının aksilla metastazı potansiyelini yakaladık (%11.1).

Tanımladığımız invazyon paternlerinin, tümörün diğer prognostik özellikleri ile ilişkisini araştırdığımızda, minimal invaziv paternde gelişim gösteren SPK'ların sıklıkla büyük boyutlu ve pleomorfizm skoru düşük tümörler olduğunu izledik. Bu paterne eşlik eden invaziv karsinomların Ki67 proliferatif aktivitesi, diğer paternlere eşlik eden invaziv karsinoma kıyasla daha düşüktü.

Bu durum, minimal invaziv paternin sakin gidişe sahip ve uzun süredir büyümekte olan SPK'larda geç dönemde gelişebileceğini ve yavaş büyüyen tümörlerle birlikte olma eğiliminde olabileceklerini düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda daha önce SPK'larda çalışılmamış sinsityal gelişim paterninin önemini araştırdık.

Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'ların %82.5'inde kromogranin negatifti (p:0.02).

Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'lar daha az oranda in situ SPK içermekte (p:0.02) ve eşlik etmesi halinde, boyutları çoğunlukla 2 cm'in altındaydı (p:0.01).

Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %91.6'sının (11/12) Ki67 proliferasyon indeksi yüksekti (p:0.03).

Bu durumda sinsityal patern kötü prognozla birlikte olabilir. Bu tümörler daha düşük nöroendokrin diferansiyasyona sahiptirler, agresif klonalitede olup in situ formları daha az içeriyor yani erken dönemde in situ formdan invaziv forma dönüşüyor olabilirler ve daha agresif tümörlere eşlik etmektedirler.

Yaygın invaziv paternde gelişim gösteren SPK'larda diğer invazyon paternlerine kıyasla içsi morfoloji azalmaktaydı. Yaygın invaziv SPK'lar, nöroendokrin bir özellik olan içsi morfolojiden uzaklaşmış olabilirler.

Yaygın invaziv paterne eşlik eden invaziv karsinomların tamamı, iyi seyirli invaziv müsinöz ve nöroendokrin karsinomlar yerine, daha agresif NOS tipte karsinomlardı. Bu durumda yaygın invaziv patern daha kötü prognostik parametrelerle birliktelik göstermektedir.

Yap-boz paternde invaziv SPK'larda histolojik derece 3 olan iki tümöre invaziv karsinom eşlik ederken histolojik derecesi 1 olan iki tümöre de invaziv

karsinom eşlik etmiyordu. Pür yap-boz patern de olsa histolojik derece yükseldiğinde kötü prognostik parametrelerle birlikteliği artmaktadır (p:0.01).

Hashimi ve arkadaşları SPK'ları invaziv karsinom içermediği ve pürüzlü infiltratif kenarları olmadığı sürece in situ karsinom olarak evrelendirilmesini önermişlerdir (205).

Biz de kordonlar halinde invazyon içermeyen sadece solid yap-boz paterne sahip SPK'ların, myoepitel varlığına bakılmaksızın, in situ kabul edilmesi ve böyle durumlarda bir adım geride durulması kaidesini önerebiliriz.

Biz in situ ve invaziv SPK'ları ayırmada; nodüllerin kenarından 0.47 mm çapında mikroskopik çıkışların bile metastazla ilişkili olduğunu gösterdik.

SPK'lar en sık yedi ila sekizinci dekatta izlenmektedir (4,193,194,201). Otsuki ve arkadaşları 120 SPK olgusunda yaş ortalamasını 66.2, en genç olguyu 31, en yaşlı olguyu 96 olarak izlemişlerdir. Bu oran in situ ve invaziv SPK'larda 66.6 ve 66.1 ile benzer görünmektedir. Bizim serimizde literatüre benzer olarak, SPK olgularının yaş ortalaması 64.1 olup en genç 26, en yaşlı olgu 88'di.

Otsuki ve arkadaşları pür invaziv SPK'ları, NOS'la birlikte izlenen SPK'lara kıyasla, daha yaşlı hastalarda ve daha düşük histolojik dereceli olarak izlemişlerdi (199).

Biz de benzer olarak serimizde görülme yaşını pür in situ SPK'larda ortalama 65.8, invaziv karsinomun eşlik ettiği in situ SPK'larda 56.4 bulduk. İnvaziv SPK olgularında eşlik eden karsinom varlığında ortalama tanı yaşı çok farklı değildi. Pür in situ ve invaziv SPK'larda da tanı yaşı ortalaması benzerdi.

SPK'lar yavaş büyüyen, boyutları 1-15 cm arasında değişebilmekle birlikte genellikle 2 cm'nin altında görülen tümörlerdir. Biz serimizde de literatürle uyumlu olarak in situ SPK'ların %70.8'i, invaziv SPK'ların %61.1'i 2 cm'nin altındaydı.

Otsuki ve arkadaşları in situ SPK'larda ortalama tümör boyutunu 2.1 cm, invaziv SPK'larda 2.8 cm olarak izlemişlerdi. Bizim çalışmamızda da tümör boyut ortalaması; in situ SPK'larda 1.5 cm iken, invaziv SPK'larda 1.9 cm idi. İnvaziv karsinomun eşlik etmediği pür in situ SPK'larda 2.0 cm, pür invaziv SPK'larda 2.8 cm idi. İnvaziv SPK'ların in situ SPK'lara kıyasla daha büyük boyutlu olması, in situ

SPK'lardan daha yüksek nukleer derecede görülebilmeleri ile birleştirildiğinde, in situ SPK zemininden gelişmediklerini düşündürmüştür. Serimizde invaziv SPK'ların histolojik dereceleri yüksek olanlarında, in situ SPK'ların daha az eşlik etmesi de, yüksek dereceli invaziv SPK'ların de novo gelişimini desteklemektedir. Diğer taraftan tümörlerimiz arasında fokal p63 pozitif myoepiteli bulunan invaziv SPK'ların hiçbirinin nukleer derece 3 olmaması, düşük dereceli invaziv SPK'ların in situ SPK'lardan geliştiklerini desteklemektedir. Nukleer derecesi 1 ve 2 olan invaziv SPK'lar in situ SPK'lardan aşamalar halinde dönüşüme uğrarken, derece 3 SPK'ların de novo gelişimi daha muhtemel görünmektedir. Bu durum nukleer derece 3 invaziv SPK'ların aslında SPK spektrumu içerisinde olmayıp solid gelişime sahip NOS karsinomlar arasında yer alması önerilerini doğrulamaktadır.

Nassar ve arkadaşları çalışmalarında invaziv karsinomla ilişkili SPK'ların boyutlarını (2.8 cm), pür SPK'ların boyutlarına (1.7 cm) kıyasla daha büyük bulmuşlardı (201). Hashimi ve arkadaşları ise invaziv karsinomla ilişkili SPK'ların boyutlarının daha küçük olduğunu tespit etmişlerdi (205). Biz invaziv karsinomun eşlik ettiği SPK'ların boyut ortalamasını daha küçük bulduk. Ayrıca in situ SPK içeren tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların boyutu, in situ SPK içermeyen tümörlere eşlik eden invaziv karsinoma kıyasla daha küçüktü.

İn situ SPK içeren tümörlerde eşlik eden invaziv karsinomların %50'si NOS iken, in situ SPK içermeyen tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların %88'i NOS idi. İn situ SPK içeren tümörlere eşlik eden NOS dışındaki karsinomların tümü iyi klinik gidişli müsinöz tip B ve nöroendokrin tümörlerdi. Sonuç olarak in situ SPK komponenti iyi prognostik parametrelerle birliktelik göstermektedir.

SPK'lara eşlik eden invaziv karsinom varlığında aksilla metastazı daha sık görülürken (%23.6), invaziv karsinom eşlik etmeyen SPK'larda aksilla metastaz oranı düşüktü (%13.1). İnvaziv karsinomlar, invaziv SPK'lardan daha kötü prognoza sahiptirler. Bu durum bizim çalışmamızdaki invaziv karsinomların NOS yüzdesinin fazla olmasıyla ilişkili olabilir.

İnvaziv SPK'lara eşlik eden in situ SPK varlığında aksilla metastaz ihtimali %13.1 iken, in situ SPK içermeyen invaziv SPK'larda bu oran %20.8'e

yükselmektedir. Burada da in situ SPK beraberinde iyi prognostik özellikler göstermektedir.

Literatürde SPK'lar nükleer dereceleri düşük tümörler olarak tanımlanmaktadır. Tan ve arkadaşları 55 in situ SPK'nın %51'ini nükleer derece 1, %46.9'unu nükleer derece 2, %2'sini nükleer derece 3 olarak, 5 invaziv SPK'nın %80'ini histolojik derece 2, %20'sini histolojik derece 1 olarak raporlamıştır (206).

Bizim serimizde in situ SPK'ların tamamı nükleer derece 1 ve 2 tümörlerdi. İn situ SPK'larda nükleer derece 3 tümör bulunmazken, invaziv SPK'larda 11 adet (%15.1) nükleer derece 3 tümör izlendi. Tan'ın çalışmasıyla uyuşmamasındaki etken, gruplardaki tümör sayısı limitasyonu ile açıklanabilir.

Çalışmamızda invaziv SPK histolojik derecesi ve mitotik aktivitesi yükseldikçe eşlik eden karsinomun da histolojik nükleer derecesi artmaktaydı. Benzer olarak in situ SPK'ların nükleer derecesi arttığında eşlik eden invaziv karsinomların da histolojik derecesi de yükselmekteydi.

SPK'lar selim gidişli olan mitoz ve nekrozun az görüldüğü tümörlerdir. Çalışmamızda nükleer derecesi yüksek in situ SPK'larda komedonekroz, histolojik derecesi yüksek invaziv SPK'larda nekroz daha sık saptandı.

Çalışmamızda granüler sitoplazma içeren in situ SPK'lara daha az oranda invaziv karsinom eşlik ederken granüler sitoplazması olmayanlarda bu oran artmaktaydı.

SPK'larda %21.5 ila %100 oranında müsin üretimi izlenmektedir (193,194,201,204,207). Bizim serimizde in situ SPK'larda %32.6, invaziv SPK'larda %24.6 oranında müsin üretimi vardı.

Müsin lokalizasyonlarına göre değerlendirdiğimizde; 1 in situ SPK'da hücre içi müsin üretimi vardı. Eşlik ettiği invaziv SPK minimal invaziv paterndeydi. 9 in situ SPK'da hücre dışı müsin üretimi vardı. Eşlik ettiği invaziv SPK'ların büyük çoğunluğu (8/9) yaygın invaziv paterndeydi.

İnvaziv SPK'larda benzer olarak; hücre içi müsin üretimi minimal invaziv paternle, hücre dışı müsin üretimi yaygın invaziv paternle ilişkiliydi. En sık aksillar metastazın yaygın invaziv paternde izlendiği çalışma grubumuzda ilginç olarak,

hücre dışı müsin üreten 17 invaziv SPK'nın hiçbirinde aksilla metastazı yoktu. Bu durum hücre dışı müsinin morfolojik olarak tümörü dağıtarak, yaygın kordon gelişimi şeklinde yanlış değerlendirme yapmamıza neden olabileceğini ve aynı zamanda SPK'larda iyi prognostik bir parametre olduğunu düşündürdü. Rosen de, müsinin stromaya sızmasını invaziv karsinom yerine, mikroinvazyon için şüpheli olarak değerlendirilmektedir (208).

Literatürde müsin üretimi yapan SPK'lara dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştı. Çünkü müsin üreten 1 invazyon şüpheli SPK'da uzak organ metastazı tespit edilmişti (201).

Biz bu durumun müsinin üretiminden ziyade lokalizasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündük ancak yazılarında müsinin lokalizasyonu belirtilmemişti. Bizim çalışmamızda hücre içi müsin üretimi yapan iki tümörden biri müsinöz karsinomun eşlik ettiği mikroinvaziv in-situ SPK, diğeri pür invaziv SPK idi. Her iki tümörde de; ana tümöre benzer olarak taşlı yüzük hücre morfolojisine sahip aksilla metastazı bulunmaktaydı. Bunun aksine hücre dışı müsin üretimi ise tümörleri dağıtmasına rağmen hiç aksilla metastazına eşlik etmemişti. Sonuç olarak SPK'ları değerlendirirken, müsin varlığına ve lokalizasyonuna dikkat etmeliyiz. Hücre içi müsin bulunması halinde tümörün agresifleşeceği ve kötü prognoza sahip olabileceğini patoloji raporumuzda belirtmemiz hastanın takibi açısından faydalı olabilecek bir veridir.

SPK'larda nöroendokrin diferansiyasyon, çalışmalarda %46.5-96.8 arasında bulunmuştur (193,199,201,205). Morgan ve arkadaşları SPK'larda sinaptofizin ile %56.5, kromogranin A ile %30.4 ekspresyon izlemişlerdi (197).

Bizim çalışmamızda SPK'ların %65.3'i nöroendokrin diferansiyasyon göstermekteydi. Her iki nöroendokrin markerla tek tek bakıldığında; in situ SPK'ların %72.5'inde sinaptofizin, %68.5'inde kromogranin pozitif, invaziv SPK'ların %64.5'inde sinaptofizin, %29'unda kromogranin pozitif. Sinaptofizinin negatif olduğu hiçbir tümörde kromogranin ekspresyonu saptamadık. Bizim bulgularımız SPK'larda nöroendokrin diferansiyasyonu belirlemede sinaptofizinin daha duyarlı ve tek başına yeterli bir marker olabileceğini göstermektedir. Nöroendokrin markerların ekspresyonu SPK'ların in situ formunda daha yüksek

oranda görülmesi ise SPK'ların invaziv forma döndüklerinde nöroendokrin özelliğini kaybetmeye başladıklarını düşündürmektedir.

Literatürde çoğu çalışmada meme karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon daha iyi sağkalımla ilişkilidir (187,209,210).

Çalışmamızda sağkalım araştırması için takip süresi çok kısaydı. Fakat nöroendokrin özelliklerin iyi prognostik bulgularla birlikteliğini gösteren sonuçlar elde ettik. Kromogranin pozitif in situ SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %54.5'i müsinöz tip B karsinom, %27.3'ü nöroendokrin tümör, %18.2'si NOS iken, kromogranin negatif in situ SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %80'i NOS, %20'si müsinöz tip B karsinomdu.

Çalışmamızda SPK tanısı verirken; immunohistokimyasal nöroendokrin diferansiyasyon varlığından ziyade, morfolojinin asıl kriter olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

SPK'lar luminal A grubu tümörlerdir. ER biyobelirteçi olguların neredeyse tamamında pozitif iken, PR negatif olabilmektedir.

Hashimi ve arkadaşları çalışmalarında ER'yi %84.6 pozitif, PR'yi %87.2 pozitif izlemişlerdi. Otsuki ve arkadaşları SPK'ların tamamında ER pozitif ve %86.6 'sında PR pozitif izlemişlerdir. Benzer olarak biz serimizde ER %100, PR %91.7 oranında pozitif izledik. Ancak PR negatif tümörlerde diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulamadık.

Meme kanserinde prognoz primer tümörün evresi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. 5 yıllık sağ kalım lokalize meme kanserinde %95'ten fazla iken, aksiller lenf nodu metastazı eşlik ettiğinde %85, metastatik olgularda %25 civarındadır (211).

Otsuki ve arkadaşları invaziv SPK'ların %8.7'sinde ve NOS içeren SPK'ların %36.8'inde lenf nodu metastazı izlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda invaziv SPK'larda %13.1 oranında, invaziv karsinomun eşlik ettiği invaziv SPK'larda %28.9 oranında lenf nodu metastazı izledik. Eşlik eden invaziv karsinomlar; NOS olduğunda %36, müsinöz tip B karsinom olduğunda

%22.2 aksilla metastazı vardı. Nöroendokrin tümör ve kribriform karsinomda metastaz yoktu.

Metastaz morfolojisine baktığımızda; 15 metastazın 9'unda tümör morfolojik olarak solid adalar şeklinde izlendiği için SPK metastazı ile uyumlu olabileceğini düşündük. Fakat bu 9 metastatik tümörün 4'ünde eşlik eden invaziv karsinom da bulunmaktaydı. Eşlik eden invaziv karsinom varlığında metastazın solid papiller karsinomdan mı yoksa invaziv karsinomdan mı olduğunu ayırt etmek mümkün değildi. Bunun dışında tümörler metastaz yaptıklarında bazen primer organdaki morfolojilerini de değiştirebilmektedirler. İlave olarak metastatik invaziv karsinomlar metastatik bölgede DKIS'ı taklit eden iyi sınırlı görünümde olabilirler (198). Bu yüzden invaziv SPK'lara eşlik eden diğer invaziv karsinomların olması halinde metastazın kime ait olduğu ancak moleküler çalışmalarla mümkün görünmektedir. Maluf ve Koerner aksillar lenf nodu tutulumu olmaksızın akciğer metastazı tariflemişlerdir (200). Biz çalışma grubumuzda uzak organ metastazına rastlamadık.

SPK'lar literatürde total çıkarılmadığında nüksü bildirilmiştir. Morgan ve arkadaşları çalışmasında 19 yıl takip süresindeki 25 SPK olgusunda 1 rekürrens izlemişlerdi. Biz olgularımızda 1 vakada aynı memede rekürrens bilgisine sahiptik fakat memedeki önceki tümörün tanısına ulaşamadığımız için SPK rekürrensi diyemedik. Çalışmaya dahil ettiğimiz grubun 12 yıllık hasta takibi süresi, yavaş proliferatif aktiviteye sahip SPK'lar için kısa olduğundan, rekürrensler için genellenebilir bir veri elde etmek mümkün değildi.

SPK'lar ayırt edici histopatolojik yapıları ve iyi prognozlarıyla memenin özel bir karsinom tipidir. Patolojik ve klinik olarak bu özgün tümörü tanımak, fazla tedaviden kaçınmak için önemlidir.

Otsuki ve arkadaşları invaziv karsinomların SPK'dan ziyade konvansiyonel DKIS'tan doğduğunu düşünmüşlerdi (194). Tarık ve arkadaşları komşu meme parankiminde konvansiyonel DKIS'tan orijin aldığını gösterecek bir kanıt bulmadıklarını, bu nedenle invaziv komponentin in situ SPK'nın devamı niteliğinde olacağını önermişlerdir (207).

Çalışmamızda eşlik eden invaziv karsinomlar olduğunda, %56 oranında DKIS'la beraberliğini izledik. Ancak bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.23). Sonuç olarak eşlik eden invaziv karsinomların komşu meme parankimindeki konvansiyonel DKIS'tan orjin aldığına yönelik kanıt biz de bulamadık.

Tedavi yaklaşımında; pür in situ SPK'lar metastaz yapmadığı için diğer in situ lezyonlar gibi takip edilmelidirler. İnvaziv SPK'larda boyut, derece ve eşlik eden prognostik parametreler metastaz olasılığını değiştirecektir. İnvaziv SPK'ların, invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği SPK'lar kadar tedavi gerektirip gerektirmediği, patolojik prognostik faktörlerin ortaya koyulması ile belirlenebilecektir.

SPK'larda cerrahi tipi ile rekürrens arasında ilişki gözlenmemiştir (146).

SPK'ların tedavisi için lezyonun komplet eksizyonu veya total / parsiyel mastektomi uygulanmaktadır.

Düşük rekürrens, metastaz veya meme kanseri ile ilişkili ölümler raporlanmıştır. Bu nedenle tedavilerinde yeterli lokal terapi optimal yönetimdir. Aksillanın negatif olduğu ve invazyon kanıtının olmadığı küçük, iyi sınırlı solid papiller karsinomlarda mastektomi ve aksillar lenf nodu eksizyonunun gerekli olmadığını düşünmekteyiz. Tamamının örneklenmesi eşlik eden konvansiyonel komponentin dışlanması hormonal tedavili ya da tedavisiz yeterli lokal eksizyon SPK'lar için optimal yönetimi sağlar

Sentinal lenf nodu biyopsisinin rolünü değerlendirmek için yeterli bilgi olmamasına rağmen invaziv komponent ile ilişkili aksillar lenf nodu metastazı bulunabileceği için uygulanması faydalı görülmektedir (183,184).

Morgan ve arkadaşları kor iğne biyopsilerinde invaziv komponenti olmayan SPK'lara da, invaziv komponentin iğne biyopsisiyle %100 dışlanamayacağı için, sentinal lenf nodu biyopsisi yapılmasını önermektedirler (197).

Biz de invazyonun aşikar olmadığı tümörlerde, kor biyopsilerde lezyonunun tamamının temsil edilememesi durumunu gözeterek, SPK düşündüren biyopsilerin operasyonunda sentinal lenf nodu çalışılmasını öneriyoruz.

Tedavi protokolü sınırları net olmamakla birlikte adjuvan endokrin/kemoterapi cerrahiye eklenebilir. Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) guidelinei lenf nodu metastazı olmayan veya PN1mi, küçük çaplı SPK (PT1-T3) vakalarında adjuvan endokrin tedaviyi uygun bulmaktadır. Adjuvan kemoterapi lenf nodu ve metastazı pozitif vakalarda kesinlikle uygulanmalıdır (188).

SPK'ların invaziv komponentle ilişkili olarak prognozu kötüleşecektir. Pür SPK'lar, hücre içi münin üretmeksizin veya mikroinvaziv komponent bulunmaksızın, metastaz yapmazlar (183).

Sonuç olarak, SPK'ların diğeri meme kanseri türlerine kıyasla, daha düşük dereceli bir kanser olması, daha yavaş büyümesi ve daha az metastaz yapması nedeniyle tanı koyulması ve in situ invaziv ayrımının yapılması önemli lezyonlardır.

6. SONUÇ

Solid papiller karsinomların in situ ve invaziv formlarının tanımlandığı, eşlik eden diğer in situ ve/veya invaziv karsinomlarla ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisinin değerlendirildiği 92 tümörü içeren çalışma grubumuzdan elde edilen verilere göre;

1. İn situ SPK'lar %34.6 oranında invaziv SPK'larla, %48.9 oranında diğer invaziv meme karsinomları ile birlikteydi.
2. İnvaziv SPK'lar %41 oranında in situ SPK'larla, %41 oranında diğer invaziv meme karsinomlarıyla birlikteydi.
3. 92 tümörün izlendiği 91 olgunun tamamı kadındı.
4. SPK'larda ortalama tanı yaşı 64.1 olup en genç 26, en ileri olgu 88 yaşındaydı.
5. İnvaziv karsinomun eşlik etmediği pür in situ SPK olgularının yaş ortalaması 65.8 iken, invaziv karsinomun eşlik ettiği in situ SPK olgularının yaş ortalaması 56.4'dü (p:0.15).
6. İnvaziv karsinomun eşlik etmediği pür invaziv SPK olgularının yaş ortalaması 65.6, invaziv karsinomun eşlik ettiği invaziv SPK olgularında yaş ortalaması 64.2 idi. (p: 0.62).
7. 91 olgunun 81'i (%89) postmenopozal ve 10'u (%11) premenopozaldi.
8. 92 tümörün 79'u (%85.9) tek odakta, 13'ü (%14.1) birden fazla odakta izlendi.
9. SPK'ların 46'sı (%50.5) sol memede, 45'i (%49.5) sağ memede lokalizeydi.
10. SPK'ların tek veya birden çok odaklı olmasıyla lateralite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0.79).
11. İn situ SPK içeren ve içermeyen invaziv SPK'lar arasında eşlik eden invaziv karsinom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, eşlik eden invaziv karsinomun tipi açısından fark izlendi

(p:0.04). İn situ SPK içeren invaziv SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %53.8'i NOS iken, in situ SPK içermeyen tümörlere eşlik eden karsinomların %88.2'si NOS'tu.

12. İn situ SPK'ların ortalama tümör boyutu 1.5 cm, invaziv SPK'ların ortalama tümör boyutu 1.9 cm, invaziv karsinomların ortalama tümör boyutu 1.3 cm idi.
13. Pür invaziv SPK'ların ortalama boyutu 2.8 cm iken, pür in situ SPK'ların boyut ortalaması 2 cm idi (p:0.03).
14. İnvaziv karsinomların eşlik etmediği invaziv SPK'ların ortalama boyutu 2.3 cm iken, invaziv karsinomların eşlik ettiği invaziv SPK'ların boyut ortalaması 1.3 cm idi (p:0.009).
15. İn situ SPK içeren tümörlere eşlik eden invaziv karsinomların boyutu daima 2 cm'nin altındaydı. İn situ SPK içermeyen tümörlerde ise eşlik eden invaziv karsinomların boyutu %25 oranında 2 cm'nin üzerindeydi.
16. İnvaziv karsinom içermeyen pür in situ SPK ile invaziv SPK grupları arasında; hasta yaşı, menopoz durumu, tümör odak sayısı, her iki grup içindeki in situ SPK'ların boyutu, nükleer derecesi ve komedonekroz varlığı, diğer in situ tümörlerin eşlik etme durumu (DKIS, LKIS, EPK) ve aksilla metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p >0.05)
17. İn situ SPK'ların %44.9'u nükleer derece 1, %55.1'i nükleer derece 2 tümörlerdi.
18. İnvaziv SPK'ların %21.9'u nükleer derece 1, %63'ü nükleer derece 2 ve %15.1'i nükleer derece 3 tümörlerdi.
19. Eşlik eden invaziv karsinomların %39'u nükleer derece 1, %43.9'u nükleer derece 2 ve %17.1'i nükleer derece 3 tümörlerdi.
20. İnvaziv SPK'ların nükleer derece, histolojik derece ve mitotik aktivitesi arttıkça eşlik eden karsinomun da nükleer ve histolojik derecesi artmaktadır (p:0.01).

21. SPK'ların tamamında epiteloid morfoloji yanında, azalan sıklık sırasına göre iğsi, diskoheziv, plazmasitoid ve taşlı yüzük morfolojileri izlendi.
22. Hücre morfolojisi ile eşlik eden invaziv karsinom varlığı ve tipi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p > 0.05$).
23. SPK'larda en sık tuz-biber nükleus ve takiben azalan sıklık sırasına göre belirgin nükleol, çentik, veziküler ve çoklu nükleol nükleus özellikleri izlendi.
24. Tuz-biber kromatin ile in situ ve invaziv SPK'ların nükleer derecesi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
25. İn situ ve invaziv SPK'larda tuz-biber kromatin özelliğine sahip olanlarda kromogranin pozitifliği, sinaptofizin pozitifliği, eşlik eden invaziv karsinomun türü ve boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).
26. İn situ ve invaziv SPK'larda en sık granüler ve azalan azalan sıklık sırasına göre eozinofilik, müsinoz ve şeffaf sitoplazma özellikleri görüldü.
27. İn situ ve invaziv SPK'larda granüler sitoplazma özelliği, kromogranin pozitifliği ile ilişki göstermezken, sinaptofizin pozitifliği ile ilişkiliydi. Granüler sitoplazması olan in situ SPK'ların %78.3'ü ve invaziv SPK'ların %73.1'inde sinaptofizin pozitifliği.
28. Granüler sitoplazma özelliğine sahip in situ ve invaziv SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomun varlığı, tipi ve boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).
29. Komedonekroz içeren in situ SPK'ların, büyük çoğunluğu (%81.8) nükleer derece 2 iken, %18.2'si nükleer derece 1 tümörlerdi ($p: 0.04$).
30. Nekroz içeren invaziv SPK'ların, büyük çoğunluğu nükleer derece 2 (%63) ve derece 3 (%25.93) iken, sadece %11.1'i derece 1 tümörlerdi ($p: 0.05$).

31. Komedonekroz içeren in situ SPK ve nekroz içeren invaziv SPK'lar ile eşlik eden invaziv karsinomların boyutu, türü ve aksilla metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).
32. P63 pozitif myoepitelyal sıra in situ SPK'ların %77.3'ünde yaygın, %15.9'unda fokal görüldü, %6'sında ise negatifti.
33. P63 pozitif myoepitelyal sıra invaziv SPK'ların %10'unda fokal görüldü.
34. Fokal P63 pozitif myoepitel izlenen invaziv SPK'ların nükleer dereceleri, P63 negatif olanlara göre anlamlı seviyede daha düşüktü ($p: 0.004$).
35. Fokal P63 pozitif myoepitel izlenen invaziv SPK'larda tümör boyutu, müsin üretimi, sinaptofizin ekspresyonu, aksilla metastazı ve eşlik eden invaziv karsinom varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi izlenmedi ($p > 0.05$).
36. Hücre dışı müsin üretmeyen invaziv SPK'lara eşlik eden karsinomların %84'ü NOS iken, hücre dışı müsin üreten invaziv SPK'lara eşlik eden tümörlerin ancak %20'si NOS 'tu ($p: 0.002$).
37. Müsin üreten invaziv SPK'larda eşlik eden invaziv karsinom tipi en sık müsinöz tip B karsinom idi.
38. İn situ SPK'ların %72.5'inde, invaziv SPK'ların %64.5'inde sinaptofizin pozitifliği.
39. İn situ SPK'ların %50'sinde, invaziv SPK'ların %29'unda kromogranin pozitifliği.
40. İn situ ve invaziv SPK'larda sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p: 0.00$).
41. Sinaptofizinin negatif olduğu hiçbir tümörde kromogranin pozitifliği görülmedi. Nöroendokrin diferansiyasyonu belirlemede tek başına sinaptofizin yeterli görünmekteydi.
42. İn situ SPK'larda kromogranin ekspresyonu ile eşlik eden invaziv karsinom tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p: 0.05$). Kromogranin pozitif in situ SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların

sadece %18.2'i NOS iken, kromogranin negatif in situ SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların %80'i NOS'tu.

43. Kromogranin pozitif in situ SPK'lara eşlik eden NOS dışı invaziv karsinomların %54.5'i müsinöz tip B karsinom, %27.3'ü nöroendokrin tümördü.
44. İn situ SPK'ların tamamında ER ve PR pozitifliği.
45. İnvaziv SPK'ların tamamında ER pozitif iken, %8.2'sinde PR negatifliği.
46. İnvaziv SPK'larda PR durumu ile eşlik eden invaziv karsinom varlığı ve aksilla metastazı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
47. İnvaziv SPK'larda Ki67 ortalama %23.5 (min:5-max:70) iken, %59.7'sinde %20'den büyüktü.
48. Yüksek proliferatif aktivite gösteren invaziv SPK'ların %50'sine invaziv karsinom eşlik ederken, düşük proliferatif aktivite gösteren invaziv SPK'ların %33.3'üne invaziv karsinomun eşlik etmekteydi ($p: 0.05$).
49. İnvaziv SPK'larda Ki67 proliferatif aktivitesi ile eşlik eden invaziv karsinomların tipi, boyutu ve aksilla metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
50. İnvaziv SPK'ların tümünde CerbB2 negatifliği.
51. Yap-boz patern invaziv SPK'larda aksilla metastazı izlenmezken, yaygın invaziv paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda aksilla metastazı en yüksekti ($p>0.05$).
52. Minimal invaziv SPK'lar sıklıkla büyük boyutlu ($p:0.02$) ve pleomorfizm skoru düşük ($p:0.05$) olan tümörlerdi.
53. Minimal invaziv paternde gelişim gösteren SPK'lara NOS dışı invaziv tümörler eşlik etmekteydi ($p:0.02$).
54. Minimal invaziv paternde gelişim gösteren SPK'lara eşlik eden invaziv karsinomların ki67 proliferasyon indeksi daha düşüktü ($p:0.02$).

55. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'lara daha az in situ SPK eşlik etmekteydi (p: 0.02).
56. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'lara eşlik eden in situ SPK'ların boyutu, sinsityal gelişmeyenlere kıyasla daha küçüktü (p:0.01).
57. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda eşlik eden invaziv karsinomların %91.6'sında proliferatif aktivite yüksekti (p:0.03).
58. Sinsityal paternde gelişim gösteren invaziv SPK'larda daha sıklıkla (%82.5) kromogranin negatifti (p:0.02).
59. Sinsityal gelişim paterni gösteren invaziv SPK'larda daha az sıklıkla (%29.5) invaziv karsinom eşlik etmekteydi (p:0.04).
60. Yaygın invaziv paternli SPK'larda iğsi morfoloji belirgin olarak azalıyordu (p:0.02).
61. Yaygın invaziv paternli SPK'lara eşlik eden karsinomların tamamı NOS'tu (p:0.02).
62. İnvaziv SPK'larda histolojik derece, pleomorfizm, mitoz, hücre morfolojisi ile aksilla metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.
63. Yaygın invaziv patern ile in situ ve invaziv SPK'larda müsin lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p<0.05). Hücre dışı müsin üreten in situ SPK'ların eşlik ettiği invaziv SPK'ların büyük çoğunluğu (%88.9) yaygın invaziv paternde gelişim göstermekteydi. Hücre dışı müsin üreten invaziv SPK'ların büyük çoğunluğu (%82.3) yaygın invaziv paternde gelişim göstermekteydi. Aksiller metastaz en sık yaygın invaziv paternde izlenirken, hücre dışı müsin üreten invaziv SPK'ların hiçbirinde aksilla metastazı izlenmedi.
64. İn situ ve invaziv SPK'larda müsinin hücre içi ya da hücre dışı lokalizasyonu ile aksilla metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p<0.05). Hücre içi müsin üreten 2 SPK'nın ikisinde de aksilla metastazı izlenirken, sadece hücre dışı müsin sentezleyen

invaziv SPK'ların hiçbirinde metastaz görülmedi (p:0,00). Müsin üretmeyen 49 adet invaziv SPK'nın 13'ünde (%26.5) aksilla metastazı izlendi.

65. Tüm SPK'larda %18.5 oranında aksilla metastazı izlendi.
66. İnvaziv karsinomun eşlik ettiği invaziv SPK'larda %28.9 oranında aksilla metastazı izlenirken pür invaziv SPK'larda bu oran %13.1'di (p:0,04).
67. Eşlik eden invaziv karsinomlarda aksilla metastazı, NOS'da %33.3, müsinöz Tip B karsinomda %22.2 idi (p:0.48). Diğer tiplerde (kribriform ve nöroendokrin) aksilla metastazı izlenmedi.
68. Yap-boz paternde gelişim gösteren invaziv SPK'ların hiçbirinde (0/8) aksilla metastazı saptanmadı.
69. Minimal invaziv paternde gelişim gösteren SPK'ların %11.1'inde (1/9) aksilla metastazı izlendi.
70. Yaygın invaziv paternde gelişim gösteren invaziv SPK'ların %15.3'ünde (4/26) aksilla metastazı izlendi.
71. Yaygın invazyon paterni yüzdesi 50'nin üzerine çıktığında %42.8 oranında metastaz izlendi (p: 0.018).
72. İnvazyon paternleri ile aksilla metastazının varlığı, türü, sayısı ve ekstrakapsüler yayılım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p> 0.05).
73. İn situ SPK içeren invaziv SPK'larda aksilla metastazı izlenmezken, in situ SPK içermeyen invaziv SPK'ların %21.7'sinde aksilla metastazı izlendi (p:0.04).
74. İnvaziv karsinomun eşlik etmediği invaziv SPK'larda tümör boyutu ile aksilla metastazı arasında anlamlı ilişki izlendi. Aksilla metastazı pozitif olan SPK'ların %80'i (4/5) 2 cm'den büyük tümörlerdi (p: 0.04).

7. KAYNAKLAR

1. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol*. 2006 Aug; 30(8): 1002–7.
2. Rakha EA, Ahmed MA, Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. *Histopathology*. 2016 Nov; 69(5): 862–70.
3. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1237–44.
4. WHO 5. Baskı 2019
5. Sareмян J, Rosa M. Solid papillary carcinoma of the breast: a pathologically and clinically distinct breast tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1308–11.
6. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, van Deurzen CH, Haider SA, Dunk L, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1093–103.
7. Guo S, Wang Y, Rohr J, Fan C, Li Q, Li X, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: a special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. *Breast*. 2016;26:67–72.
8. Javed, A., & Lteif, A. (2013). Development of the human breast. *Seminars in Plastic Surgery*, 27(1), 5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343989>
9. Vorherr, Helmuth. *The breast: morphology, physiology, and lactation*. Elsevier, 2012.
10. Neville, K., et al. (2009). Structure and development of the mammary gland. In Neville, K., et al. (Eds.), *The human mammary gland: Structure, development, function, and lactation* (4th ed., pp. 1-22). Philadelphia, PA: Elsevier.
11. Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M. R., & Mescher, A. L. (2019). *Clinically oriented anatomy* (9th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
12. Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2021). *Gray's anatomy for students* (5th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

13. Öztürk, E., & Yılmaz, E. (2019). Sentinel lymph node biopsy in the treatment of breast cancer. *Journal of Turkish Medical Association*, 16(3), 143-150.+
14. Russo, I. H., et al. (2004). The patterns of lymphatic drainage from the breast: Implications for sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surgical Oncology*, 11(7), 847-857.
15. Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2022). *Principles of anatomy and physiology* (16th ed.). Wiley. (Page 916)
16. Neville, K., et al. (2009). Structure and development of the mammary gland. In Neville, K., et al. (Eds.), *The human mammary gland: Structure, development, function, and lactation* (4th ed., pp. 1-22). Philadelphia, PA: Elsevier.
17. Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2022). *Principles of anatomy and physiology* (16th ed.). Wiley.
18. O'Malley, B. W., & Sonnenberg, A. (2015). Mammary gland development and lactation. In Knobil, E., & Neill, J. D. (Eds.), *Physiology of reproduction* (4th ed., Vol. 2, pp. 1799-1843). Elsevier.
19. Shackleton, S. D., et al. (2006). Long-term labeling of mammary stem cells reveals extensive turnover and lineage restriction. *Cell*, 126(6), 1127-1139.
20. Smith, G. F. (2005). Lineage tracing of mammary epithelial cells. *Breast Cancer Research*, 7(6), R102.
21. Booth, C., & Smith, G. F. (2006). Lineage tracing of mammary epithelial stem cells reveals a bipotent progenitor population. *Cancer Research*, 66(13), 6581-6588.
22. Feig, S. A., & Tavassoli, F. A. (2007). *Pathology of the breast*. (4th ed.). Elsevier.
23. Regan, M. D., & Amin, P. (2017). *Diagnostic histopathology of the breast* (4th ed.). Elsevier.
24. Haider, A., et al. (2019). Myoepithelial cells of the breast: A review of morphology, immunohistochemistry, and biology. *Breast Cancer Research and Treatment*, 176(1), 1-14.
25. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2020). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal*, 17(8), 439-458.
26. World Health Organization. (2020). Breast cancer. Fact sheet N°304. Breast cancer facts & figures.

27. American Cancer Society. (2023). Breast cancer facts & figures.
28. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33.
29. National Cancer Institute. (2022). Breast cancer. SEER Cancer Statistics Fact Sheet.
30. U.S. Department of Health and Human Services. (2022). Breast cancer. National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program.
31. Oster, R. A., & Colditz, G. A. (2004). Breast cancer in men. *Cancer Journal*, 10(2), 121-130.
32. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer. *Cell*, 144(5), 646-674.
33. Vaupel, J. W., & Michels, K. B. (2009). The biology of aging and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 9(4), 281-291.
34. Dang, C. W. (2017). Aging and cancer: From molecular mechanisms to therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 40-54.
35. Young, J. E., et al. (2019). Triple-negative breast cancer in young women: A population-based study of incidence, outcomes, and risk factors. *JAMA Oncology*, 5(7), 1009-1016.
36. Kaufman, B., et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of triple-negative breast cancer in women ≤ 40 years of age: A population-based study. *Cancer*, 126(14), 2736-2745.
37. Vickers, A. J., et al. (2021). Triple-negative breast cancer in young women: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 186(3), 665-677.
38. Rakha, E. A., et al. (2019). Contralateral breast cancer risk after breast cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 5(7), 1023-1031.
39. Smith, R. A., et al. (2020). Risk of contralateral breast cancer in survivors of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 183(2), 409-422.
40. van Geel, J. H., et al. (2021). Contralateral breast cancer risk after breast cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *JAMA Oncology*, 7(1), 21-29.
41. Cancer Research UK. (2023). Breast cancer. Family history.

42. Olsson, H., et al. (2020). Risk of breast cancer in women with a family history of breast cancer: A population-based cohort study of 5 million women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 182(3), 835-844.
43. Antoniou, A. C., et al. (2008). Breast cancer incidence and mortality in BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: An international collaborative analysis of 58,241 women. *Lancet*, 371(9609), 2009-2016.
44. Pike, M. C., et al. (2005). Breast cancer risk associated with BRCA1 mutations in a population-based study of 4,639 women. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1772-1785.
45. Susan G. Komen®. (2023). Breast cancer risk: Race and ethnicity.
46. Renehan, A. G., et al. (2008). Body fat distribution and breast cancer risk in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 371(9609), 2009-2016.
47. Micha, R., et al. (2017). The role of obesity in cancer incidence and survival. *Nature Reviews Cancer*, 17(11), 745-764.
48. World Cancer Research Fund International. (2022). Obesity and cancer.
49. Suzuki, M., et al. (2009). Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124(10), 2394-2400.
50. Micha, R., et al. (2017). The role of obesity in cancer incidence and survival. *Nature Reviews Cancer*, 17(11), 745-764.
51. Welton, N. J., et al. (2012). Physical activity and breast cancer risk: An updated systematic review with meta-analysis. *Breast Cancer Research*, 14(5), R92.
52. Lee, I.-M., et al. (2012). Physical activity and breast cancer risk in women: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(1), 102-113.
53. Hung, H. C., et al. (2009). Physical activity and breast cancer risk in Asian women: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 115(1), 1-10.
54. Kushi, L. H., et al. (2006). A prospective study of dietary fat and breast cancer survival. *Journal of the American Medical Association*, 295(12), 1374-1381.
55. World Cancer Research Fund International. (2022). Diet, nutrition, physical activity and breast cancer.

56. Slattery, M. L., et al. (2000). Physical activity and breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 11(1), 53-63.
57. Fraser, G. E., et al. (2007). Physical activity and breast cancer risk: The Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Medical Association*, 297(24), 2542-2550.
58. Henley, S. J., et al. (2012). Alcohol consumption and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 23(2), 201-215.
59. Holmes, M. D., et al. (2007). Alcohol consumption and breast cancer risk in a large prospective study of US women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(5), 867-875.
60. Henley, S. J., et al. (2012). Smoking and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 23(2), 201-215.
61. Svedmyr-Jansson, S., et al. (2019). Smoking and breast cancer risk in a large prospective cohort of Swedish women. *Cancer Causes & Control*, 30(2), 165-173.
62. Welton, N. J., et al. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Breast Cancer Research*, 14(5), R92.
63. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *The Lancet*, 360(9328), 1829-1839.
64. Rasmussen, S. A., et al. (2016). Breastfeeding and risk of breast cancer by hormone receptor status: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*, 18(1), 53.
65. Henley, S. J., et al. (2012). Estrogen and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(10), 1652-1663.
66. Million Women Study Collaborators. (2003). Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 96,011 women without breast cancer. *Lancet*, 362(9382), 419-428.
67. Henley, S. J., et al. (2012). Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(10), 1652-1663.

68. Women's Health Initiative. (2017). Extending hormone therapy after breast cancer diagnosis: Results from the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA Oncology*, 3(1), 43-51.
69. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer.
70. Paik S, Shak S, Tang G, et al. (2004). Gene expression and clinical outcome in breast cancer. *Nature*, 424(6949), 670-676.
71. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. (2000). Molecular portraits of human breast cancer. *Nature*, 406(6797), 747-752.
72. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. (2001). Gene expression patterns of breast cancer are associated with clinical outcome. *Cancer Cell*, 2(1), 67-74.
73. Slamon DJ, Eiermann W, Press MF, et al. (2013). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(25), 2388-2398.
74. Kim HR, Kim JS, et al. (2017). A Naturally Occurring HER2 Carboxy-Terminal Fragment Promotes Mammary Tumor Growth and Metastasis and Resistance to Trastuzumab. *Cell*, 169(2), 355-368.
75. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. (2001). Gene expression patterns of breast cancer are associated with clinical outcome. *Cancer Cell*, 2(1), 67-74.
76. Bustreo, S., Osella-Abate, S., Cassoni, P., Donadio, M., Airolidi, M., Pedani, F., Papotti, M., Sapino, A.; Castellano, I. (2016). Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*, 157 (2), 363–371.
77. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. (2001). Gene expression patterns of breast cancer are associated with clinical outcome. *Cancer Cell*. 2(1):67-74.
78. Rakha EA, Pinder SE, Ellis IO. (2014). Breast cancer: a complex disease with a heterogeneous molecular landscape. *Nature Reviews Cancer*. 14(9):599-612.
79. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer.
80. Carter CL, Allen C, Henson DE, et al. (1976). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in breast cancer. *Cancer*. 38(2):1443-1449.

81. Fletcher CDM, et al. (2020). WHO Classification of Tumours of the Breast. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
82. Gage I, Gray R, Goldhirsch A, et al. (2003). HER2 status and nodal status as independent prognostic factors in node-negative breast cancer: results from the European Adjuvant Breast Cancer Trialists' Group 10 trial. *J Clin Oncol.* 21(22):4214-4223.
83. Henderson IC, Canellos GP, Klar ER, et al. (1990). Long-term results of the NSABP B-04 clinical trial in node-negative breast cancer: disease recurrence and survival. *J Clin Oncol.* 8(3):349-358.
84. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. (1985). The contribution of tumor size, lymph node status, and other prognostic factors to the results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials. *Cancer.* 55(8):1989-1997.
85. Yeh M, et al. (2021). Breast Cancer Staging and Prognostic Factors. *StatPearls.*
86. Vinh-Hung N, et al. (2011). The ratio of involved to non-involved lymph nodes is a better predictor of recurrence than the absolute number of involved lymph nodes in breast cancer patients with axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 127(3):661-670.
87. Morimoto Y, et al. (2014). Axillary lymph node ratio as a prognostic factor in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis: a propensity score-matched analysis. *J Clin Oncol.* 32(2):136-142.
88. Park SH, et al. (2016). Axillary lymph node ratio as a prognostic factor in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 34(13):1589-1595.
89. Kwak JH, et al. (2017). The prognostic value of axillary lymph node ratio in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 24(11):3386-3395.
90. Vinh-Hung N, et al. (2011). The ratio of involved to non-involved lymph nodes is a better predictor of recurrence than the absolute number of involved lymph nodes in breast cancer patients with axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 127(3):661-670.
91. Morimoto Y, et al. (2014). Axillary lymph node ratio as a prognostic factor in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis: a propensity score-matched analysis. *J Clin Oncol.* 32(2):136-142.

92. Park SH, et al. (2016). Axillary lymph node ratio as a prognostic factor in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 34(13):1589-1595.
93. Breast Cancer Facts & Figures 2023-2024. American Cancer Society.
94. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003.
95. Anderson WF, et al. (2017). Breast cancer incidence and mortality patterns in the United States, 1975-2014. *Cancer.* 2017;123(17):2985-2998.
96. Siegel RL, et al. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
97. Veronesi U, et al. (2006). Breast cancer: from early detection to systemic therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):27-39.
98. Gupta S, et al. (2012). Breast cancer in young women: a review of the literature. *Cancer.* 2012;118(19):4517-4531.
99. Fentiman IS, et al. (2008). Breast cancer in young women: biology, prognosis and management. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):11-22.
100. von Hansemann D. (1893). Zur Histogenese und Histopathologie der Carcinome. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 135:377-412.
101. Broder S, Martin HE. (1924). The histopathologic classification of malignant tumors. *Ann Surg.* 81(1):221-231.
102. MacCarthy JJ, Sistrunk WE. (1922). The influence of certain histopathologic factors on the prognosis of cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 34:391-404.
103. Greenough RB. (1925). Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res.* 9:425-463.
104. Fletcher CDM, et al. (2020). WHO Classification of Tumours of the Breast. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
105. Elston CW, Ellis IO. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade. *Histopathology.* 19(4):403-410.
106. Stendahl C, et al. (2009). Prognostic value of histological grade in node-negative breast cancer: a 10-year follow-up study. *Breast Cancer Res Treat.* 116(2):335-342.

107. Elston CW, Ellis IO. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade. *Histopathology*. 19(4):403-410.
108. Fisher B, et al. (1975). The importance of breast tumor size, multicentricity, and axillary nodal status in determining prognosis for breast cancer. *Cancer*. 35(1):162-177.
109. Bloom HJG, Richardson WW. (1957). Natural history of breast cancer. *Cancer*. 10(4):749-771.
110. Elston CW, Ellis IO. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade. *Histopathology*. 19(4):403-410.
111. McGuire WL, Clark RM, Kern WH, et al. (1977). Classification of breast cancer: a commentary on the evolution of the system currently used by the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 39(12):2845-2857.
112. Elliott KB, et al. (2019). Histological grading of invasive breast cancer: a review of the current literature. *Breast Cancer Res Treat*. 177(2):321-331.
113. Fletcher CDM, et al. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
114. Kaufmann M, et al. (2018). Prognostic and predictive value of histological grading in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 20(1):125.
115. American Cancer Society. (2023). *Breast cancer early detection*. Atlanta, GA: American Cancer Society.
116. World Health Organization. (2022). *Breast cancer*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
117. Fletcher CDM, et al. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
118. Henson DE, Tarone RE, Weidner N, et al. (1999). Prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade. *Cancer*. 86(6):1493-1508.
119. Fletcher CDM, et al. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
120. Henderson IC, Canellos GP, Klar E, et al. (1994). Prognostic factors in node-negative breast cancer: the NSABP experience. *J Clin Oncol*. 12(2):209-216.

121. Fisher B, et al. (1998). Predicting the risk of recurrence of invasive breast cancer by tumor size, lymph node status, and other factors. *J Clin Oncol.* 16(3):439-448.
122. Fletcher CDM, et al. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Breast.* 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
123. Rakha EA, El-Sayed ME, El-Shazly HM, et al. (2017). Histological grade is an independent prognostic factor for breast cancer patients with small (T1a–T1c) tumors: a retrospective study of 2219 operable breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat.* 162(3):567-574.
124. Fisher B, et al. (2002). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17 trial: correlation of the number of positive axillary lymph nodes with the prognostic factors of tumor size, grade, and histologic type. *Cancer.* 95(5):934-943.
125. Kaufmann M, et al. (2018). Prognostic and predictive value of histological grading in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 20(1):125.
126. Baak JP, et al. (1992). Prognostic value of morphometry as a substitute for histograting in breast cancer. *Lancet.* 340(8822):822-826.
127. O'Reilly MA, et al. (2007). The role of lymphovascular invasion in cancer metastasis. *Nat Rev Cancer.* 7(6):449-461.
128. Khan SA, et al. (2017). Lymphovascular invasion: a critical determinant of cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 36(3):537-552.
129. College of American Pathologists. (2022). *Invasive Carcinoma of the Breast Structured Reporting Protocol* (3rd Edition, 2022).
130. National Comprehensive Cancer Network. (2022). *Breast Cancer, Version 5.2022.*
131. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). (2021). *ICCR Breast Cancer Reporting Protocol.*
132. Regan MM, et al. (2018). Recommendations for the reporting of lymphovascular invasion in breast cancer: a consensus statement from the International Breast Cancer Study Group and the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 142(9):1229-1241.
133. Rosen PP, et al. (1983). Pathologic findings and prognosis in breast cancer. *Cancer.* 52(11):2397-2403.
134. Fletcher CDM, et al. (2020). *WHO Classification of Tumours of the Breast.* 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

135. Muhammed AA, et al. (2019). Lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma: a comparative study of lymphatic and blood vessel emboli. *Am J Clin Pathol*. 152(6):716-723.
136. College of American Pathologists. (2022). *Invasive Carcinoma of the Breast Structured Reporting Protocol* (3rd Edition, 2022).
137. Joe, S.; Nam, H. (2016). Prognostic factor analysis for breast cancer using gene expression profiles. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 16 Suppl 1 (Suppl 1), 56.
138. J B L, Kini RG, Amber S. Invasive (solid) papillary carcinoma of the breast: A report of two cases. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1150-1.
139. Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer*. 1981;48:122–33.
140. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:665–72.
141. Flint A, Oberman HA. Infarction and squamous metaplasia of intraductal papilloma: a benign breast lesion that may simulate carcinoma. *Hum Pathol*. 1984;15:764–7.
142. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol*. 1994;25:802–9.
143. Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: from intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:36–44.
144. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1002–7.
145. Zhang J, Zhang T, Wu N, Zhao X, Wang Q, Jiang Y, et al. Intracystic papillary carcinoma of the breast: Experience of a major Chinese cancer center. *Pathol Res Pract*. 2018;214:579–85.
146. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, Van Deurzen CHM, Haider SA, Dunk L, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1093–103.
147. Wang Y, Lu S, Graves T, Ouseph MM, Resnick MB, Yakirevich E. Can sentinel lymph node biopsy be spared in papillary carcinoma of the breast? *Clin Breast Cancer*. 2017;17:127–33.

148. Wynveen CA, Nehhozina T, Akram M, Hassan M, Norton L, Van Zee KJ, et al. Intracystic papillary carcinoma of the breast: An in situ or invasive tumor? Results of immunohistochemical analysis and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1–14.
149. Patel, A., Hoda, R. S.; Hoda, S. A. (2022). Papillary Breast Tumors: Continuing Controversies and Commentary on WHO's 2019 Criteria and Classification. *International Journal of Surgical Pathology*, 30 (2), 124–137.
150. Zarbo RJ, Oberman HA. Cellular adenomyoepithelioma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:863–70.
151. Rosen PP. Adenomyoepithelioma of the breast. *Hum Pathol.* 1987;18:1232–7.
152. Tavassoli FA. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:554–68.
153. McLaren BK, Smith J, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. Adenomyoepithelioma: clinical, histologic, and immunohistologic evaluation of a series of related lesions. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1294–9.
154. Loose JH, Patchefsky AS, Hollander IJ, Lavin LS, Cooper HS, Katz SM. Adenomyoepithelioma of the breast. A spectrum of biologic behavior. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:868–76.
155. Michal M, Baumruk L, Burgert J, Manhalova M. Adenomyoepithelioma of the breast with undifferentiated carcinoma component. *Histopathology.* 1994;24:274–6.
156. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:887–95.
157. Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, Azzopardi JG, Rosai J. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1114–8.
158. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, Reyes-Santías R, Chavez E, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol.* 2006;14:79–84
159. Tosi AL, Ragazzi M, Asioli S, Del Vecchio M, Cavalieri M, Eusebi LHU, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 4 cases with evidence of malignant potential. *Int J Surg Pathol.* 2007;15:14–9.

160. Chang SY, Fleiszer DM, Mesurolle B, Khoury M EL, Omeroglu A. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Breast J.* 2009;15:531–5.
161. Alsadoun N, MacGrogan G, Truntzer C, Lacroix-Triki M, Bedgedjian I, Koeb MH, et al. Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod Pathol.* 2018;31:1367–80.
162. Nascimento, R. G. do.; Otoni, K. M. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30.
163. Patel, A., Hoda, R. S., & Hoda, S. A. (2022). Papillary Breast Tumors: Continuing Controversies and Commentary on WHO's 2019 Criteria and Classification. *International Journal of Surgical Pathology*, 30(2), 124–137.
164. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast: a form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(11):1237–1244.
165. Nassar H. Solid papillary carcinoma of the breast. *Pathol Case Rev.* 2009; 14(4):157–161.
166. Otsuki Y, Yamada M, Shimizu S, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int.* 2007;57(7):421–429.
167. MacGrogan G, Moinfar F, Raju U. Intraductal papillary neoplasms. In: Tavassoli FA, Devillee P, eds. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003:80.
168. Nassar H, Qureshi H, Volkanadsay N, Visscher D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):501–507.
169. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(8):1002–1007.
170. Otsuki Y, Yamada M, Shimizu S, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int.* 2007;57(7):421–429.
171. You C, Peng W, Shen X, Zhi W, Yang W, Gu Y. Solid papillary carcinoma of the breast: magnetic resonance mammography, digital mammography, and ultrasound findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2018;42(5):771-5.

172. Clement Z, Jones M. Solid papillary carcinoma of the breast: a review. *Int J Surg Med*. 2017;3(1):1.
173. Joseph B, Shah B, Shi D. Solid papillary carcinoma of the breast: mammographic and ultrasound appearance with histopathologic correlation. *Ann Reviews Res*. 2019;5(3):7-9.
174. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumornode-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005 aug 3;97(15):1137-42.
175. Hock YL, Mohamid W. Myxoid neufibroma of the male breast. fine needle aspiration cytodiagnosis. *Cytopathology*. 1995 Feb;6(1):44-7
176. Rosen PP, ed. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: LWW; 2009:433–437.
177. Gurbuz Y, Ozkara SK. Clear cell carcinoma of the breast with solid papillary pattern: a case report with immunohistochemical profile. *J Clin Pathol*. 2003;56:552–554.
178. Yamada M, Otsuki Y, Shimizu S, Tanioka F, Ogawa H, Kobayashi H. Cytological study of 20 cases of solid-papillary carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(7):417–422.
179. Kuroda N, Fujishima N, Inoue K, Ohara M, Mizuno K, Lee GH. Solid papillary carcinoma of the breast: imprint cytological and histological findings. *Med Mol Morphol*. 2010;43(1):48–52.
180. Kornegoor R, Verschuur-Maes Ah, Buerger H, et al. Fibrotic focus and hypoxia in male breast cancer. *Mod Pathol*. 2012 Oct; 25(10):1397-404.
181. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, et al. Clinical, histopathologic and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32(4):544-52.
182. Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, Gilcrease MZ. Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2007;51: 657–665.
183. Solorzano CC, Middleton LP, Hunt KK, et al. Treatment and outcome of patients with intracystic papillary carcinoma of the breast. *Am J Surg*. 2002; 184(4):364–368.
184. Fayanju OM, Ritter J, Gillanders WE, et al. Therapeutic management of intracystic papillary carcinoma of the breast: the roles of radiation and endocrine therapy. *Am J Surg*. 2007;194(4):497–500.
185. Moritani S, Ichihara S, Hasegawa M, Endo T, Oiwa M, Shiraiwa M, et al. Uniqueness of ductal carcinoma in situ of the breast concurrent with papilloma: implications from a detailed

topographical and histopathological study of 50 cases treated by mastectomy and wide local excision. *Histopathology*. 2013;63:407–17.

186. Moritani S, Ichihara S, Kushima R, Okabe H, Bamba M, Kobayashi TK, et al. Myoepithelial cells in solid variant of intraductal papillary carcinoma of the breast: a potential diagnostic pitfall and a proposal of an immunohistochemical panel in the differential diagnosis with intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia. *Virchows Arch*. 2007;450:539–47.
187. Tan BY, Thike AA, Ellis IO, Tan PH. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:1334–42.
188. Duprez R, Wilkerson PM, Lacroix-triki M, et al. Immunophenotypic and genomic characterisation of papillary carcinomas of the breast. *J Pathol*. 2012;226(3):427–41.
189. Rohilla M, Bal A, Singh G, Joshi K. Phenotypic and functional characterization of ductal carcinoma in situ associated myoepithelial cells. *Clin Breast Cancer* 2015;15(5):335e42.
190. Miremadi A, Pinder SE, Lee AHS, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology*. 2002;40:215–222.
191. Miremadi A, Pinder SE, Lee AHS, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology*. 2002;40:215–222
192. Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, et al. Loss of moepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2007 Nov;51(5):657–65.
193. Guo, S., Wang, Y., Rohr, J., Fan, C., Li, Q., Li, X., & Wang, Z. (2016). Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. *The Breast*, 26, 67–72.
194. Otsuki, Y., Yamada, M., Shimizu, S., Suwa, K., Yoshida, M., Tanioka, F., Ogawa, H., Nasuno, H., Serizawa, A., & Kobayashi, H. (2007). Solid papillary carcinoma of the breast: Clinicopathological study of 20 cases. *Pathology International*, 57(7), 421–429.
195. Tsang, W. Y. W., & Chan, J. K. C. (1996). Endocrine Ductal Carcinoma in situ (E-DCIS) of the Breast. *The American Journal of Surgical Pathology*, 20(8), 921–943.
196. Maluf, H. M., & Koerner, F. C. (1995). Solid Papillary Carcinoma of the Breast. In *The American Journal of Surgical Pathology* (Vol. 19, Issue 11).

197. Morgan, S., Dodington, D., Wu, J. M., & Turashvili, G. (2021). Solid Papillary Carcinoma and Encapsulated Papillary Carcinoma of the Breast: Clinical-Pathologic Features and Basement Membrane Studies of 50 Cases. *Pathobiology*, 88(5), 359–373.
198. Nicolas, M. M., Wu, Y., Middleton, L. P., & Gilcrease, M. Z. (2007). Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. *Histopathology*, 51(5), 657–665
199. Otsuki, Y., Suwa, K., Ohtsuka, S., Mori, N., Yoshida, M., Serizawa, A., Shimizu, S., & Kobayashi, H. (2023). A large-scale clinicopathological and long-term follow-up study of solid papillary carcinoma of the breast. *Virchows Archiv*, 482(4), 687–695.
200. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast: a form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(11):1237–1244.
201. Nassar H, Qureshi H, Volkanadsay N, Visscher D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):501–507.
202. Maluf, H. M., & Koerner, F. C. (1995). Solid Papillary Carcinoma of the Breast. In *The American Journal of Surgical Pathology* (Vol. 19, Issue 11).
203. Dickersin GR, Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of breast: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21:153–161.
204. Kwon, J. E., Jung, W.-H., & Koo, J. S. (2014). Expression of Glycolysis-Related Proteins in Solid Papillary Carcinoma of the Breast According to Basement Membrane Status. *Yonsei Medical Journal*, 55(3), 576.
205. Hashmi, A. A., Iftikhar, S. N., Haider, R., Haider, R., Irfan, M., & Ali, J. (2020). Solid Papillary Carcinoma of Breast: Clinicopathologic Comparison With Conventional Ductal Carcinoma of Breast. *Cureus*.
206. Tan, B. Y., Thike, A. A., Ellis, I. O., & Tan, P. H. (2016). Clinicopathologic Characteristics of Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *American Journal of Surgical Pathology*, 40(10), 1334–1342.
207. Tariq, M. U., Idress, R., Qureshi, M. B.; Kayani, N. (2020). Solid papillary carcinoma of breast; a detailed clinicopathological study of 65 cases of an uncommon breast neoplasm with literature review. *The Breast Journal*, 26 (2), 211–215.
208. Rosen PP, ed. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: LWW; 2009.

209. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ, Ellis IO, Lakhani SR. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. *Histopathology*. 2015;66: 761–70.
210. Cloyd JM, Yang RL, Allison KH, Norton JA, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:637–44.
211. *Who Classification of Tumours Breast Tumours*. 5th ed: International Agency for Research on Cancer; 2019:5-161.
212. Kwon et al. (2022). Solid papillary carcinoma with jigsaw pattern: a case report with review of literature.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	Ayşe SIRMA DENİZCİ
Doğum yeri ve tarihi	
Uyruğu	
Medeni durumu	
İletişim adresi ve telefonu	
Yabancı dili	İngilizce, Fransızca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2021-2023

2016-2021

2011-2013

2001-2008

1998-2001

1997-1998

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp Doktoru (2008)

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel Çalışmalar

- Ozkan Onal, Fahri Yetisir, A Ebru Salman Sarer, N Dilara Zeybek, C Oztug Onal, Banu Yurekli, H Tugrul Celik, Ayse Sirma, Mehmet Kılıc, Prophylactic Ozone Administration Reduces Intestinal Mucosa Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in the Rat, PMID: 26161005 PMCID: PMC4487723 DOI: 10.1155/2015/792016
- Bildiri, Clear Cell Kondrosarkom, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Bildiri, Mikroid/Yuvarlak Hücreli Liposarkom, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Bildiri, Meme Tru-cut Biyopsisinin Retrospektif Değerlendirilmesi, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Bildiri, Endobronşial Lipom, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Bildiri, Renal Leiomyosarkom, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Bildiri, Adenoid Kistik Karsinom Karaciğer Metastazı, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Olgu Sunumu, Submandibuler Tükürük Bezinde Primer Skuamöz Hücreli Karsinom, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 2018
- Olgu Sunumu, Nazal Kavite Malign Melanomu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 2018
- Olgu Sunumu, Mesane Skuamöz Hücreli Karsinomu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 2018
- Bildiri, Effect of ozone on intestinal ischemia reperfusion in the rat, X. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, İzmir 2010

VII- Diğer Bilgiler

- Olgularla Jinekopatoloji, Necmettin Erbakan Üni. 2020
- 9. Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2020
- 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon 2019
- Endokrin Patoloji, Erciyes Üni. 2019
- Servikal Lezyonlar Sitopatolojisi, Çukurova Üni. 2019
- 8. Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2019
- 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya 2017
- Mikrokobi, Görüntüleme ve Stereoloji, Hacettepe Üni. 2012
- X. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, İzmir 2010
- Aile Hekimliği, Sağlık Bakanlığı 2009
- Kardiyo Pulmoner Resusitasyon, Sağlık Bakanlığı 2009

9. EKLER

EK-1: Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Asistan Dr. Ayşe Sırma Denizci
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	12.02.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	03.08.2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Uz. Dr. Sultan Çiğdem IRKKAN
*Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Uz. Dr. Sultan Çiğdem IRKKAN

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Memenin İn Situ ve İnvaziv Solid Papiller Karsinomlarının Patolojik ve Prognostik Parametreler Bakımından Karşılaştırılması

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Memenin invaziv solid papiller karsinomlarının in situ ve/veya invaziv formlarının arasında ve diğer meme karsinomları ile hastanın prognoz, takip ve tedavisinde farklılıklar var mı?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Meme tümörleri klasifikasyonunda solid papiller karsinomlar in situ ve invaziv olarak ayrılmış, ve bu şekilde evrelenmeleri önerilmiştir (Brogi E, Troxell ML, Horii R, et al. Papillary neoplasms. In: Editorial Board. Breast Tumours. WHO Classification of Tumours 5th ed. IARC; 2019: 63-65.) Bu tümörlerde nadiren metastaz gelişebilmektedir (Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, Gilcrease MZ. Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. Histopathology 2007; 51; 657-665). Solid papiller karsinomlarda invaziv meme karsinomu formları (NOS veya müsinöz) geliştiğinde ise invaziv meme karsinomunun özellikleri evrelemede kullanılmalıdır (Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ eds. World Health Organisation Classification of Tumours of the Breast, 4th edn. Lyon, France: IARC Press, 2012.). Solid papiller karsinoma in situ'da doğru tanı ve doğru evreleme hastanın gereğinden fazla tedavi almasını

engelleyecektir. İnvaziv solid papiller karsinomaların ise invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinomalar kadar tedavi gerektirip gerektirmediği, klinikopatolojik farklılıkların ortaya koyulması ile belirlenebilecektir.
3-Araştırma amacı (Objectives) Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM’da memenin solid papiller karsinomlarının in situ ve invaziv formları, eşlik eden duktal karsinoma in situ ve/veya invaziv meme karsinomlarının klinikopatolojik farklılıklarını ortaya koymaktır. Sonuçların hastaların prognozunda anlamlı farklılıklar oluşturacağını ve elde ettiğimiz sonuçların ileriye dönük tedavi ve takip sürecinde yönlendirici olacağını düşünmekteyiz. Doğru tanı ve doğru evreleme hastanın gereğinden fazla tedavi almasını engelleyecektir. İnvaziv solid papiller karsinomaların ise invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinomalar kadar tedavi gerektirip gerektirmediği, klinikopatolojik farklılıkların ortaya koyulması ile belirlenebilecektir.
4-Hipotez (Hypothesis) Solid papiller karsinoma in situ, invaziv solid papiller karsinoma ve invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinomlar klasik meme karsinomlarına kıyasla prognoz ve tedavide bazı farklılıklar göstermektedir. Bu seyrek görülen karsinom grubunun belirtilmesi hastanın tedavi yaklaşımında ve takibinde önemli bir yere sahip olacaktır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) İlaç dışı, retrospektif gözlemsel
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) S.B.Ü. Dr. Abdurrrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Dahil etme kriterleri; • Histopatolojik olarak doku biyopsisinde solid papiller karsinoma tanısı alan olgular, • Patoloji otomasyon sisteminde kayıtlarına ulaşılabilen ve bu kayıtları tam olan olgular. • Parafin bloklarına ulaşılabilen olgular, Hariç tutma kriterleri; • Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılabilen olgular, • Patologlar arası tanısal uyumsuzluk olan olgular.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil değişken; Doku biyopsisinde solid papiller karsinoma in situ, invaziv solid papiller karsinoma ve invaziv meme karsinomunun eşlik edip etmediği solid papiller karsinomlar İkincil değişken; Klinik veriler: Hastanın yaşı, tümörlerin grade, boyut, hormonal durum, proliferatif durum, tümör evresi ve lenf nodal evreleri
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 2010-2022 yılları arasında raporlanmış 243 adet yorum ve tanı kısmında solid papiller kelimeleri geçen meme tümörü bilgi işlem sisteminin taranması ile belirlendi. Bu tümörlerin arşivlenmiş hemotoksilen eozin ve immünohistokimya preparatları çıkarılarak histopatolojik parametreler yönünden değerlendirilecektir. Tümörler klasifikasyonda önerildiği şekilde solid papiller karsinoma in situ, invaziv solid papiller karsinoma ve invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinoma olarak histopatolojik olarak sınıflandırılacaktır. 18-100 yaş aralığındaki hastaların, cinsiyet, menapozal durum, başka tümörlerle birliktelik, nüks ve metastazlar ile yaşam durumları hakkındaki veriler 2 ay içerisinde bilgi işlem sisteminden elde edilecektir. Tümörlerin grade, boyut, hormonal durum, proliferatif durum, tumor evresi ve lenf nodal evreleri arşivlenmiş materyal değerlendirilerek belirlenecektir. Araştırmaya özel olarak tümörlerin gelişim paternlerinin solid adalarda düzgün yüzeyle veya düzensiz yüzeyle olmak, testere dişi halinde olmak, periferik myoepitelyal hücre içeriyor veya içermiyor olmak bakımından değerlendirilecektir. Elde edilen klinikopatolojik parametrelerin tümü bakımından Solid papiller karsinoma in situ, invaziv solid papiller karsinoma ve invaziv meme karsinomunun eşlik ettiği solid papiller karsinomlar istatistiksel olarak karşılaştırılacaktır. Papiller karsinomlar istatistiksel olarak SPSS programında ki-kare testi ile karşılaştırılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Daha önce yapılan benzer bir çalışmada elde edilen effect size:0,79 bulundu. α:0,05 ve power(1-β):0,95 alındığında Gpower 3,1,9,2 programı ile toplam 72 (36 hasta ve 36 kontrol) alınması gerekmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 23.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirilmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. Verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyorsa One-Way Anova ve Student t-test kullanılacaktır; veriler normal dağılım göstermiyorsa Chi-Square ve Fisher Exact testleri kullanılacaktır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Çalışmamız, Halsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerinde uygundur.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

İn situ solid papiller karsinom, invaziv solid papiller karsinom, histomorfolojik patern, meme.



EK-2: Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Memenin solid papiller karsinomu zemininde gelişmiş invaziv meme karsinomları ile in situ ve invaziv solid papiller karsinomlarında klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:36 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 09 09 -3220
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulonkoloji@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr.Sultan Çiğdem IRKKAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vs. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Latifi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

EK-3: Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Memenin solid papiller karsinomu zemininde gelişmiş invaziv meme karsinomları ile in situ ve invaziv solid papiller karsinomlarında klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.06.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24.06.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	24.06.2022 tarih imzalı			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022-05 / 1862	Tarih: 27.07.2022				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Lütfi DOĞAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Öroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Uzm. Dr. Bahar UNCÜ ULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.