



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI
PATOLOJİK PARAMETRELERİN, HORMON RESEPTÖRÜ, CERBB2 VE Kİ67
PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIBBİ PATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe Hande ÇAVUŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tülin ÖZTÜRK

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİ
VE SONRASI PATOLOJİK PARAMETRELERİN, HORMON
RESEPTÖRÜ, CERBB2 VE KI67 PROFİLİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIBBİ PATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe Hande ÇAVUŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tülin ÖZTÜRK

İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Mikroskopla çalışmak benim için bir çocukluk hayaliyken, patolojiyi kazanmam ve uzmanlık yoluna girmemle gerçeğe dönüştü. Bugüne kadarki eğitim sürecimde, üzerimde emeği olan ve kendi yolumu çizmemi sağlayan değerli öğretmenlerim ve tıp fakültesindeki hocalarıma minnettarım.

Asistanlığında ve tez dönemimde, beni bilgi birikimi ile destekleyen, yüreklendiren Prof Dr Tülin Öztürk ve eşi Prof Dr Oğuz Öztürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma da, bu zor süreçte bana rehberlik ettikleri ve yardımlarını esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Cerrahpaşa Patoloji'ye başladığım ilk günden beri harika asistan ortamıyla beni kucaklayan tüm asistan arkadaşlarıma; özellikle hep yanımda olan, tüm asistanlığımız boyunca beraber gülüp beraber ağladığımız, canım eşkıdemim Dr. Ayşehanım Namal'a, yıllardır gözümü bir an olsun arkada bırakmayan, her konuda destek olmayı başarabilen canım çömezim Dr İpek Sertbudak'a, masumiyet timsali Dr Serhat Kaymaz'a, dünya üzerindeki tüm kedilerin annesi Dr Özge Gökbaşı'ya, arabesk popun bölümümüzdeki temsilcisi Dr Betül Altuntaş Keskin'e, fazla açsözlülüğüyle bizi sürekli güldüren ve şaşırtan Dr Bedir Al'a, şu anda uzman olarak görev yapan, huzur kaynağımız Dr Deniz Dilan Çelik'e sonsuz teşekkür ederim. Sizlerle çalışmak benim için büyük bir şanstı.

Beni her zaman büyük bir şefkat ve özveriyle büyüten, koruyan ve destekleyen canım anneme, babama, abime ve Pelin'e, başta teyzem Dr Seniha Dayıoğlu ve ev arkadaşım da olan canım kuzenim Ezgi Dayıoğlu olmak üzere Dayıoğlu ailesine, her türlü destekleri için çok ama çok teşekkür ederim.

Son teşekkürüm geçtiğimiz 2 yıl boyunca her daim yanımda olan, beni destekleyen, neşe kaynağım, yol arkadaşım Berkay Benli'ye. Hep birlikte güzel yarınlara...

Sevgi ve saygılarımla

Dr Gökçe Hande ÇAVUŞ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
TABLolar DİZİNİ	III
RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ	4
2.2. MEME ANATOMİSİ	4
2.3. MEME HİSTOLOJİSİ	5
2.4. MEME FİZYOLOJİSİ	6
2.5. İNVAZİV MEME KARSİNOMU.....	6
2.5.1. <i>Epidemiyoloji</i>	8
2.5.2. <i>Etiyoloji</i>	8
2.5.3. <i>Patogenez</i>	9
2.5.4. <i>Histopatoloji</i>	11
2.5.5. <i>Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre Histolojik Alt Tipler</i>	11
2.5.6. <i>Histolojik Gradeleme</i>	18
2.5.7. <i>Hormon Reseptörü Değerlendirme</i>	20
2.5.8. <i>İmmünohistokimyasal HER2 Değerlendirme</i>	20
2.6. TÜMÖR MİKRO ÇEVRESİ VE STROMAL YANIT	22
2.7. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA EVRELEME	24
2.8. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	28
2.9. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	29
2.9.1. <i>Makroskopik Değişiklikler</i>	29
2.9.2. <i>Mikroskopik Değişiklikler</i>	31
2.9.3. <i>Aksiller Lenf Nodundaki Değişiklikler</i>	33
2.10. NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANIT DERECELENDİRMESİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. VAKALARIN SEÇİMİ	38
3.2. ETİK KURUL	38
3.3. DEĞERLENDİRİLECEK DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER	38
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	39
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
3.6. BİYOİSTATİSTİKSEL YÖNTEM	40
4. BULGULAR	40
4.1. GENEL BULGULAR	40
4.2. NAK ÖNCESİ VE SONRASI PATOLOJİK PARAMETRELERİN VE ER, PR, CERBB2 VE Kİ67 DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI	44
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	73

7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	84
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU	86



KISALTMALAR

Bkz: Bakınız

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü 2

LN: Lenf nodu

ALN: Aksiller lenf nodu

TDLU: Terminal duktal lobüler ünite

DCIS: İn situ duktal karsinom

LCIS: İn situ lobüler karsinom

TİL: Tümörü infiltre eden lenfositler

BBA: Büyük büyütme alanı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

CAP: Amerikan Patologlar Akademisi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

RCB: Rezidüel Kanser Yüğü

RDBN: Meme ve lenf nodlarında rezidüel hastalık (Residual Disease in Breast and Nodes)

MR: Manyetik rezonans

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

MP: Miller Payne

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Memenin fonksiyonel üniteleri..... 5

Şekil 2: Terminal duktal lobüler ünitenin histolojik yapısı..... 6



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Meme karsinomlarında moleküler alt tipler (18,19)	7
Tablo 2: Memenin Epitelyal Tumorlerinin Sınıflaması, DSÖ 2019 (18).....	14
Tablo 3: Modifiye Bloom Richardson Histolojik Gradeleme Sistemi	19
Tablo 4: Dual prob ISH ile HER2 değerlendirilmesi (49).....	22
Tablo 5: TNM Sınıflaması, Patolojik T Evrelemesi	25
Tablo 6: TNM Sınıflaması, Patolojik N Evrelemesi	26
Tablo 7: İnvaziv Meme Karsinomunda TNM Evrelemesi	27
Tablo 8: NAK sonrası patolojik yanıt sınıflandırma sistemleri (5)	35
Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası ER, PR, CerbB2 ve Ki67 değişimi.....	44
Tablo 10: Tümörün histolojik alt tipi ve kemoterapiye yanıt derecesine göre dağılımı.....	46
Tablo 11: Primer tümörün kemoterapiye yanıt derecesi gruplarında aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi	68

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Solid paternde invaziv meme karsinomu-spesifiye edilemeyen tip	12
Resim 2: İnvaziv lobüler karsinom.....	15
Resim 3: NAK'a tam yanıt gösteren olguda tümör yatağı.....	30
Resim 4: Tümör yatağında sınırları belirsiz fibrotik alan	30
Resim 5: NAK'a patolojik tam yanıt.....	32
Resim 6: Tümör yatağında köpüksü histiyositler ve fibrozis.....	32
Resim 7: Aksiller lenf nodunda NAK'a kısmi yanıt.....	34

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom gruplarında NAK öncesi histolojik grade dağılımı	47
Grafik 2: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tedavi sonrası histolojik grade dağılımı	48
Grafik 3: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümörde nekroz varlığı.....	49
Grafik 4: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümörde kalsifikasyon varlığı	49
Grafik 5: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda in situ karsinom varlığı.....	50
Grafik 6: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda lkan damarı invazyonu.....	51
Grafik 7: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda lenfatik invazyon.....	52
Grafik 8: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda kemoterapiye yanıt dereceleri.....	53
Grafik 9: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda ER ve HER2 durumuna göre moleküler alt tipler.....	54
Grafik 10: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda köpüksü histiyosit varlığı	56
Grafik 11: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi.....	57
Grafik 12: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda desmoplazi .	58
Grafik 13: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümör stromasında iltihabi infiltrasyon.....	59
Grafik 14: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda perinodal invazyon.....	60
Grafik 15: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında in situ komponent varlığı	62
Grafik 16: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında kan damarı invazyonu.....	63

Grafik 17: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında lenfatik invazyonu	64
Grafik 18: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında köpüksü histiyosit varlığı	65
Grafik 19: Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi gruplarında perinodal invazyon durumu	67



ÖZET

Amaçlar: Meme kanseri, dünya üzerinde ve kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Tümörün histolojik alt tipi, hormon reseptörü, CerbB2, Ki67 durumu ve tümörün evresine göre hastalara farklı tedaviler uygulanmaktadır. Başlangıçta kısıtlı bir hasta grubuna verilen neoadjuvan kemoterapi (NAK), giderek daha çok tercih edilen bir tedavi yöntemi olmaya başlamıştır. Çalışmamızda, NAK uygulanmış invaziv meme karsinomlu hastalarda, NAK öncesi ve sonrası patolojik parametreler, hormon reseptörü, CerbB2 ve Ki67 profillerinin karşılaştırılması ve her iki grup arasındaki ortaya çıkan farklılığın, tedavi seçimine, dozuna, hastanın prognozunun önceden tahmin edilebilmesine yardımcı olabilecek ek bir parametreyi tesbit edebilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında, 2016-2023 yılları arasında, kemoterapi öncesi meme biyopsisi ve kemoterapi sonrası ameliyat materyali raporlanan vakalar tarandı. Kemoterapi öncesi ve sonrası histolojik grade, immünohistokimyasal Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), CerbB2 ve Ki67 verilerine ulaşılabilen, primer meme kanseri tanısı almış 174 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: NAK öncesi histolojik grade'i yüksek vakaların NAK'a yanıt derecelerinin daha fazla olduğu saptandı. NAK öncesi ve sonrası karşılaştırmada PR'nin anlamlı düşüş gösterdiği görüldü. Ayrıca NAK öncesi CerbB2 skoru 3+ olan ve skor 2+ olup Sish ile HER2 amplifikasyonu saptanan vakalar birbiriyle karşılaştırıldığında ise, başlangıçta Skor 3+ hastaların NAK'a daha iyi yanıt verdiği saptandı.

Sonuç: Tüm bu bulgular ile NAK kararı verirken, hastanın ilk tanı aldığı aşamada, bazı histopatolojik parametrelerin ve moleküler subgruplar arasındaki ayrıntılı incelemenin, NAK kararını, tedavi dozunu ve hastanın prognozunu ilk tanı aşamasında öngörmek açısından önemli bilgiler içerdiği ve kişisel tedaviyi planlamak açısından büyük katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

ABSTRACT

Aim: Breast cancer is the most common type of cancer and the most frequent cause of death in women around the world. Different treatments are applied to patients depending on the histological subtype of the tumor, hormone receptor, CerbB2, Ki67 status and stage of the tumor. Neoadjuvant chemotherapy (NAC), has become an increasingly preferred treatment method. In our study, we compared pathological parameters, hormone receptor, CerbB2 and Ki67 profiles before and after NAC in patients with invasive breast carcinoma who underwent NAC, and compared the two groups. It is aimed to determine an additional parameter that can help in the choice of treatment, dose, and prediction of the patient's prognosis.

Materials and Methods: In the Department of Medical Pathology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, between 2016 and 2023, cases reporting breast biopsy before chemotherapy and surgery material after chemotherapy were screened. 174 patients diagnosed with primary breast cancer, whose histological grade, immunohistochemical estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR), CerbB2 and Ki67 data were available before and after chemotherapy, were included in the study.

Results: It was seen that cases with a higher histological grade before NAC had a higher response rate to NAC. In the comparison before and after NAC, it was observed that PR showed a significant decrease. In addition, when the cases with a CerbB2 score of 3+ before NAC and those with a score of 2+ and HER2 amplification detected by SISH were compared with each other, it was determined that patients with a score of 3+ at the beginning responded better to NAC.

Conclusion: When deciding on NAC, detailed examination of histopathological parameters and molecular subgroups at the stage when the patient is first diagnosed contains important information in terms of predicting the NAC decision, treatment dose and prognosis of the patient at the first diagnosis stage and will contribute greatly to planning personal treatment. has been considered.

1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünya üzerinde kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür (1). Mevcut klinik uygulamada, invaziv meme karsinomlu hastaların çoğu, randomize klinik çalışmaların sonuçlarına ve bunların değerini gösteren analizlere dayanarak bir tür sistemik tedavi (endokrin tedavi, kemoterapi veya insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 {HER2} hedefli tedavi) almaktadır (2). Neoadjuvan kemoterapi (NAK); başlangıçta lokal ileri evre kanserlerde, inoperable hastaları ameliyat edilebilir hale getirmek için kullanılmıştır (3). Bununla birlikte, artık daha büyük tümörleri olan hastalarda erken evre hastalıkta, tümörü küçültmek, mastektomiye önlemek ve bunun yerine meme koruyucu cerrahinin kullanılmasına izin vermek amacıyla giderek daha fazla kullanılmaktadır (4). NAK'ın çok önemli bir diğer amacı da tedaviye tümör yanıtının in vivo, gerçek zamanlı değerlendirilmesidir.

Adjuvan tedavinin aksine, NAK uygulanan hastaların meme spesmenlerinin değerlendirilmesi tedavi uygulandıktan sonra yapılır (5). Bir dizi randomize klinik çalışma, kemoterapinin ameliyattan önce veya sonra verilmesine bakılmaksızın hastaların uzun vadeli sonuçlarının benzer olduğunu açıkça göstermiştir. Özellikle erken evre meme kanserlerinde, adjuvan ve NAK'ın uzun dönem etkisini gösteren bir çalışmada, çoğu antrasiklin bazlı kemoterapi alan 4756 hastada uzak metastaz ve mortalite açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (6). Öte yandan, yanıtın boyutunun değerlendirilmesi prognostik bir faktördür. Patolojik tam yanıt olanlar, olmayanlara göre önemli ölçüde daha iyi sonuçlara sahiptir (2).

Bir hastanın patolojik tam yanıtı ulaşmış ulaşamayacağını, tümörün moleküler alt tipine bağlı olduğu ve farklı meme kanseri alt tiplerinin, farklı patolojik tam yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. HER2 pozitif ve üçlü negatif meme tümörlerinde %30 ila %50 arasında değişen oranlarda daha yüksek patolojik tam yanıt oranları görülürken, hormon reseptörü pozitif tümörler, özellikle lobüler morfolojiye sahip olanlar nispeten kemoterapiye dirençlidir (7).

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için çeşitli sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Patolojik yanıt dereceleri tanımının bu sınıflandırma sistemleri arasında farklılık gösterdiğini belirtmek gerekir. Bu sistemlerin çoğu, patolojik tam yanıt olarak sınıflandırılmak için hem memede hem de koltuk altı lenf düğümlerinde rezidüel tümör bulunmamasını gerektirse de, bazı sistemler yalnızca memedeki yanıtı değerlendirir (8).

Miller- Payne sistemine göre tümörün kemoterapiye yanıt derecesi 5 grade üzerinden verilir. Grade 1 'de tümör hücrelerinde herhangi bir değişiklik görülmez ya da çok az değişiklik olsa bile hücresellikte azalma olmaz. Tümör hücrelerinde %30'a kadar minör bir azalma görülüyorsa Grade 2, azalma %30-%90 arasında ise Grade 3 olarak sınıflandırılır. Grade 4'te tümör hücrelerini, yalnızca küçük kümeler veya geniş çapta dağılmış tek tek hücreler kalacak şekilde belirgin kaybolmuş (%90'dan fazla) olarak görürüz. Kesitlerde invaziv tümör hücresi tespit edilemiyor, yalnızca kemoterapiye bağlı değişiklikler izleniyorsa da Grade 5 olarak sınıflandırılır; ancak duktal karsinoma in situ eşlik edebilir (8) .

NAK sonrası tümör belirteçlerinin nasıl değerlendirileceği veya değerlendirilip değerlendirilmeyeceği bir tartışma konusudur. Çoğu tümör, tedavi öncesi hormon profilini korusa da, bir kısmı tedaviden sonra değişen bir profil sergiler. Yapılan bazı çalışmalarda NAK öncesi ve sonrası, hormon reseptörü ve HER2 ekspresyonu karşılaştırıldığında özellikle PR ekspresyonunda anlamlı bir diskordans saptanmıştır. NAK öncesi çoğu hastada PR ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. ER ekspresyonunda ise %12,9 oranında diskordans saptanmıştır. Bu durumun prognoza etkisinin olup olmadığı ise hala tartışma konusudur (9). Zaman zaman teknik sorunlar ortaya çıksa da, NAK sonrası farklı hormon profillerinin en olası açıklaması, tümör heterojenitesi, kemoterapi tedavisinin baskın klonları ortadan kaldırması ve alt klonların kendilerini göstermesine izin vermesinden kaynaklanan değişikliklerdir (10). Şu anda tek tip bir kılavuz mevcut değildir ve uygulamalar farklı kurumlarda değişiklik göstermektedir.

Sonuç olarak, NAK klinik uygulamada giderek daha sık kullanılmaktadır ve meme kanseri hastalarının alt gruplarında standart

uygulama haline gelmektedir. Bugüne kadar cerrahi numunelerde NAK'a tümör yanıtının ayrıntılı patolojik değerlendirmesi altın standart olmaya devam etmektedir (5). NAK ile tedavi edilen hastalardan alınan meme ve aksilla lenf nodu örneklerinin değerlendirilmesi, NAK almayan hastalarınkine göre farklı zorluklar sunar. Tedavi öncesi klinik öykü ve görüntüleme bulguları, tedavi türü ve tedavi sonrası klinik ve radyolojik yanıt hakkında bilgi sahibi olmak, bu örneklerin uygun şekilde makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmesi için gereklidir (3). Ek olarak, tedavi sonrası yanıtın doğru değerlendirilmesi ve patolojik bulguların uygun şekilde raporlanması, terapötik yönetim ve prognoz açısından önemli etkilere sahiptir; çünkü NAK sonrası rezidüel hastalığın eksik tahmin edilmesi, yetersiz tanıya ve olası yararlı ek adjuvan tedavilerin atlanmasına yol açar.

Spesifik olarak, hem ER hem de PR durumunun NAK ile önemli ölçüde değiştiği bilinmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda uzun süreli adjuvan hormon tedavisi kullanımına ilişkin nihai bir öneride bulunmadan önce NAK sonrası ER ve PR durumunun yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (10).

Çalışmamızda, bölümümüzde tanı almış ve NAK uygulanmış invaziv meme karsinomlu hastalarda, çalışma kriterlerini karşılayan vakalar arasında, NAK öncesi ve sonrası patolojik parametreler, hormon reseptörü, CerbB2 ve Ki67 profillerinin karşılaştırılması ve her iki grup arasındaki ortaya çıkan farklılığın, tedavi seçimine, dozuna, hastanın prognozunun önceden tahmin edilebilmesine yardımcı olabilecek ek bir parametreyi tesbit edebilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

İnsanda meme gelişimi 5. gebelik haftasında başlar ve fetüsün ventral yüzeyinde ektodermal kalınlaşmalar şeklinde görülür. Bunlara süt çizgileri denir; koltuk altından inguinal bölgeye kadar uzanır. Normal gelişim sırasında meme bölgesi dışında kalan süt çizgileri giderek geriler ve kaybolur. Süt çizgilerinin gerilemesindeki bozukluk ektopik meme dokusu veya aksesuar meme uçlarının ortaya çıkmasına neden olabilir (11).

Meme gelişiminin erken aşamaları, seks hormonlarından büyük ölçüde bağımsızdır. Gebeliğin 15. Haftasından sonra ise esas olarak mezenkim üzerine etki eden testosterona karşı geçici bir duyarlılık oluşur. Testosteron etkisi altında mezenkim yoğunlaşarak meme tomurcuğunu oluşturur. Mezenkim içinde kalan solid epitelyal kordonlar ise memenin lob ve segmentlerini oluşturur. Gebeliğin son 8 haftasında epitelyal kordonlar kanalize olup dallanarak lobuloalveoler yapılar oluşturur (12).

2.2. MEME ANATOMİSİ

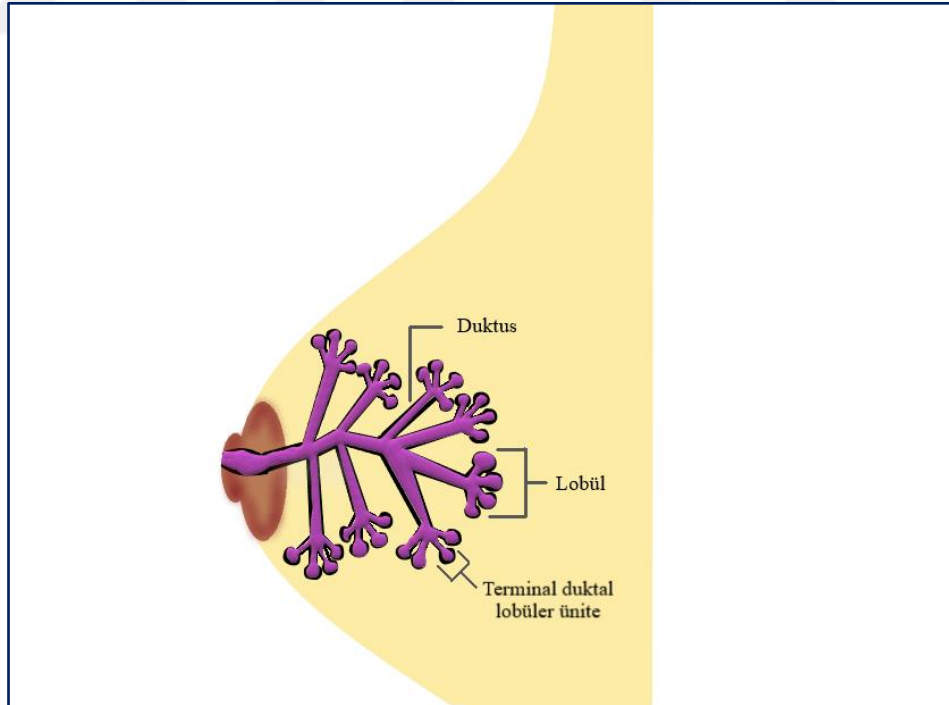
Meme, göğüs ön duvarında, pektoralis majör kasının önünde yer alır. Göğüs yan duvarında ise serratus anterior kası üzerinden oblik abdominal kaslara doğru uzanır. Dikey ekseninde 2. – 6. kostalar, yatay ekseninde orta aksiller çizgi ile sternum kenarı arasındadır (13). Meme dokusu ayrıca “Spence’in kuyruğu” adı verilen bir çıkıntı ile koltuk altına doğru uzanım gösterir. Meme, fizik muayene ve görüntüleme bulgularını aktarmayı kolaylaştırmak amacıyla dört ana kadrana bölünmüştür. Bunlar üst dış, üst iç, alt dış ve alt iç kadranslardır. Meme dokusunun çoğunluğu, Spence’in kuyruğu da dahil olmak üzere üst dış kadranda bulunur. Bunun bir sonucu olarak meme kanserlerinin en sık görüldüğü kadranda burasıdır (14).

Memenin lenfatik drenajının %75’inden fazlası aksiller lenf düğümlerine olur. Supraklaviküler lenf düğümlerine de doğrudan drenaj olabilir; burada bir tutulum ileri hastalığın göstergesidir. Meme kanserinin metastatik yayılımının en sık yolu lenfatik tutulumdur (15).

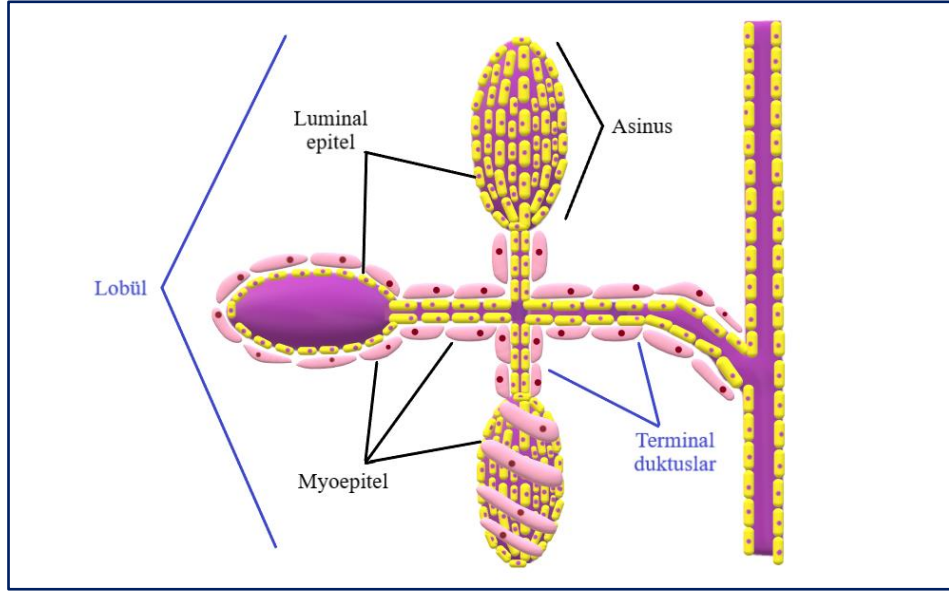
Memenin anatomik olarak tek sınırı pektoralis fasyasına bitişik olduğu kısmıdır. Bu makroskopik sınırlamaya rağmen mikroskopik olarak meme dokusu pektoral fasyaya kadar hatta fasya boyunca uzanabilir. Bunun klinik önemi, total mastektominin bile tüm glandüler meme dokusunun çıkarılmasıyla sonuçlanmamasıdır (12).

2.3. MEME HİSTOLOJİSİ

Meme dokusu fonksiyonel olarak iki ana bileşenden oluşur; *terminal duktal-lobular ünite* (TDLU) ve *büyük duktal sistem*. TDLU, asinustardan oluşan lobüllerden ve terminal duktuslardan meydana gelir (Bkz Şekil 1); memenin sekretuar kısmını temsil eder. Terminal duktuslar alt segmental duktuslara, alt segmental duktuslar ise segmental duktuslara açılır. Bunlar da meme ucuna açılan toplayıcı kanala bağlanır. Büyük duktal sistem, iyi gelişmiş bir elastik doku tabakası ile çevriliyken TDLU'da elastik lifler bulunmaz. Memenin tüm duktal-lobular sistemi özelleşmiş bir epitel ile kaplıdır ve myoepitelyal hücre tabakası ile çevrelenmiştir (16) (Şekil 2).



Şekil 1: Memenin fonksiyonel üniteleri



Şekil 2: Terminal duktal lobüler ünitenin histolojik yapısı

2.4. MEME FİZYOLOJİSİ

Ergenlik dönemindeki meme gelişimi; kadınlarda ergenliğin başlaması ve östrojen- progesteron hormonlarının döngüsel salgılanmasıyla tetiklenir. Bununla birlikte başka steroid ve peptid hormonlara da gerek duyulur (17). Duktuslar, öncelikle östrojenin etkisine bağlı olarak uzar, dallanır ve epiteli çoğalır. Göreceli östrojen baskınlığının bir sonucu olarak periduktal bağ dokusu ve stromal yağ doku artar. Östrojen ve progesterona döngüsel olarak maruz kalma, bağ dokusu artışının yanı sıra lobüler büyümeyi de destekler (12).

2.5. İNVAZİV MEME KARSİNOMU

“İnvaziv meme karsinomu” terimi, büyük bir kısmı terminal duktal lobüler üniteden gelişen, heterojen ve geniş bir grup malign epitelyal tümörü kapsar. Morfolojik sınıflamadan bağımsız olarak invaziv meme karsinomları, tedavi hedefini belirleyen ER ve HER2 durumlarına göre 5 ana alt tipe ayrılmıştır (Bkz Tablo 1). Bunlar; ER,PR pozitif, HER2 negatif, Ki67<14 olan Luminal A grubu, ER pozitif, HER2 negatif, PR düşük/ negatif ve/veya Ki67 ≥ 14 olan Luminal B HER2 negatif grubu; ER pozitif, HER 2 pozitif olan Luminal B HER2 pozitif grubu, HER2 pozitif, ER ve PR negatif olan HER2

pozitif (nonluminal) grup ve ER, PR ve HER2 negatif olan üçlü negatif gruptur (18,19). Bu alt tiplerin morfolojik özellikleri her ne kadar benzer olsa da genomik ve transkriptomik farklılıklarından dolayı terapiye yanıt ve klinik seyirleri birbirinden oldukça farklıdır.

Tablo 1: Meme karsinomlarında moleküler alt tipler (18,19)

Luminal A grubu
→ER: Pozitif
→PR: Pozitif
→CerbB2: Negatif
→Ki67 proliferasyon indeksi: Düşük
Luminal B (HER2 negatif) grubu
→ER: Pozitif
→CerbB2: Negatif
→Ki67 proliferasyon indeksi yüksek ve/veya PR negatif ya da düşük
Luminal B (HER2 pozitif) grubu
→ER: Pozitif
→CerbB2: Pozitif (Aşırı ekspresyon ya da amplifikasyon)
→PR ve Ki67 proliferasyon indeksi: Kriter yok
HER2 pozitif (Nonluminal) grup
→CerbB2: Pozitif (Aşırı ekspresyon ya da amplifikasyon)
→ER: Negatif
→PR: Negatif
Üçlü Negatif grup
→ER: Negatif
→PR: Negatif
→CerbB2: Negatif

Meme karsinomları sıklıkla üst dış kadranda ortaya çıkar ve yaklaşık %90'ı tek odak halindedir (14). Eş zamanlı karşı memede de tümör görülme oranı yaklaşık %2'dir. Hastaların %0.1 kadarı bilinen meme primeri olmadan aksiller metastaz ile başvurur (20).

2.5.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre meme kansinomu; dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir. 2020 yılında 2,2 milyon insan meme kanseri tanısı almış ve dünya genelinde 684 996 kişi meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Meme kanseri insidansı coğrafi olarak değişkenlik göstermekte olup en yüksek oran Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'dadır. Düşük riskli bölgelerden yüksek risklilere göç eden popülasyonlara yönelik yapılan çalışmalarda, göçmen nüfustaki riskin, bir veya iki kuşak içinde, ev sahibi ülkenin riskine yaklaştığı gösterilmiştir. Bu da kanser etyolojisinde çevresel faktörlerin rolünü göstermektedir (21).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen malign neoplazi meme kansinomudur. DSÖ verilerine göre 2022 yılında 25249 kişi meme kanseri tanısı almış olup insidansı ‰‰‰ 4,68'dir. Histolojik alt tiplerinden en sık görüleni ise invaziv duktal kansinomdur (21,22). Türkiye'deki 13420 hastanın dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada, ülkemizdeki meme kanseri görülme insidansının 50 yaşına kadar ciddi oranda arttığı, 45-49 yaş grubunda ise en yüksek seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışmada %69 oranında ER, %58 oranında PR pozitifliği saptanmıştır. 40 yaşın üzerinde ise her iki reseptörün pozitiflik oranı artmaktadır (23)

Dünya genelinde taranan popülasyonlarda; morfolojik alt tiplerden bağımsız olarak; insidansı en yüksek olan grup, hormon reseptörü pozitif/ HER2 negatif olan gruptur. Hormon reseptörü negatif/ HER2 negatif (Üçlü negatif) meme kansinomları en sık siyahi ırkta görülürken HER2 pozitif grubun dağılımı etnik kökenlere göre benzerdir (24).

2.5.2. Etiyoloji

Meme kanseri gelişimini etkileyen genel risk faktörleri arasında hormonlar, beslenme, reproduktif durum ve genetik alt yapı tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin, yüksek kalorili beslenme ile birlikte sedanter yaşam tarzı olan toplumlarda, meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Yine bu faktörlere ek olarak erken menarş yaşı, hiç doğum yapmama ya da az sayıda doğum yapma, ilk doğum yaşının ileri

olması, kısa emzirme süresi de riski arttıran durumlardandır (25). Menapoz öncesi yaşlarda; henüz seks hormonlarının düzeyinin azalmadığı dönemde; meme kanseri insidansı daha yüksektir. Bu durum göz önünde bulundurularak yapılan araştırmalarda ekzojen olarak alınan östrojen ve progesteronun da meme karsinomu gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (26).

Meme karsinomu diğer malignitelere kıyasla ailesel geçişin fazla görüldüğü bir neoplazidir. Riski büyük ölçüde arttıran iki gen tanımlanmıştır. BRCA1 ve BRCA2 isimli bu genlere ek olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, riski daha az arttıran genler de gösterilmiştir (18).

İnvaziv meme karsinomlarının çeşitli klinik alt tiplerine spesifik risk faktörleri olduğu öne sürülmektedir (27). Örneğin germline BRCA1 mutasyonunun üçlü negatif meme karsinomlarıyla, germline BRCA2 mutasyonunun ise hormon reseptörü pozitif meme karsinomlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (28). Nulliparite, erken menarş, geç menapoz, ilk doğumun ileri yaşta yapılması, postmenapozal hormon replasman tedavisi, menapoz sonrası vücut kitle indeksinin yüksek oluşu, hormon reseptörü pozitif meme kanserinde risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Emzirme ise tüm alt tiplerin riskinde azalma ile ilişkilidir (29). Ancak belirli etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalar, meme karsinomu klinik alt tiplerine spesifik risk faktörlerinde etnik kökene dayalı farklılıklar olabileceğini ortaya koymaktadır(30).

2.5.3. Patogenez

Meme karsinomu gelişimindeki farklı aşamalarla ilişkili moleküler değişiklikler yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu sayede, öncü lezyonlardan karsinom gelişimine kadar olan yolda, moleküler ve biyolojik ilişkinin daha eksiksiz anlaşılması sağlanmıştır.

Morfolojik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, meme karsinomunun başlangıcı, dönüşümü ve ilerlemesine ilişkin çeşitli hiyerarşik modeller öne sürülmüştür. Duktal alt tip için iki model önerilmiştir. İlk model, düz epitelyal atipiyi takiben atipik duktal hiperplazi ve sonrasında duktal karsinoma in situ gelişimi şeklinde sıralanan yolağı, invaziv karsinomun öncüleri olarak kabul eder. İkinci modelde ise birinciye ek olarak, olağan duktal hiperplazinin, düz epitelyal atipinin öncüsü olduğu öne sürülmüştür.

Ancak yapılan immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar, olağan duktal hiperplazinin, düz epitelyal atipinin öncüsü olmadığını kuvvetli bir şekilde göstermiştir. Lobüler alt tip için yapılan modelde ise atipik lobüler hiperplaziyi takiben lobüler karsinoma in situ ve sonrasında invaziv lobüler karsinom şeklinde gelişim sıralaması yapılmıştır (31–34).

Meme karsinogenezini kök hücre seviyesinde açıklayan iki önde gelen model mevcuttur; sporadik klonal evrim modeli ve kanser kök hücresi modeli. Sporadik klonal evrim hipotezine göre, memenin herhangi bir epitel hücresinde rastgele meydana gelen mutasyonlar sonucunda karsinom gelişir. Kanser kök hücresi hipotezine göre ise sadece kök hücre ve progenitör hücrelerdeki mutasyonlar neticesinde karsinogenez başlar ve sürdürülebilir. Bu hipotezler birbirini dışlamaz; aksine iki model arasındaki dinamik bağlantılarla kök hücrelerin klonal evrim geçirebileceği öne sürülmüştür (34,35).

Meme karsinomunun esas olarak hormon reseptörleriyle ilişkili iki farklı moleküler yoldan geliştiğine dair kanıtlar vardır. Moleküler veriler ER-pozitif ve ER-negatif meme karsinomlarının temelde birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte ER-pozitif kanserlerde histolojik derece ve proliferasyonun; moleküler değişikliklerin kapsamı, karmaşıklığı ve türü ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

ER-pozitif (luminal tip) yolak genellikle 1q kazanımı, 16q kaybı, 17q12 amplifikasyonu ve bir dizi özgün gen ekspresyonu ile karakterizedir. Bu yoldan gelişen lezyonlar hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif, genellikle düşük Ki67 proliferasyon indeksine sahip, düşük-orta dereceli lezyonlardır. Çok az bir kısmını (yaklaşık %9) yüksek dereceli tümörler oluşturur (34,37).

ER- negatif yolak ise 13q kaybı, 11q13 kromozomal kazanımı, 17q12 amplifikasyonu ile ilişkilidir. Bu yoldan gelişen tümörler çoğunlukla orta-yüksek derecelidir (37). PIK3CA mutasyonu genellikle her iki yolda da görülebilirken, TP53 mutasyonu ER-negatif yolda daha sıktır (38). Mevcut verilere göre düşük dereceli bir tümörün yüksek dereceliye progresyonunun genellikle luminal fenotipteki meme karsinomlarında meydana gelebileceği de öne sürülmektedir (39).

2.5.4. Histopatoloji

Meme karsinomlarında biyolojik davranışı belirlemek için 4 ana histolojik özellik tanımlanmıştır. Bunlar; tümörün histolojik alt tipi, Nottingham derecesi, lenfovasküler invazyon ve in situ komponentle ilişkisidir. Bu faktörlerin yanı sıra tümörün boyutu, cerrahi sınırlara uzaklığı, stromal değişiklikler ve tümörü infiltre eden lenfositler de sınıflandırmada önemli rol alır. Değerlendirme yaparken tümörün histolojik özellikleri ile hormon reseptör durumunun birbiriyle uyumuna dikkat edilmelidir (40).

2.5.5. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre Histolojik Alt Tipler

İnvaziv meme karsinomları, morfolojik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 sınıflamasında 9 alt tipe ayrılmıştır (18) (Tablo 2)

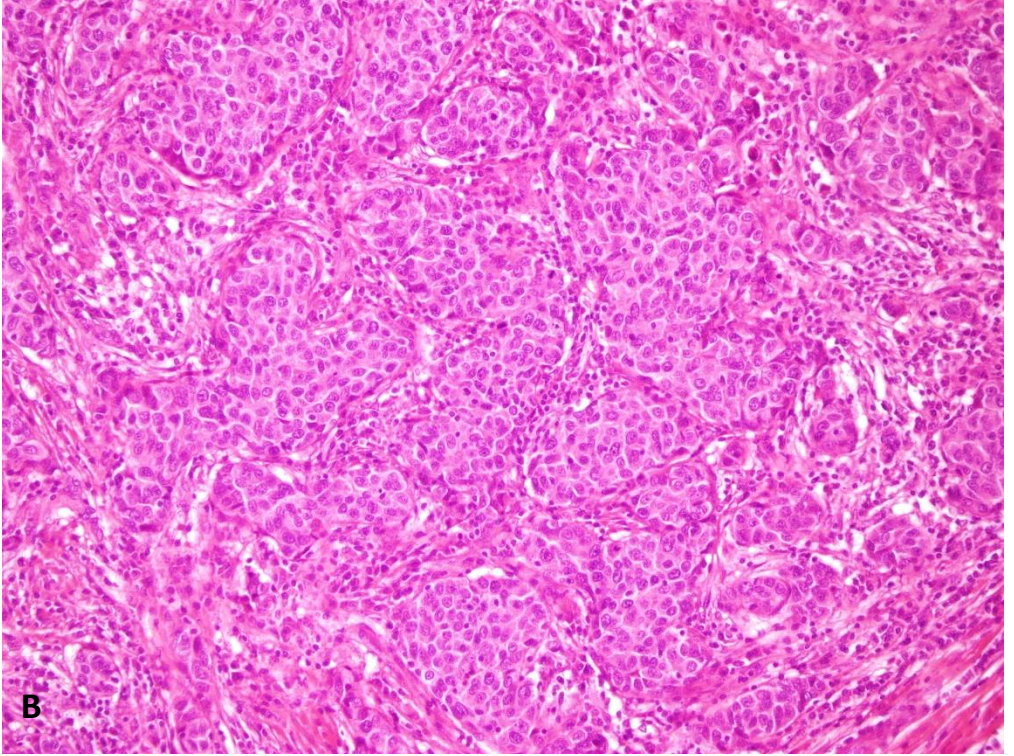
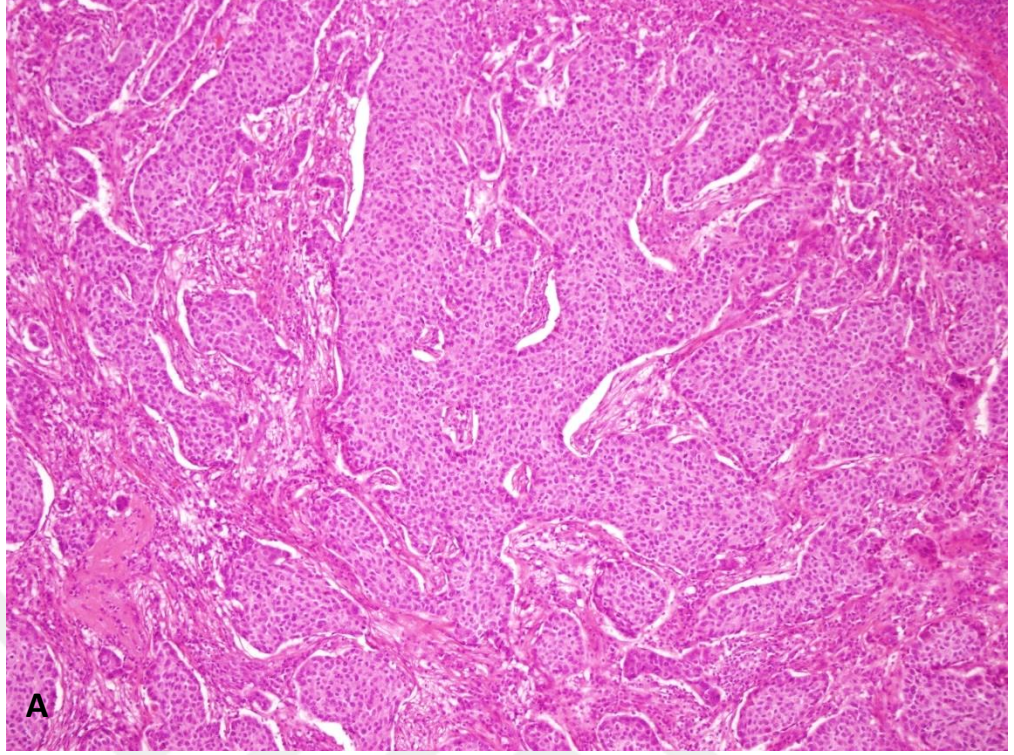
2.5.5.1. İnvaziv Meme Karsinomu- Spesifiye Edilemeyen Tip

“İnvaziv meme karsinomu- spesifiye edilemeyen tip” terimi, histolojik alt tiplerden herhangi bir sınıfa dahil edilemeyen morfolojide, geniş ve heterojen bir grup invaziv meme karsinomunu ifade eder. Bu gruptaki tümörler için sıklıkla “invaziv duktal karsinom” terimi de kullanılmaktadır.

Histopatolojik özellikleri vakadan vakaya, hatta aynı vaka içinde bile değişkenlik gösterebilir. Yapısal olarak trabeküller, kordonlar, kümeler oluşturabilir, bazen solid ya da sinsityal patern de görülebilir (Bkz Resim 1) (18).

Tümör hücre gruplarında glandüler farklılaşma belirgin olabilir. Bazı vakalarda ise tümör hücreleri tek tek infiltrasyon yapabilir; ancak invaziv lobüler karsinomun sitolojik özelliklerini taşımazlar.

Tümör hücrelerinin nükleusları uniform olabileceği gibi pleomorfizm de gösterebilir. Geniş, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Mitoz, apoptoz ve nekroz açısından değişkenlik gösterirler. Stromal bileşenleri son derece değişkendir. Belirgin hyalinizasyon, az miktarda bağ dokusu ya da belirgin fibroblastik proliferasyon görülebilir.



Resim 1: Solid paternde invaziv meme karsinomu-spesifiye edilemeyen tip.

(**A:** H&Ex100, **B:** H&Ex200)

Vakaların %80'inde, tümöre in situ duktal karsinom eşlik eder. Perinöral ya da lenfovasküler invazyon, yaklaşık %20-30 vakada görülür.

Bazı invaziv duktal karsinomlar, başka bir spesifik alt tiple beraber mikst tip karsinom şeklinde görülebilir. Eğer tümördeki spesifik alt tipin oranı %10-90 ise, mikst tipte invaziv karsinom terimi kullanılabilir. Mikst karsinomlarda her iki komponentin de histolojik alt tipi yüzde, grade ve hormon profili ayrı ayrı belirtilmelidir. Spesifik histolojik alt tip, tümörün %10'undan azını oluşturuyorsa “ İnvaziv duktal karsinom, fokal spesifik alt tip” olarak sınıflandırılmalıdır. Tümörün %90'dan fazlasını spesifik alt tip oluşturuyorsa, tanıya direkt olarak spesifik alt tip yazılmalıdır.

İnvaziv duktal karsinomda nadiren özel morfolojik paternler izlenebilir. Medüller patern, osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom, pleomorfik patern, koryokarsinomatöz patern, onkositik patern gibi tanımlanmış 10 özel paterni içerir. Bu paternler invaziv meme kanseri-spesifiye edilemeyen tipin özel morfolojik paternleri olarak kabul edilir. Mikst tipte invaziv karsinomlardaki %90 kuralı bu paternlerde geçerli değildir (18).

İnvaziv meme karsinomu- spesifiye edilemeyen tip, meme karsinomlarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. 10 yıllık sağ kalım oranları %65-78 oranındadır (41). Prognoz, hastanın yaşı, tümörün histolojik grade'i, lenfovasküler invazyon, tümörün hormon reseptör profili, tümörün evresi gibi parametrelerden etkilenmektedir. Genel olarak tüm invaziv meme karsinomları için aynı prognostik faktörler geçerlidir (18,42).

2.5.5.2. Mikroinvaziv Karsinom

Mikroinvaziv karsinom terimi, invazyon boyutu 1 mm ve altında olan invaziv meme karsinomu için kullanılır. Genellikle yüksek gradeli in situ duktal karsinoma eşlik etmekle birlikte in situ lobüler karsinom veya meme başının Paget hastalığı ile de beraber görülebilir. Mikroinvaziv karsinom tanısı, bir ya da birkaç odakta 1mm'den büyük olmayan invazyon odağı görüldüğünde konulmalıdır (18).

Tablo 2: Memenin Epitelyal Tümörlerinin Sınıflaması, DSÖ 2019 (18)

Memenin Epitelyal Tümörleri	
➤ Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsörler	➤ Noninvaziv Lobüler Neoplazi
-Atipik duktal hiperplazi -Olağan duktal hiperplazi -Kolumnar hücreli lezyonlar (flat epitelyal atipi dahil)	-Atipik lobüler hiperplazi -İn situ lobüler karsinom
➤ Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar	➤ İnvaziv Meme Karsinomları
-Sklerozan adenozis -Apokrin adenozis ve adenom -Mikroglanduler adenozis -Radyal skar/ kompleks sklerozan lezyon	-İnvaziv meme karsinomu, spesifiye edilemeyen tip -Mikroinvaziv karsinom -İnvaziv lobüler karsinom -Tübüler karsinom -Kribriform karsinom -Müsinöz karsinom -Müsinöz kistadenokarsinom -İnvaziv mikropapiller karsinom -Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom -Metaplastik karsinom
➤ Adenom	
-Tübüler adenom -Laktasyon adenomu -Duktal adenom	
➤ Epitelyal- myoepitelyal tümörler	
-Pleomorfik adenom -Adenomyoepitelyoma -Malign adenomyoepitelyoma	➤ Nadir ve tükrük bezi tipi tümörler
➤ Papiller neoplaziler	-Asinik hücreli karsinom -Adenoid kistik karsinom -Sekretuar karsinom -Mukoepidermoid karsinom -Pleomorföz adenokarsinom -Tall cell karsinom, ters polariteli
-İntraduktal papillom -Papiller in situ duktal karsinom -Enkapsüle papiller karsinom -Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv) -İnvaziv papiller karsinom	➤ Nöroendokrin Tümörler

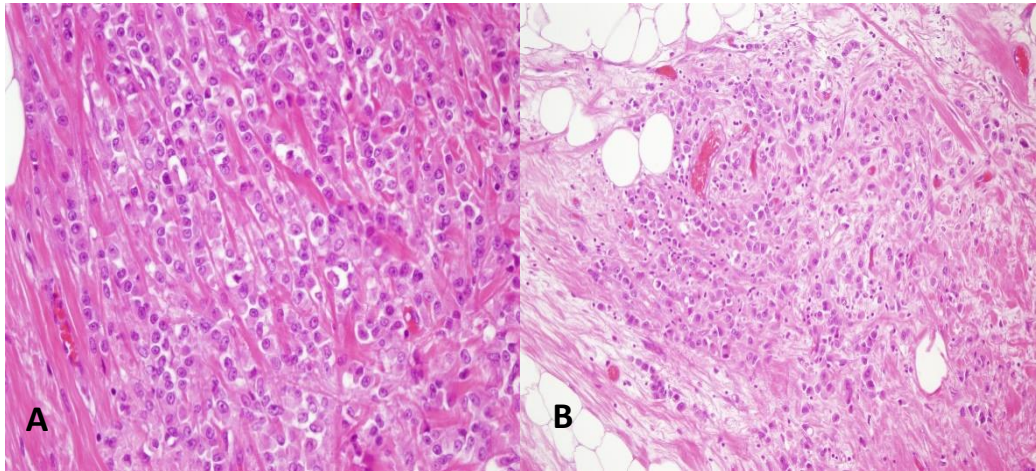
2.5.5.3. İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının %5-15'ini invaziv lobüler karsinom oluşturur. Fibröz bağ doku içinde dağılmış diskoheziv tek hücreler ya da stroma içinde tek sıralı kordonlar şeklinde bir patern sergiler (43). Tümör hücreleri yuvarlak veya çentikli oval nükleusludur, ince rim şeklinde sitoplazmaları vardır. Bazen taşlı yüzük hücre özelliği gösterebilir (44). Mitoz nadirdir.

Klasik ve pleomorfik olmak üzere 2 tipi vardır. Klasik tipte düşük-orta gradeli nükleer morfoloji görülürken, pleomorfik tipin nükleusları orta-yüksek gradelidir (18).

İnvaziv lobüler karsinomda literatürde %80-95 oranında ER, %70-80 oranında PR pozitifliği bildirilmiştir. HER2 amplifikasyonu nadirdir (45). Ki67 proliferasyon indeksi düşüktür. Vakaların çoğunda e-cadherin ile ekspresyon kaybı görülür, buna p120 ile sitoplazmik boyanma eşlik eder (46).

NAK sonrası tam patolojik yanıt oranı invaziv duktal karsinoma göre daha düşüktür (47).



Resim 2: İnvaziv lobüler karsinom. **A:** Kordonlar halinde dizilim gösteren tümör hücreleri (H&Ex400). **B:** Tek tek ve küçük gruplar halinde tümör hücreleri (H&Ex200).

2.5.5.4. Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom, iyi forme tübül yapılarından oluşan düşük gradeli invaziv meme karsinomudur. İnvaziv meme karsinomlarının %1,6'sını oluşturur. Tübüler karsinom tanısı için tümörün %90'dan fazlasını tek katlı neoplastik epitelle döşeli tübül ve gland yapıları oluşturmaktadır. Tübüler karsinomların %10-90'ı mikst tipte invaziv karsinomların komponentidir. Tümörde görülen tübül yapılarını döşeyen neoplastik epitel hücreleri küboidal ya da kolumnar hücreler olup nükleusları küçük- orta büyüklükte, uniform görünümde (18).

Genellikle ER ve PR ile diffüz kuvvetli boyanırlar. HER2 her zaman negatif olup eğer tübüler karsinom düşünülen vakada HER2 pozitifliği tesbit edilmişse tanı mutlaka gözden geçirilmelidir (48,49).

2.5.5.5. Kribriiform Karsinom

Düşük gradeli invaziv karsinomlardan olan kribriiform karsinom son derece nadirdir. Tümörün %90'dan fazlasını kribriiform şekilli tümör adaları oluşturur. Tümör adaları düzgün yuvarlak şekilli boşluklar içerir ve bu görünüm in situ duktal karsinomun kribriiform tipiyle karışır. Tümör hücreleri küçük-orta büyüklükte küboidal ya da kolumnar hücrelerdir (18).

İmmünohistokimyasal olarak %95-100 oranında ER, %69-89 oranında PR pozitifliği görülür, %94 oranında HER2 negatiftir (18,50).

2.5.5.6. Müsinöz Karsinom

Ekstraselüler müsin gölleri içerisinde epitelyal tümör kümeleri ile karakterize müsinöz karsinom, mammografide benign süreçleri taklit edebilir (18,51). Histopatolojik incelemede ince fibröz septalarla ayrılmış müsin gölleri içerisinde tabakalar ve kümeler halinde tümör hücreleri görülür. Tümör hücre kümeleri değişik şekil ve büyüklükte olabilir, nükleusları düşük-orta gradelidir (18)

Tip A ve tip B olarak 2 tipi tanımlanmıştır. Tip A geniş ekstraselüler müsin gölleri içerir ve daha hiposelülerdir. Tip B ise daha hiperselüler olup nöroendokrin diferansiyasyon gösteren geniş epitelyal tabakalar içerir (52)

Pür müsinöz karsinom tanısı için tümörün %90'dan fazlasını müsinöz karsinom oluşturmaktadır. Müsinöz karsinomun oranı %10-90 ise mikst tipte invaziv karsinom olarak sınıflandırılır. Oran %10'dan az ise de mutlaka belirtilmelidir (18). Pür müsinöz karsinomların 5 yıllık sağ kalımları yüksektir (53,54). Mikst müsinöz karsinomların prognozu ise aynı derecede iyi değildir (18,55).

2.5.5.7. Müsinöz kistadenokarsinom

Ovaryan ya da pankreatobiliyer sistemin müsinöz kistadenokarsinomlarını taklit eden invaziv meme karsinomunun bu alt tipi, intrasitoplazmik müsin içeren kolumnar hücrelerle döşeli kistik yapılarla karakterizedir. Kistik yapıları döşeyen tümör hücreleri çok katlı olup papiller yapılar oluşturabilir. Tümör hücreleri belirgin intrasitoplazmik müsin içerir ve nükleusları bazalde yerleşimlidir. Sitolojik atipi değişkendir (18). Müsinöz kistadenokarsinomların çoğu ER, PR ve CerbB2 negatiftir (56).

2.5.5.8. İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Karakteristik olarak boşluklar içinde, fibrovasküler kor içermeyen, morül benzeri küçük tümör hücre gruplarından oluşur. Hücre gruplarının etrafındaki boşluklar lenfatikleri taklit edebilir. Tümör hücreleri ters polariteye sahiptir. Nükleuslar, hücre grubunun merkezinde toplanmış; apikal taraf ise hücre grubunun periferine doğru sıralanmıştır (57). Çoğunluğu ER-PR pozitifdir; ancak bazı çalışmalarda %15-20 oranında üçlü negatif olabileceği bildirilmiştir (58,59).

2.5.5.9. Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

Morfolojik olarak geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı, hücre sınırları ve nükleolleri belirgin hücrelerden oluşurlar. Nükleusları geniş, yuvarlak ya da ovaldir. Genellikle solid büyüme paterni gösterirler ama yapısal olarak her türlü paterni sergileyebilirler. Mitotik aktivite genellikle orta-yüksektir, yüksek gradeli tümörlerdir(60). Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinomların çoğu ER-PR negatif, Androjen reseptörü (AR) pozitifdir. Olguların %30-60'ında CerbB2 amplifikasyonu izlenir (61)

2.5.5.10. Metaplastik Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının %0,2-1'ini oluşturan metaplastik karsinomlar, heterojen bir tümör grubudur. Neoplastik epitelyal hücreler skuamöz epitele ve/veya mezenkimal görünümlü elemanlara diferansiyasyon gösterir. Bazen kondroid, osseöz veya iğsi hücreler görülebilir.

DSÖ sınıflamasına göre metaplastik elementlerin tipi baz alınarak kategorize edilmelidir. Monofazik (tek tip metaplastik komponent içeren) ya da bifazik (iki ya da daha fazla metaplastik komponent içeren) olabilirler. Metaplastik karsinomların %90'dan fazlası üçlü negatiftir, çoğu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve p63 eksprese eder (18,62)

2.5.6. Histolojik Gradeleme

İnvaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi için Modifiye Bloom Richardson Grade'leme Sistemi (Scarf-Bloom-Richardson System-Nottingham Modification) önerilmektedir. Bu sisteme göre tümöre ait şu 3 parametre değerlendirilir; glandüler diferansiyasyon, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı (Bkz Tablo 3). Her parametre 1'den 3'e kadar skorlanır. Ardından tüm parametrelerin toplam skoruna göre tümör grade'i verilir (18).

Glandüler diferansiyasyonu değerlendirirken tümördeki tübül/gland formasyonu oranı baz alınır. Tümörün %75'inde fazlası tübüllerden oluşuyorsa Skor 1, bu oran %10-75 aralığındaysa Skor 2, %10'dan az ise Skor 3 olarak değerlendirilir(63).

Tümörün nükleer pleomorfizmi; tümör dışı normal duktus epitel hücreleriyle, tümör hücrelerinin, nükleer büyüklük ve şekil açısından karşılaştırılmasıyla skorlanır. Skor 1 nükleuslar, birbirlerine şekil ve boyut olarak benzeyen, normal epitel hücre nükleuslarının 1,5 katından küçük, nükleelleri belirsiz, minimal pleomorfizm gösteren nükleuslardır. Skor 2 nükleuslar, normal epitel hücre nükleuslarının 1,5-2 katı büyüklükte, hafif-orta derecede pleomorfiktir. Skor 3 nükleuslar ise normal epitel hücre nükleusunun 2 katından daha büyük, şekil ve boyutları birbirinden oldukça farklı, belirgin pleomorfiktir. Kromatinleri vezikülerdir ve nükleelleri belirgindir (18,63,64).

Tablo 3: Modifiye Bloom Richardson Histolojik Gradeleme Sistemi

Tübül Formasyonu	Kriterler
Skor 1	Tümörün %75'inden fazlası
Skor 2	Tümörün %10-75'i
Skor 3	Tümörün %10'undan azı
Nükleer Özellikler	
Skor 1	Normal duktus hücresine eş, uniform, küçük
Skor 2	Normal duktus hücresinin 1,5-2 katı, orta derecede pleomorfik
Skor 3	Normal duktus hücresinin 2 katından fazla, belirgin pleomorfik
Mitoz Sayısı (10 BBA'da)*	
Skor 1	0-9/10 BBA
Skor 2	10-19/10 BBA
Skor 3	≥20/10 BBA
Nottingham Histolojik Grade	
Skor 3-5	Grade 1
Skor 6-7	Grade 2
Skor 8-9	Grade 3

*: Mikroskopun alan çapı 0,59 mm

Mitoz sayısı skorlaması, 10 büyük büyütme alanındaki (BBA) toplam mitoz sayısına göre yapılır. Sayım yapılırken önce mitotik figürlerin en yoğun olduğu alan (hot spot) belirlenir. Sonra bu alandan başlayarak komşu alanlarla devam edilir. Mitoz sayısı 0 ila 9 arasındaysa Skor 1, 10 ila 19 arasındaysa Skor 2, 20 ve üzeri ise Skor 3 olarak değerlendirilir.

Bu üç parametrenin skorlarının toplanmasıyla bir toplam skor elde edilir. Toplam skor 3 -5 ise grade I, 6-7 ise grade II, 8-9 ise grade III olarak derecelendirilir (18).

2.5.7. Hormon Reseptörü Değerlendirme

İnvaziv meme karsinomlarında tedavi, hormon reseptörlerinin durumuna göre belirlenir. ER negatif ve ER pozitif meme karsinomlarının endokrin terapiden fayda görme oranının birbirinden farklı olduğu bilinmektedir ve tedavi algoritmasının bir bölümü de buna göre oluşturulmuştur.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Patologlar Akademisi (CAP) yönergelerine göre, ER ve PR immünohistokimyasal değerlendirmesinde, tümör hücrelerinin en az %1'inde zayıf boyanma bile varsa pozitif kabul edilmelidir. Bununla birlikte %1-10 ER pozitifliği olan vakaların ER düşük pozitif olarak raporlanması önerilir (65). Bu grupta endokrin tedavinin faydasına ilişkin veriler sınırlıdır. Her ne kadar bu grubun heterojen olduğu ve biyolojik davranışlarının ER negatif karsinomlara benzeyebileceği belirtilse de, endokrin tedavinin olası faydası göz önünde bulundurularak bu tedaviye uygun oldukları düşünülmektedir (66)

Hormon reseptör ekspresyonunda bölgesel farklılıklar olabilir. Böyle durumlarda rapor edilen yüzde, sadece en yüksek ekspresyon alanını değil, test edilen invaziv kanserin tamamındaki pozitif hücre yüzdesini yansıtmalıdır. Genel bir skor verebilmek için, boyanma yoğunluğu ve yüzdesini bir arada değerlendiren farklı skorlama sistemleri de kullanılabilir (18).

2.5.8. İmmünohistokimyasal HER2 Değerlendirme

HER2, epidermal büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesidir. Normal meme epitel hücresinde düşük seviyede hücre yüzeyinde bulunur. İnvaziv meme karsinomlarının bir kısmında (%10-20'si) HER2 proteinini kodlayan ERBB2 geni amplifiye olur. HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ise daha agresif biyolojik davranışa neden olabilir. İnvaziv meme karsinomlarında HER2 testi mutlaka gereklidir; çünkü pozitif vakalara kemoterapiye ek olarak HER2 hedefli tedaviler de verilebilir (67).

HER2 proteininin aşırı ekspresyonu immünohistokimyasal boyama ile değerlendirilebilir veya ERBB2 amplifikasyonu in situ hibridizasyonla (ISH) belirlenebilir. Detaylı değerlendirme yapabilmek için ASCO ya da CAP'in yayınladığı özel yönergeler önerilmektedir (68).

HER2'nin immünohistokimyasal değerlendirilmesinde, boyamanın inkomplet ya da komplet olmasına, yüzdesi ve yoğunluğuna göre bir skor verilir. Eğer 40X'lik objektifte hiç membranöz boyanma görülüyorsa Skor 0 olarak değerlendirilir. 40X'lik objektifte %10'dan fazla, inkomplet, soluk boyanma görülüyorsa Skor 1+ olarak kabul edilir. 10-20X'lik büyütmede seçilebilen, %10'dan fazla zayıf-orta yoğunlukta, komplet membranöz boyanma varsa Skor 2+; boyanma kuvvetli, komplet membranözse, küçük büyütmede rahatlıkla seçilebiliyorsa Skor 3+ olarak değerlendirilmelidir(18).

Skor 0 ve Skor 1+ negatif, Skor 3+ pozitif, Skor 2+ ise şüpheli pozitif olarak kabul edilir. Şüpheli pozitiflik durumunda gen amplifikasyonunun varlığını göstermek amacıyla in situ hibridizasyon yöntemi kullanılmalıdır.

İn situ hibridizasyon yönteminde, tümör hücresindeki kromozomlarda yer alan ERBB2 ve Kromozom 17 sinyalleri sayılır. Daha sonra hücre başına düşen ERBB2 sayısı (ERBB2 sinyali/ sayılan hücre sayısı) ve ERBB2/Kromozom 17 oranı hesaplanır. Buna göre ISH sonucu 5 kategoriye ayrılır (Bkz Tablo 4).

Grup 1'de HER2/Kromozom 17 oranı ≥ 2 ve ERBB2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 4 'tür. Bu grup HER2 pozitif olarak kabul edilir.

Grup 5'te HER2/Kromozom 17 oranı < 2 , ERBB2 sinyali/hücre sayısı < 4 'tür ve bu grup HER2 negatif olarak değerlendirilir.

Grup 2'de ise HER2/Kromozom 17 oranı ≥ 2 , ERBB2 sinyali/ hücre sayısı < 4 'tür. Bu grupta immünohistokimyasal olarak HER2 Skoru 0, 1+ veya 2+ ise HER2 negatif kabul edilir. Eğer Skor 3+ ise HER2 pozitif olarak değerlendirilmelidir.

Grup 3'te HER2/Kromozom 17 oranı < 2 , ERBB2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 6 'dır. Bu grupta immünohistokimyasal HER2 skoru 0 veya 1+ ise HER2 negatif; 2+ veya 3+ ise HER2 pozitif olarak kabul edilmelidir.

Grup 4'te HER2/Kromozom 17 oranı < 2 , ERBB2 sinyali/ hücre sayısı 4-6 arasındadır. Bu grupta immünohistokimyasal HER2 skoru 0, 1+ veya 2+ ise HER2 negatif; 3+ ise HER2 pozitif olarak rapor edilmelidir (68).

Değerlendirmeyi yapan laborantlar ve patologlar, olağan dışı boyanma paterni (kümelenme şeklinde, heterojen vs) veya tümörün histolojik özellikleriyle uyumsuz sonuç durumlarında dikkatli olmalıdır. Sonucun doğruluğundan emin olabilmek için başka bir referans merkeze başvurulabilir(40).

Tablo 4: Dual prob ISH ile HER2 değerlendirilmesi (49)

Gruplar	Kriterler	Sonuç
Grup 1	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/CEP17 oranı ≥ 2 • Ortalama HER2 sinyali ≥ 4 	POZİTİF
Grup 2	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/CEP17 oranı ≥ 2 • Ortalama HER2 sinyali < 4 -İHK 0, 1+, 2+ ise çoğunlukla negatif -İHK 3+ ise pozitif	YORUMLA NEGATİF
Grup 3	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/CEP17 oranı < 2 • Ortalama HER2 sinyali ≥ 6 -İHK 0,1- ise negatif -İHK 2+, 3+ ise çoğunlukla pozitif	YORUMLA POZİTİF
Grup 4	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/CEP17 oranı < 2 • Ortalama HER2 sinyali $\geq 4, < 6$ -İHK 0,1+,2+ ise çoğunlukla negatif -İHK 3+ ise pozitif	YORUMLA NEGATİF
Grup 5	<ul style="list-style-type: none"> • HER2/CEP17 oranı < 2 • Ortalama HER2 sinyali < 4 	NEGATİF

2.6. TÜMÖR MİKRO ÇEVRESİ VE STROMAL YANIT

Tümör mikro çevresi; kanser hücreleri ve çevresindeki tümör dışı stromayı içeren dinamik bir ortamdır. Tümör dışı stroma, fibroblastlar, myofibroblastlar, inflamatuvar hücreler, adipositler, endotel hücreleri, sinyal molekülleri ve ekstraselüler matriksi içerir (69). Stromanın içeriği tümörün progresyonu ve meme kanserinin tipine göre değişkenlik gösterebilir. Stromal hücreler salgıladıkları sitokin, kemokin, ekstraselüler matriks

proteinleri ve büyüme faktörleriyle epitelyal hücrelerin davranışını etkiler. Aynı zamanda salgıladığı proteinlerle tümöral ve tümör dışı hücreleri otokrin ve parakrin yollarla uyarır. Tümör hücreleri ve stroma arasındaki bu etkileşim, tümörün morfolojisini, invazyon yapma derecesini ve büyüme özelliklerini belirler (70).

Tümöre karşı stromal yanıt, belirgin hyalinizasyon veya hafif bağ dokusu artışı şeklinde olabileceği gibi yoğun fibroblastik proliferasyon şeklinde de görülebilir. Bazen de periduktal ya da perivenöz elastosis şeklinde karşımıza çıkabilir. Mastektomi materyallerinde primer meme tümörlerinin merkezinde sıklıkla fibrotik odakla karşılaşırız. Yapılan çalışmalarda, bu fibrotik odağın çapı 1 mm'den fazlaysa, diğer tüm parametrelerden bağımsız olmak üzere, tümörün daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (71,72).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), stromal yanıtın bir diğer bileşenidir. Sadece tümörü değil tümörün stromasını da infiltre ederler, aynı zamanda hastanın tümöre immün yanıtını yansıtır. HER2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomlarında, TİL'in prognoz ve NAK ile ilişkili bir prognostik parametre olduğu gösterilmiştir (73–75).

TİL değerlendirmesi yaparken öncelikle nekroz ve fibrozis alanları değerlendirmenin dışında bırakılmalıdır. Stromal TİL, sadece karsinom alanları arasındaki stromada derecelendirilmelidir, karsinom alanları hesaba katılmamalıdır. Bununla birlikte sadece stromadaki mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirilmelidir, polimorfonükleer lökositler göz ardı edilmelidir (76).

2.7. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA EVRELEME

Meme karsinomunun evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından yayınlanan TNM sistemidir. Bu sistemde, primer tümörün özellikleri (T), bölgesel lenf nodlarının durumu (N) ve uzak metastaz yapıp yapmamasına (M) göre önce patolojik evreleme, ardından 0'dan 5'e kadar klinik evreleme yapılır. Tedavi hastalığın klinik evresine göre planlanır.

T ve N patolojik sınıflandırması, cerrahi spesmenin makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesine dayanır. T₀, primer tümör odağının olmadığı durumlar için kullanılır. İn situ karsinomlarda (İn situ duktal/ lobüler karsinom veya Paget Hastalığı) ise “T_{is}” ifadesi kullanılır. T₁ evresinde tümörün en büyük çapı ≤2 cm olmalıdır. Bu evre T_{1mi}, T_{1a}, T_{1b} ve T_{1c} şeklinde 4 alt gruba ayrılır. T_{1mi} olarak bilinen birinci grupta, en büyük çapı 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon odağı bulunur. T₂ evresi, çapı 2 cm'den büyük, en fazla 5 cm olan tümörleri kapsar. T₃ evresinde ise tümörün en büyük çapı 5 cm'den fazladır. Eğer göğüs duvarına ve/veya cilde invazyon varsa evre T₄ olarak kabul edilir (77). (Bkz Tablo 5)

Lenf nodlarının patolojik evresini belirlemek için aksiller lenf nodları ve/veya sentinel lenf nodlarının durumunun bilinmesi gerekmektedir. Sentinel lenf nodu, lenfatiklerin ilk drene olduğu lenf nodunu ifade eder. Lenf nodlarını değerlendirirken 2mm'lik ince dilimler halinde örneklemek, makrometastazı yakalama oranını artırır ve bu da doğru evreleme yapabilmeyi sağlar. Eğer metastaz alanı 2mm ve altı, 0,2 mm'nin üstü ya da 200 tümör hücresinden fazlaysa mikrometastaz olarak kabul edilir ve lenf nodu pozitif (pN_{1mi}) olarak değerlendirilir. Tek tek hücreler ya da küçük kümeler halinde 200 hücreden az, en büyük çapı 0,2 mmden küçük tümör hücreleri “ izole tümör hücreleri” olarak sınıflandırılır. Bu durumda ise lenf nodu negatif kabul edilir (18,77). Lenf nodlarının patolojik evrelemesi Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5: TNM Sınıflaması, Patolojik T Evrelemesi

pT (Tümörün Patolojik Evresi)	Kriterler
PTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör mevcut değil
PTis	Sadece in situ karsinom mevcut
• pTis (DCIS)	Sadece in situ duktal karsinom
• pTis (LCIS)	Sadece in situ lobüler karsinom
• pTis (Paget)	Meme parankiminin altında yatan herhangi bir invaziv ve/veya in situ karsinomla ilişkisiz, meme başında Paget Hastalığı (Eğer parankimdeki primer tümörün yayılımı şeklinde Paget Hastalığı varsa, parankimdeki tümöre göre evrelendirilir)
pT1	Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
• pT1mi	En büyük çapı 0,1 cm veya altı olan mikroinvazyon odağı mevcut
• pT1a	$0,1 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 0,5 \text{ cm}$
• pT1b	$0,5 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 1 \text{ cm}$
• pT1c	$1 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 2 \text{ cm}$
pT2	$2 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$
pT3	Tümör çapı $> 5 \text{ cm}$
pT4	Göğüs duvarı ve / veya meme derisine direkt yayılım (Tümör çapından bağımsız olarak)
• pT4a	Göğüs duvarına invazyon
• pT4b	Ülserasyon, aynı taraflı deri nodülleri veya cilt ödemi (Portakal kabuğu görünümü)
• pT4c	4a ve 4b'nin ikisinin beraber görülmesi
• pT4d	İnflamatuar karsinom

Tablo 6: TNM Sınıflaması, Patolojik N Evrelemesi

pN (Lenf Nodunun Patolojik Evresi)	Kriterler
Pnx	Lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Lenf nodunda metastaz yok
pN1	
• pNmi	Mikrometastaz
• pN1a	Aksiller lenf nodlarından 1-3'ünde makrometastaz
• pN1b	Klinikte belirlenemeyen internal mammarian lenf nodlarında metastaz
• pN1c	Aksiller lenf nodlarından 1-3'ünde ve klinikte belirlenemeyen internal mammarian lenf nodlarında metastaz
pN2	
• pN2a	Aynı taraflı aksiller lenf nodlarından 4-9'unda metastaz (en az biri makrometastaz)
• pN2b	Klinikte belirlenen internal mammarian lenf nodlarında metastaz (aksiller lenf nodu metastazı olmadan)
pN3	
• pN3a	Aynı taraflı aksiller lenf nodlarından 10 ya da daha fazlasında metastaz (en az biri makrometastaz) ya da infraklaviküler/ level III lenf nodlarına metastaz
• pN3b	Aksiller lenf nodu pozitifliği+ klinikte belirlenen internal mammarian lenf nodlarında metastaz veya klinikte belirlenemeyen fakat sentinel lenf nodu biyopsisiyle internal mammarian lenf nodlarında metastaz + 3'ten fazla aksiller lenf nodunda pozitiflik
• pN3c	Aynı taraflı supraklaviküler lenf noduna metastaz

Tümörün M sınıflaması ise uzak metastaz durumuna göre yapılır. Eğer radyolojik olarak uzak metastaz şüphesi barındıran kitlenin, patolojik olarak metastaz olduğu doğrulanmışsa M1 olarak değerlendirilir. Radyolojik olarak uzak metastaz şüphesi olan herhangi bir kitle tesbit edilememişse M0 olarak kabul edilir (77).

Tablo 7: İnvaziv Meme Karsinomunda TNM Evrelemesi

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

Sonuç olarak tümör çapı, invazyon durumu, nodal metastaz ve uzak metastaz varlığına göre evreleme yapılır. Hastalığın nihai evrelemesi Tablo 7 'te özetlenmiştir. AJCC 8. Baskısında bu anatomik evrelemeye, tümörün biyolojik özellikleri (histolojik grade'i, reseptör ve HER2 durumu) entegre edilerek yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Böylece tedaviye yanıtın ve prognozun daha iyi öngörülmesi amaçlanmıştır (78).

NAK giderek yaygınlaşmakta olup cerrahi sonrası patolojik yanıt ve evreleme de prognoz açısından öngörü sağlamaktadır (79).

2.8. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

İnvaziv meme karsinomunun tedavi seçeneklerinden biri NAK'tır. Başlangıçta NAK, sadece lokal ileri evre meme karsinomu veya inflamatuvar karsinomda birincil seçenek tedavi olarak kullanılmaktaydı. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) 2023 kılavuzlarına göre uzak metastazı olmayan (M0), *inoperable* tümörleri, ameliyat edilebilir hale getirmek ve meme koruyucu cerrahi tercih edilebilecek hastalarda tümör volümünü azaltmak için NAK ilk sırada tercih edilmektedir. Bu sayede hem genetik testler için hastaya zaman tanınır hem de tümörün kemoterapiye yanıtı değerlendirilerek ek tedavi seçenekleri belirlenebilir. Özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomlarında evre T2 ve üzeri veya N1 ve üzeri ise NAK tercih edilir, hatta T1cN0 durumunda da NAK düşünülebilir. Bununla birlikte ameliyatın gecikebileceği hastalarda da preoperatif sistemik tedavi verilebilir (66).

Hastaların NAK'a yanıtı, klinik, radyolojik ve patolojik olmak üzere 3 şekilde değerlendirilir. Klinik değerlendirme, rezidü hastalık hakkında kısıtlı bir bilgi sağlar. Gelişmiş radyolojik görüntüleme sistemleri ise hastanın kemoterapiye yanıtı hakkında daha kapsamlı fikir sağlar. Ancak radyolojik açıdan tam yanıtı olarak değerlendirilen hastalarda dahi rezidü karsinom tespit edilebilir. Bu nedenle hastanın NAK'a yanıtını tam olarak değerlendirebilmek için, tümör odağının cerrahi olarak çıkarılması ve patolojik açıdan incelenmesi gereklidir(80) Randomize klinik çalışmalarda, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi, uzun vadeli genel sağkalım ve hastaliksız sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, sonuçların benzer olduğunu göstermiştir (3,6). Fakat tümörün kemoterapiye yanıtı hastalar için prognostik bir faktördür. Patolojik tam yanıtı olanlar, olmayanlara göre daha iyi prognoza sahiptir (81–83). Ayrıca bir hastanın patolojik tam yanıtı ulaşmış olmasının, meme karsinomunun moleküler alt tipine bağlı olduğu gösterilmiştir. HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerde daha fazla patolojik tam yanıt görülürken, hormon reseptörü pozitif tümörler , özellikle lobüler histolojiye sahip olanlar, kemoterapiye nispeten daha dirençlidir (7,84).

2.9. İNVAZİV MEME KARSİNOMUNDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

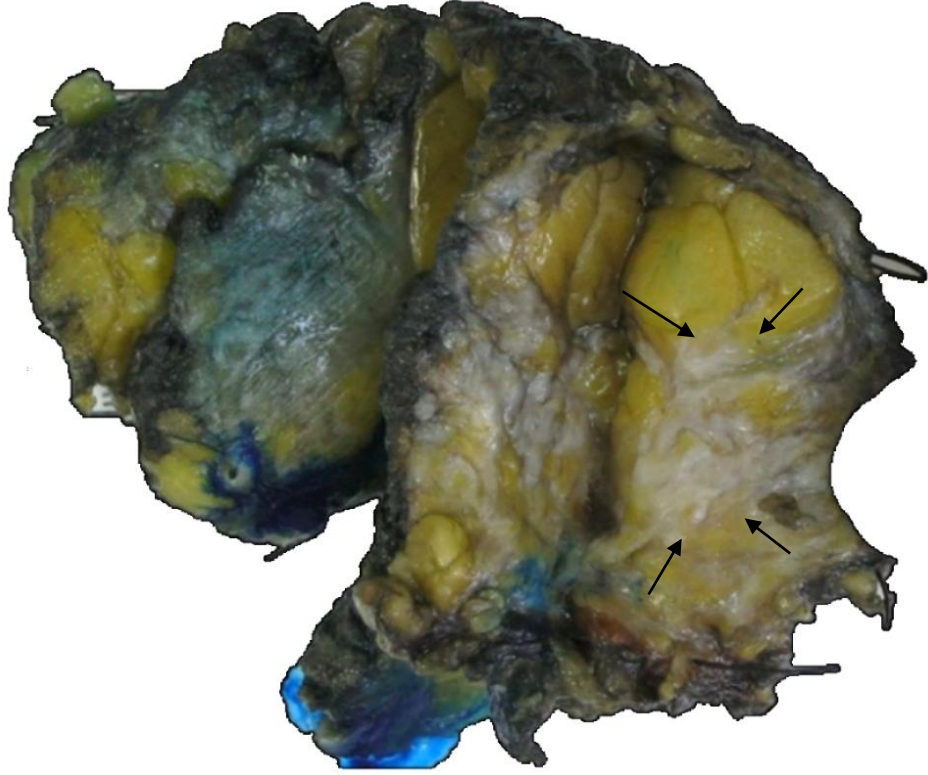
Tümörün NAK'a yanıtı, "patolojik tam yanıt"tan "progresyon"a kadar her hastada farklılık gösterir (5). Yanıtın doğru değerlendirilebilmesi için makroskopik ve mikroskopik incelemede, NAK'a bağlı değişikliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

2.9.1. Makroskopik Değişiklikler

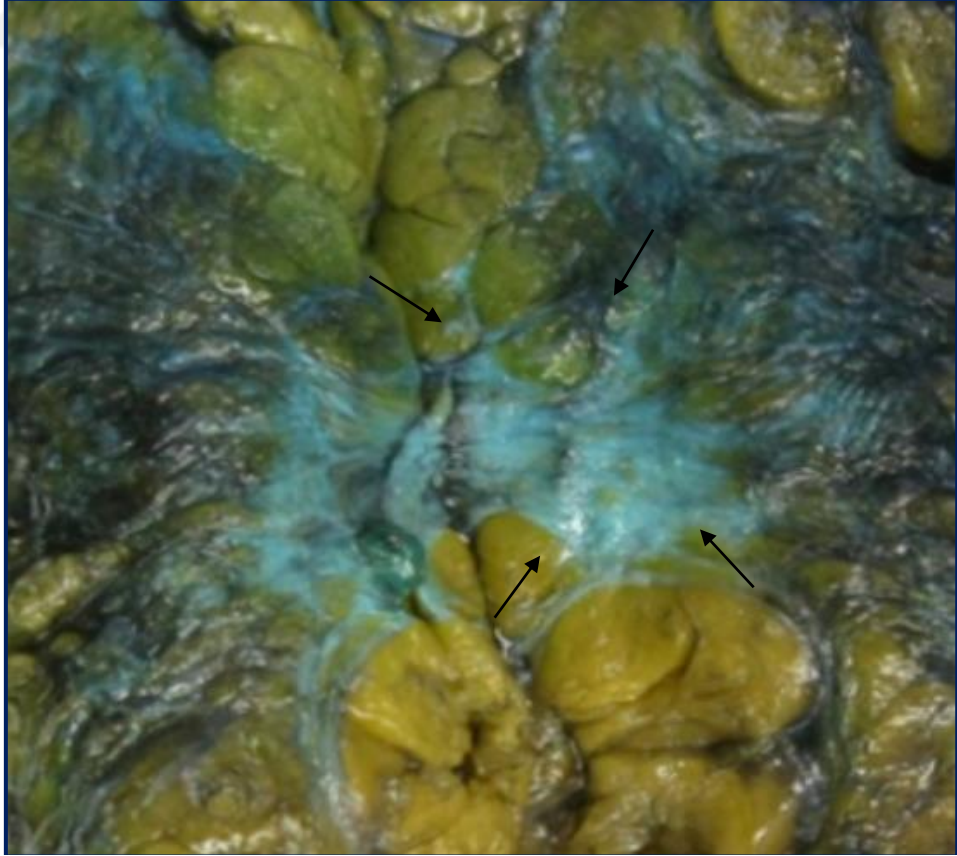
Makroskopik inceleme, kemoterapiye yanıt değerlendirmesinin ilk basamağıdır. İyi bir makroskopik değerlendirme yapabilmek için öncelikle spesmenin hemen patoloji laboratuvarına gelmesi ve doğru bir şekilde fiksasyona bırakılması çok önemlidir. Eğer laboratuvara taze olarak gönderilemiyorsa, materyalin en az iki katı kadar fiksatife koyulup ulaştırılması uygun olur. Bazı durumlarda, patoloğun onay verdiği derecede, spesmen bütünlüğünü bozmayacak şekilde, tümörün otolize gitmesini engellemek için cerrah materyale kesi atabilir. Özellikle fiksatifin tümöre ulaşmasının zor olduğu mastektomi materyallerinde bu durum çok daha fazla önem arz eder (5,85).

Makroskopik örnekleme öncesi klinik ve radyolojik bilgi oldukça önemlidir. Özellikle kemoterapiye tam yanıt veren hastalarda makroskopik değerlendirme son derece zordur. Bu durumda tümör yatağının tesbit edilmesi ve doğru bir şekilde örneklenmesi için NAK öncesi ve sonrası klinik ve radyolojik bilgi gereklidir. Tümörün belirgin olduğu ilk biyopsi sırasında ya da tedavi öncesinde, tümör içine bir işaretleyicinin yerleştirilmesi tümör yatağını belirlemek için faydalı bir yöntemdir (85).

Klinik ve radyolojik bilgi olsa bile bazen makroskopik değerlendirme patologları zorlayabilir. Tümörlerin rengi genellikle soluktur ve sınırları belirsizdir, bazen sadece fibrozis alanı görülebilir (Bkz Resim 3, Resim 4)Bu nedenle tümörün yerleşim yeri ve boyutları net olarak belirlenemeyebilir. Öte yandan spesimenin kesitlerinde makroskopik olarak tümör tesbit edilebiliyorsa kemoterapi almamış materyaller gibi örneklenebilir (5,7,85,86).



Resim 3: NAK'a tam yanıt gösteren olguda tümör yatağı (Ok ile gösterilmiştir)



Resim 4: Tümör yatağında sınırları belirsiz fibrotik alan (Ok ile gösterilmiştir)

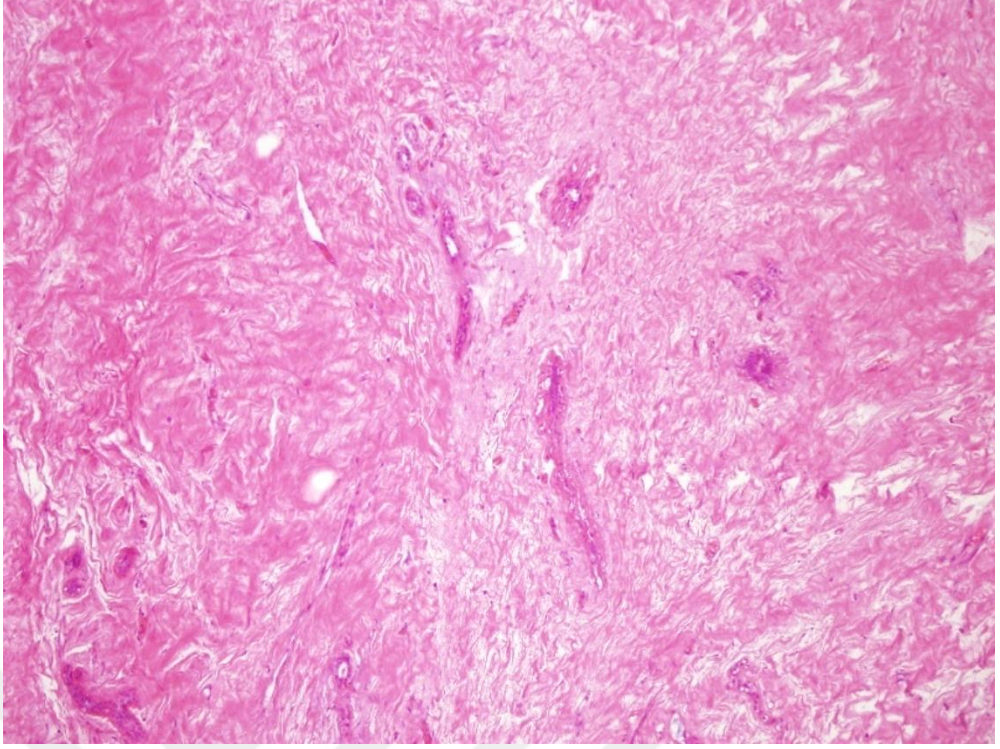
NAK sonrası alınan materyaller, NAK almamış hastalarinkine göre daha kapsamlı örnekleme gerektirir. Çünkü iyi bir prognostik gösterge olan “patolojik tam yanıt”ı doğrulamak için saptanabilir bir tümör olmadığının gösterilmesi gereklidir. Patolojik tam yanıt, vakaların %20-30’unu oluşturmaktadır; eğer daha fazla oranda raporlanıyorsa örneklemenin yeterliliği sorgulanmalıdır (85).

2.9.2. Mikroskopik Değişiklikler

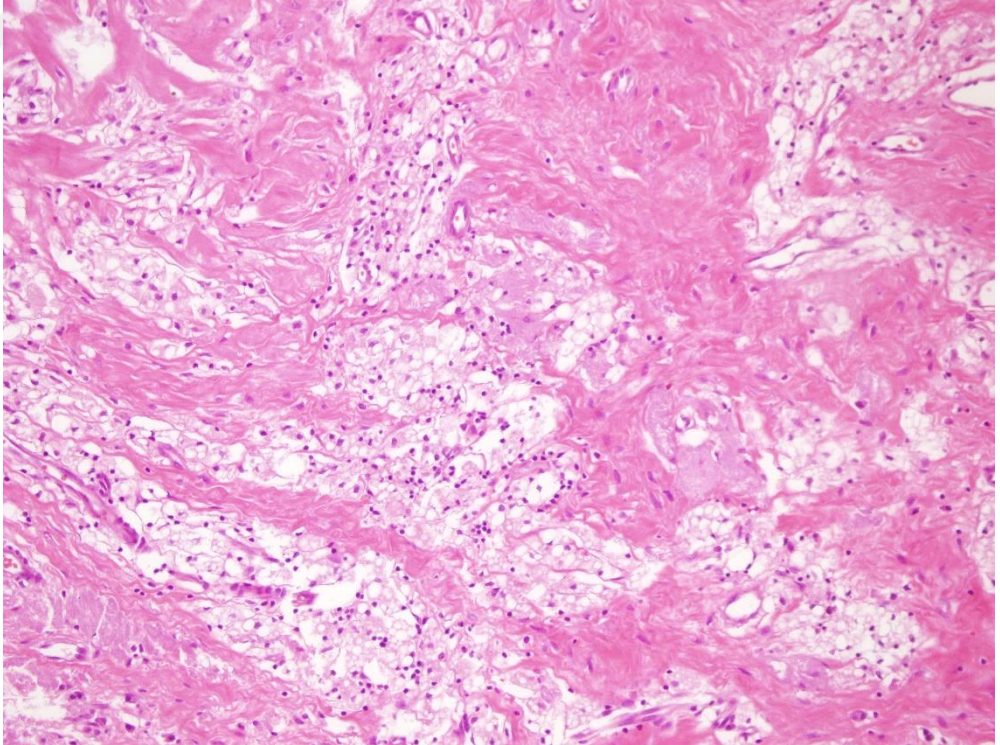
Kemoterapi sonrası birçok farklı morfolojik değişiklik ile karşılaşılabilir. NAK sonrası tümör yatağında görebildiğimiz histiyositler bazen tümör hücrelerini taklit edebilir. Bu durumda immünohistokimyasal CD68 ve sitokeratinler tanıda yardımcı olur. NAK sonrası çevre memede belirgin atipik nükleer özellikler görülebilir. Bunu in situ duktal karsinom olarak yanlış sınıflandırmamaya dikkat edilmelidir (3). NAK sonrası spesmenlerde patolojik yanıt açısından 4 farklı durum görülebilir. Bunlar; patolojik tam yanıt, parsiyel patolojik yanıt, patolojik yanıtızsızlık ve progresyondur. Bu durumlardan en iyisi patolojik tam yanıttır (5).

Patolojik tam yanıtta tümör hücrelerinin tamamı ortadan kalkmış, geriye sadece tümör yatağı kalmıştır (Resim 5) . Tümör yatağında ödem, fibrozis, köpüksü histiyositler, kronik inflamasyon, hemosiderin, vaskülarite artışı, stromal mikrokalsifikasyon görülür (3,5,85) (Resim 6).

Parsiyel patolojik yanıtta ise NAK ile tümör hücrelerinin bir kısmı yok olmuştur; fakat geride hala canlı tümör hücresi vardır. Bu durumu morfolojik olarak 2 şekilde görebiliriz. İlkinde tümör çap olarak küçülmüştür ancak şeklini korumuştur. İkincisinde ise rezidüel tümör, tümör yatağı içerisinde dağınık odaklar şeklindedir (3,5).



Resim 5: NAK'a patolojik tam yanıt. İnvaziv tümör izlenmemiş olup tümör yatağında belirgin fibrozis görülmektedir (H&E x 100)



Resim 6: Tümör yatağında köpüksü histiyositler ve fibrozis (H&Ex200)

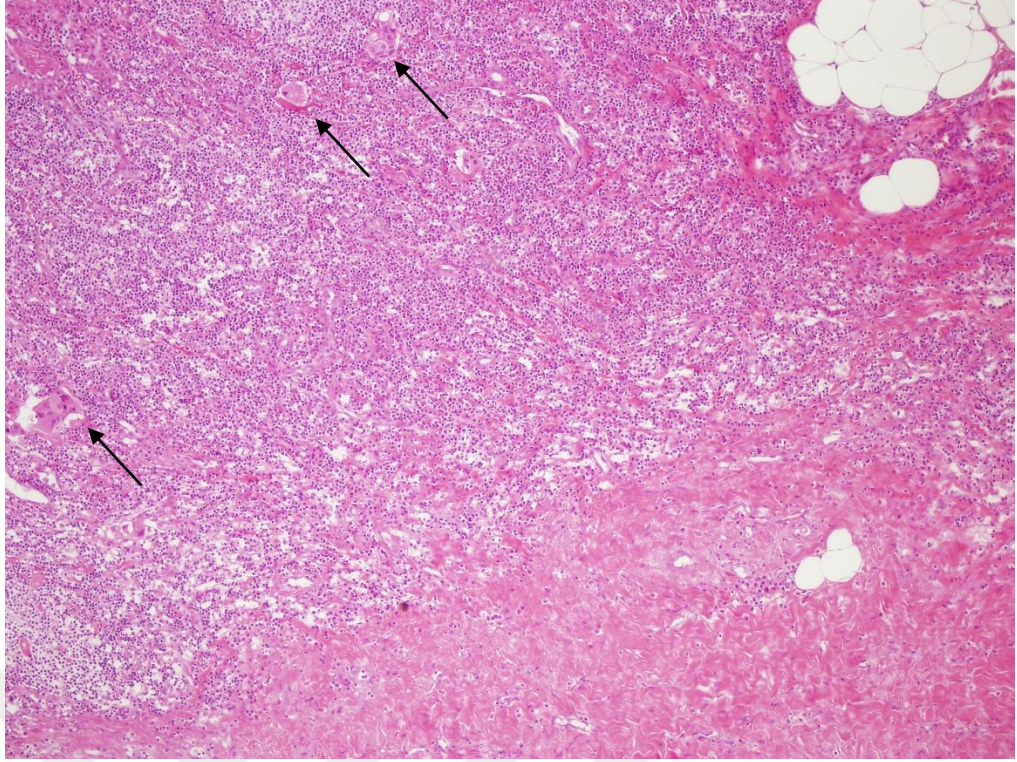
2.9.3. Aksiller Lenf Nodundaki Değişiklikler

NAK'a yanıtın değerlendirilmesinde aksiller lenf nodlarının durumu önemli bir prognostik parametredir. Bu nedenle lenf nodları çok dikkatli değerlendirilmelidir (87).

NAK sonrası bazı lenf nodlarında, tedavi etkisine bağlı histolojik değişiklikler (selülaritede azalma, fibrozis, hyalinizasyon) görülmeyebilir. Bazılarında ise miksoid ya da müsinoz değişiklik alanları izlenebilir. Lenf nodlarındaki metastatik alanlara, memedeki kemoterapiye yanıtta benzer histolojik bulgular eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Meme parankiminde olduğu gibi lenf nodlarında da NAK'a yanıtta heterojenite sıklıkla görülmektedir. NAK sonrası lenf nodlarında hücresellikte azalma nedeniyle aksiller lenf düğümleri küçük ve atrofik hale gelebilir (7,88).

NAK'a tam yanıt veren metastatik lenf nodlarında, rezidü tümör hücresi olmaksızın histiyosit kümeleri, müsün gölleri, hyalinizasyon ve hemosiderin görülür. Bazı durumlarda ise metastaz, minimal skarlar ya da skar bırakmadan gerileyebilir. Fakat bu durumda kesin patolojik tam yanıtta bahsetmek uygun değildir (86,88).

NAK'a kısmi yanıt veren metastatik lenf nodları, hyalinize fibrotik stroma içinde, tek tek ya da küçük kümeler halinde tümör hücreleri ile karakterizedir (Resim 7). Metastatik lenf nodlarında kemoterapi etkisinin olup olmaması önemlidir. Çünkü tedavi etkisi görülen metastatik lenf nodlu hastaların sağ kalımları, tedavi edilmeyenlere göre daha iyidir (3,7,86).



Resim 7: Aksiller lenf nodunda NAK'a kısmi yanıt. Lenf nodunda NAK'a bağlı geniş alanda hyalinizasyon ve seyrek tümör hücre grupları görülmekte (H&E x100) (Tümör hücre grupları ok ile gösterilmiştir).

2.10. NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANIT DERECELENDİRMESİ

Son 30 yılda, tümörün NAK'a yanıtını değerlendirmek için birçok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (Bkz Tablo 8). Bu sistemlerin “tam yanıt” tanımları birbirlerine göre farklılık göstermekte olup bazıları patolojik yanıt için sadece memeyi değerlendirirken, çoğu hem memeyi hem de lenf nodlarını değerlendirmektedir. Ayrıca NAK'tan sonra in situ duktal karsinom varlığı durumunda da, sınıflandırmalar arası patolojik yanıt derecesi farklılık gösterebilmektedir. Bu sistemlerden bir kısmı sadece rezidüel tümörü değerlendirirken, bir kısmı da NAK öncesi ve sonrası tümör boyutu, hücresellik ve görüntülemelerini karşılaştırır (5,85,87,89–91).

Tablo 8: NAK sonrası patolojik yanıt sınıflandırma sistemleri (5)

Yazar, Yıl	İn situ duktal karsinom varlığında patolojik tam yanıtta bahsedilebilir mi?	NAK öncesi ve sonrası karşılaştırma
Sinn et al., 1994	Hayır	Gerekli
Sataloff et al., 1995	Evet	Gerekli
Chevallier et al., 1995	Hayır	Gerekli değil
NSABP B-18, 2001	Evet	Gerekli değil
Miller-Payne et al., 2003	Evet	Gerekli
Pinder et al., 2007	Evet	Gerekli
Rezidüel Kanser Yüğü (RCB), 2007	Evet	Gerekli değil
RDBN, 2008	Evet	Gerekli değil
AJCC ypTNM, 2017	Evet	Gerekli değil

İlk olarak 1994 yılında Sinn ve arkadaşları, tümördeki regresif değişiklikleri yarı kantitatif bir skorlama sistemiyle skorlamıştır (90). Daha sonra Sataloff ve arkadaşları, primer tümör ve lenf nodundaki mikroskobik değişikliklere göre terapiye yanıt derecelendirmesi yapmışlardır. Bu sisteme göre tümörde herhangi bir patolojik yanıt görülüyorsa “T-D”, terapi etkisi görülüyor fakat %50’nin altındaysa “T-C”, terapi etkisi %50’nin üzerinde fakat tam ya da tama yakın değilse “T-B”, tam ya da tama yakın patolojik yanıt varsa “T-A” olarak sınıflandırılır. Lenf nodu sınıflaması ise; lenf nodunda terapi etkisi yoksa ve metastaz görülüyorsa “N-D”, terapi etkisi ve metastaz beraber görülüyorsa “N-C”, terapi etkisi de metastaz da görülüyorsa “N-B”, terapi etkisi mevcut ve metastaz görülüyorsa “N-A” şeklindedir (92,93).

Chevallier ve arkadaşları ise patolojik yanıt sınıflamasını, primer tümörün makroskobik ve mikroskobik özelliklerine göre tanımlamıştır. Buna göre makroskobik ve mikroskobik olarak tümör görülüyorsa NAK’a yanıt Grade 1’dir. Memede invaziv tümör yok fakat in situ duktal karsinom mevcutsa, aksiller lenf nodu metastazı yoksa Grade 2 sınıfına girer. Stromal

değişikliklerle birlikte invaziv karsinom varsa Grade 3, tümörde terapiye bağlı değişiklik hiç yok ya da çok azsa Grade 4 olarak sınıflandırılır (93)

Rezidüel Kanser Yüğü (RCB) sistemi Symmans ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu sisteme göre rezidüel tümör yükünü hesaplamak için NAK sonrası çeşitli parametreler değerlendirilir. Bunlar; tümör yatağının boyutları, tümör selülarite yüzdesi, rezidüel tümörde in situ duktal karsinom yüzdesi, pozitif lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodundanki en büyük metastaz çapıdır. Bu parametreler, MD Anderson Kanser Merkezinin web sitesinde yer alan çevrimiçi hesaplayıcı tarafından değerlendirilip tümörün NAK'a yanıtı 4 kategoriye ayrılır. Bu sınıflandırmanın hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87).

Meme ve Lenf Nodlarında Rezidüel Hastalık (Residual Disease in Breast and Nodes- RDBN) sisteminde ise NAK sonrası rezidüel tümörün çapı, histolojik grade ve metastatik lenf nodu sayısı bir arada değerlendirilerek bir indeks hesaplanır. Bu indekse göre tümörün patolojik yanıtı 4 sınıfa ayrılır. Seviye 1'de indeks "0" olup lenf nodlarında ve memede rezidü tümör görülmez ve patolojik tam yanıt olarak kabul edilir. İndeks değeri Seviye 2'de 0,1-2,9, Seviye 3'te 3.0-4.3, Seviye 4'te ≥ 4.4 'tür (89).

AJCC 8. Baskısındaki güncel ypTNM sistemine göre ise patolojik tam yanıt, invaziv tümörün yokluğu ya da sadece rezidüel in situ karsinom varlığı olarak tanımlanır. Önceki baskının aksine 8. Baskıda, rezidüel invaziv tümörün çapı en büyük tümör odağından verilir, tedaviye bağlı değişiklik ya da nekroz odakları bu ölçüme dahil edilmez (5)

RCB, RDBN ve ypTNM sistemlerinde, meme parankimi ve lenf nodlarında yalnızca rezidüel tümörü değerlendirir. MP Derecelendirmesi ve Satalof'un sınıflandırmasında ise NAK öncesi ve sonrası tümörün boyutları ve hücreliliği karşılaştırılır (91). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda bu sınıflandırma sistemlerinden bazıları karşılaştırılmış ve farklı prediktif değerler verdikleri bulunmuştur (93,94).

MP Derecelendirme sistemi, tümörün kemoterapiye verdiği yanıtı 5 dereceye ayırır. Grade 1'de tümörün genel selülaritesinde herhangi bir azalma görülmez. Eğer tümörde %30'a kadar bir azalma varsa grade 2 olarak

sınıflandırılır. Tümördeki azalma oranı %30-%90 arasındaysa grade 3, %90'ın üzerindeyse grade 4 olarak kategorize edilir. Eğer kesitlerde herhangi bir invaziv tümör hücresi görülüyorsa, sadece vasküler fibroelastotik bir stroma görülüyorsa, in situ duktal karsinom mevcutsa bile, tümörün kemoterapiye yanıtı grade 5 sınıfına girer. Grade 1-4 parsiyel patolojik yanıt, grade 5 ise patolojik tam yanıt kategorisine girmektedir (95). Miller Payne (MP) Sistemine göre aksiller lenf nodu (ALN) yanıt sınıflandırmasında ise 4 kategori vardır. Aksiller lenf nodu NAK öncesi ve sonrasında negatifse, kemoterapiye bağlı değişiklikler görülüyorsa ALN-A, aksiller LN'de tümör mevcut fakat kemoterapiye bağlı değişiklikler görülüyorsa ALN-B, aksiller LN'de tümör mevcut ama aynı zamanda kemoterapiye bağlı değişiklikler görülüyorsa ALN-C, aksiller LN'de sadece kemoterapiye bağlı değişiklikler görülüyor, tümör görülüyorsa ALN-D olarak sınıflandırılır (92)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.VAKALARIN SEÇİMİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında, 2016-2023 yılları arasında, kemoterapi öncesi meme biyopsisi ve kemoterapi sonrası ameliyat materyali raporlanan vakalar tarandı. 174 vaka çalışmaya dahil edildi.

Kemoterapi öncesi ve sonrası histolojik grade, immünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 ve Ki67 verilerine ulaşılabilen, primer meme kanseri tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Primer meme kanseri tanısı almış fakat kemoterapi öncesi ve sonrası histolojik grade, immünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 ve Ki67 verilerine ulaşılamayan hastalar, memeye metastaz yapmış uzak organ tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. ETİK KURUL

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.3. DEĞERLENDİRİLECEK DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER

Değerlendirilecek demografik ve histopatolojik parametreler; hastaların yaşı, cinsiyeti, tümörün histolojik ve moleküler alt tipi, tedavi öncesi ve sonrası tümörün çapı, histolojik grade'i, immünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 ve Ki67 durumu, tedavi sonrası tümör skoru (Modifiye Bloom Richardson Sistemi'ne göre verilmiş), tümörde nekroz, kalsifikasyon varlığı, eşik eden in situ duktal karsinom olup olmadığı, tümörün kemoterapiye yanıt derecesi (MP Derecelendirme sistemine göre), kan damarı ve lenfatik invazyonu, tümörün lokalizasyonu, multisentrik tümöral odak olup olmadığı, kemoterapiye bağlı değişiklikler, aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi, aksiller lenf nodlarına metastazı olup olmadığı, metastaz varsa metastatik Inf

nodu sayısı ve perinodal yağ dokusu invazyonu varlığı, tümörde desmoplazi ve iltihabi hücre infiltrasyonunun yoğunluğu olarak belirlendi. Tüm bu veriler patoloji raporlarından kaydedildi.

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

Olguların NAK öncesi tru-cut biyopsileri ve NAK sonrası eksizyon materyallerine ait parafin bloklardan 2 µ kalınlıkta kesitler alınarak immünohistokimyasal ER, PR, CerbB2 ve Ki67 boyaları için hazırlanmıştır. Kullanıma hazır üretilmiş, ER için SP1 klonu, PR için 1E2 klonu, CerbB2 için SP3 klonu, Ki67 için 30-9 klonu ile otomatik boyama cihazında (Ventana Benchmark XT, Ventana Medical Systemns, Tucson, Arizona) boyama gerçekleştirilmiştir. ER, PR ve CerbB2 boyaları aynı lamda tümör ve kontrol dokuları ile çalışılmıştır.

3.5. İMMÜNHİSTOKİMYASAL VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bölümümüze gelen NAK rezeksiyon spesimenlerinin tümünde, tümör yatağının tamamı ya da tamamına yakını örneklenmiştir.

ER, PR, CerbB2 ve Ki67 değerlendirmesi, CAP protokollerine göre yapılmıştır. ER ve PR için boyanmanın yaygınlık (% ile ifade edilmiştir) ve yoğunluğu değerlendirilmiştir. CerBb2 için 0'dan 3+'e kadar skorlama yapılmış, daha sonra Skor 2+ olan vakalarda SISH yöntemiyle HER2 amplifikasyonuna bakılmıştır. Ki67 için yüzde hesabı yapılmıştır. Vakaların moleküler alt tipleri "Erken Meme Kanserinin Birincil Tedavisine İlişkin St Gallen Uluslararası Uzman Konsensusu (2013)'nun belirlediği kriterlere göre yapılmıştır (19). Ki67 proliferasyon indeksi için %14'ün altı "düşük", %14 ve üzeri "yüksek" proliferasyon indeksi olarak kabul edilmiştir.

NAK öncesi tümör çapı, hastanın NAK öncesi manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), mammografi, ultrasonografi veya pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemelerine göre kaydedilmiştir. Hastaların NAK öncesi ve sonrası tümörlerinin histolojik gradelemesi Modifiye Bloom Richardson Skorlamasına göre yapılmıştır. NAK'a yanıt dereceleri, primer tümör ve aksiller lenf nodu için, MP Derecelendirmesine göre yapılmıştır.

3.6. BİYOİSTATİSTİKSEL YÖNTEM

SPSS version 21.0 software (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Bazı gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılımı olmayan veya ordinal iki bağımlı grubun öncesi-sonrası karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Normal dağılımlı iki bağımlı grubun öncesi- sonrası karşılaştırılmasında Paired t-testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

Toplam 174 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgular arasında dış merkezden bölümümüze konsültasyon amacıyla gelen 12 (%6,9) vaka bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2'si erkek, 172'si kadındı. Hastaların tanı anındaki yaşları 24-83 arasında değişmekteydi (Median yaş 51, ortalama $50,83 \pm 11,92$).

NAK sonrası hastaların 49'una (%28,1) parsiyel mastektomi, 62'sine (%35,7) modifiye radikal mastektomi, 63'üne (%36,2), basit mastektomi uygulanmıştı. Her iki memesinde de tümörü olan 5 hastaya bilateral mastektomi yapılmış olup bunlardan 4'ü modifiye radikal mastektomi, 1'i basit mastektomiydi.

Çalışmaya dahil olan olguların histopatolojik alt tiplerine bakıldığında; %88'ini (n=153) invaziv duktal karsinom, %1,7'sini invaziv lobüler karsinom (n=3), %9,8'ini (n=17) mikst tipteki karsinomlar, %0,5'ini metaplastik

karsinom (n=1) oluşturmaktaydı. Mikst tipteki karsinomların %47'si (n=8) invaziv duktal karsinom+invaziv lobüler karsinom, %23,5'i (n=4) invaziv duktal karsinom+ müsinöz karsinom, %5,8'i (n=1) invaziv duktal karsinom+ invaziv papiller karsinom, %11,7'si (n=2) invaziv duktal karsinom+ invaziv mikropapiller karsinom, %5,8'i (n=1) invaziv duktal karsinom+ nöroendokrin karsinom, %5,8'i (n=1) invaziv duktal karsinom+invaziv kribriform karsinomdu.

Çalışmaya dahil olan hastalardan 173'ünün NAK öncesi radyolojik görüntülemelerine ulaşılmış olup bu hastaların tedavi öncesi tümör çapları 0,4 cm- 10 cm arasında değişmekteydi (Ortalama 3,4 cm \pm 1,75 cm). NAK sonrası tümör çapları ise; (tam yanıtli-yanıtsız) 0-13 cm arasında değişmekteydi (Ortalama 1,82 cm \pm 2,28 cm).

Vakaların NAK öncesi Modifiye Bloom-Richardson Sistemine göre histolojik gradelerine bakıldığında, 2 vaka (%1,2) grade I, 97 vaka (%55,7) grade II, 75 vaka (%43,1) grade III'tü. Histolojik grade'i I olan vakaların ikisinde de NAK öncesi PET'te aksiller tutulum mevcuttu.

NAK'a patolojik tam yanıt vermeyen (MP grade 1-4) vakaların, NAK sonrası histolojik gradelerine bakıldığında; 64 vaka (%50,8) grade II, 52 vaka (%49,2) grade III'tü. Aynı vaka grubunun NAK sonrası tümör skorları ise 24 vakada (%20,7) skor 6, 40 vakada (%34,5) skor 7, 39 vakada (%33,6) skor 8, 13 vakada (%11,2) skor 9'du.

NAK' patolojik yanıtı MP grade 1-4 olan vakaların %32,7'sinde (n=38) karsinoma eşlik eden tümör nekrozu mevcutken, %67,3'ünde (n=78) nekroz saptanmadı.

Vakaların Miller-Payne Gradeleme Sistemine göre NAK'a patolojik yanıt dereceleri, 8 vakada (%4,6) MP Grade 1, 61 vakada (%35,1) MP Grade 2, 29 vakada (%16,7) Grade 3, 18 vakada (%10,3) MP Grade 4, 58 vakada (%33,3) MP Grade 5'ti.

İN situ karsinom, vakaların %50,6'sında (n=88) görülürken, %49,4'ünde (n=86) görülmedi.

Vakaların %8'inde (n=14) kan damarı invazyonu mevcut iken, %92'sinde (n=160) saptanmadı.

Lenfatik invazyon 60 vakada (%34,5) mevcut iken, 114 vakada (%65,5) lenfatik invazyon görülmedi.

Hastaların 87'sinde (%50) tümör sol memede, 82'sinde (%47,1) sağ memede, 5'inde (%2,9) ise sağ ve sol memede, bilateral yerleşimliydi. Tümörlerin kadran olarak yerleşimi ise 75 hastada üst dış kadran (%43,1), 19 hastada üst iç kadran (%10,9), 24 hastada alt dış kadran (%13,8), 15 hastada alt iç kadran (%8,6), 19 hastada retroareolar (%11), 10 hastada saat 12 hizası (~%5,8), 3 hastada saat 9 hizası (%1,7), 3 hastada saat 3 hizası (%1,7) olup 6 hastada tümör tüm kadranlara (%3,4) uzanım göstermişti. Bu vakalardan 8'i (~%4,6) multifokal tümöral odak şeklindeydi.

NAK öncesi tümörlerin moleküler alt tiplerine bakıldığında; 23 vaka (%13,2) Luminal A, 62 vaka (%35,6) Luminal B HER2 negatif, 36 vaka (%20,7) Luminal B HER2 pozitif, 17 vaka (%9,7) HER2 pozitif (nonluminal), 34 vaka (%19,5) üçlü negatiftir. NAK öncesi tümörün CerbB2 skoru bilinmeyen 1 hasta ve PR oranı %70, ER ve CerbB2 negatif olan 1 hasta için moleküler tiplendirme yapılamamıştır.

NAK öncesi alınan tru-cut biyopsilerin %29,9'u (n=52) ER negatifken, %70,1'i (n=122) ER pozitifdir. NAK sonrası ise , patolojik tam yanıt göstermeyen vakaların %18,9'u (n=22) ER pozitif, %80,1'i (n=93) ER negatiftir. NAK öncesi ve sonrası ER yüzdelere (yaygınlığına) bakıldığında; tedavi öncesi ER yüzdesi ortalaması %70 iken tedavi sonrasında %69 olarak belirlendi. 1 vakada NAK sonrası tümörün çapı 0,1 cm olup immünohistokimyasal ER çalışması için yapılan kesitlerde tümör dokusu tükenmiştir.

NAK öncesi alınan tru-cut biyopsilerin %30,5'i (n=53) PR negatifken, %69,5'i (n=121) PR pozitifdir. NAK sonrası ise, patolojik tam yanıt göstermeyen vakaların %16'sı (n=28) PR negatif, %83,3'ü (n=145) PR pozitifdir. PR yüzdesi (yaygınlığı) ortalaması ise NAK öncesinde %47 iken tedavi sonrasında ortalama %37 olarak belirlendi. 1 vakada NAK sonrası

tümörün çapı 0,1 cm olup immünohistokimyasal PR çalışması için yapılan kesitlerde tümör dokusu tükenmiştir.

Vakaların NAK öncesi CerbB2 skorlarına bakıldığında; 91 vaka (%52,9) skor 0, 11 vaka (%6,3) skor 1+, 22 vaka (%12,7) skor 2+, 49 vaka (%27,6) skor 3+'tir. 1 vakada NAK sonrası tümörün çapı 0,1 cm olup immünohistokimyasal CerbB2 çalışması için yapılan kesitlerde tümör dokusu tükenmiştir.

NAK öncesi CerbB2 skoru 2+ olan vakaların 15'inde (%68) SISH yöntemiyle HER2 amplifikasyonu bakılmış olup, vakaların 3'ünde (%20) HER2 amplifikasyonu saptanmış, 12'sinde (%80) saptanmamıştır.

Hastaların 37'sine (%21,26) sadece sentinel lenf nodu örnekleme, 100'üne (%57,5) sadece aksiller lenf nodu diseksiyonu, 36'sına (%20,7) hem sentinel hem aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Sadece aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardan 1'inde (%1) lenf nodu elde edilememiştir. Vakalardan 1'i ise dış merkezden bölümümüze konsültasyona gelmiş olup sentinel ya da aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmamıştır.

Aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi, NAK öncesi aksiller metastaz durumu bilinen 104 hastada verilebildi. Bu hastalarda MP Gradeleme sistemine göre aksillanın NAK'a yanıt derecesi; 3 hastada (%2,88) ALN-A, 5 hastada (%4,8) ALN-B, 58 hastada (%55,7) ALN-C, 38 hastada (%36,5) ALN-D'ydi.

NAK sonrası aksiller lenf nodu metastaz durumuna bakıldığında, hastaların 86'sında (%49,4) aksiller lenf nodunda metastaz tesbit edildi. Aksillası metastatik olan hastaların 6 sında (%6,9) sentinel lenf nodunda, 40'ında (%46,5) nonsentinel lenf nodunda perinodal invazyon izlendi.

4.2.NAK ÖNCESİ VE SONRASI PATOLOJİK PARAMETRELERİN VE ER, PR, CERBB2 VE Kİ67 DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Vakaların NAK öncesi ve sonrası tümör çapı, histolojik grade, ER, PR, CerbB2 ve Ki67 durumlarının karşılaştırılması, MP Grade 1-4 hastalarda yapılmıştır.

MP grade 1-4 olan hasta grubunda, NAK öncesi ve NAK sonrası tümör çapı değişimine bakıldığında; NAK sonrası tümör çapı beklendiği gibi anlamlı derecede küçülmüştür ($p=0,000$). Aynı hasta grubunda, NAK öncesi ve NAK sonrası tümörün histolojik grade değişimine bakıldığında; NAK sonrası tümörde histolojik grade NAK öncesine göre farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

MP grade 1-4 olan hasta grubunda, NAK öncesi ve NAK sonrası tümörlerin immünohistokimyasal olarak PR yüzdesindeki değişime bakıldığında; NAK sonrası tümörde PR reseptörü yüzdesinde NAK öncesine göre anlamlı azalma saptanmış ($p=0,003$) olup, ER yüzdesinde farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası ER ve PR değişimi

	Ortalama	N	Standart Deviasyon	<i>p</i> değeri
Tedavi öncesi ER (%)	70,1570	121	38,64238	0,690
Tedavi sonrası ER(%)	69,3884	121	40,50419	
Tedavi öncesi PR(%)	47,4711	121	38,45193	0,003
Tedavi sonrası PR (%)	37,7438	121	36,36540	

Tümörün histolojik alt tipine ve kemoterapiye yanıt derecesine göre dağılımı Tablo 10'da belirtilmiştir. İnvaziv duktal karsinom grubunun NAK sonrası kemoterapiye yanıt derecelerine bakıldığında 5 hasta (%3,2) MP Grade 1, 47 hasta (%30,7) MP Grade 2, 28 hasta (%18,3) MP Grade 3, 17 hasta (%11,1) MP Grade 4, 56 hasta (%36,6) MP Grade 5'tir. İnvaziv lobüler

karsinom grubunun kemoterapiye yanıt derecesi tüm hastalarda MP Grade 3'tür. Mikst tipte invaziv karsinom grubundaki hastaların NAK sonrası kemoterapiye yanıt derecelerine bakıldığında; invaziv duktal karsinom+ invaziv lobüler karsinom olan 8 hastanın 6'sı (%75) MP Grade 2, 1'i (%12,5) MP Grade 3, 1'i (%12,5) MP Grade 4'tür. İnvaziv duktal + invaziv papiller karsinom grubunda 1 hasta olup NAK'a yanıt derecesi MP Grade 1'dir. İnvaziv duktal + invaziv mikropapiller karsinom grubunda NAK'a yanıt derecesi 1 hastada (%50) MP Grade 1, 1 hastada (%50) MP grade 2'dir. İnvaziv duktal + invaziv kribriform karsinom grubunda 1 hastada mevcut olup NAK'a yanıt derecesi MP grade 2'dir. İnvaziv duktal+ müsinöz karsinom grubundaki NAK'a yanıt dereceleri, 2 hastada (%50) MP grade 2, 2 hastada (%50) MP grade 5'tir. İnvaziv duktal+ nöroendokrin karsinom grubundaki 1 hastada (%100) NAK'a yanıt derecesi MP grade 1'dir. Metaplastik karsinom grubundaki 1 hastada (%100) NAK'a yanıt derecesi MP grade 3'tür.

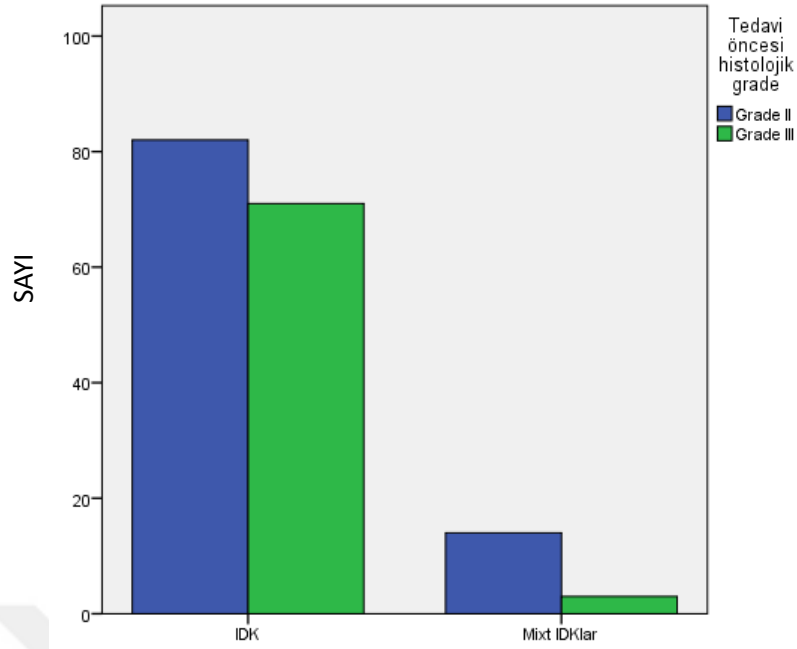
İki grubun NAK öncesi Ki67 yüzdelerinin ortalamalarına bakıldığında saf invaziv duktal karsinomda $37,4 \pm 22,5$, mikst invaziv karsinomda $29,7 \pm 24,5$ 'tir. NAK sonrası aksilladaki metastatik lenf nodu sayısının ortalamalarına bakıldığında ise, saf invaziv duktal karsinomda $1,9 \pm 3,4$ iken mikst invaziv karsinomda $4,8 \pm 5,5$ 'tir. Mikst invaziv karsinom grubunda aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı, saf invaziv duktal karsinom grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0,05$). İnvaziv duktal karsinom+ invaziv lobüler karsinom grubunda, aksilladaki ortalama metastatik lenf nodu sayısı 6, invaziv duktal karsinom + mikropapiller karsinom grubunda 2'dir. İnvaziv duktal karsinom+ invaziv mikropapiller karsinom grubunda bulunan 2 hastanın da aksillası metastatik olup birinin metastatik lenf nodu sayısı 4, diğerininki 9'dur. Mikst invaziv karsinom grubundaki diğer histolojik alt tipler 1'er vaka içermekte olup, invaziv duktal karsinom+ invaziv papiller karsinom grubunda aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı 1, invaziv duktal karsinom+invaziv kribriform karsinom grubunda 3, invaziv duktal karsinom+ nöroendokrin karsinom grubunda 2'dir.

Bu iki grup arasında yaş, NAK öncesi ve sonrası tümör çapı, NAK öncesi ER ve PR reseptör yüzdeleri, Ki67 yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 10: Tümörün histolojik alt tipi ve kemoterapiye yanıt derecesine göre dağılımı

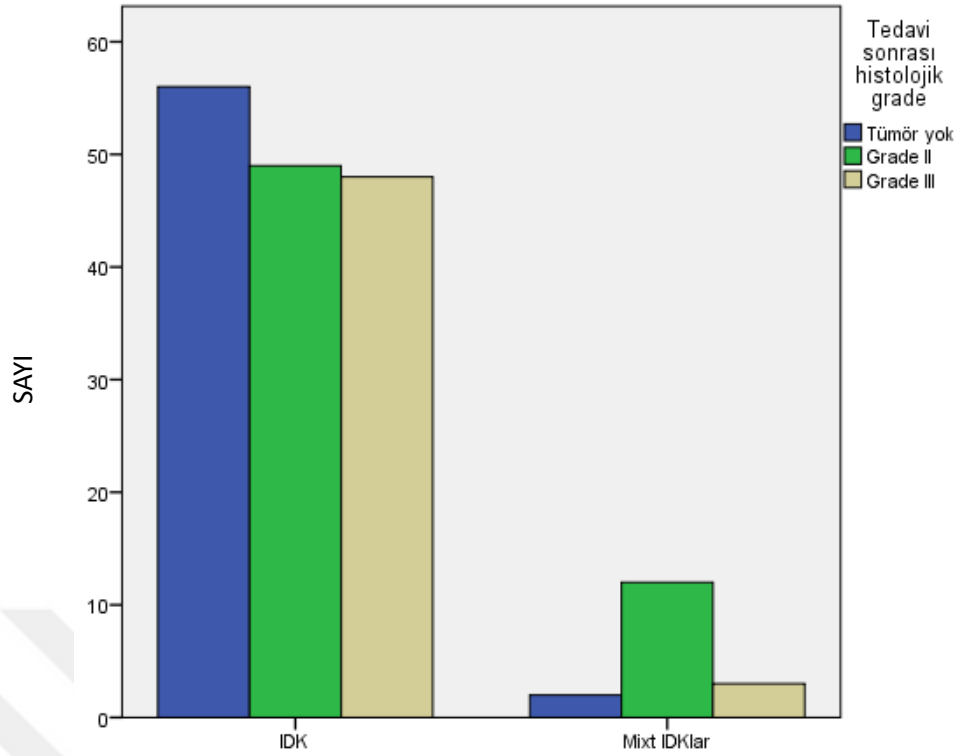
Tümörün histolojik alt tipi	Kemoterapiye Yanıt Derecesi				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
İnvaziv duktal karsinom	5	47	28	17	56
İnvaziv lobüler karsinom	0	3	0	0	0
Mikst tipte invaziv karsinom					
*İnvaziv duktal+ invaziv lobüler	0	6	1	1	0
*İnvaziv duktal+invaziv papiller	1	0	0	0	0
*İnvaziv duktal+invaziv mikropapiller	1	1	0	0	0
*İnvaziv duktal+ invaziv kribriform	0	1	0	0	0
*İnvaziv duktal+ müsinoz	0	2	0	0	2
*İnvaziv duktal+ nöroendokrin karsinom	1	0	0	0	0
Metaplastik karsinom	0	0	1	0	0

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, NAK sonrası tümör skoru açısından karşılaştırıldığında, Mikst invaziv karsinom grubunun NAK sonrası tümör skoru saf invaziv duktal karsinom grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda NAK öncesi histolojik grade dağılımına bakıldığında, NAK öncesi histolojik grade II olan hastaların %85,4'ü ($n=82$) saf invaziv duktal karsinom, %14,6'sı ($n=14$) mikst invaziv karsinomdur. NAK öncesi histolojik grade III olan hastaların %95,9'ü ($n=71$) saf invaziv duktal karsinom, %4,1'i ($n=3$) mikst invaziv karsinomdur. Histolojik grade III olan olgular, saf invaziv duktal karsinom grubunda, mikst invaziv karsinom grubuna göre istatistiksel anlamlı daha fazladır ($p=0,023$). (Grafik 1)



Grafik 1: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom gruplarında NAK öncesi histolojik grade dağılımı

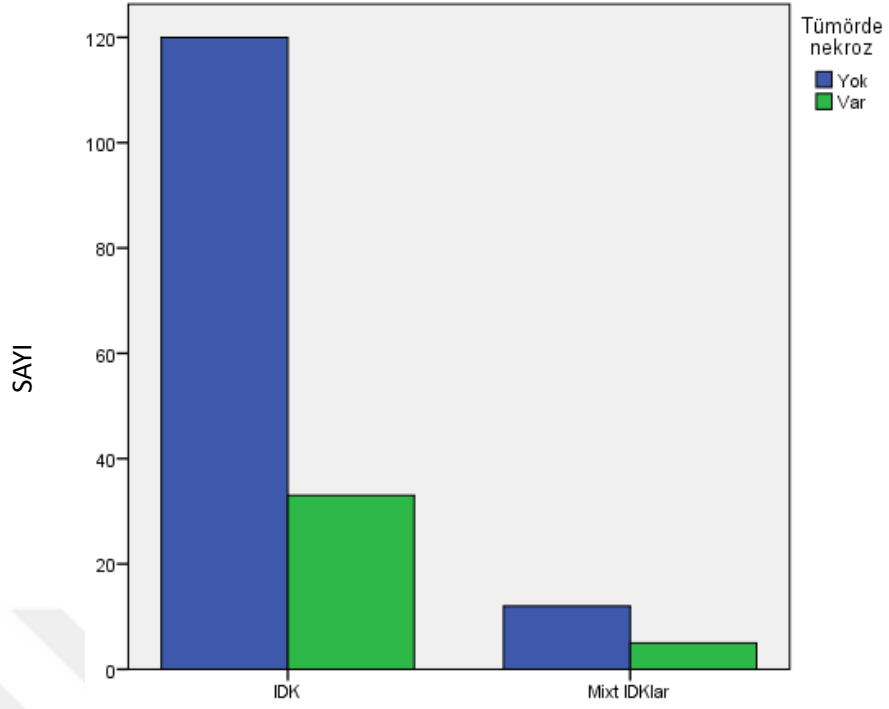
Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, NAK sonrası histolojik grade dağılımına bakıldığında, NAK sonrası tümörde histolojik grade II olan vakaların %80,3'ü (n=49) saf invaziv duktal karsinom, %19,7'si (n=12) mikst invaziv karsinomdur. NAK sonrası tümörde histolojik grade III olan vakaların %94,1'i (n=48) saf invaziv duktal karsinom, %5,9'u (n=3) mikst invaziv karsinomdur. NAK sonrası invaziv tümörün görülmediği, tam yanıtli grupta ise vakaların %96,6'sı (n=56) saf invaziv duktal karsinom, %3,4'ü (n=2) mikst invaziv karsinomdur. Saf invaziv duktal karsinomlar mikst invaziv karsinoma göre NAK'a anlamlı derecede daha fazla yanıt vermiştir (p= 0,007). (Grafik 2)



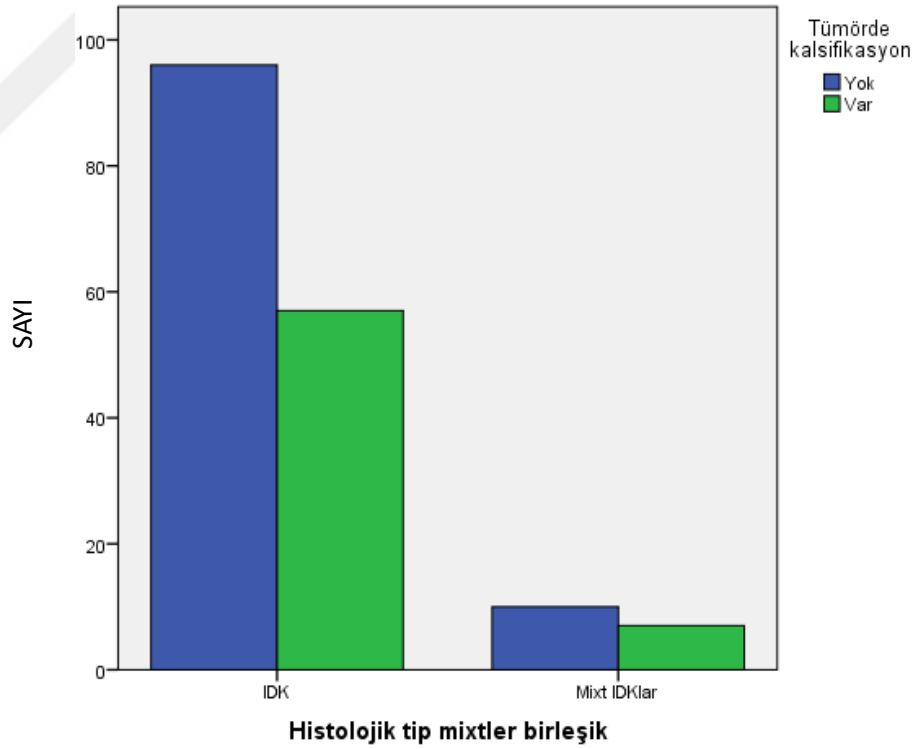
Grafik 2: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tedavi sonrası histolojik grade dağılımı

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, tümörde nekroz varlığı açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal karsinomların %21,6'sında (n=33), mikst invaziv karsinomların %29,4'ünde (n=5) tümörde nekroz izlenmiştir. Bu iki grup arasında tümörde nekroz varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Grafik 3)

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, tümörde kalsifikasyon varlığı açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal karsinomların %37,3'ünde (n=57), mikst invaziv karsinomların %41,2'sinde (n=7) tümörde kalsifikasyon izlenmiştir. Bu iki grup arasında tümörde kalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark görülmemiştir. (Grafik 4)



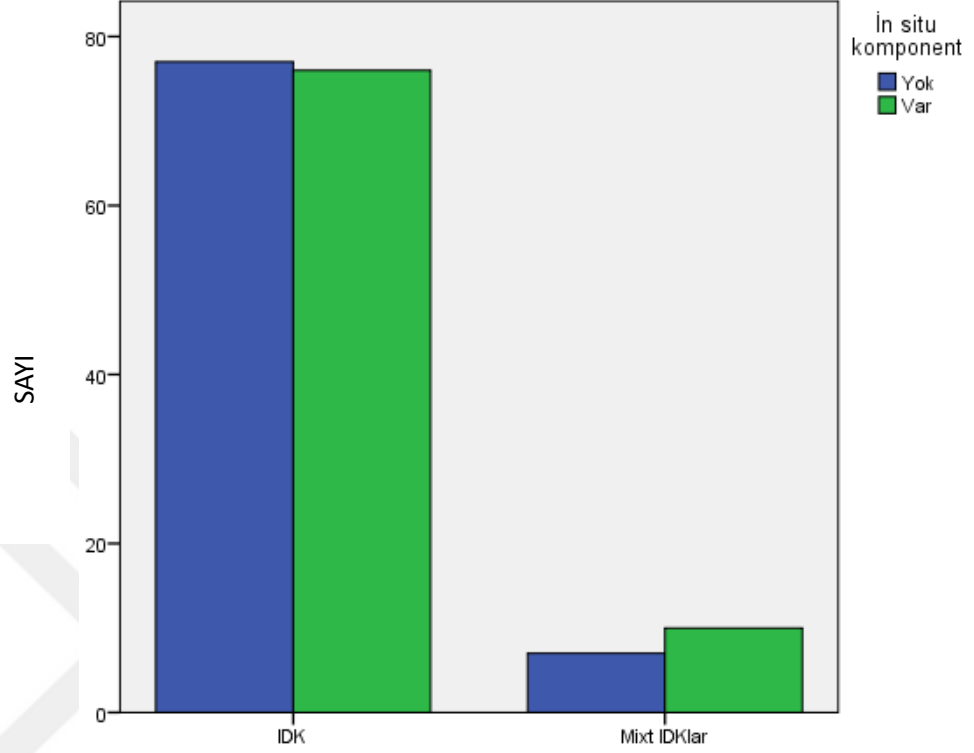
Grafik 3: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümörde nekroz varlığı



Grafik 4: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümörde kalsifikasyon varlığı

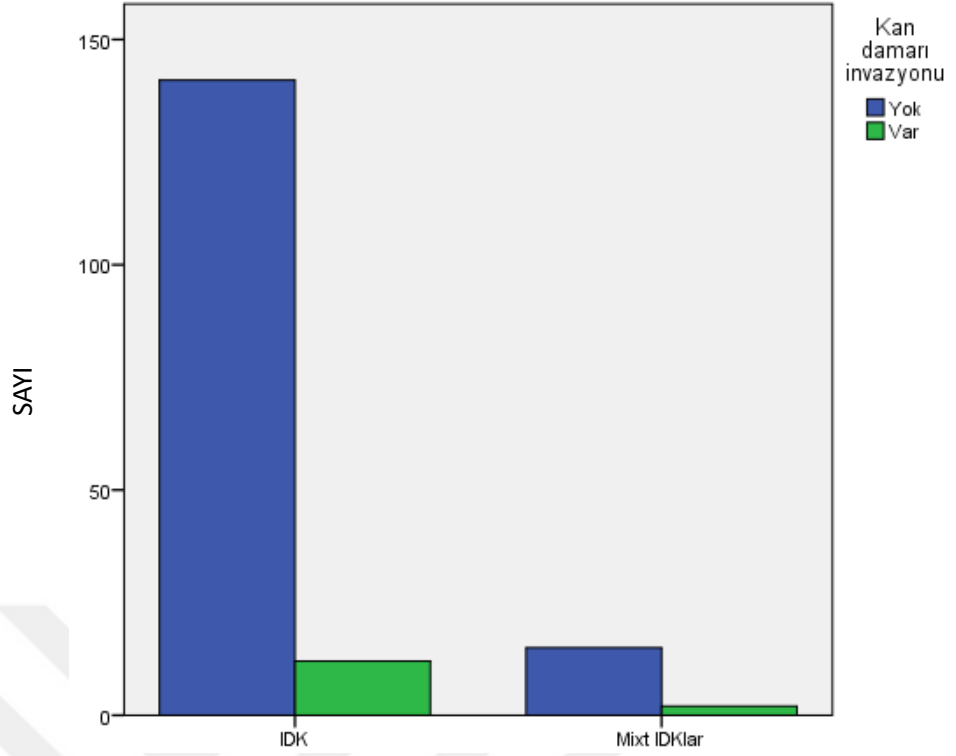
Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, in situ karsinom varlığı açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal

karsinomların %49,7'sinde (n=76), mikst invaziv karsinomların %58,8'inde (n=10) in situ karsinom mevcuttur. Bu iki grup arasında in situ karsinom varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



Grafik 5: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda in situ karsinom varlığı

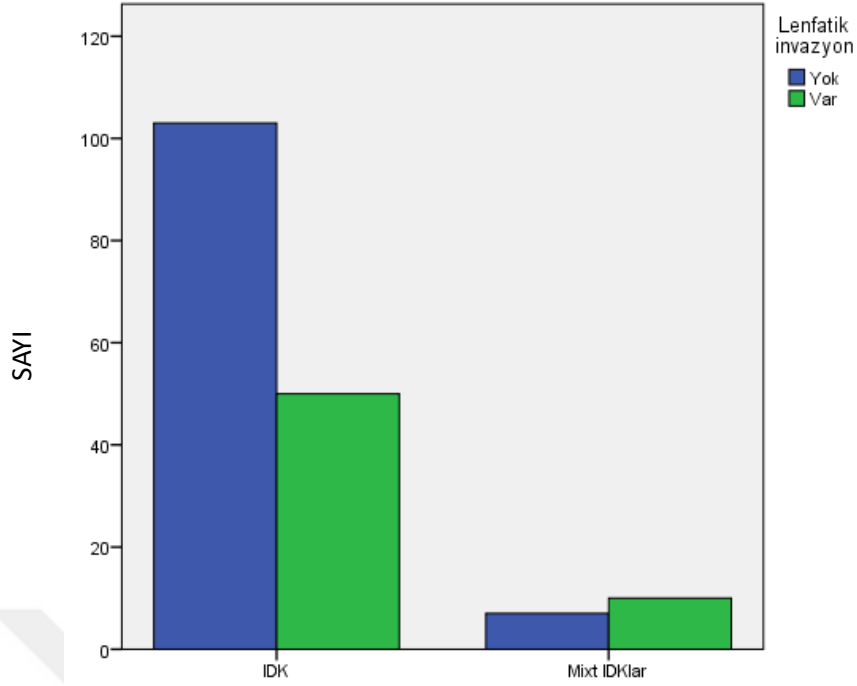
Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, kan damarı invazyonu açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal karsinomların %7,8'inde (n=12), mikst invaziv karsinomların %11,8'inde (n=2) kan damarı invazyonu mevcuttur. Bu iki grup arasında kan damarı invazyonu açısından anlamlı fark izlenmemiştir. (Grafik 6)



Grafik 6: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda lkan damarı invazyonu

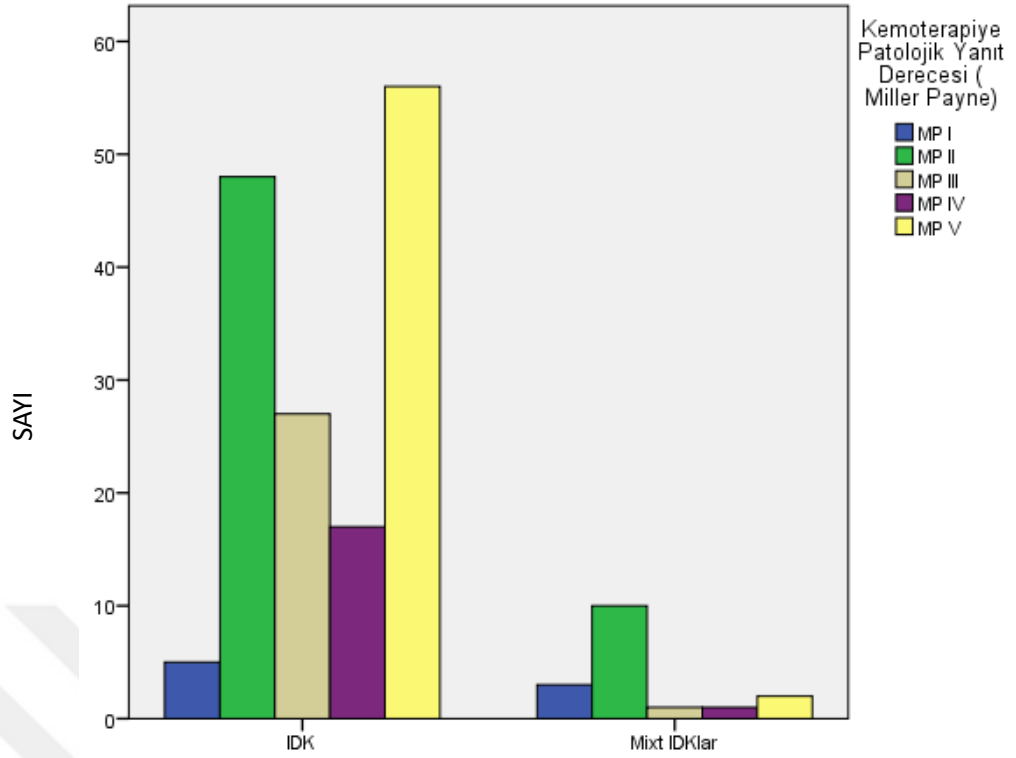
Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, lenfatik invazyon açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal karsinomların %32,7'sinde (n=50), mikst invaziv karsinomların %58,8'inde (n=10) lenfatik invazyon mevcuttur. Bu iki grup arasında mikst invaziv karsinomlarda lenfatik invazyon oranı anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,032). (Grafik 7)

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu, multifokal tümöral odak varlığı açısından karşılaştırıldığında; saf invaziv duktal karsinomların %3,3'ünde (n=5), mikst invaziv karsinomların %317,6'sında (n=3) multifokal tümöral odak mevcuttur. Bu iki grup arasında mikst invaziv karsinomlarda multifokal tümöral odak oranı anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,008).



Grafik 7: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda lenfatik invazyon

Saf invaziv duktal karsinom grubundaki 90 hastada (%58,8), mikst invaziv karsinom grubundaki 11 hastada (%64,7) NAK öncesi aksillanın durumu (metastatik ya da metastatik değil) bilinmekte olup sadece bu hastalarda, MP derecelendirme sistemine göre NAK sonrası aksillanın kemoterapiye yanıtı değerlendirilebilmiştir. Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi dağılımı incelendiğinde; saf invaziv duktal karsinom grubunda NAK'a yanıt dereceleri 5 hastada (%3,3) MP grade 1, 48 hastada (%31,4) MP grade 2, 27 hastada (%17,6) MP grade 3, 17 hastada (%11,1) MP grade 4, 56 hastada (%36,6) MP grade 5'tir. Mikst invaziv karsinom grubunda ise NAK'a yanıt dereceleri 3 hastada (%17,6) MP grade 1, 10 hastada (%58,8) MP grade 2, 1 hastada (%5,9) MP grade 3, 1 hastada (%5,9) MP grade 4, 2 hastada (%11,8) MP grade 5'tir. (Grafik 8)

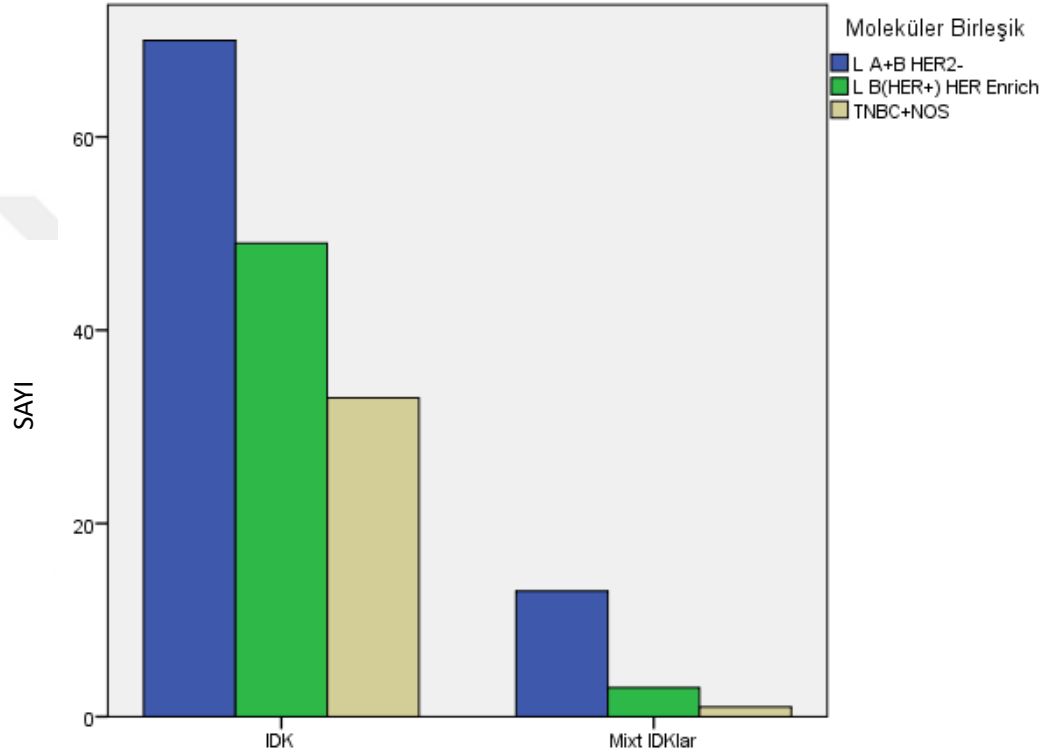


Grafik 8: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda kemoterapiye yanıt dereceleri

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, primer tümörün NAK öncesi moleküler alt tip dağılımına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 16 hasta (%10,5) Luminal A, 54 hasta (%35,5) Luminal B HER2 negatif, 33 hasta (%21,7) Luminal B HER2 pozitif, 16 hasta (%10,5) HER2 pozitif (nonluminal), 32 hasta (%21,1) üçlü negatiftir, 1 vaka (%0,7) tedavi öncesi HER2 Sish sonucu teknik başarısızlık nedeniyle değerlendirilemediğinden herhangi bir moleküler alt tipe sokulamamıştır. Mikst invaziv karsinom grubunda ise 6 hasta (%35,3) Luminal A, 7 hasta (%41,2) Luminal B HER2 negatif, 2 hasta (%11,8) Luminal B HER2 pozitif, 1 hasta (%5,9) HER2 pozitif (nonluminal), 1 hasta (%5,9) üçlü negatiftir.

Vakaların NAK öncesi moleküler alt tipleri ER pozitif ve HER2 negatif (Luminal A+ Luminal B HER2 negatif grup), HER2 pozitif (Luminal B HER2 pozitif+ HER2 pozitif (nonluminal) grup), üçlü negatif (bu gruba moleküler alt tip verilemeyen 1 vaka da dahil edilmiştir) olarak sınıflandırıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 70 hasta (%46,1)

ER pozitif ve HER2 negatif (Luminal A+ Luminal B HER2 negatif grup), 49 hasta (%32,2) HER2 pozitif (Luminal B HER2 pozitif+ HER2 pozitif (nonluminal) grup), 33 hasta (%21,7) üçlü negatiftir. Mikst invaziv karsinom grubunda ise 13 hasta (%76,5) ER pozitif ve HER2 negatif (Luminal A+ Luminal B HER2 negatif grup), 3 hasta (%17,6) HER2 pozitif (Luminal B HER2 pozitif+ HER2 pozitif (nonluminal) grup), 1 hasta (%5,9) üçlü negatiftir. (Grafik 9)



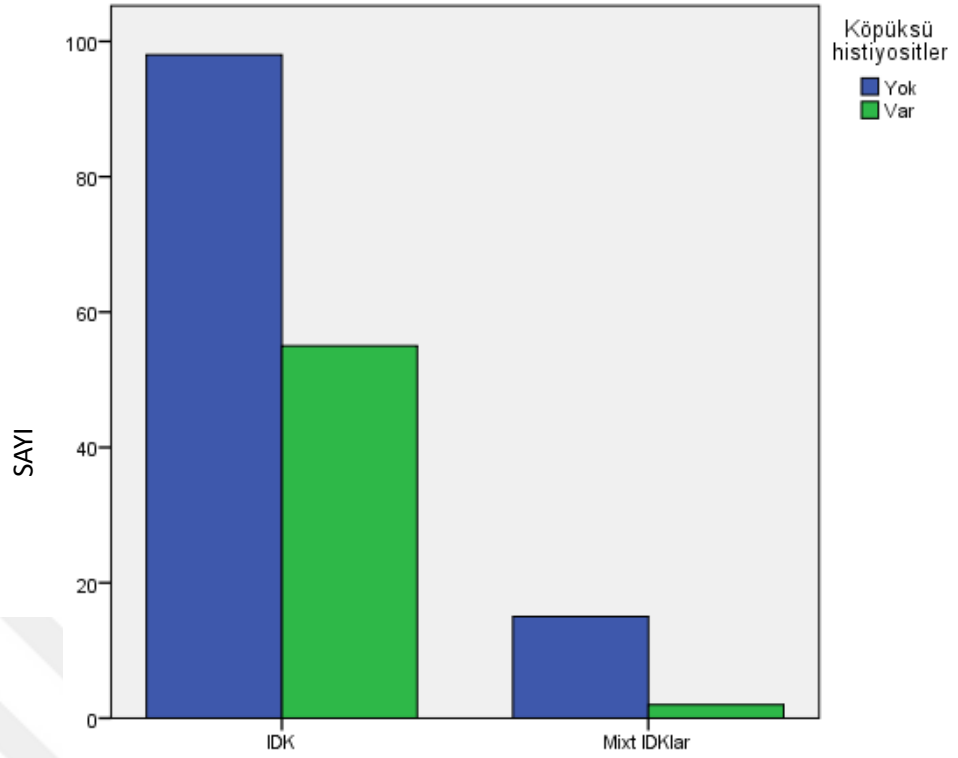
Grafik 9: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda ER ve HER2 durumuna göre moleküler alt tipler

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, kemoterapiye bağlı değişikliklerden hyalinizasyon varlığına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 140 vakada (%91,5), mikst invaziv karsinom grubunda 14 vakada (%82,4) hyalinizasyon mevcuttur. Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu arasında, kemoterapiye bağlı değişikliklerden hyalinizasyon varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, kemoterapiye bağlı değişikliklerden fibrozis varlığına bakıldığında; saf invaziv karsinom grubunda 149 vakada (%97,4), mikst invaziv karsinom grubunda 16 vakada (%94,1) fibrozis mevcuttur. Saf invaziv karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu arasında, kemoterapiye bağlı değişikliklerden fibrozis varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

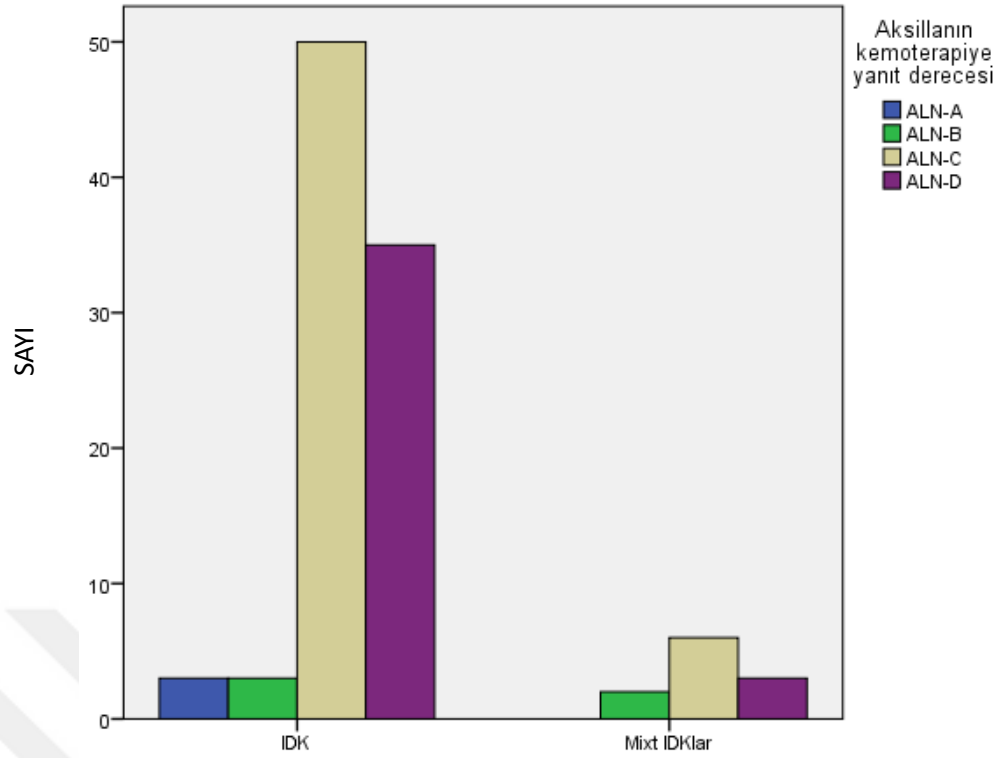
Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, kemoterapiye bağlı değişikliklerden distrofik kalsifikasyon varlığına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 45 vakada (%29,4), mikst invaziv karsinom grubunda 3 vakada (%17,6) distrofik kalsifikasyon mevcuttur. Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu arasında, kemoterapiye bağlı değişikliklerden distrofik kalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, tümör yatağında köpüksü histiyosit varlığına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 55 vakada (%35,9), mikst invaziv karsinom grubunda 2 vakada (%11,8) tümör yatağında köpüksü histiyosit mevcuttur. Saf invaziv duktal karsinom grubunda tümör yatağında köpüksü histiyosit varlığı, mikst invaziv karsinom grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla görülmektedir ($p=0,042$). (Grafik 10)



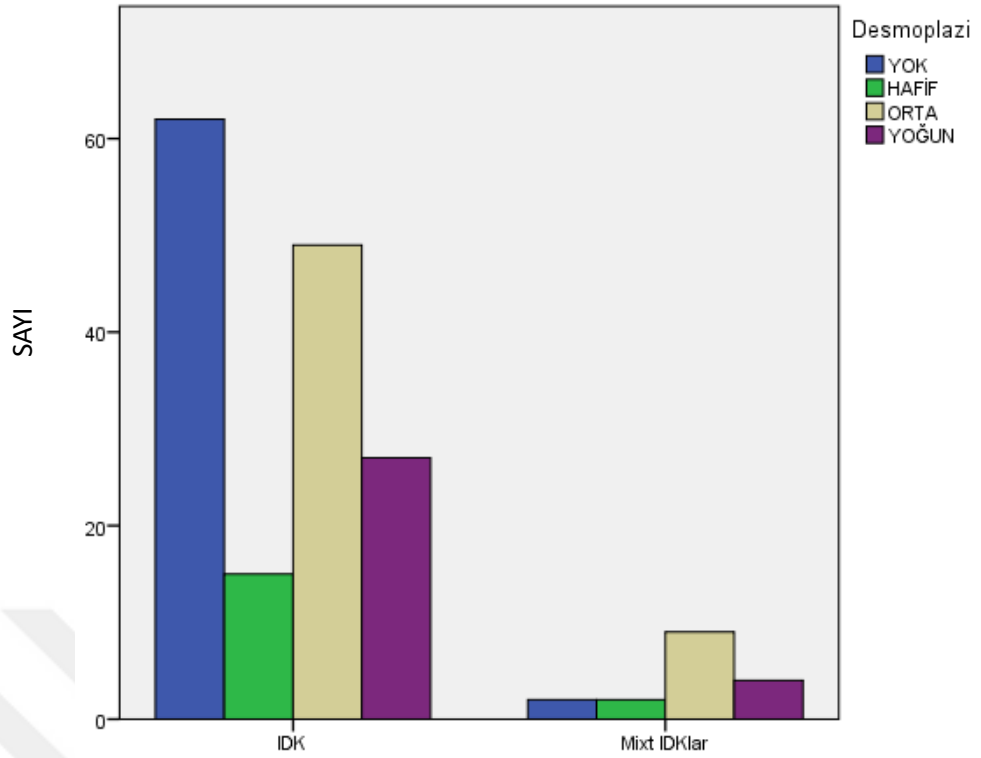
Grafik 10: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda köpüksü histiyosit varlığı

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi dağılımına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 3 hasta (%3,3) ALN-A, 3 hasta (%3,3) ALN-B, 50 hasta (%54,9) ALN-C, 35 hasta (%38,5) ALN-D'dir. Mikst invaziv karsinom grubunda ise 2 hasta (%18,2) ALN-B, 6 hasta (%54,5) ALN-C, 3 hasta (%27,3) ALN-D'dir. (Grafik 11)



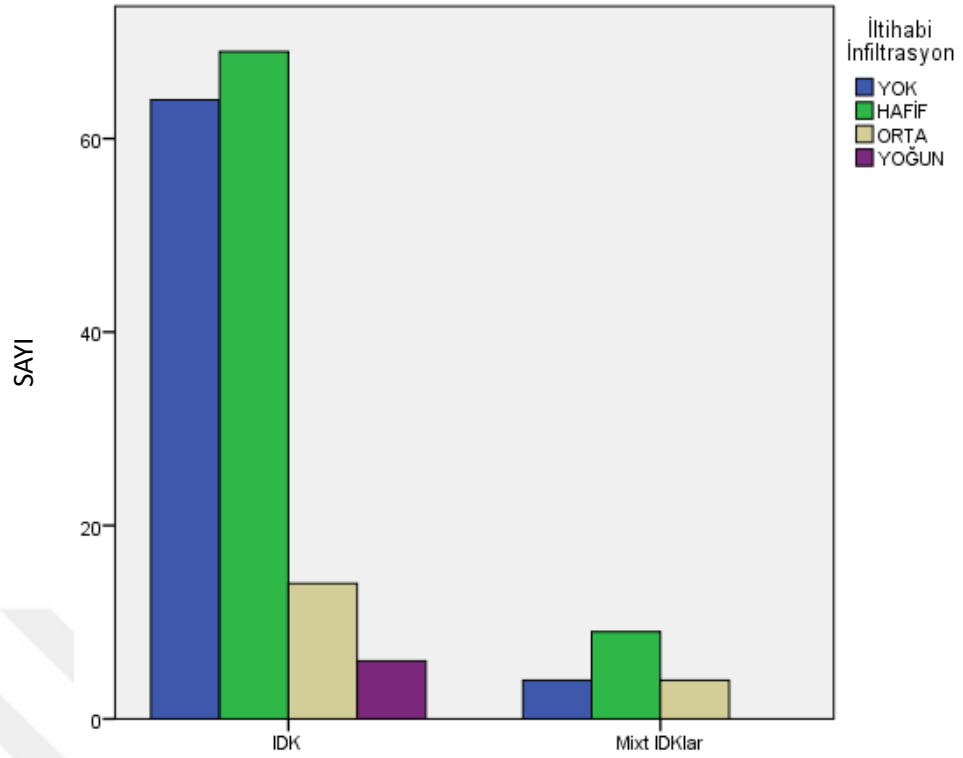
Grafik 11: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, tümörde stromal değişikliklerden desmoplazinin yoğunluğuna bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 15 hastada (%9,8) hafif derecede, 49 hastada (%32) orta derecede, 27 hastada (%17,6) yoğun desmoplazi izlenmiştir. Mikst invaziv karsinom grubuna bakıldığında ise 2 hastada (%11,8) hafif derecede, 9 hastada (%52,9) orta derecede, 4 hastada (%23,5) yoğun desmoplazi izlenmiştir. Saf invaziv duktal karsinom grubunda 62 hastada (%40,5), mikst invaziv karsinom grubunda 2 hastada (%11,8) desmoplazi görülmemiştir. Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu arasında, tümörde desmoplazi yoğunluğu açısından anlamlı fark izlenmemiştir. (Grafik 12)



Grafik 12: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda desmoplazi

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, tümörde stromal değişikliklerden iltihabi hücre infiltrasyonu yoğunluğuna bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 69 hastada (%45,1) hafif derecede, 14 hastada (%9,2) orta derecede, 6 hastada (%3,9) yoğun desmoplazi izlenmiştir. Mikst invaziv karsinom grubuna bakıldığında ise 9 hastada (%52,9) hafif derecede, 4 hastada (%23,5) orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Saf invaziv duktal karsinom grubunda 64 hastada (%41,8), mikst invaziv karsinom grubunda 4 hastada (%23,5) iltihabi hücre infiltrasyonu görülmemiştir. Mikst invaziv karsinom grubunda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmemiştir. Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubu arasında, tümörde iltihabi hücre infiltrasyonu yoğunluğu açısından anlamlı fark izlenmemiştir.(Grafik 13)

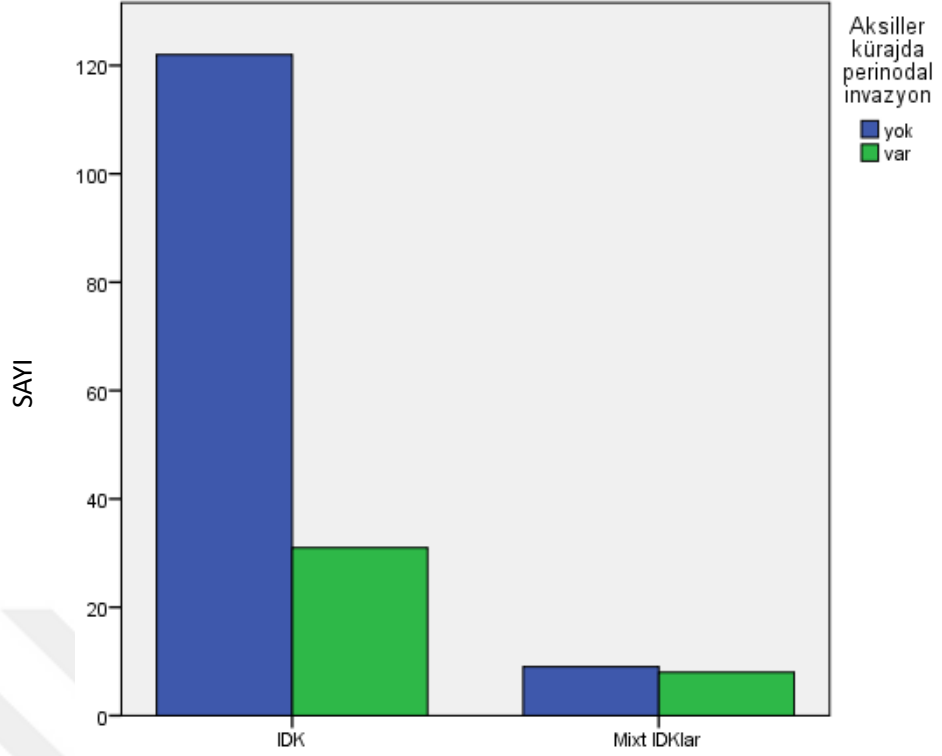


Grafik 13: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda tümör stromasında iltihabi infiltrasyon

Saf invaziv duktal karsinom grubu ile mikst invaziv karsinom grubunda, aksiller kürajda perinodal yağ doku invazyonu varlığına bakıldığında; saf invaziv duktal karsinom grubunda 31 vakada (%20,3), mikst invaziv karsinom grubunda 8 vakada (%47,1) aksiller kürajda perinodal yağ dokusuna invazyon mevcuttur. Mikst invaziv karsinom grubunda aksiller kürajda perinodal yağ dokusuna invazyon varlığı, saf invaziv duktal karsinom grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla görülmektedir ($p=0,028$). (Grafik 14)

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt dereceleri, NAK'a yanıtızsız/ minimal yanıt (MP grade 1+ MP grade 2), NAK'a parsiyel yanıt (MP grade 3+ MP grade 4) ve NAK'a tam yanıt (MP grade 5) olarak 3 grubu ayrıldığında; bu üç grubun yaş ortalamaları birbirine benzer olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt derecesi NAK'a yanıtızsız/ minimal yanıt (MP grade 1+ MP grade 2) olan grupta NAK sonrası tümör çapı ortalaması, NAK'a parsiyel yanıt (MP grade 3+ MP grade 4) gruba göre 2,3 cm daha fazladır ($p=0,22$).



Grafik 14: Saf invaziv duktal karsinom ve mikst invaziv karsinom grubunda perinodal invazyon

Primer tümörün NAK sonrası kemoterapiye yanıt derecesi MP grade 5 olan grupta NAK  ncesi ER y zdelерinin ortalaması, NAK'a parsiyel yanıtlı grupta 31 birim, NAK'a yanıtсыz/ minimal yanıtlı grupta 38 birim daha düşük olup bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).

Primer tümörün NAK sonrası kemoterapiye yanıt derecesi MP grade 5 olan grupta NAK  ncesi PR y zdelерinin ortalaması, , NAK'a parsiyel yanıtlı grupta 27 birim, NAK'a yanıtсыz/ minimal yanıtlı grupta 32 birim daha düşük olup bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). NAK'a parsiyel yanıtlı grupta ise PR y zdelерinin ortalaması, NAK'a yanıtсыz/ minimal yanıtlı gruba göre 32 birim olmak üzere anlamlı düşüş göstermiştir ($p=0,000$). Bu üç grup karşılaştırıldığında, NAK  ncesi PR yüzdeleri arttıka tümörün NAK'a yanıt derecelерinde anlamlı düşüş izlenmiştir ($p=0,000$).

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt derecesi MP grade 5 olan grupta NAK  ncesi Ki67 y zdelерinin ortalaması, NAK'a parsiyel yanıtlı gruba göre 17 birim, NAK'a yanıtсыz/ minimal yanıtlı gruba göre 13 birim

daha yüksek olup MP grade 5 olan grup ile diğer gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,000)

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt derecesi NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtı olan grupta NAK sonrası aksilladaki ortalama metastatik lenf nodu sayısı, NAK'a parsiyel yanıtı gruba göre 2 adet (p=0,002), NAK'a tam yanıtı gruba göre 4 adet (p=0,000) daha fazladır. NAK'a parsiyel yanıtı grupta ise NAK sonrası aksilladaki ortalama metastatik lenf nodu sayısı, NAK'a tam yanıtı gruba göre 1 adet daha fazladır (p=0,025). Bu üç grup karşılaştırıldığında, NAK sonrası kemoterapiye yanıt arttıkça aksiller lenf nodu metastazının anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir.

NAK öncesi histolojik grade ile primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıtı dağılımına bakıldığında; NAK öncesi histolojik grade III olan hastaların %46,7'si (n=35) NAK'a tam yanıtı (MP grade 5), %18,7'si (n=14) NAK'a parsiyel yanıtı (MP grade 3+ MP grade 4), %34,7'si (n=26) NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtı (MP grade 1+ MP grade 2) dir. NAK öncesi histolojik grade II olan hastaların %23,2'si (n=23) NAK'a tam yanıtı, %33,3'ü (n=33) NAK'a parsiyel yanıtı, %43,4'ü (n=43) NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtıdır. NAK öncesi histolojik grade arttıkça NAK'a patolojik yanıtın ileri derecede anlamlı arttığını tespit edilmiştir (p=0,004).

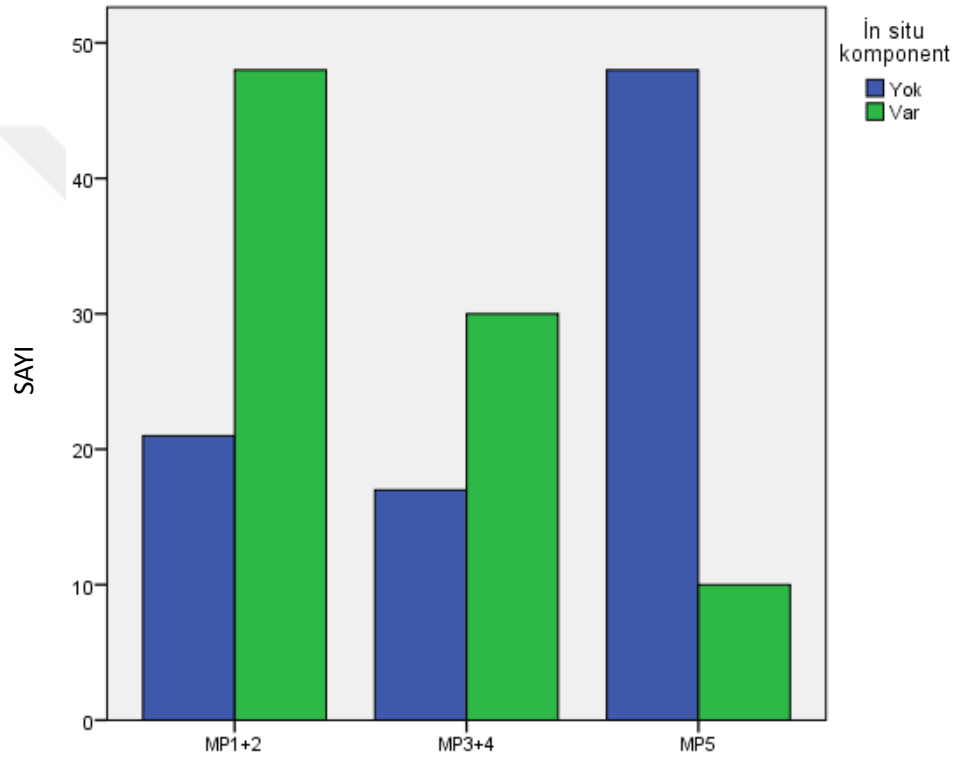
NAK sonrası tümörde histolojik grade dağılımına bakıldığında ise; NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtı (MP grade 1+ MP grade 2) 34 hastada (%49,3) NAK sonrası histolojik grade II, 35 hastada (%50,7) NAK sonrası histolojik grade III'tür. NAK'a parsiyel yanıt veren 30 hastada (%63,8) NAK sonrası histolojik grade II, 17 hastada (%36,2) NAK sonrası histolojik grade III'tür.

Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında tümörde nekroz varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtı 41 vakada (%59,4), NAK'a parsiyel yanıtı 25 vakada (%53,2) tümörde nekroz izlenmiştir.

Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında tümörde kalsifikasyon varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtı 28

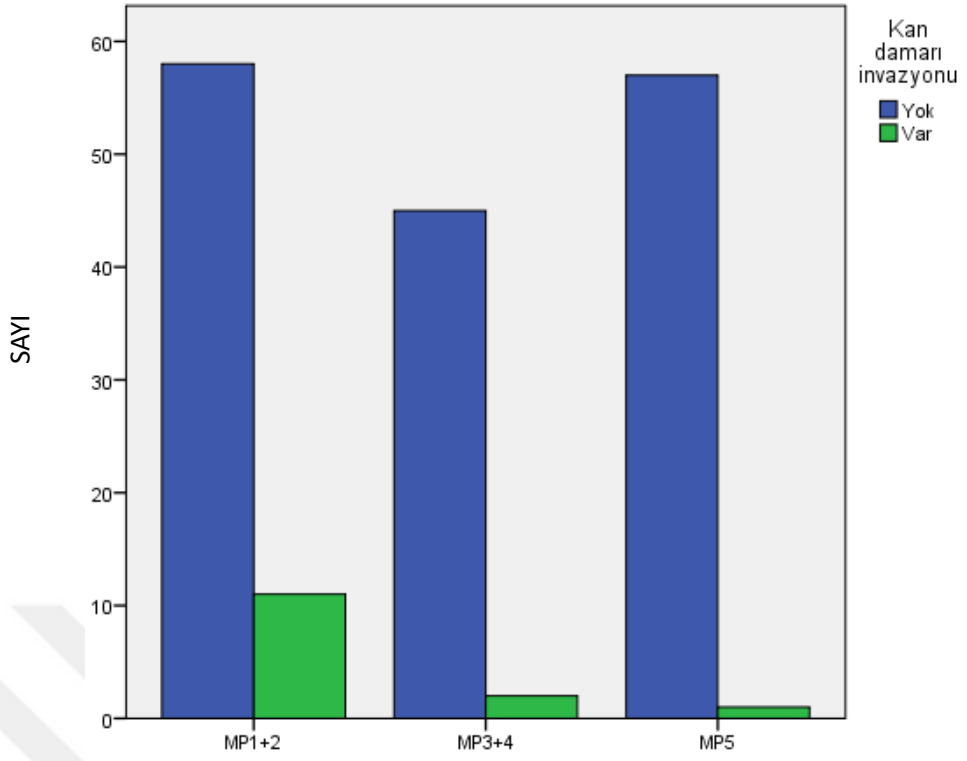
vakada (%40,6), NAK'a parsiyel yanıtli 10 vakada (%21,3) tümörde nekroz izlenmiştir.

Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında in situ karsinom varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtli 48 vakada (%69,4), NAK'a parsiyel yanıtli 30 vakada (%63,8), NAK'a tam yanıtli 10 vakada (%17,2) in situ karsinom izlenmiştir. Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi arttikça in situ karsinom görölme oranının anlamlı azaldığı görölmüştür ($p=0,000$). (Grafik 15)



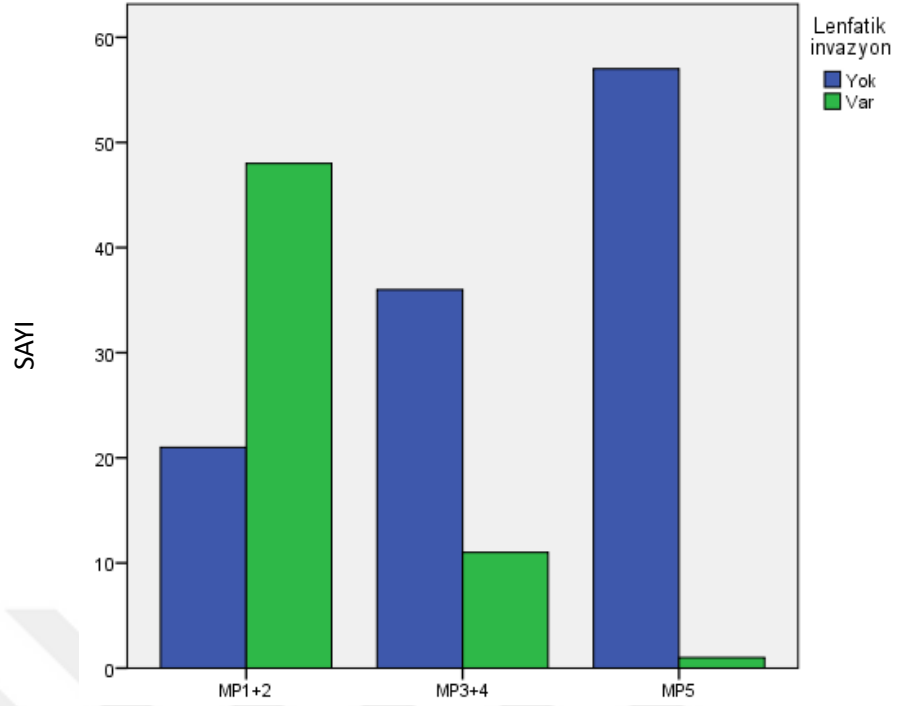
Grafik 15: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında in situ komponent varlığı

Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında kan damarı invazyonu varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtli 11 vakada (%15,9), NAK'a parsiyel yanıtli 2 vakada (%4,3), NAK'a tam yanıtli 1 vakada (%1,7) kan damarı invazyonu izlenmiştir. Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi arttikça kan damarı invazyonunun görölme oranının anlamlı azaldığı görölmüştür ($p=0,007$).



Grafik 16: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında kan damarı invazyonu

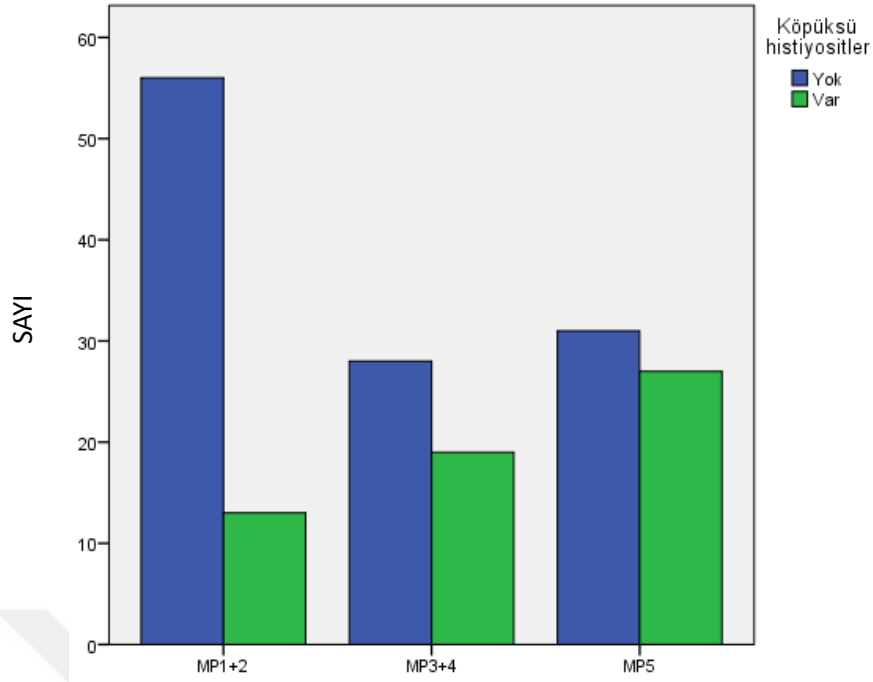
Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında lenfatik invazyon varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtız/minimal yanıtlı 48 vakada (%69,6), NAK'a parsiyel yanıtlı 11 vakada (%23,4), NAK'a tam yanıtlı 1 vakada (%1,7) lenfatik invazyon izlenmiştir. Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi arttıkça lenfatik invazyon görülme oranının anlamlı azaldığı görülmüştür ($p=0,000$). (Grafik 17)



Grafik 17: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında lenfatik invazyonu

Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında moleküler alt tip dağılımına bakıldığında; NAK'a yanıtız/minimal yanıtılı 15 vaka (%21,7) Luminal A, 34 vaka (49,3) Luminal B HER2 negatif, 9 vaka (%13) Luminal B HER2 pozitif, 2 vaka (%2,9) HER2 pozitif (nonluminal), 9 vaka (%13) üçlü negatiftir. NAK'a parsiyel yanıtılı 7 vaka (%15,2) Luminal A, 18 vaka (%39,1) Luminal B HER2 negatif, 9 vaka (%19,6) Luminal B HER2 pozitif, 3 vaka (%6,5) HER2 pozitif (nonluminal), 9 vaka (%19,6) üçlü negatiftir. NAK'a tam yanıtılı 1 vaka (%1,7) Luminal A, 10 vaka (%17,2) Luminal B HER2 negatif, 18 vaka (%31) Luminal B HER2 pozitif, 12 vaka (%20,7) HER2 pozitif (nonluminal), 16 vaka (%27,6) üçlü negatiftir.

Primer tümörde MP grade 1, 2, 3, 4, 5 yanıtılı olgularda, NAK'a bağıli değişikliklerden hyalinizasyon, fibrozis, distrofik kalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Köpüksü histiyositlerin varlığı ise primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi arttıkça anlamlı artış göstermektedir (p=0,002). (Grafik 18)



Grafik 18: NAK'a patolojik yanıt derecesi gruplarında köpüksü histiyosit varlığı

NAK sonrası patolojik tam yanıt göstermeyen vakalarda, NAK öncesi ve sonrası tümörde histolojik grade değişimine bakıldığında, NAK öncesi histolojik grade II olan 55 vaka (%72,4) NAK sonrası histolojik grade II olarak devam etmekteyken, 21 vaka (%27,6) NAK sonrası histolojik grade III olmuştur. NAK öncesi histolojik grade III olan 31 vaka (%77,5) NAK sonrası histolojik grade III olarak devam etmekteyken, 9 vaka (%22,5) NAK sonrası histolojik grade II olmuştur. Tümörde histolojik grade, NAK öncesi ve sonrasında anlamlı fark göstermemiştir.

NAK sonrası patolojik tam yanıt göstermeyen vakalar, stromada iltihabi hücre infiltrasyonu yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde; iltihabi hücre infiltrasyonu yoğun olan grupta 5 hasta (%83,3) NAK'a parsiyel yanıtı, 1 hasta (%16,7) NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtıdır. İltihabi hücre infiltrasyonu yoğun olmayan grupta 42 hasta (%38,2) NAK'a parsiyel yanıtı, 68 hasta (%61,8) NAK'a yanıtızsız/minimal yanıtıdır. NAK sonrası stromada yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, NAK'a parsiyel yanıtı grupta, yanıtızsız/minimal yanıtı gruba göre anlamlı daha fazladır ($p=0,028$).

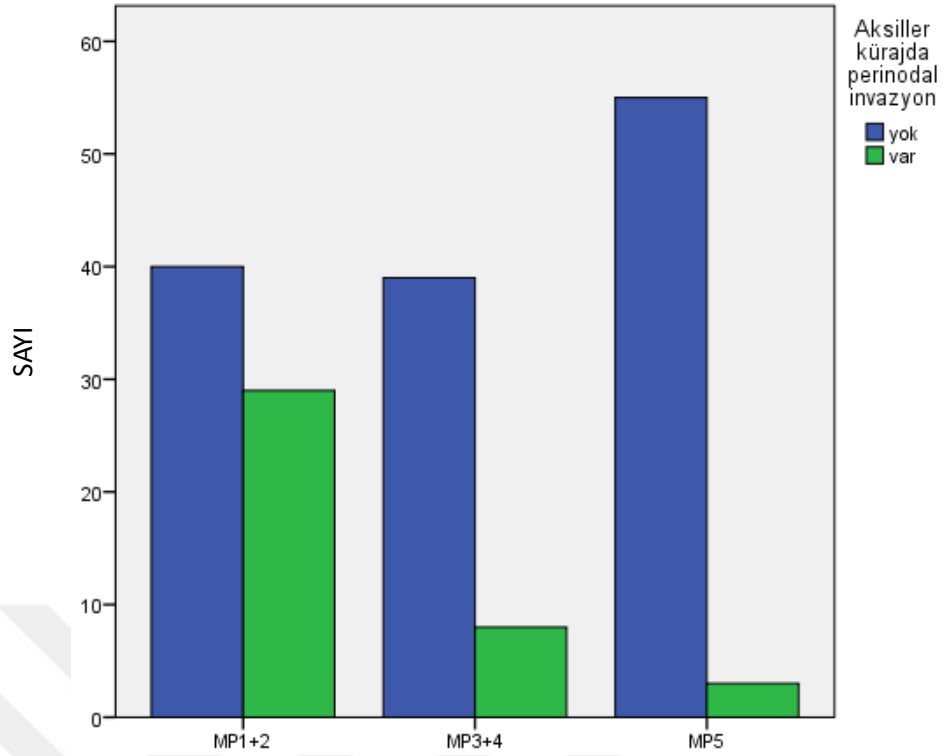
NAK öncesi CerbB2 skoru 3+ olan grup ile CerbB2 skoru 2+ olup SISH sonucunda HER2 amplifikasyonu tesbit edilen grup, NAK sonrası primer tümörün patolojik yanıt derecesi açısından karşılaştırıldığında; CerbB2 skoru

3+ olan grupta, vakaların %59,2'si (n=29) NAK'a tam yanıtı, %22,4'ü (n=11) NAK'a parsiyel yanıtı, %18,4'ü (n=9) NAK'a yanıtı/ minimal yanıtıdır. NAK öncesi CerbB2 skoru 2+ olup SISH sonucunda HER2 amplifikasyonu tesbit edilen grupta, vakaların %27,3'ü (n=6) NAK'a tam yanıtı, %22,7'si (n=5) NAK'a parsiyel yanıtı, %50'si (n=11) NAK'a yanıtı/tam yanıtıdır. CerbB2 skoru 3+olan grupta NAK sonrası primer tümörün patolojik yanıt derecesi, CerbB2 skoru 2+ olup SISH sonucunda HER2 amplifikasyonu tesbit edilen gruba göre anlamlı yüksektir (p=0,014).

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt derecesi gruplarında NAK sonrası aksillanın patolojik yanıt dağılımına bakıldığında; NAK'a yanıtı/ minimal yanıtı (MP grade 1+ MP grade 2) olan grupta 5 vaka (%10,6) ALN-B, 39 vaka (%83) ALN-C, 3 vaka (%6,4) ALN-D, NAK'a parsiyel yanıtı (MP grade 3+ MP grade 4) grupta 15 vaka (%55,6) ALN-C, 12 vaka (%44,4) ALN-D, NAK'a tam yanıtı (MP grade 5) grupta 3 vaka (%10) ALN-A, 4 vaka (%13,3) ALN-C, 23 vaka (%76,7) ALN-D'dir.

Primer tümörün NAK'a tam yanıtı olduğu ve aksillanın NAK'a yanıt derecesi verilebilen 30 hastada NAK öncesi moleküler alt tip dağılımına bakıldığında; ALN-A olan vakaların 1'i (%33,3) Luminal B HER2 pozitif, 2'si (%66,7) HER2 pozitif (nonluminal) alt tiptir. ALN-C olan vakaların 1'i (%25) Luminal B HER2 negatif, 2'si (%50) Luminal B HER2 pozitif, 1 hasta (%25) HER2 pozitif (nonluminal) alt tiptir. ALN-D olan vakaların 3'ü (%13) Luminal B HER2 negatif,, 9'u (%39,1) Luminal B HER2 pozitif, 5'i (%21,7) HER2 pozitif (nonluminal), 6'sı (%26,1) üçlü negatif alt tiptir.

Primer tümörün NAK sonrası patolojik yanıt derecesi gruplarında NAK sonrası aksiller kürajda perinodal yağ dokusuna invazyon varlığına bakıldığında, NAK'a yanıtı/ minimal yanıtı (MP grade 1+ MP grade 2) olan grupta 29 vakada (%42), NAK'a parsiyel yanıtı (MP grade 3+ MP grade 4) grupta 8 vakada (%17), NAK'a tam yanıtı (MP garde 5) grupta 3 vakada (%5,2) aksiller kürajda perinodal yağ dokusuna invazyon tespit edilmiştir. Primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi arttıkça, aksiller kürajda perinodal yağ dokusuna invazyon oranı anlamlı düşüş göstermektedir (p=0,000). (Grafik 19)



Grafik 19: Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi gruplarında perinodal invazyon durumu

MP Gradeleme Sistemine göre, NAK'a primer tümörün ve aksillanın yanıt derecelerine bakıldığında; MP grade 1 olan hastaların NAK sonrası aksiller yanıt derecesi 2 hastada (%66,7) ALN-C, 1 hastada (%33,3) ALN-B'dir. MP grade 2 olan hastaların NAK sonrası aksiller yanıt derecesi 37 hastada (%84,1) ALN-C, 4 hastada (%9,1) ALN-B, 3 hastada (%6,8) ALN-D'dir. MP grade 3 hastaların NAK sonrası aksiller yanıt derecesi 14 hastada (%73,7) ALN-C, 5 hastada (%26,3) ALN-D'dir. MP grade 4 olan hastaların NAK sonrası aksiller yanıt derecesi 1 hastada (%12,5) ALN-C, 7 hastada (%87,5) ALN-D'dir. MP grade 5 olan hastaların NAK sonrası aksiller yanıt derecesi 3 hastada (%10) ALN-A, 4 (%13,3) hastada ALN-C, 23 hastada (%76,7) ALN-D'dir (Tablo 11). Primer tümörün NAK'a yanıt derecesi arttıka, istatistiksel anlama ulaşmasa da aksillanın negatifleşme oranında artış olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 11: Primer tümörün kemoterapiye yanıt derecesi gruplarında aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi

		Aksillanın kemoterapiye yanıt derecesi			
		ALN-A	ALN-B	ALN-C	ALN-D
Kemoterapiye Patolojik Yanıt Derecesi (Miller Payne)	MP I	0	1	2	0
	MP II	0	4	37	3
	MP III	0	0	14	5
	MP IV	0	0	1	7
	MP V	3	0	4	23

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada ve ülkemizde, kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türü meme kanseridir (23,96). Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, NAK/ adjuvan kemoterapi, hormonoterapi ve radyoterapinin yanı sıra artık hedefe yönelik tedaviler de yer almaktadır (66).

Tümörün histolojik alt tipi, hormon reseptörü, CerbB2, Ki67 durumu ve tümörün evresine göre hastalara farklı tedaviler uygulanmaktadır (66). Başlangıçta kısıtlı bir hasta grubuna verilen NAK, giderek daha çok tercih edilen bir tedavi yöntemi olmaya başlamıştır. Bu sayede hem meme koruyucu cerrahi daha fazla tercih edilmekte hem de hastaların kemoterapiye yanıtı in vivo olarak değerlendirilebilmektedir (3). Ayrıca NAK'a yanıtı düşük hastalarda inefektif kemoterapi durdurularak toksisiteden de kaçınılabilmektedir (97).

Hastaların NAK'a yanıt potansiyellerini belirlemek için NAK öncesi ve sonrasında çeşitli prognostik parametreler incelenmiştir. Tümörün histolojik grade, hormon reseptörü, CerbB2 ve Ki67 durumu, bu prognostik parametreler arasında yer almaktadır .

Aksiller lenf nodlarının durumu, invaziv meme karsinomunda çok önemli bir prognostik faktördür. Minckwitz ve arkadaşları, invaziv meme karsinomlu 6377 hastada aksiller lenf nodu tutulumu ile sağ kalımlarının ilişkisini incelemiş, NAK sonrası aksiller lenf nodu tutulumu varlığında, hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalımın, evreden bağımsız olarak daha kötü olduğunu göstermişlerdir (98). MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan başka bir çalışmada ise NAK sonrası aksillada patolojik tam yanıt görülen hastalarda, nüksüz ve genel sağ kalımın, aksillasında rezidü karsinom metastazı olan hastalara göre daha iyi olduğunu saptamışlardır (3). NSABP-18 çalışmasında NAK alan hastalarda, adjuvan kemoterapi alanlara kıyasla, pozitif aksiller lenf nodlarında NAK'a yanıtın daha fazla olduğu gösterilmiştir (97,99).

NAK'ın uzun vadeli risklerini, faydalarını ve tümörün histopatolojik özelliklerinin sonuç üzerine etkilerini inceleyen randomize klinik çalışmalar mevcuttur. Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group-EBCTCG) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, erken evre meme kanserlerinde NAK ve adjuvan kemoterapinin uzun dönem sonuçları karşılaştırılmıştır. NAK alan hastaların %41'i parsiyel patolojik yanıt, %28'i patolojik tam yanıt ile sonuçlanmıştır. Patolojik tam yanıtın, NAK öncesi tümör boyutuyla ters orantılı olduğu görülmüştür. Ayrıca ER negatif biyopsilerde, ER pozitif biyopsilere göre; az diferansiye tümörlerin iyi-orta diferansiye tümörlere göre patolojik tam yanıt oranlarının anlamlı ölçüde arttığı sonucuna ulaşılmıştır (6). Çalışmamızda yüksek histolojik grade'e sahip tümörlerin kemoterapiye yanıtlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) çalışmasında, HER2 pozitif (nonluminal) moleküler alt tipin, Luminal B (HER2 pozitif) moleküler alt tipe kıyasla NAK'a tam yanıt oranının daha fazla olduğu görülmüştür (100). Çalışmamızda da HER2 pozitif (Luminal B+ nonluminal) grup tümörlerin, tüm diğer gruplara (Luminal A, Luminal B HER2 negatif, üçlü negatif) oranla, NAK'a yanıtının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0,000).

Kim ve arkadaşlarının meme karsinomu tanılı ve NAK öncesi aksilları pozitif olan 133 hastada yaptıkları çalışmada, tümörün yüksek grade'li oluşu ve NAK sonrası en büyük tümör çapının %80'den fazla azalmış olmasının, NAK sonrası aksiller lenf nodlarının tedaviye yanıt oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (101). Nagashima ve arkadaşları, primer meme tümörünün NAK'a yanıt oranının, aksiller lenf nodunun NAK'a yanıtı ile korele olduğunu ve bu yanıt oranlarının hastalısız sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte tümörün çapı, histolojik grade ve CerbB2 durumu ile prognoz arasında ilişki bulunamamıştır (102). Rouzier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, tümörde yüksek grade ve tedaviye %50'den fazla yanıtın, aksiller lenf nodunda NAK sonrası negatifleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). NSABP-18 çalışmasında ise yüksek gradeli meme karsinomlarının, NAK'a yanıtının düşük gradelilere göre daha iyi

olduğu, yüksek gradelilerin NAK'a tam yanıt oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (99). Bizim vaka grubumuzda ise primer tümörün NAK'a yanıtı ile aksillanın NAK'a yanıtı istatistiksel anlama ulaşmasa da, aksilladaki metastatik lenf nodu sayısının primer tümörün NAK'a yanıtıyla ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0,000$). Ayrıca NAK öncesi histolojik grade ne kadar yüksekse NAK'a cevabın da o kadar iyi olduğu bulunmuştur ($p=0,004$).

Ayrıca çalışmamıza göre NAK'a yanıtı MP Grade 1-4 olan hastaların, PR yüzdesinde, NAK öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,007$). Tedavi sonrası PR yüzdeleri, öncesine göre azalmış olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası ER yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İmmünohistokimyasal olarak NAK öncesi CerbB2 skoru 3+ olan ve skor 2+ olup Sish ile HER2 amplifikasyonu saptanan vakalar birbiriyle karşılaştırıldığında ise, başlangıçta Skor 3+ hastaların NAK'a daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir ($p=0,014$). Literatürde bu ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

NAK sonrası tümör yatağında izlenen tedaviye bağlı değişiklikler açısından bakıldığında; primer tümörde MP grade 1, 2, 3, 4, 5 yanıtı olgularda, NAK'a bağlı değişikliklerden hyalinizasyon, fibrozis, distrofik kalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Köpüksü histiyositlerin varlığı ise primer tümörün NAK'a patolojik yanıt derecesi arttıkça anlamlı artış göstermektedir ($p=0,002$). Köpüksü histiyositler açısından literatürde benzer sonuçlar bildirilmekle birlikte diğer parametreler açısından bir bulguya rastlanmamıştır.

Jabbour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NAK sonrası PR oranında NAK öncesine göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da NAK sonrası tümörde PR oranında anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır ($p=0,003$).

Histolojik alt tiplerden mikst tipte invaziv karsinom grubunda, aksiller lenf nodu metastazı ve lenfatik invazyon, invaziv duktal karsinoma göre daha fazla olup NAK'a yanıt açısından bakıldığında hem memede hem de aksillada yanıtın daha az olduğu izlenmiştir. Vaka sayılarımız az olmakla birlikte, mikst

grubun invaziv duktal karsinoma eşlik eden histopatolojik alt gruplarına bakıldığında sırasıyla, invaziv lobüler karsinom, müsinöz karsinom, invaziv mikropapiller karsinom gruplarının daha az yanıt verdiği izlenmiştir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, literatürde invaziv lobüler karsinomun NAK'a yanıtının invaziv duktal karsinoma göre daha düşük olduğu bildirilmiştir(47). Ayrıca invaziv mikropapiller karsinomun da invaziv duktal karsinoma göre daha agresif gidişli olduğu belirtilmektedir (57–59). Müsinöz karsinomların prognozunun genel olarak iyi olduğu bilinmektedir (53). Ancak müsinöz karsinomun, mikst tipte invaziv karsinomun bir komponenti olduğu takdirde prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (55). Zhan ve arkadaşlarının, müsinöz karsinomda neoadjuvan terapiye (NAK/ neoadjuvan endokrin terapi) patolojik yanıtın incelendiği çalışmasında, ER negatif /HER2 pozitif ve ER+/HER2 negatif tümörlerde sırasıyla neoadjuvan HER2 hedefli ve endokrin tedavilere iyi yanıt verdiği izlenmiştir (105). Didonato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise her ne kadar müsinöz karsinomlarda NAK sonrası selülarite azalsa da müsin göllerinin persiste ettiği ve bunun patolojik yanıtta hangi sınıfta yer alacağının bilinmediği belirtilmektedir (106).Oysa ki bizim vaka grubumuzda sınırlı sayıda olmakla birlikte müsinöz karsinomun eşlik ettiği mikst tipte invaziv karsinom olguları, invaziv duktal karsinoma kıyasla daha az yanıt vermiştir. Vaka grubumuzda saf müsinöz karsinom mevcut değildir.

6. SONUÇLAR

Tüm Dünya’da yapılan çeşitli klinik çalışmalar ve uygulamalarda, hastaların NAK’a yanıt potansiyellerini belirlemek için, NAK öncesi ve sonrasında çeşitli prognostik parametreler incelenmiştir. Tümörün histolojik grade’i, hormon reseptörü, CerbB2 ve Ki67 yanısıra aksiller lenf nodlarının durumu, bu prognostik parametreler arasında yer almaktadır. Ancak aynı histolojik grade ve moleküler alt tipe sahip olan vakalar arasında, tedaviye yanıt açısından farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıkların bir kısmının hastaların ilk tanı esnasındaki patolojik parametreler ve histolojik alt tiplerindeki farklılıklardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzda;

- Bu çalışmalardan farklı olarak, minimal ve parsiyel patolojik yanıt veren (MP grade 1,2,3,4) vakalar arasındaki farkın, hangi patolojik parametreler ile ilişkili olabileceğine dair özellikleri öngörmeye çalıştık.
- Literatürde mikst tipte invaziv karsinom grubu ile invaziv duktal karsinom grubu arasında, NAK’a yanıt dereceleri açısından yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda ise mikst tipte invaziv karsinom grubunun, invaziv duktal karsinom grubuna göre NAK’a daha az yanıt verdiğini saptadık. Yine aynı grupta, metastatik aksiller lenf düğümlerinde perinodal invazyon varlığının daha yüksek oranda olduğunu gördük. Bu farklılığın, duktal karsinoma eşlik eden diğer grubun biyolojik davranışına bağlı olabileceğini düşündük.
- NAK almış HER2 pozitif grupta, immünohistokimyasal olarak Skor 3+ olan vakalar ile Skor 2+ olup SISH yöntemiyle HER2 amplifikasyonu saptanan grupta, tedaviye yanıtın birbirinden farklı olduğunu ve bu bulgunun, tedavi dozunu belirlemek ve hastanın prognozunu tanı aşamasındayken öngörebilmek adına önemli bir parametre olabileceğini düşündük.

- Tüm bu bulgular ile NAK kararı verirken, bilinen parametrelerin dışında hastanın henüz trucut biyopsiyle ilk tanı konulduğu aşamada, bazı histopatolojik parametrelerin ve moleküler subgruplar arasındaki ayrıntılı incelemenin, NAK kararını, tedavi dozunu ve hastanın prognozunu öngörmek açısından önemli bilgiler içerdiğini ve bu bilgilerin klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin, kişiye özel tedaviyi planlamak açısından katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Vaka grubumuzda invaziv duktal karsinom dışındaki diğer subtipler nisbeten az olmakla birlikte bu grubun sayısının artırılmasının, istatistiksel bulguları güçlendireceğini düşünüyoruz. Vaka sayımızı artırarak, çalışmamızı bu yönde devam ettirmeyi hedefliyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Aug 20;33(24):2695–704.
3. Baker GM, King TA, Schnitt SJ. Evaluation of Breast and Axillary Lymph Node Specimens in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Systemic Therapy [Internet]. 2019. Available from: www.anatomicpathology.com.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Eight-Year Experience at the Milan Cancer Institute. Vol. 16, *Journal of Clinical Oncology*. 1997.
5. See SHC, Siziopikou KP. Pathologic evaluation of specimens after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Current recommendations and challenges. *Pathol Res Pract*. 2022 Feb 1;230:153753.
6. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan 1;19(1):27–39.
7. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, Youngson B, Mulligan AM. Breast specimen handling and reporting in the post-neoadjuvant setting: Challenges and advances. Vol. 72, *Journal of Clinical Pathology*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 120–32.
8. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320–7.
9. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Aug 8 [cited 2023 Sep 19];135(1):29–37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-012-2047-z>
10. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The Hormonal Receptor Status in Breast Cancer can be Altered by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Cancer Invest* [Internet]. 2011 Oct 24 [cited 2023 Sep 19];29(9):594–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07357907.2011.621913>
11. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Breast duct anatomy in the human nipple: Three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Dec;106(2):171–9.

12. Collins LC, Schnitt SJ. *Histology for Pathologist*. 5th ed. Mills SE, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 190–215 p.
13. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Nov 10];54(1):91–5. Available from: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/fulltext/2011/03000/breast_development_and_anatomy.14.aspx
14. Siotos C, McColl M, Psoter K, Gilmore RC, Sebai ME, Broderick KP, et al. Tumor Site and Breast Cancer Prognosis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct 1;18(5):e1045–52.
15. Scott KB, Johns D, Agarwal CA. Mastectomy. *Atlas of Operative Techniques in Gender Affirmation Surgery* [Internet]. 2022 Oct 6 [cited 2023 Nov 10];211–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538212/>
16. 'Collins LC'. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11th ed. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1434–1512 p.
17. Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Yasuda M, Sekikawa K, Takenoshita S, et al. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2263–72.
18. Rakha E, Allison K, Ellis I, Horii R, Masuda S, Penault-Llorca F, et al. *WHO Classification of Tumours- Breast Tumours*. 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Vol. 2. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. 82–101 p.
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013 Sep 1;24(9):2206–23.
20. Walker G V., Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*. 2010 Sep 1;116(17):4000–6.
21. <https://gco.iarc.fr/today/home>. 2020.
22. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. 2018 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, 2022
23. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health*. 2014 May 3;10(2):98–105.
24. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. *Breast Cancer Statistics, 2022*. *CA Cancer J Clin*. 2022 Nov;72(6):524–41.
25. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: Prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):538–44.
26. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol*. 2009 Jan 1;10(1):13–4.

27. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Research*. 2017 Jan 23;19(1).
28. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, del Monte-Millán M, Massarrah T, et al. Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr 1;156(3):507–15.
29. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Vol. 1856, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. Elsevier B.V.; 2015. p. 73–85.
30. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol*. 2017;27(4):143–51.
31. Lerwill MF. Flat Epithelial Atypia of the Breast. Vol. 132, *Flat Epithelial Atypia of the Breast-Lerwill*. 2008.
32. Boecker W, Moll R, Dervan P, Burger H, Poremba C, Diallo RI, et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *Journal of Pathology*. 2002 Dec 1;198(4):458–67.
33. Oyama T, Iijima K, Takei H, Horiguchi J, Iino Y, Nakajima T, et al. Atypical Cystic Lobule of the Breast: An Early Stage of Low-Grade Ductal Carcinoma in-situ. Vol. 7, *Breast Cancer*. 2000.
34. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. Vol. 223, *Journal of Pathology*. John Wiley and Sons Ltd; 2011. p. 308–18.
35. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CHM, Jones DL, et al. Cancer stem cells - Perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. In: *Cancer Research*. 2006. p. 9339–44.
36. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: Two, three, four, or more? Vol. 106, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2014.
37. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2023 Nov 28];57(2):171–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2559.2010.03568.x>
38. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
39. Natrajan R, Lambros MBK, Geyer FC, Marchio C, Tan DSP, Vatcheva R, et al. Loss of 16q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: Evidence

- for progression in tumors with a luminal phenotype? *Genes Chromosomes Cancer*. 2009 Apr;48(4):351–65.
40. Allison KH. Ancillary Prognostic and Predictive Testing in Breast Cancer: Focus on Discordant, Unusual, and Borderline Results. Vol. 11, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 147–76.
 41. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer*. 2010;1(3):156–65.
 42. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(1):121–7.
 43. *Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants*. Vol. 3, *Histopathology*. 1979.
 44. Quincey N, Raitt J, Bell, Ellis O. 83-Date of submission 25 October 1990 Accepted for publication 25. Vol. 19, *Histopathology*. 1991.
 45. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer*. 2008 Jan;44(1):73–83.
 46. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, et al. Clinical and Biological Significance of E-cadherin Protein Expression in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast [Internet]. 2010. Available from: www.ajsp.com
 47. Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: A meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. Vol. 142, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013. p. 227–35.
 48. Rakha EA, Lee AHS, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: Further evidence to support its excellent prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan 1;28(1):99–104.
 49. Wolff AC, McShane LM, Hammond MEH, Allison KH, Fitzgibbons P, Press MF, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Vol. 142, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2018. p. 1364–82.
 50. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM, Grewal P. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of breast: A SEER population-based study. *Medicine (United States)*. 2015 Aug 1;94(31).
 51. Liu H, Tan H, Cheng Y, Zhang X, Gu Y, Peng W. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):706–12.
 52. Capella C, Eusebi V, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast.

53. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):549–51.
54. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Oct;111(3):541–7.
55. Komaki Kanse, Sugano H, Tadaoki Morimoto Md, Monden Y. Mucinous Carcinoma of the Breast in Japan A Prognostic Analysis Based on Morphologic Features.
56. Nayak A, Bleiweiss IJ, Dumoff K, Bhuiya TA. Mucinous Cystadenocarcinoma of the Breast: Report of 2 Cases Including One With Long-Term Local Recurrence. *Int J Surg Pathol.* 2018 Dec 1;26(8):749–57.
57. Luna-Moré S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract.* 1994;190(7):668–74.
58. Tang SL, Yang JQ, Du ZG, Tan QW, Zhou YT, Zhang D, et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast [Internet]. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
59. Wu Y, Zhang N, Yang Q. The prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in the breast: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2017 Dec 11;17(1).
60. Page DL. Apocrine carcinomas of the breast. Vol. 14, *Breast.* Churchill Livingstone; 2005. p. 1–2.
61. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, Bilalovic N, Eyzaguirre E, Lee LM, et al. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. *Modern Pathology.* 2010 May;23(5):644–53.
62. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology.* 2006 Jul;49(1):10–21.
63. Elston CW, Ellis O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Vol. 19, *Histopathology.* 1991.
64. Breast cancer prognostic classification in the molecular era the role of histological grade.
65. Allison KH. What's New in the 2020 Update to the CAP/ASCO ER/PR Testing Guidelines in Breast Cancer? 2020.
66. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Breast Cancer NCCN.org NCCN Guidelines for Patients[®] available at www.nccn.org/patients [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org>.
67. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 -

- Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Nov 20;32(33):3744–52.
68. Wolff AC, Elizabeth M, Hammond H, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:2105–22. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018>.
 69. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. Vol. 21, *Cancer Cell*. Cell Press; 2012. p. 309–22.
 70. Mittal S, Brown NJ, Holen I. The breast tumor microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. Vol. 18, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 227–43.
 71. Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Iwai M, Imoto S, et al. Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma: An indicator of high tumor aggressiveness. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1996;87(4):385–94.
 72. Van Den Eynden GG, Colpaert CG, Couvelard A, Pezzella F, Dirix LY, Vermeulen PB, et al. A fibrotic focus is a prognostic factor and a surrogate marker for hypoxia and (lymph)angiogenesis in breast cancer: Review of the literature and proposal on the criteria of evaluation. Vol. 51, *Histopathology*. 2007. p. 440–51.
 73. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: A secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA Oncol*. 2015 Jul 1;1(4):448–55.
 74. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Annals of Oncology*. 2014;25(8):1544–50.
 75. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018 Jan 1;19(1):40–50.
 76. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015. p. 259–71.
 77. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Brierly J, Gospodarowicz M, Wittekind J, editors. Oxford (UK): Wiley Blackwell; 2017.
 78. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and Important Changes in the TNM Staging System for breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:457–67.

79. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting. Vol. 68, *Cancer Research*. 2008. p. 6477–81.
80. Redden MH, Fuhrman GM. Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Breast Cancer. Vol. 93, *Surgical Clinics of North America*. 2013. p. 493–9.
81. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. Vol. 26, *Journal of Clinical Oncology*. 2008. p. 778–85.
82. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
83. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 May 1;24(13):2019–27.
84. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Jan 1;23(1):41–8.
85. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Vol. 50, *Histopathology*. 2007. p. 409–17.
86. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. Vol. 28, *Modern Pathology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 1185–201.
87. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Oct 1;25(28):4414–22.
88. Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Vol. 14, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 2423–33.
89. Chollet P, Abrial C, Durando X, Thivat E, Tacca O, Mouret-Reynier MA, et al. A New Prognostic Classification After Primary Chemotherapy for Breast Cancer: Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN). Vol. 14, *Cancer Journal* •.
90. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF. Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1994 Oct;54(10):552-8. German. doi: 10.1055/s-2007-1022338. PMID: 8001751.

91. Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, et al. Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9).
92. Estévez LG, Gradishar WJ. Evidence-Based Use of Neoadjuvant Taxane in Operable and Inoperable Breast Cancer [Internet]. Available from: <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/10/10/3249/1950931/zdf01004003249.pdf>
93. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurteur M, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol*. 2008 Aug;39(8):1221–8.
94. Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M, et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan;113(2):307–13.
95. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003 Oct 1;12(5):320–7.
96. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
97. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. [cited 2023 Sep 18]; Available from: www.bjs.co.uk
98. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
99. Fisher E, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of Preoperative Chemotherapy. *Cancer*. 2002 Aug 15;95:681–95.
100. Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang MCU, Koehler A, et al. Research-Based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2- Positive breast cancer in the NOAH Study. *Clinical Cancer Research*. 2014 Jan 15;20(2):511–21.
101. Kim TH, Kang DK, Kim JY, Han S, Jung Y. Histologic grade and decrease in tumor dimensions affect axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2015 Dec 1;18(4):394–9.
102. Nagashima T, Sakakibara M, Kadowaki M, Suzuki TH, Yokomizo J, Ohki Y, et al. Response rate to neoadjuvant chemotherapy measured on imaging predicts early recurrence and death in breast cancer patients with lymph node involvements. *Acta radiol*. 2011 Apr;52(3):241–6.

103. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, Vielh P, Bourstyn E. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1304-10. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1304. PMID: 11870173.
104. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. Vol. 135, *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012. p. 29–37.
105. Zhan H, Fineberg S, Podany P, Zeng J, Wang Y, Harigopal M, et al. Pathological response in mucinous carcinoma of breast after neoadjuvant therapy - a multi-institutional study. *Hum Pathol.* 2023 Dec 1;142:15–9.
106. Didonato R, Shapiro N, Koenigsberg T, D'Alfonso T, Jaffer S, Fineberg S. Invasive mucinous carcinoma of the breast and response patterns after neoadjuvant chemotherapy (NAC). *Histopathology.* 2018 May 1;72(6):965–73.