

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE TRPS-1 VE GATA-3
EKSPRESYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE TRPS-1'İN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. TUĞÇE PERİHAN YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE TRPS-1 VE GATA-3
EKSPRESYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE TRPS-1'İN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. TUĞÇE PERİHAN YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MUSTAFA CİHAT AVUNDUK

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve destek olan tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk başta olmak üzere, patoloji eğitimimde büyük katkısı olan sayın hocalarım Prof. Dr. H. Hasan Esen, Prof. Dr. Pembe Oltulu, Doç. Dr. Sıdıka Fındık, Dr. Öğretim Üyesi Fahriye Kılınç, Dr. Öğretim Üyesi Naile Kökbudak'a,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Tıp Patoloji ailesine,

Eğitimimin bir kısmını geçirdiğim Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji ailesine ve oradaki canım arkadaşlarım Ece ve Tuğçe'ye,

Eğitimim için her türlü çabayı ve desteği benden hiçbir zaman esirgememiş olan, bugünlere gelmeme vesile olan canım annem ve babama,

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, en değerlim, küçük kardeşim Merve'ye,

Sevgisini ve desteğini bana her zaman hissettiren, bana inanan, hayatıma mutluluk katan en yakın arkadaşım ve sevgili eşim Hamdi'ye sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Tripple Negatif Meme Kanserlerinde Trps-1 ve Gata-3 Ekspresyonlarının Karşılaştırılması ve Trps-1'in Prognostik Değerinin Araştırılması

Dr. Tuğçe Perihan YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya,2024

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Mortalitesi oldukça yüksektir. Meme kanseri subtiplerinden üçlü negatif meme kanserleri (ÜNМК), diğer alt tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir. ÜNМК'nin kötü differansiye olarak karşımıza çıkabilmesi ve hormon profilinin negatif olması nedeniyle bazı olgularda tanı vermede güçlük çekilmektedir. Bu bağlamda, meme kanserinde spesifik ekspresyon ve yüksek prevalans gösteren yeni genlerin tanımlanması, aynı zamanda kanser tedavisi için hedeflenebilecek yeni moleküler yolları da ortaya çıkarabilir. ÜNМК'nde TRPS-1'in duyarlılığını ve hastanın klinikopatolojik verileri (yaşı, T evresi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, östrojen, progesteron, HER-2 reseptör durumları, ki67 indeksi, tümör histolojik tipi) ile ilişkisinin gösterilmesini amaçlıyoruz. Ayrıca kemik ve karaciğer metastazlarında bu iki belirtecin duyarlılıklarını incelemeyi amaçlıyoruz.

Gereç-yöntem: Çalışmamızda 2017-2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı almış yaklaşık 50 adet üçlü negatif meme kanseri ve hormon profilinden bağımsız, meme metastazı olduğu bilinen 20 adet metastatik kemik, 20 adet metastatik karaciğer dokusuna ait bloklar, hematoksilin& eozin ve immünohistokimyasal boyamalara ait camlar arşivden çıkarıldı. Bloklara immünohistokimyasal GATA-3 ve TRPS-1 boyaları uygulanarak boyanma yüzdeleri değerlendirildi. Nükleer ekspresyon anlamlı kabul edilerek, boyanan tümör hücreleri yüzdesel olarak değerlendirildi (0: <%1; 1: %1-10; 2: %11-50; 3: %51-100).

Bulgular: Çalışmamızda ÜNМК vakalarında TRPS1 ile GATA3'e oranla daha yüksek oranlarda ekspresyon izlenmiştir. T evresi ile TRPS-1 boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, artmış T evresinde daha düşük oranlarda TRPS-1 ekspresyonu izlenmiştir. Tümör derecesi, histolojik tip, lenf nodu durumu ve hastalık evresi ile TRPS1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca karaciğer ve kemik metastazı olgularının tamamında hem TRPS-1 hem de GATA3 ile tüm vakalarda pozitif ekspresyon izlenmiştir. TRPS-1 ve GATA3 arasında anlamlı bir sensitivite farkı saptanmamıştır.

Sonuç: Tüm bu veriler, TRPS1'in ÜNМК için mükemmel bir belirteç olduğunu ve sınırlı biyopsi dokusu için daha az IHK çalışmayla metastazların meme kökenini doğrulamaya yardımcı olabileceğini göstermiş olup, çalışmamızda anlamlı bir prognostik belirteç olacağı yönünde bulgu izlenmemiştir. Ancak bu bulguların klinik pratikte uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: üçlü negatif meme kanseri, GATA-3, TRPS-1,

ABSTRACT

Aim: Breast cancer is the most common malignancy in women. Its mortality is quite high. Triple negative breast cancer (TNBC) subtypes of breast cancer have a worse prognosis than other subtypes. Since TNBC can present as poorly differentiated and has a negative hormone profile, it is difficult to diagnose in some cases. In this context, the identification of new genes with specific expression and high prevalence in breast cancer may also reveal new molecular pathways that can be targeted for cancer treatment. We aim to demonstrate the sensitivity of TRPS-1 in TNBC and its relationship with the patient's clinicopathological data (age, T stage, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, estrogen, progesterone, HER-2 receptor status, ki67 index, tumor histological type). We also aim to examine the sensitivities of these two markers in bone and liver metastases.

Materials and methods: In our study, approximately 50 triple negative breast cancers, 20 metastatic bones, 20 metastatic liver tissue blocks diagnosed at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between 2017-2023, and glassware from hematoxylin & eosin and immunohistochemical stains were extracted from the archive. Immunohistochemical GATA-3 and TRPS-1 stains were applied to the blocks and staining percentages were evaluated. Nuclear expression was considered significant and stained tumor cells were evaluated as a percentage (0: <1%; 1: 1-10%; 2: 11-50%; 3: 51-100%).

Results: In our study, TRPS1 was expressed at higher rates than GATA3 in TNBC cases. A significant relationship was found between T stage and TRPS-1 staining, and lower TRPS-1 expression was observed in increased T stage. No significant relationship was found between tumor grade, histological type, lymph node status, disease stage and TRPS1 expression. In addition, positive expression was observed in all cases with both TRPS-1 and GATA3 in all cases of liver and bone metastasis. No significant difference in sensitivity was found between TRPS-1 and GATA3.

Conclusions: All these data show that TRPS1 is an excellent marker for TNBC and can help confirm the breast origin of metastases with fewer IHC studies for limited biopsy tissue. In our study, we did not observe any evidence that it would be a significant prognostic marker. However, larger multicenter studies are needed to evaluate the applicability of these findings in clinical practice.

Key words: tripple negative breast cancer, GATA-3, TRPS-1

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x1
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2 MEME ANATOMİSİ.....	4
2.3 MEME HİSTOLOJİSİ	4
2.4 İNVAZİV MEME KARSİNOMLARI.....	6
2.4.1 Epidemiyoloji.....	6
2.4.2 Etiyoloji.....	7
2.4.3 Patogenez.....	8
2.4.4 Histopatoloji.....	8
2.4.5 İmmünohistokimya.....	11
2.4.6 Meme Kanserinin Moleküler Klasifikasyonu	13
2.4.7 Meme Tümörlerinin evrelemesi.....	17
2.4.8 Prognostik ve Prediktif Faktörler	21
2.4.9 Meme Karsinomlarının Histolojik tipleri	22
2.4.10 TRPS-1 VE GATA3.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. OLGULARIN BELİRLENMESİ VE HAZIRLANMASI	32
3.2. İMMUNHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	33
3.3 ETİK KURUL ONAYI	36
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	46

6. SONUÇLAR.....	50
7-KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: Modifiye Bloom Richardson derecelendirme sistemi.....	10
TABLO 2: ASCO/CAP kılavuzuna göre İHK ile HER2 değerlendirilmesi.....	13
TABLO 3: Meme kanseri moleküler alt tiplerinin immünohistokimya karşılıkları.....	15
TABLO 4: İnvaziv meme karsinomu TNM evrelemesi.....	20
TABLO 5: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların yaş, histolojik tip, materyal ve lokalizasyon özelliklerinin dağılımı.....	38
TABLO 6: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların tümöral özelliklerinin dağılımı.....	38
TABLO 7: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların TRPS-1 ve GATA3 boyanma özelliklerine göre dağılımları.....	39
TABLO 8: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların TRPS1 ve GATA3 boyanmalarının karşılaştırılması.....	40
TABLO 9: Prognostik markerların TRPS-1 boyanmalarının karşılaştırılması.....	41
TABLO 10: Grupların Ki67 indeksi, ER ve PR değerlerinin karşılaştırılması.....	42
TABLO 11: Kemik metastazı olan hastaların GATA3 ve TRPS1 boyanmalarının karşılaştırılması.....	43
TABLO 12: Karaciğer metastazı olan hastaların GATA3 ve TRPS1 boyanmalarının karşılaştırılması.....	43
TABLO 13: Kemik metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERBB2 boyanmalarının karşılaştırılması.....	44
TABLO 14: Kemik metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERBB2 boyanmalarının karşılaştırılması.....	45
TABLO 15: Çalışmamızda ÜNМК'lerinin metaplastik/nonmetaplastik olmalarına göre boyanma oranları.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: Memenin fonksiyonel üniteleri.....	5
ŞEKİL 2: Bloom Richardson pleomorfizm skorlaması.....	11
ŞEKİL 3: Bloom Richardson tübül formasyonu skorlaması.....	11
ŞEKİL 4: İnvaziv karsinom, spesifiye edilemeyen tip.....	23
ŞEKİL 5: İnvaziv karsinom, spesifiye edilemeyen tip.....	24
ŞEKİL 6: Lobüler karsinom.....	25
ŞEKİL 7: Tübüler karsinom.....	26
ŞEKİL 8: Müsinöz kistadenokarsinom.....	27
ŞEKİL 9: Apokrin diffeansiyasyon gösteren karsinom (A), AR pozitifliği(B).....	28
ŞEKİL 10: TRPS-1'in protein yapısı.....	31
ŞEKİL 11: İmmünohistokimyasal TRPS-1.....	34
ŞEKİL 12: İmmünohistokimyasal GATA3.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: Amerikan ortak kanser komitesi

AR: Androjen reseptörü

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

CAP: Collage of American Pathologists

DCIS: Duktal karsinoma in situ

ER: Östrojen reseptörü

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

İHK: İmmünohistokimyasal

İSH: İn situ hibridizasyon

MRM: Modifiye radikal mastektomi

PR: Progesteron reseptörü

TDLU: Terminal duktalobüler unit

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

ÜNMK: Üçlü negatif meme karsinomu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Mortalitesi oldukça yüksektir (Lin et al., 2017). Meme kanseri, spesifik moleküler belirteçlerin varlığına bağlı olarak dört ana alt tipe ayrılmaktadır: Luminal A ve luminal B (ER/PR-pozitif; %70), HER2-pozitif (%15) ve üçlü negatif meme kanseri (%15) (Ai et al., 2021). Bu alt tipler arasında üçlü negatif meme kanserleri (ÜNMK), diğer alt tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir. Hastalar ileri evrede tanı almakta, erken nüks ve metastaz ile daha agresif klinik gidiş göstermektedir (Sukumar et al., 2021).

ÜNMK, heterojen bir tümör grubudur (Chen et al., 2011). ÜNMK'nin kötü differansiye olarak karşımıza çıkabilmesi ve hormon profilinin negatif olması nedeniyle bazı olgularda tanı vermede güçlük çekilmektedir. Klinik olarak primeri bilinmeyen veya multipl primerlerin olduğu metastatik karsinom vakalarında, spesifik ve sensitif meme belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Yoon et al., 2022).

Kadınlarda akciğer, karaciğer, kemik ve beyin gibi organlarda metastatik karsinomdan şüphelenildiğinde, klinik öykü olmasa bile metastatik meme kanseri her zaman ayırıcı tanının bir parçası olmalıdır. Çünkü meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir ve tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-30'u metastatik hale gelmektedir (Ai et al., 2021).

Klinik pratikte primeri bilinmeyen metastatik olgularda meme orjinini kanıtlamada en sık GATA3, GCDFP15 ve mamoglobin immünohistokimyasal markerlarını kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık kullanılan GATA3, %70-90 ile bu markerların içinde en sensitif olanıdır. Fakat üçlü negatif memelerde bu üç markerın ekspresyonlarının %20 ila %60 oranında azaldığı dikkat çekmektedir (Yoon et al., 2022).

GATA transkripsiyonel faktör ailesi, kalp gelişiminde ve eritrosit ve lenfosit farklılaşmasında önemli bir rol oynayan 6 üye içerir. GATA-3 ek olarak, lüminal epitel hücrelerinde en bol bulunan transkripsiyonel faktördür ve normal meme bezi ve meme duktal epitel farklılaşmasının gelişiminde östrojen reseptörleri ile iş birliği yapan bir "ana düzenleyici" olarak kabul edilir (Ai et al., 2021)). GATA-3 aynı zamanda meme kanserinin ilerlemesini ve hayatta kalmayı yönlendiren östrojen sinyallemede de önemli bir rol oynar. (Chen et al., 2010).

TRPS1 (trichorhinophalangeal syndrome type 1) ise yeni bir GATA transkripsiyon faktörüdür ve kemik, kıkırdak ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli dokularda embriyonik gelişim sırasında mezenkimal-epitelyal geçişin kritik bir aktivatörü olduğu bulunmuştur(Lin et al., 2017),(Yoon et al., 2022). TRPS1'in kanser ilerlemesindeki kesin rolü büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, çalışmalar TRPS1'in meme kanserinin başlatılmasında ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir (Yoon et al., 2022).

Bu bağlamda, meme kanserinde spesifik ekspresyon ve yüksek prevalans gösteren yeni genlerin tanımlanması, aynı zamanda kanser tedavisi için hedeflenebilecek yeni moleküler yolları da ortaya çıkarabilir. TRPS-1'in meme kanserindeki yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bunun hormona bağımlı meme kanserinde kritik bir rol oynadığını ve ER ve GATA-3 ekspresyonuyla ilişkili prognostik bir belirteç olabileceğini varsayılmış (Chen et al., 2010).

Biz de bu iki markerın ekspresyonlarını karşılaştırarak üçlü negatif meme kanserlerinde TRPS-1'in duyarlılığını ve TRPS-1'in hastanın klinikopatolojik verileri (yaşı, T evresi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, östrojen, progesteron, HER-2 reseptör durumları, ki67 indeksi, tümör histolojik tipi) ile ilişkisinin gösterilmesini amaçlıyoruz. Ayrıca hormon profilinden bağımsız olarak primer meme karsinomu olduğu bilinen kemik ve karaciğer metastazlarında bu iki markerın meme orjinini saptamadaki duyarlılıklarını karşılaştırmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

Meme, aksilladan başlayıp uyluk üst medialine kadar uzanan ve süt çizgisi olarak adlandırılan yapıdan 5. Haftada gelişmeye başlar(Cowin & Wysolmerski, 2010).

Gebeliğin 15. haftasında meme gelişiminin olacağı yerde, meme tomurcuğu adı verilen bir epitel sapı çevresinde mezenkimal yoğunlaşma meydana gelir. Epitel adalarının mezenkim içerisine büyümesi ile meme glandına ait loblar meydana gelir. Fetal papiller dermis bu epitel adalarını sararak duktus ve lobüllerin etrafını çevreleyen vaskülarize fibröz dokuyu oluşturur(Osin et al., 1998). Bazal membran proteini, kollajen tip IV, meme tomurcuğundaki hücrelerin bazal tabakası etrafına dağılmıştır (Anbazhagan et al., 1998). Myoepitelyal hücreler gestasyonun 23 ve 28. haftası arasında bazal hücrelerden köken alır ve laminin, tip IV kollojen, fibronektin gibi bazal membran bileşenleri ve büyüme faktörleri sentezlerler (Ham, 1979). Retiküler dermisten köken alan daha az sellüler ve daha kollajenize stroma ise parankim içine uzanarak lobların etrafını sarar ve Cooper ligamentlerini meydana getirir (Ham, 1979). Mezenkimin yağ dokuya diferansiasyonu 20 ila 32. haftada gerçekleşir(Sternlicht, 2005).

Gebeliğin son 2 ayında epitelyal kordlarda kanalizasyon meydana gelir ve bunu dallanan lobuloalveoler glandüler yapıların gelişimi takip eder. Gestasyonun son döneminde, maternal ve plasental hormonlara bağlı fetal meme dokusunda sekretuar aktivite görülür. Doğum sonrası 1-2. aylarda yenidoğandaki maternal hormonların gerilemesiyle bu sekretuar aktivite kaybolur ve glandlar küçülerek inaktif hale gelir(Sternlicht, 2005).

Ergenlik döneminde siklik östrojen ve progesteron salgılanmasının başlamasıyla birlikte erişkin meme gelişimi de başlar. Duktus epitel ve periduktal stroma gelişimi östrojene bağımlı gerçekleşir(Topper & Freeman, 1980). Bu safhada aynı zamanda büyüme hormonu ve glukokortikosteroidler de görev alır. İnsülin, progesteron ve büyüme hormonu ise terminal duktus ve lobüler diferansiasyonu sağlar. Memenin glandüler diferansiasyonun büyük kısmı ergenlik döneminde meydana gelir, ancak süreç en az on yıl boyunca devam eder ve gebelikte daha da artar(Sternlicht, 2005).

2.2. Meme Anatomisi

Meme, pektoralis majör kası üzerinde göğüs ön duvarında yer alır. Dikey ekseninde 2. kostadan 6. kostaya ve yatay ekseninde sternal kenardan orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Deriden pektoral kasa kadar uzanan yoğun fibröz bağ dokusu demetleri olan Cooper ligamentleri, memeye destek sağlar (Böcker et al., 1992). Meme boyut, ağırlık ve şekil olarak oldukça değişkendir.

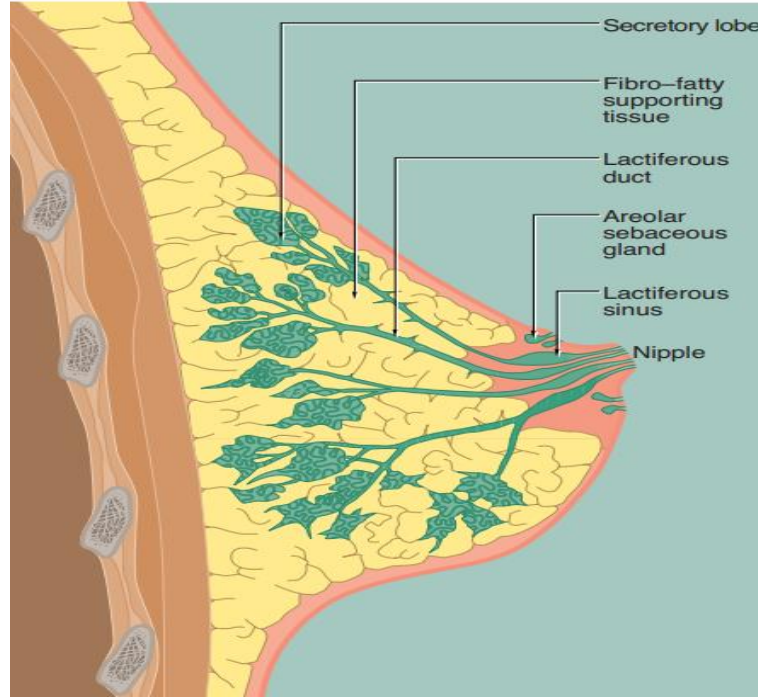
Meme büyük oranda internal torasik arterin dalı olan internal mammaryan arterden, aksiller ve interkostal arterlerden beslenir. Venöz drenaj genel olarak arteriyel dolaşımı takip eder ancak kişiden kişiye farklılık gösterebilir(Cunningham, 1977). Yüzeysel venler internal torasik vene, derin venler ise vertebral pleksusa drene olur. Lenfatik drenajın büyük kısmı aksillaya, daha az kısmı ise internal mammaryan lenf nodlarına olur (Rosen, 2009).

2.3 Meme Histolojisi

Yetişkin kadın memesi, değişen miktarlarda fibröz ve yağ dokusundan oluşan bir stroma içine gömülmüş bir dizi duktus ve lobüler asiner ünitelerden oluşur. Stroma, emzirmeyen bir yetişkin memesinin büyük bölümünü oluşturur ve fibröz doku ile yağ dokunun oranları yaşa ve bireye göre değişkenlik gösterir(Going & Moffat, 2004).

Normal lobül, her biri tipik çift hücre katmanına sahip, aynı zamanda asini olarak da adlandırılan, değişken sayıda kör uçlu sonlanan terminal duktuslardan oluşur. Lobüler asini, değişen sayıda lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücresinden oluşan gevşek, fibrovasküler intralobüler stroma ile çevrilidir. Bu özelleşmiş intralobüler stroma, çevredeki daha yoğun, daha fazla kollajenize, az hücreli interlobüler stromadan ve stromal yağ dokusundan keskin bir şekilde ayrılmıştır(Rosen, 1979).

Lobüller, terminal duktusları ile birlikte terminal duktolobüler ünite (TDLU) olarak adlandırılmıştır. Bu memenin yapısal ve fonksiyonel birimini temsil eder. Memenin duktolobüler sistemi segmentler veya loblar şeklinde düzenlenmiştir. Lobüller, duktuslara ve bunlar da meme ucunun yüzeyine açılan toplama kanallarına akar. Meme ucunun hemen altında kanallar genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluşturur. Sinüsler, meme başının hemen altında koni şeklindeki ampullalarda sonlanır(Davies, 1988), (Love & Barsky, 2004). (Şekil1)



ŞEKİL 1: Memenin fonksiyonel üniteleri

Duktobüler sistem boyunca epitel, bir iç (luminal) epitelyal hücre tabakası ve bir dış (bazal) myoepitelyal hücre tabakası olmak üzere iki sıradan oluşur (Schnitt, Millis, Hanby, et al., 2004). İstirahat halindeki meme duktus ve lobüllerinin luminal epitel hücreleri kübik ila kolumnar şekillidir ve tipik olarak soluk eozinofilik sitoplazmaya ve nispeten tek biçimli oval çekirdeklere sahiptir. Bu epitel hücreleri, sitokeratinler 7, 8, 18 ve 19 dahil olmak üzere çeşitli düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese eder (Böcker et al., 2002). Dış (myoepitelyal) hücre tabakası, her zaman mevcut olmasına rağmen, değişken biçimlerde izlenebilir. Myoepitelyal hücrelerin görünümü, zar zor fark edilebilen, sıkışmış çekirdeklere sahip basıklaşmış hücrelerden, bol miktarda berrak sitoplazmaya sahip belirgin epiteloïd hücrelere kadar değişir. Bazı durumlarda, myoepitelyal hücreler, düz kas hücrelerini anımsatan, iğsi hücre şekline ve yoğun, eozinofilik sitoplazmaya sahip myoid bir görünüme sahip olabilir. Hematoksilen&eozin boyalı kesitlerde göze çarpmasa bile, myoepitelyal hücreler, aktin, kalponin, düz kas miyozin ağır zinciri, p63, CD10 ve p75 dahil olmak üzere çeşitli immünohistokimyasal boyalar kullanılarak kolaylıkla gösterilebilir (Bhargava & Dabbs, 2007). Bununla birlikte, bu belirteçler, hem duyarlılık hem de özgüllük açısından ve aynı zamanda TDLU içindeki lokasyona göre ekspresyonları açısından farklılık gösterir. Myoepitelyal hücreler, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler olan 5/6, 14 ve 17'yi eksprese eder, ancak sitokeratin 14'ün ekspresyonu, büyük kanallar ve terminal duktus

myoepitelyal hücreleriyle sınırlıdır; intralobüler kanallar ve asinusların myoepitelyal hücrelerinde ekspresyon görülmez (Going, 2006).

Duktobüler sistem boyunca düzensiz bir şekilde dağılmış üçüncü bir hücre tipi ise, farklılaşmış luminal epitel hücreleri veya myoepitelyal hücrelerin belirteçlerinin ekspresyonu olmadığında, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler 5 ve 14'ü eksprese eden progenitör hücrelerdir (Boecker, 2006). Bu hücrelerin hem luminal epitel hücrelere hem de myoepitelyal hücrelere farklılaşabilen, kendini yenileme yeteneğine sahip hücreler olduğu açıktır. Meme kök hücrelerinin hem meme gelişiminde hem de meme karsinogenezinde önemli olduğu görülmektedir (Zhou et al., 2010). Meme kök hücre popülasyonu ile ilişkilendirilen fenotipik özellikler arasında östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonunun eksikliği, CD44'ün yüksek ekspresyonu, CD24'ün düşük ekspresyonu veya hiç eksprese olmaması ve aldehit dehidrojenaz 1 (ALDH1) ekspresyonu yer alır (Zhou et al., 2010).

Hem meme başı hem de areola, keratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Meme başı-areola kompleksinin epidermisi sitolojik olarak iyi huylu olan ve Paget hücreleriyle karıştırılmaması gereken şeffaf hücreler içerebilir. Bu hücrelerin bir kısmı berrak keratinositleri temsil ederken, bir kısmı epidermal yerleşimli meme duktus epitelinden dönüştüğü düşünülen Toker hücreleridir (Kohler et al., 1998).

2.4. İnvaziv Meme Karsinomları

Büyük bir kısmı terminal duktal lobüler ünitelerden gelişen, heterojen ve geniş bir grup malign epitelial tümörü kapsar. Pek çok farklı alttipi tanımlanmıştır.

2.4.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, yüksek mortalite ve morbidite oranı nedeniyle kadınlar arasında önde gelen bir sağlık sorunudur. Metastatik meme kanserinde beş yıllık sağkalım oranı, adjuvan kemoterapiyle bile %30'un altındadır (Riggio et al., 2021). IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) tarafından 185 ülkeden derlenen son GLOBOCAN 2018 verileri, 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası (%11,7) ve %6,9 ölüm oranı bildirmiştir (Bray et al., 2018). Meme kanseri insidansı yüksek gelirli ülkelere (571/100 000) düşük gelirli ülkelere (95/100 000) göre daha yaygındır ve bu durum küreselleşmeyle olan ilişkiyi yansıtmaktadır.

Bir tahmine göre her 4 kadından biri meme kanserine yakalanıyor ve her 8 kadından biri de meme kanseri nedeniyle hayatını kaybediyor. Erken tanı ve etkin tedavi konusundaki yetersizlik, gelişmekte olan ülkelerde meme kanserinden ölüm oranlarının artmasında önemli bir faktör olmaya devam etmektedir (Heer et al., 2020).

2.4.2. Etiyoloji

Meme kanserinin etyolojisi multifaktöriyeldir. Birçok çalışma hormonlar, diyet, reproduktif faktörler ve genetiği risk faktörleri olarak işaret etmektedir. Hastalık erken menarş, nullipar ya da geç yaşta ilk doğumunu yapmış kadınlar arasında daha sık görülmektedir (Newcomb et al., 2011).

Diğer çoğu neoplazilerden daha fazla ailesel kümelenme gösterirler. Meme kanseri riskini önemli ölçüde arttıran iki yüksek riskli gen (BRCA1 ve BRCA-2) tanımlanmıştır. Yakın zamanlarda orta ve düşük penetrasyona sahip ek polimorfizmler ve genler de tanımlanmıştır. Kanıtlar bu hastalık için poligenik bir kökene işaret etmektedir.

Spesifik etyolojik risk faktörlerinin, invaziv meme kanserinin çeşitli biyobelirteç / klinik alt tiplerini geliştirme risklerine farklı şekilde katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (Yang et al., 2011). Germline BRCA-1 mutasyonları üçlü negatif meme kanserler için risk ile ilişkiliyken, germline BRCA-2 mutasyonları hormon reseptör pozitif kanserler ile ilişkilidir (Couch et al., 2015). Erken menarş, geç menopoz, menopoz sonrası hormon replasman terapisi, nulliparite, ileri doğum yaşı hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskinde artış ile karakterlidir. Parite üçlü negatif tümör riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Daha uzun emzirme süresi, tüm alt tiplerin riskinde azalma ile ilişkilidir. Menopoz sonrası kadınların vücut kitle indeksi ve meme kanseri arasındaki pozitif ilişki, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde daha güçlüdür (Barnard et al., 2015). Alkol, sigara ve fiziksel aktivite azlığı hormon reseptör pozitif kanser riski ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (Ellingjord-Dale et al., 2017). Bununla birlikte belirli etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalar, meme kanserinin spesifik biyobelirteç/ klinik alt tiplerini geliştirmek için risk faktörlerinde popülasyon/etnik kökene dayalı farklılıklar olabileceğini ortaya koymaktadır (H. Li et al., 2017).

2.4.3. Patogenez

Kanserin başlangıcı ve progresyonuna ilişkin, hormon reseptör durumu ve morfolojiye dayanan pek çok modelleme tanımlanmıştır. Östrojen reseptör (ER) pozitif invaziv meme karsinomunun öncülleri olarak flat epitelyal atipi, atipik duktal hiperplazi ve ER-pozitif duktal karsinoma in situ (DKIS); ER negatif karsinom öncülleri olarak ise ER-negatif DKIS ve mikroglandüler adenozis kabul edilmektedir (Bombonati & Sgroi, 2011).

Meme karsinomunun esas olarak hormon reseptörleriyle ilişkili iki farklı moleküler yoldan geliştiğine dair kanıtlar vardır. Moleküler veriler ER-pozitif ve ER-negatif meme karsinomlarının temelinde birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte ER-pozitif kanserlerde histolojik derece ve proliferasyonun; moleküler değişikliklerin kapsamı, kompleksitesi ve türü ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lopez-Garcia et al., 2010).

ER-pozitif (luminal tip) yolak çoğunlukla 1q kazanımı, 16q kaybı, seyrek 17q12 amplifikasyonu ve ağırlıklı olarak ER pozitif fenotip ile ilişkili genlerden oluşan gen ekspresyon imzası ile karakterizedir. Hormon reseptörü eksprese eden bu lezyonlar, HER2 negatif, genellikle düşük Ki67 proliferasyon indeksine sahip, düşük-orta dereceli lezyonlardır. Çok az bir kısmını (yaklaşık %9) yüksek dereceli tümörler oluşturur.

ER- negatif yolak ise 13q kaybı, 11q13 kazanımı, 17q12 amplifikasyonu ile ilişkilidir. Bu yoldan gelişen tümörler çoğunlukla orta-yüksek dereceli morfolojidedir (Lopez-Garcia et al., 2010). PIK3CA mutasyonu genellikle her iki yolda da görülebilirken, TP53 mutasyonu ER-negatif yolda daha sıktır. ER negatif meme kanserleri hem HER2 pozitif hem HER2 negatif grupları içerir (“Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours,” 2012).

2.4.4. Histopatoloji

İnvaziv meme kanserleri geniş bir histolojik spektruma sahiptir. Biyolojik davranışlarını belirlemek için başlıca 4 histolojik özellik tanımlanmıştır. Bunlar; tümörün histolojik alt tipi, Nottingham derecesi, lenfovasküler invazyon ve in situ komponent varlığıdır. Bu faktörlerin yanı sıra tümör boyutu, cerrahi sınırlara uzaklık, 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.

Histolojik derecelendirmede üç özellik kullanılmaktadır: glandüler farklılaşmanın bir ifadesi olarak tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı (ELSTON & ELLIS, 1991). Her kriterin birbirinden bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için 1'den 3'e kadar sayısal bir puanlama sistemi kullanılır.

Tübül ve gland formasyonu değerlendirilirken küçük büyütmelerde, neoplastik polarize hücrelerle döşeli lümeni açık yapılar değerlendirilir. %75'ten fazla tübül formasyonu izleniyorsa skor 1, %10-75 arasında ise skor 2, %10'dan az tübül yapısı izleniyorsa skor 3 verilir (van Dooijeweert et al., 2022).

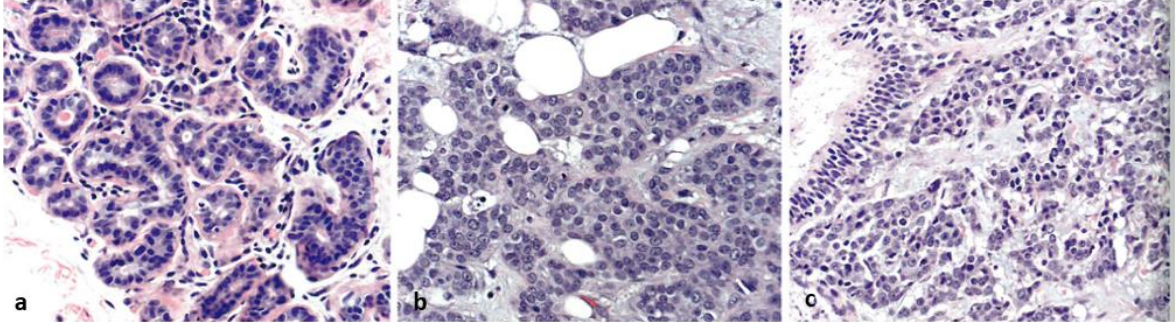
Tümör hücresinin nükleer boyutu ve şeklindeki varyasyonun boyutunu ve derecesini tanımlayan nükleer pleomorfizm, tümörün en az farklılaşmış alanında puanlanır. Nükleer boyutun düzenliliği incelenerek ve çevre dokudaki normal epitel hücrelerinin şekliyle karşılaştırılarak değerlendirilir. Skor 1, boyut olarak normal epitelyal hücrelere benzer olan, yalnızca minimal pleomorfizm gösteren ve nükleol ve kromatin paterni fazla göze çarpmayan tümör hücreleridir. Epitelyal hücrelerden 1,5-2 kat daha büyük çekirdeklere sahip, orta derecede pleomorfizimli ve hala göze çarpmayan nükleollu tümör hücrelerine skor 2 verilir. Buna karşılık, skor 3 çekirdeklerin boyutu 2 kattan daha büyüktür, boyutları önemli ölçüde değişir, veziküler kromatin ve sıklıkla belirgin nükleol içerirler.

Mitoz sayımı sabit bir alana standardizasyon gerektirir. Toplam 10 büyük büyütme alanı (BBA) (x40 objektif) sayılır. Puanlama için cut-off değerleri mikroskobun büyütme alanının boyutuna bağlıdır. (Tablo 1). Sayıma en yüksek mitotik aktivitenin izlendiği tipik olarak tümör çevresi alandan başlanmalıdır (ELSTON & ELLIS, 1991).

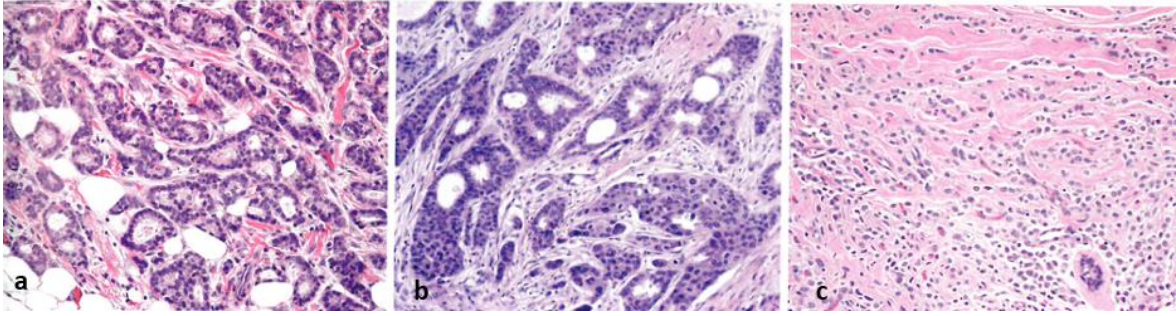
Son olarak, üç dereceli bileşen değerleri toplanır, sonuçta 3 ile 9 arasında bir toplam puan elde edilir ve daha sonra kategorize edilir. Skor 3-5 iyi diferansiye Grade I tümörleri, skor 6-7 orta derecede diferansiye Grade II tümörleri ve skor 8-9 kötü diferansiye Grade III tümörleri temsil eder (van Dooijeweert et al., 2022).

Tablo 1: Modifiye Bloom Richardson derecelendirme sistemi

ÖZELLİK	KRİTERLER	SKOR
Tübül formasyonu	Tümörün %75'inden fazla	1
	Tümörün %10-75'i arasında	2
	Tümörün %10'undan az	3
Nükleer pleomorfizm	Küçük, düzenli, uniform hücreler	1
	Boyut ve şekilde orta derecede değişiklik	2
	Belirgin değişiklik	3
Mitoz/10 BBA (0,196 mm ² büyük büyütme alanı için)	≤7	1
	7-15	2
	≥15	3
TOPLAM SKOR	3-5: HİSTOLOJİK GRADE 1 6-7: HİSTOLOJİK GRADE 2 8-9: HİSTOLOJİK GRADE 3	



ŞEKİL 2: Bloom Richardson pleomorfizm skorlaması. **a:** küçük uniform nükleuslar, **b:** boyut ve şekilde orta derecede değişkenlik, **c:** belirgin değişiklik



ŞEKİL 3: Bloom Richardson tübül formasyonu skorlaması. **a:** >%75 tübül formasyonu **b:** %10-75 tübül formasyonu **c:** <%10 tübül formasyonu/ tübül yok

2.4.5 İmmünohistokimya

Hormon reseptörleri: Nükleer ER varlığı invaziv meme kansinomlarında endokrin terapiye yanıtın klinik faydayı tahmin etmede önemli rol oynamaktadır. PR varlığı ise ER ekspresyonundan daha fazla değişkenlik gösterir. ER pozitif vakaları prognostik kategorilere katmanlandırmada yardımcı olur (Kurozumi et al., 2017).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Patologlar Birliği (CAP) kılavuzları, ER boyaması %1 kadar düşük bir oranda bile pozitif olan meme kanserlerinin, endokrin tedaviden fayda sağlayabileceğine dair kanıtlar nedeniyle ER pozitif kabul edilmesini önermektedir (Elizabeth Hammond et al., 2010; Harvey et al., 2016). Ancak, %1-10 arası ER pozitifliği gösteren invaziv meme kanseri vakaları düşük ER pozitif olarak belirtilmelidir. Bu grupta endokrin tedavinin potansiyel faydaları hakkında daha az veri bulunmakta, ancak tedaviden fayda görebilecekleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu grup heterojen özelliktedir ve düşük ER pozitif kanserlerin biyolojik davranışlarının ER negatif kanserlere benzer olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum, adjuvan tedavi

seçimlerinde ve tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019).

Hormon reseptörü ekspresyonunda bölgesel değişiklikler olabilir bu nedenle raporlanan yüzde, test edilen invaziv kanser örneğinin tamamındaki pozitif hücrelerin oranını yansıtmalıdır (sadece en yüksek alanın değil). ER/PR pozitif ve negatif yorumunun yanında, yüzde ve yoğunlukları da raporda belirtilmelidir (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2019).

HER2: HER2 normal hücre proliferasyonu, gelişimi ve hayatta kalmayı sağlayan büyüme faktörü reseptörleri ailesinin bir üyesidir. Bu ailede EGFR (HER1), ERBB3 (HER3) ve ERBB4 (HER4) de bulunmaktadır. HER2 normal meme epiteli yüzeyinde az miktarda bulunur. Ancak, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'sinde ERBB2 (HER2) geninin amplifikasyonu görülür, bu da hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonuna yol açar. Bu aşırı ekspresyon, kanser hücrelerinin proliferasyonu, hücre hareketliliği ve yeni kan damarlarının oluşumu gibi süreçlerde artışa neden olarak kanserin daha agresif bir biyolojiye sahip olmasına neden olur. Günümüzde transtuzumab ile birlikte bir dizi HER2 hedefli tedavi seçenekleri bulunmaktadır(O'Sullivan & Swain, 2013; Perez et al., 2014). HER2 testi tüm yeni invaziv meme karsinomları için gereklidir. Çünkü pozitif hastalara kemoterapiye ek olarak sağkalımda önemli artışlara neden olabilen Anti-HER2 tedavileri verilebilmektedir(Wolff et al., 2018)

HER2 proteininin aşırı ekspresyonu immünohistokimya (İHK) ile belirlenebilir veya ERBB2 gen amplifikasyonu, in situ hibridizasyon (İSH) ile tespit edilebilir. Daha az maliyetli olması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle birçok laboratuvar ilk test olarak İHK'yi tercih etmekte olup, eğer sonuç şüpheli (2+ boyanma) ise olgu İSH ile değerlendirilir(Grimm et al., 2010).

İmmünohistokimya ile HER2 skorlaması membranöz boyanmanın karakteri, şiddeti ve yüzdesi değerlendirilerek elde edilir (Tablo2).

Tablo 2: ASCO/CAP kılavuzuna göre İHK ile HER2 değerlendirilmesi

SKOR	İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYANMA PATERNİ
NEGATİF (SKOR 0)	Boyanma yok ya da tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda soluk/zorlukla algılanan inkomplet membranöz boyanma
NEGATİF (SKOR 1)	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda soluk/zorlukla algılanan inkomplet membranöz boyanma
ŞÜPHELİ (SKOR 2)	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda zayıf veya orta şiddette komplet membranöz boyanma ya da Tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda kuvvetli komplet membranöz boyanma
POZİTİF (SKOR 3)	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda kuvvetli komplet membranöz boyanma

2.4.6 Meme Kanserinin Moleküler Klasifikasyonu

Meme kanserleri moleküler olarak heterojendirler ve farklı gen ekspresyon paternleri tümörün davranışında ve prognozunda farklılıklara neden olur(Koboldt et al., 2012).

İnvaziv meme kanserleri tümörler arasında, özellikle tümörün kendisine ait genlerde daha fazla çeşitlilik gösteren genlerin hiyerarşik kümelemesi ile, dört temel alt tipe (luminal A, luminal B, HER2 zenginleştirilmiş ve bazal benzeri) kategorize edilmiştir(Koboldt et al., 2012; Perou et al., 2000). İntrinsik alt tipten standardizasyonunu ve tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla, luminal A, luminal B, HER2 zenginleştirilmiş ve bazal benzeri alt tiplere ayırmada kullanılan 50 geni içeren bir liste temelinde kantitatif RT-PCR testi [Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) gen imzası] önerilmiştir. Bu analizlerin yüksek maliyetli olması ve yaygın olmaması nedeniyle tümörleri beş alt tipe ayıran ER, PR, HER2 ve Ki-67 immünohistokimyasal incelemesine dayalı bir sınıflandırma sistemi daha geliştirilmiştir(Goldhirsch et al., 2013).

Üçlü negatif meme kanserlerinin moleküler sınıflandırılması: Üçlü negatif meme kanseri, ER, PR ve HER2'nin immünohistokimyasal olarak ifade edilmemesiyle

tanımlanır, bu da hedefe yönelik terapötik seçeneklerin sınırlı olmasına yol açar (Metzger-Filho et al., 2012; Rakha et al., 2007). Lehmann ve ark. gen ekspresyon verilerini kullanarak üçlü negatif meme kanserlerini dört farklı tümör spesifik alttipe sınıflandırmıştır: Bazal benzeri-1, Bazal benzeri-2, Mezenkimal, Luminal AR. Bu alttipler kemoterapiye farklı duyarlılık gösterirler(Lehmann et al., 2016). Burstein ve ark. ise RNA ve DNA profillemesinin birleştirilmesiyle elde edilen analizler ile; Mezenkimal, Luminal AR, Bazal benzeri immün-süprese, Bazal benzeri immün-aktive olarak dört farklı tümör spesifik alttipe sınıflandırılmıştır(Burstein et al., 2015). Her subtipin spesifik tedavi hedefi ve farklı prognozları vardır (örneğin bazal benzeri immünaktive, bazal benzeri immüsuprese alttipten daha iyi prognoza sahiptir.). Bununla birlikte, yapılan çalışmalara rağmen üçlü negatif meme karsinomlarının sınıflandırılması için henüz yerleşmiş ve klinik olarak doğrulanmış bir tanısal gruplama yoktur.

TABLO 3: Meme kanseri moleküler alt tiplerinin immünohistokimya karşılıkları

LUMİNAL A	ER: pozitif PR: pozitif HER2: negatif Ki67 indeksi: düşük
LUMİNAL B (HER-2 NEGATİF)	ER: Pozitif HER2: Negatif Aşağıdakilerden en az biri: ▪ Ki-67 proliferasyon indeksi: Yüksek ▪ PR: Düşük ya da negatif
LUMİNAL B (HER-2 POZİTİF)	ER: Pozitif HER2: Overeksprese ya da amplifiye PR: Herhangi biri
HER-2 POZİTİF	HER2: Overeksprese ya da amplifiye ER: Negatif PR: Negatif
ÜÇLÜ NEGATİF	ER: Negatif PR: Negatif HER2: Negatif

LUMİNAL A: Bu tümör grubu ER ve PR ekspresyonunun varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize edilir ve ki67 proliferasyon indeksi düşük beklenir (%20'den az). Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş büyürler ve daha az nüks ve daha yüksek hayatta kalma oranı ile en iyi prognoza sahiptirler. Bu karsinomlar, hormon tedavisine yüksek yanıt oranı sunar ve kemoterapiden daha sınırlı fayda sağlar. Relaps kemiklerde daha sık görülür ve daha düşük oranda visseral organ ve santral sinir sistemi relapsı görülür. Aynı şekilde hastalığın tekrarlaması halinde hayatta kalma süreleri daha uzundur.

LUMİNAL B: Bu tümör grubu Luminal A'ya kıyasla daha yüksek dereceli ve daha kötü prognoza sahiptir. ER pozitifler ve PR negatif olabilirler, yüksek Ki67 ekspresyonuna sahiptirler (%20'den fazla). Genellikle orta/yüksek histolojik derecelidirler. Yüksek Ki67, luminal A'dan daha hızlı büyümelerine ve prognozun daha kötü olmasına neden olur. Önceki gruba göre hormon tedavisinden ve kemoterapiden daha yüksek oranda fayda görürler. Kemik nüksü sık olmasına rağmen, visseral organlarda nüks oranı daha yüksektir ve tanı anından nüksetmeye kadar hayatta kalma oranı daha düşüktür.

HER2 POZİTİF: HER2 pozitif grup meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur, Luminal gruplardan daha hızlı büyürler ve HER2 hedefli tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla prognozları daha iyi seyretnmektedir. HER2-pozitif tümörler hormon reseptör durumuna göre luminal HER2 (ER+/HER2+) ve HER2-zengin (ER-/HER2+) olabilir. HER2 amplifiye/overekspresye tümörler daha agresif klinik gidişat ve yüksek histolojik dereceye sahiptir. Kemoterapiye yüksek yanıt oranlarına sahiptirler. Kemik lokalizasyonu, diseminasyon hastalık için en sık görülen bölgedir ve visseral organlarda nüksler de bu grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha sık görülür.

ÜÇLÜ NEGATİF: ER negatif, PR negatif ve HER2 negatiftir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar. En çok 40 yaş altı kadınlarda ve Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda görülür. Üçlü negatif meme kanserleri Lehman ve ark tarafından; bazal benzeri 1 ve bazal benzeri 2, claudin-düşük, mezenkimal, luminal androjen reseptör (LAR) ve immünomodülatör olmak üzere 6 gruba ayırmıştır; ilk ikisi en sık görülenlerdir. Üstelik bunların her birinin farklı klinik sonuçları, fenotipleri ve farmakolojik duyarlılıkları vardır. Üçlü negatif meme kanserleri; agresifliği, erken nüksetmesi ve ileri evrelerde ortaya çıkma eğiliminin daha yüksek olmasıyla karakterize edilir ("Breast Cancer," 2022).

2,4,7 Meme Tumorlerinin Evrelemesi

Meme karsinomunun evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem Uluslararası Kansere Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kansere Ortak Komitesi (AJCC) tarafından yayınlanan TNM sistemidir(Amin et al., 2017). Bu sistem, primer tumorun ozellikleri (T), bölgesel lenf nodlarının durumu (N) ve uzak metastaz yapıp yapmamasına (M) dayanır. TNM sınıflandırması, hastalığı 0, I, II, III ve IV olmak üzere beş evrede tanımlar.

Meme kanseri olan hastalar için, klinik ve patolojik evreleme yöntemleri uygulanmaktadır. Klinik evreleme, fizik muayene ve görüntüleme tetkiklerinin sonuçlarına göre belirlenir. Patolojik T ve N sınıflandırması ise cerrahi ile alınan doku örneklerinin makroskopik ve mikroskopik analizlerine dayanmaktadır (Iqbal et al., 2015).

Primer tümör – pT:

pTx : Primer tümör hakkında bir değerlendirme yapılamıyor

pT0 : Primer tümör mevcut değil

pTis : İn situ karsinom

- pTis (DKIS): Sadece İn situ duktal karsinom

- pTis (LKIS): Sadece İn situ lobüler karsinom

- pTis (Paget): Meme dokusunda invaziv ve/veya in situ karsinom bulunmaksızın mevcut Paget hastalığı

pT1 : Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya altında

- pT1mi: En büyük boyutu 0,1 cm veya altında olan mikroinvaziv odak mevcut

- pT1a: En büyük boyutu 0,1 cm'den fazla ancak 0,5 cm'den az

- pT1b: En büyük boyutu 0,5 cm'den fazla ancak 1 cm'den az

- pT1c: En büyük boyutu 1 cm'den fazla ancak 2 cm'den az

pT2 : Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük

pT3 : Tümörün en büyük boyutu 5 cm'den büyük

pT4 : Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan yayılmış (ülserasyon veya deri nodülleri ile) herhangi bir boyuttaki tümör (yalnızca dermis invazyonunu kapsamaz)

- pT4a : Göğüs duvarına yayılım (yalnızca pektoral kas invazyonunu kapsamaz)

- pT4b : Ülserasyon, aynı taraf cilt nodülleri veya deri ödemi

- pT4c : 4a ve 4b'nin her ikisinin de birlikte görülmesi

- pT4d : İnflamatuar karsinom

Bölgesel lenf nodları – pN:

pNx : Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

pN0 : Bölgesel lenf düğümünde metastaz bulunmamakta veya yalnızca izole tümör hücreleri mevcut (tek tek hücreler ya da 0,2 mm'den ya da 200 hücreden az sayıda tümör hücresi)

pN1:

- pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve 200'den fazla hücre içeren ancak 2 mm'den küçük metastaz)

- pN1a: Aynı taraf aksiller lenf düğümünde 1-3 metastaz (en az biri 2 mm'den büyük)

- pN1b: İnternal mammarian lenf düğümlerinde klinik olarak tespit edilemeyen metastazlar

- pN1c: aynı taraf aksiller lenf düğümünün 1-3'ünde ve internal mammarian lenf düğümlerinde klinik olarak tespit edilemeyen metastazlar

pN2:

- pN2a: Aynı taraf aksiller lenf düğümünün 4-9'unda metastaz (en az biri 2 mm'den büyük)

- pN2b: Aksiller lenf düğümü metastazı olmadan klinik olarak belirlenmiş aynı taraf internal mammarian lenf düğümlerinde metastaz

pN3

- pN3a: 10 veya daha fazla aynı taraf aksiller lenf düğümünde metastaz (en az biri 2 mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf düğümlerinde metastaz

- pN3b: Pozitif aksiller lenf düğümleri ve klinik olarak belirlenmiş aynı taraf internal mammarian lenf düğümlerinde metastaz **veya** 3'ten fazla aksiller lenf düğümünde metastaz (bunlar mikroskopik olarak veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile makroskopik olarak tespit edilmiş ancak klinik olarak belirlenmemiş)

- pN3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf düğümlerinde metastaz

Uzak metastaz – pM:

pM0: Uzak metastaz izlenmedi

pM1 : Mikroskopik olarak doğrulanmış uzak metastaz varlığı (>0,2 mm)

TABLO 4: İnvaziv meme karsinomu TNM evrelemesi

EVRE	pT	pN	pM
Evre 0	Tis	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	N1	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

2.4.8 Prognostik ve Prediktif Faktörler

Standart klinikopatolojik prognostik faktörler:

Hastanın yaşı, hastalığın evresi, tümör derecesi, tümör histolojik tipi, cerrahi sınırların durumu, lenfovasküler invazyon varlığını içermektedir.

Standart gerekli prognostik ve prediktif markerlar:

Hormon reseptörü: ER öncelikle önemli bir prediktif faktördür. %1'den fazla ER pozitif hastalar, ER negatif hastalara göre endokrin tedaviden daha fayda görürler. Ayrıca ER prognostik de bir faktördür. Güçlü ER pozitif meme kanserli hastalarda prognoz daha iyi seyretmektedir. ER pozitif kanserler grubunda PR ekspresyon derecesi prognostik olarak kabul edilir (Nordenskjöld et al., 2016)

HER2 durumu: hem prediktif hem de prognostik bir markerdir. Kemoterapiye HER-2 hedefli tedaviler eklendiğinde sağkalıma önemli derecede sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Uygun hedefe yönelik tedavi yokluğunda ise HER-2 pozitifliği agresif biyolojik gidiş ve kötü prognoz göstergesidir (Curigliano et al., 2017)

Ek gerekli prognostik ve prediktif markerlar:

Ki67 indeksi: Hastalığın agresifliğini ve kemoterapi tedavi kararını almada önemli bir parametredir. Ancak skorlama ve kesme değerlerindeki uluslararası fikir birliğinin eksikliği nedeniyle resmi olarak önerilmemektedir. Ancak doğru skorlanırsa prognozu ve kemoterapiye potansiyel yararını göstermede klinik değere sahip olabilir. Ki67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu karsinomlar daha hızlı büyür ve kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedirler (Dowsett et al., 2011).

AR durumu: Son yapılan araştırmalarda erken evre meme kanserlerinde daha iyi hastalısız sağkalım oranları ile ilişkili olduğu izlenmiştir (Bozovic-Spasojevic et al., 2017).

Neoadjuvan tedavi yanıtı: Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt elde edilmesi HER-2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomlarında oldukça prognostiktir (Penault-Llorca & Radosevic-Robin, 2016)

Gen ekspresyonları: Gen ekspresyon imzaları ER pozitif ve HER-2 negatif meme kanserlerinde bazı ülkelerde kullanılabilir. Gen ekspresyon imzaları tanımlanan düşük riskli hastalar kemoterapi almalarına gerek kalmazken, yüksek riskli hastalar kemoterapiden yararlanmalıdır (Curigliano et al., 2017)

Tümör infiltrate lenfositler: Artmış tümör infiltrate lenfosit varlığı HER-2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomlarında daha iyi klinik gidiş ve kemoterapiye daha iyi yanıtı göstermede iyi bir prognostik belirteçtir (Salgado et al., 2014)

2.4.9 Meme Karsinomlarının Histolojik Subtipleri

İnvaziv meme karsinomları, morfolojik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 sınıflamasında 10 alt tipe ayrılmıştır.

2.4.9.1 İnvaziv Meme Karsinomu- Spesifiye Edilemeyen Tip (NST)

“İnvaziv meme karsinomu- spesifiye edilemeyen tip” terimi, herhangi bir histolojik alt tipe dahil edilemeyen morfolojide, geniş ve heterojen bir grup invaziv meme karsinomunu ifade eder.

Histopatolojik özellikleri oldukça değişkendir. Tümör hücreleri kordonlar, yuvalar, trabeküller hatta solid ve sinsityal yapılanma gösterebilirler. Bazı vakalarda glandüler differansiasyon belirgin olabilir, tek tek hücre infiltrasyonu şeklinde de izlenebilir (lobüler karsinom nükleer özellikleri olmadan). Nekroz ve değişken oranlarda mitoz, apoptotik cisimler görülebilir. Stromal komponent oldukça değişkendir, hücreden zengin fibroblastik proliferasyon içeren ya da belirgin hyalinize görünümde izlenebilir. Bazı olgularda belirgin fibrozis gösteren skirröz patern görülebilir.

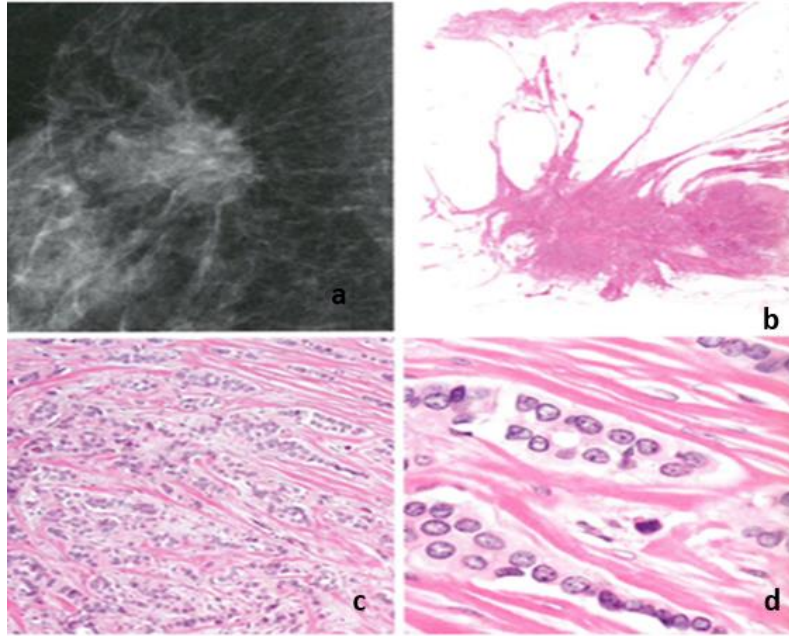
Yaklaşık %80 olguda duktal karsinoma in situ (DKIS) odakları eşlik eder. Bazı olgularda yaygın olabilir. Eşlik eden DKIS nükleer derecesi genellikle invaziv karsinomla aynı derecededir. Yaklaşık %20-30 olguda lenfovasküler invazyon ya da perinöral invazyon mevcuttur.

Bazı invaziv karsinom, NST'lere spesifik subtipler eşlik edebilir. Eğer spesifik subtip oranı %10-90 arasında ise ‘mikst tipte invaziv karsinom’ terimi kullanılabilir. Mikst karsinomlarda her iki komponentin de histolojik subtipi, yüzdesi, grade ve hormon profili ayrı ayrı belirtilmelidir. Spesifik histolojik subtip, tümörün %10’undan azını oluşturuyorsa “İnvaziv duktal karsinom, fokal spesifik subtip” olarak sınıflandırılmalıdır. Tümörün %90’ından fazlasını spesifik subtip oluşturuyorsa, tanıya direkt olarak spesifik subtip tanısı yazılmalıdır.

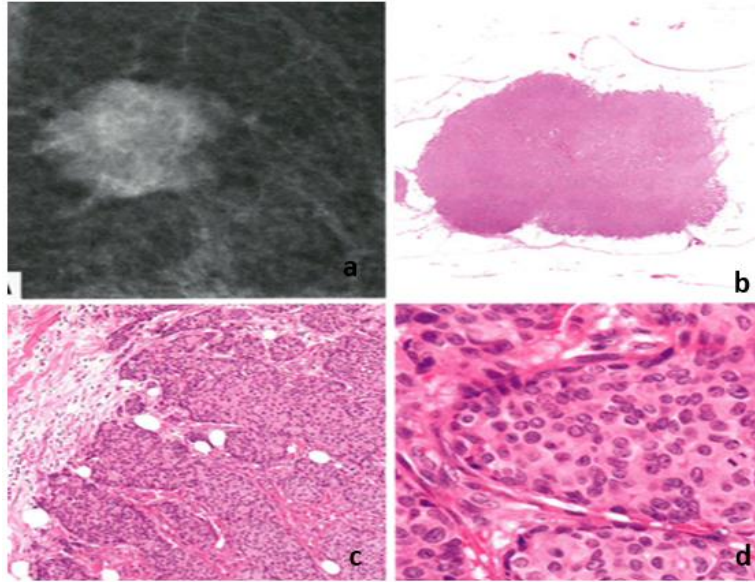
İnvaziv duktal karsinomda nadiren özel morfolojik paternler izlenebilir. Onkositik, lipidden zengin, glikojenden zengin, berrak hücreli ve sebace karsinomlar, özel tümör alt

tipleri olarak tanımlanmaları için yeterli klinik kanıt bulunmayan nadir tümörlerdir ve spesifik paternleri invaziv meme karsinomu, nst'de görülen farklılaşma spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir. Benzer şekilde, medüller paterne sahip karsinom, nöroendokrin farklılaşmaya sahip invaziv karsinom, pleomorfik ve koryokarsinomatöz paternlere sahip karsinomlar ve melanositik özelliklere sahip tümörler şu anda invaziv karsinom, nst'nin özel morfolojik paternleri olarak kabul edilir. Bu tümörler, farklılaşma/patern derecesine bakılmaksızın invaziv karsinom, nst'nin morfolojik paternleri olarak kabul edilir ve özel alt tip için %90 kuralı, bu paternlerden herhangi birini gösteren tümörlere uygulanmaz.

(Tan et al., 2020).



ŞEKİL 4: İnvaziv karsinom, nst. **a:** mammografide irregüler sınırlı spiküle kitle **b:** tümörün histolojik kesiti **c:** trabeküler ve tek hücreler halinde dizelenmiş tümör hücreleri **d:** histolojik derece 2



ŞEKİL 5: İnvaziv karsinom, nst. **a:** mammografide mikrolobüle poligonal kitle. **b:** tümörün histolojik kesiti **c:** solid,ve geniş invaziv kanser hücre adaları **d:** histolojik derece 2

2.4.9.2 Mikroinvaziv Karsinom

1 mm'nin altında invazyon gösteren meme karsinomlarıdır. Çeşitli morfolojik subtiplerde görülebilmekle birlikte en sık olarak invaziv meme karsinomu, spesifiye edilemeyen tipte, nadiren de diğer subtiplerde izlenebilir. (Cserni et al., 2016).

Mikroinvaziv karsinom tanısı, bir veya birkaç odakta 1mm'den büyük olmayan invazyon odağı izlendiğinde konulmalıdır.

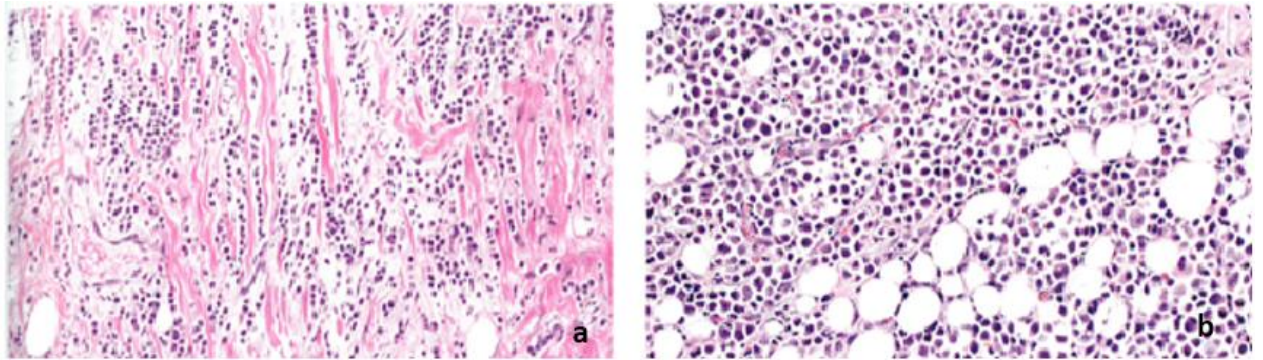
2.4.9.3 İnvaziv Lobüler Karsinom

Fibröz bağ doku içinde dağılmış diskoheziv tek tek hücreler ya da stroma içerisinde tek sıralı kordonlar halinde uzanan tümör hücrelerinden oluşur. Bu infiltratif kordonlar sıklıkla normal duktus etrafında konsantrik dizelenme eğilimi gösterir. İnvaziv meme kanserlerinin %5-15'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 57-65 olup spesifiye edilemeyen tipten daha yüksektir(C. I. Li, Uribe, et al., 2005).

Vakaların büyük çoğunluğu ER, PR pozitif, HER2 negatif olup Luminal A immünotipi sergilemektedir (Ciriello et al., 2015). E-cadherin fonksiyon kaybının lobüler karsinom hücrelerinin invaziv paterni ve kohezyon kaybını açıklayan temel olduğu bilinmektedir(Boelens et al., 2016).

Neoplastik hücreler yuvarlak ya da çentikli ovoid bir nükleusa sahip olup sitoplazmalarında merkezi bir mukoid inklüzyon bulunduran intrasitoplazmik lümen barındırabilirler (QUINCEY et al., 1991). Mitoz sık değildir. Lenfovasküler invazyon nadirdir(DiCostanzo et al., 1990).

2 histolojik tipi vardır. Klasik ve pleomorfik. Pleomorfik invaziv lobüler karsinomda klasik tipe göre daha yüksek derecede pleomorfizm ve daha fazla mitoz izlenir.(Middleton et al., 2000)



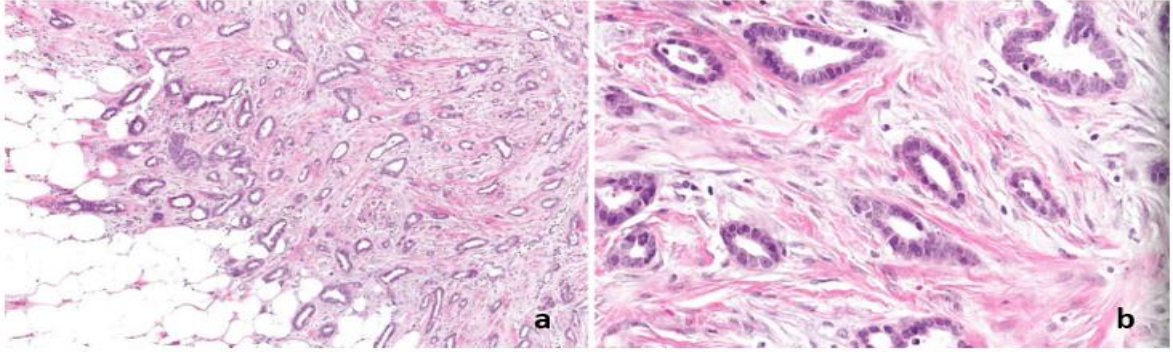
ŞEKİL6: İnvaziv lobüler karsinom **a:** tek sıra halinde infiltratif patern gösteren tümör hücreleri **b:**solid büyüme paterni gösteren nonkoheziv tümör hücreleri

2.4.9.4 Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom, iyi forme tübül yapılarından oluşan düşük dereceli bir invaziv meme karsinomudur. Daha ileri yaşlarda görülme eğilimindedir ve daha küçük boyutlardadır(C. I. Li, Daling, et al., 2005). Çoğu hastada insidental olarak mamografide saptanır (Rakha et al., 2009). Çoğunlukla luminal A immünofenotipine sahiptirler (Weigelt et al., 2008). ER güçlü pozitif, PR çoğunlukla pozitif, HER2 negatif beklenir. Ki67 indeksi tipik olarak düşüktür (<%10)(Rakha, Lee, et al., 2010).

Tübüler karsinom tanısı için; tümörün %90'dan fazlasının tek katlı neoplastik epitelle döşeli tübül ve glandlardan oluşması gerekmektedir. %10-90 arasında ise miks tümör olarak adlandırılır.

Tübüler karsinomlar tanısı gereği derece 1 karsinomlardır. Belirgin sitolojik atipi beklenmez. Mitoz sık değildir. Eğer nottingham skoru daha ileri bir derece gösteriyorsa tanı gözden geçirilmelidir (Abdel-Fatah et al., 2007).



ŞEKİL 7: Tübüler karsinom **a:** gelişigüzel dağılmış yuvarlak açık lümenli tübüller, reaktif fibroblastik stroma **b:** neoplastik epitelle döşeli gözyaşı şeklinde tübüller

2.4.9.5 Kribriform Karsinom

Tümörün %90'ından fazlasını oluşturan kribriform tip DKIS'takine benzer yuvarlak boşluklar içeren, iyi tanımlanmış invaziv epitelyal adalardan oluşan invaziv karsinom alttipidir. Apikal sekresyonlar olabilir, lümen içinde müsinöz sekresyon ya da kalsifikasyonlar izlenebilir (PAGE et al., 1983). Mitotik aktivite nadirdir, nükleer atipi belirgin değildir.

Nottingham derecelendirmesi uygulanırsa grade 1 olmalıdır. Kribriform yapılarından dolayı tübül formasyonu kriterinden 1 puan alır. İmmünohistokimyasal myoepitelyal belirteçlerin kullanımı ile kribriform DKIS'lardan ayrımı yapılabilir. ER, PR pozitif, HER2 negatif meme karsinomu grubundadırlar (Rakha, Reis-Filho, et al., 2010).

2.4.9.6 Müsinöz Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %2'sini oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar (ortalama yaş 71)(Di Saverio et al., 2008).

Müsinöz karsinom, kapiller damarlar içeren fibröz septalarla bölünmüş, bol miktarda ekstrasellüler müsin içerisinde asılı duran neoplastik hücre kümelerinden oluşur. Nükleer derece düşük- orta derecede beklense de yüksek dereceli vakalar da tanımlanmıştır.

Capella ve ark'ın tanımlamasına göre; A tipi müsinöz karsinomlar bol miktarda ekstrasellüler müsin içermekte ve nispeten daha hiposellüler iken B tipi müsinöz

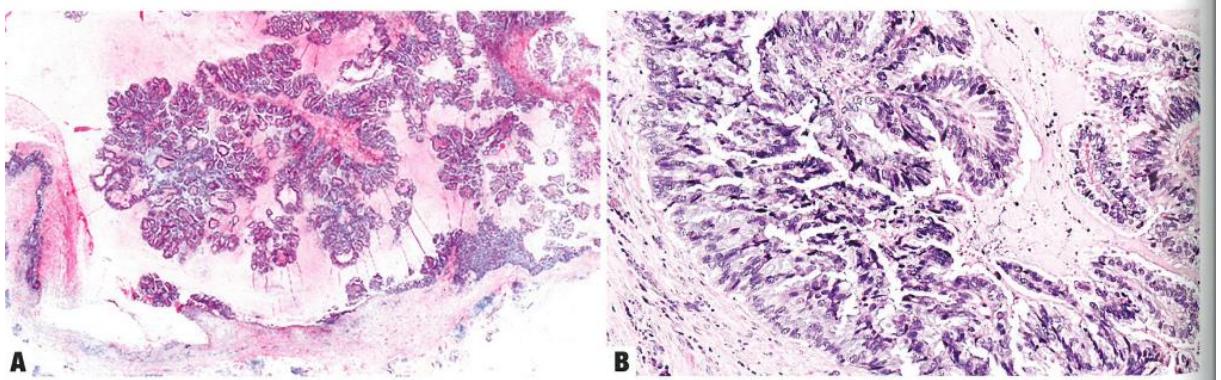
karsinomlar sıklıkla nöroendokrin diferansiasyon gösteren daha geniş epitelyal kümeler ve tabakalar içerir(CAPELLA et al., 1980).

Pür müsinöz karsinom tanısı verebilmek için $> \%90$ müsinöz komponent içermesi gerekmektedir. $\% 10-90$ arasında ise miks tümör olarak sınıflandırılmaktadır. $< \%10$ müsinöz karsinom komponenti varsa raporda belirtilmelidir. Müsinöz karsinomlar sıklıkla ER, PR (+) izlenir(Di Saverio et al., 2008). HER2 sıklıkla (-)'tir. AR yaklaşık $\%80$ vakada (+)'tir.(Fujii et al., 2017)

2.4.9.7 Müsinöz Kistadenokarsinom

Memenin müsinöz kistadenokarsinomları; pankreatikobiliyer sistem ve overin müsinöz kistadenokarsinomunu andıran, bol miktarda intrasitoplazmik müsin içeren bazal yerleşimli nükleusu bulunan uzun kolumnar hücrelerle döşeli kistik lezyonlardır. Sitolojik atipi tümör içinde bile değişkenlik gösterebilir. Sıklıkla ER, PR, HER2 (-)'tir. (Koenig & Tavassoli, 1998)

Müsinöz kistadenokarsinom, saf müsinöz karsinomdan ve enkapsüle papiller karsinomdan ayırt edilmelidir, her ikisi de tipik olarak ER ve PR ile güçlü ve yaygın olarak pozitifdir. Enkapsüle papiller karsinomda ayrıca intrasitoplazmik müsin yoktur. DKIS yokluğunda, pankreatobiliyer kökenli metastatik müsinöz kistadenokarsinom olasılığı da dışlanmalıdır. Memede primer olarak görülen musinöz kistadenokarsinom CK7 pozitif ancak CK20 ve CDX2 negatifdir; bu bulgular onu özellikle metastatik pankreatobiliyer musinöz kistadenokarsinomdan ayırmaya yardımcı olabilir (CK7 pozitif olabilir ancak genellikle CK20 ve CDX2 ekspresyonu gösterir.) (Koenig & Tavassoli, 1998b)



Şekil 8: Müsinöz kistadenokarsinom **A:** küçük büyütmede intrakistik papiller yapılanmalar **B:** kistik boşluk ve papilla yapıları intrasitoplazmik müsin içeren uzun kolumnar hücrelerle döşeli görünümde

2.4.9.8 İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Pür invaziv mikropapiller karsinomlar, tümörün > %90'ından fazlasında boşluklar içinde, fibrovasküler kor içermeyen, morül benzeri küçük tümör hücre gruplarından oluşur. Hücre kümelerinin etrafında boşluklar bulunan süngerimsi görünümde bir stromayla çevrilidir. Epitelyal kümeler ters polarite gösterirler. Hücrelerin apikal kısımları kümelerin merkezine değil de açık stromal boşluklara doğru dışa bakar.(Luna-Moré et al., 1994)

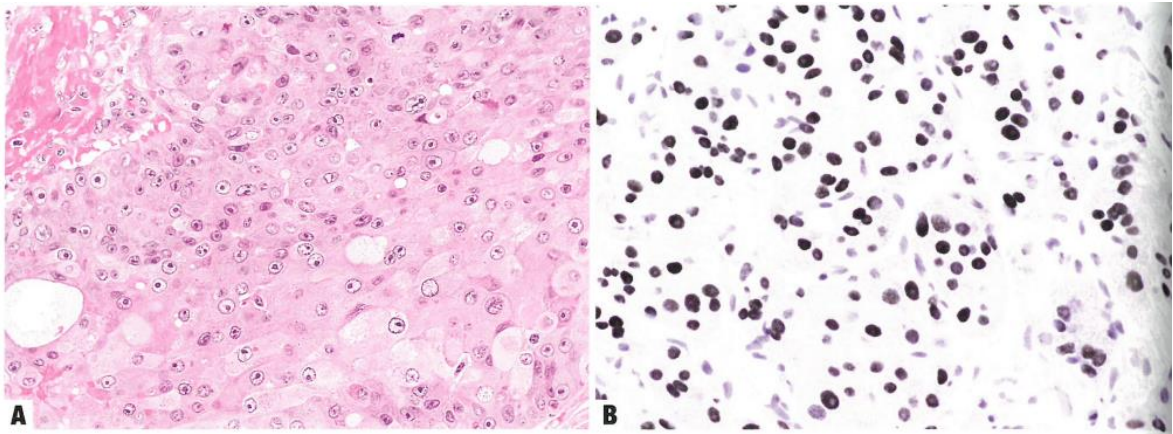
Olguların yaklaşık %75'i Nottingham grade 2-3 olarak derecelendirilir. Çoğu vaka ER, PR (+) olsa da %15-20 vakada üçlü negatif oran bildirilmiştir.(Marchiò et al., 2009)

2.4.9.9 Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

Nadir bir subtip olup tüm meme karsinomlarının %1'ini oluşturur. Daha ileri yaşta görülme eğilimindedir. (Mills et al., 2016)

Karsinom hücreleri eozinofilik granüler ya da vakuolize sitoplazmalı, hücre sınırları belirgin hücrelerden oluşur. Nükleus belirgin nükleollü, iri, yuvarlak- oval nitelikte olup, nükleer derecesi orta-ileri düzeydedir.(Eusebi et al., 1986) Mitotik aktivite belirgindir. Komedonekroz ya da kalsifikasyon içeren apokrin diferansiyasyon gösteren DKIS'lar sıklıkla eşlik eder. (Vranic et al., 2013)

Sıklıkla ER, PR (-), AR (+)'tir. Vakaların %30-60'ında HER2 amplifikasyonu izlenir.(Gatalica, 1997)



Şekil 9: Apokrin difreansiyasyon gösteren karsinom (A), AR pozitifliği(B)

2.4.9.10 Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinomlar tüm meme karsinomlarının yaklaşık %0.2-1'ini oluştururlar. Neoplastik epitelin skuamöz hücelere ve/veya mezenkimal görünümlü elemanlara doğru farklılaşmasıyla karakterize olan heterojen invaziv meme karsinomlarıdır. Ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere iğsi, kondroid ve kemik hüceleri de görülebilir(Schroeder et al., 2018).

Metaplastik karsinomların heterojenitesi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından metaplastik komponente dayanarak tanımlayıcı bir sınıflama sistemi getirildi: Monofazik (tek metaplastik karsinom komponenti içeren) ve bifazik (2 veya daha fazla metaplastik komponent içeren). Eğer birden fazla metaplastik komponent izleniyorsa her biri yüzdeleri ile birlikte belirtilmelidir. Metaplastik karsinomlar saf epitelyal karsinom (düşük/yüksek dereceli adenoskuamöz karsinom, saf skuamöz hücreli karsinom), saf sarkomatoid karsinom ya da bifazik epitelyal-sarkomatoid karsinomlar olabilir.

Olguların> %90'ı ER, PR, HER2 negatiftir. Çoğu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve p63 eksprese eder. (Reis-Filho et al., 2006)

2.4.9.11 Nadir ve Tükürük Bezi Benzeri Tümörler

Normal meme ve tükürük bezleri benzer bir mimariyi ve hücrenel bileşimi paylaşır: ikisi de tübüloasiner bezlerden oluşur ve ikisi de lüminal ve myoepitelyal hücelerden oluşur. (Matoso et al., 2009). Her iki bezin de luminal epitel hüceleri düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin, ER, PR, HER2 eksprese edebilir. Bu yapısal benzerlikleri, benzer neoplastik lezyonların gelişmesine neden olur. Tükürük bezi tipi meme karsinomları, genellikle tükürük bezinde görülen tümörlerle ortak moleküler değişikliklere sahip olsa da klinik davranışları genellikle farklıdır. Tükürük bezi tipi meme tümörleri genellikle üçlü negatiftirler. Ancak düşük veya orta derecede agresif potansiyel gösterirler.(Foschini & Krausz, 2010) Bu nedenle bölgeye özgü davranışları hakkında bilgi sahibi olmak, doğru yönetmek ve aşırı tedaviden kaçınmak için önemli bir gruptur.

- Asinik hücreli karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Sekretuar karsinom
- Mukoepidermoid karsinom

- Polimorfoz adenokarsinom
- Ters polarite gösteren tall cell karsinom

2.4.10. TRPS-1 ve GATA3

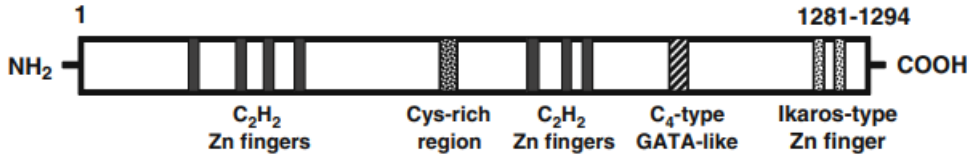
GATA, Notch ve Wnt gibi çeşitli genlerdeki ve sinyal yollarındaki anormalliklerin meme epitelinin anormal büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu bildirilmektedir. GATA, DNA bağlanmasını ve protein etkileşimlerini aracılık etmek için WGATAR motifini tanıyan son derece korunmuş, çinko parmaklarını paylaşan aile üyelerinden oluşan epitel çoğalması sırasında önemli bir rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. GATA1, GATA2 ve GATA3, hematopoietik GATA faktörleri olarak adlandırılırken, GATA4, GATA5 ve GATA6 endodermal GATA faktörleri olarak kategorize edildi. GATA1 ve GATA2, hücre döngüsünü veya çoğalmasını düzenlemede temel roller oynar. GATA3'ün, lüminal epitel hücrelerinin ifadesinde en bol bulunan transkripsiyon faktörü olduğu tahmin edilmektedir ve meme bezinin normal gelişimi için gereklidir. GATA4 ve GATA5 tamamen farklılaşmış epitel hücrelerini işaretleme eğilimindeyken, GATA6 olgunlaşmamış çoğalan hücrelerde ifade edilir.

TRPS 1 (trikorohinofalangeal sendrom-1), kemik, kıkırdak ve böbrek dahil olmak üzere bir dizi dokuda embriyonik gelişim sırasında mezenkimal-epitelyal geçişin (MET) kritik bir aktivatörü olduğu bulunan yeni bir GATA transkripsiyon faktörüdür.(Lin et al., 2017)

TRPS-1 başlangıçta, kromozom 8'deki q24 lokusunda heterozigot kayıptan kaynaklanan Trikorinofalangiyal (TRPS) sendrom adı verilen üç nadir otozomal genetik bozuklukla ilişkili gen olarak keşfedildi. TRP sendromlu hastalarda, fetal ve postnatal gelişim sırasında kıkırdak, kemik ve saç köklerinin anormal farklılaşması ve yanlış paternlenmesi nedeniyle kraniyofasiyal ve iskelet malformasyonlarının yanı sıra seyrek saçlar izlenmekteydi.(Chen et al., 2011)

TRPS-1, diğer GATA ailesi üyelerine (GATA-1'den GATA-6'ya) hem benzerlikler hem de önemli farklılıklar göstermektedir. İnsan GATA genleri, her ikisi de boyut olarak benzer olan, ekson IV ve V tarafından ayrı ayrı kodlanan iki homolog DNA bağlayıcı C4 tipi Zn parmak alanına sahip altı ekzon ve beş intron içerir. Bu Zn parmakları, hedef genlerin promotör bölgelerinde bir konsensüs dizisi A/TGATAA/G'ye bağlanır (Şekil10). Protein, yaklaşık 141.521 Da moleküler ağırlığıyla 1.281–1.294 amino asit uzunluğundadır. TRPS-

1, yedi C₂H₂ tipi Zn parmak alanına, sisteinden zengin bir bölgeye, tek bir GATA C4 tipi Zn parmak alanına ve iki C₂H₂ tipi IKAROS benzeri Zn parmak alanına sahiptir.



Şekil 10: TRPS-1'in protein yapısı

TRPS-1'in GATA alanı, GATA transkripsiyon faktörlerinin süper ailesinin C-terminal GATA alanıyla %77 benzerliğe sahiptir ve A/TGATAA/G konsensüs dizisine bağlandığı gösterilmiştir. Ancak GATA 1 ile 6'da bulunan 2 GATA alanının aksine, yalnızca 1 GATA alanına sahip olması bakımından sıra dışıdır. TRPS-1'in işlevsel analizi, TRPS-1'in embriyonik gelişim sırasında ve hücre farklılaşması ve sağ kalımının bir modülatörü olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Yakın zamanda, TRPS-1 geninin, normal memede ifade edilen ve insan meme kanserlerinin çoğunda farklı derecelerde aşırı ifade edilen duktal epitel hücre spesifik bir gen olduğunu bildirildi. Tüm alt tiplerdeki 150'den fazla primer evre II/III meme kanseri vakasına uygulanan yeni bir kantitatif immünohistokimya (qIHC) yöntemi kullanılarak, TRPS-1'in kritik bir eşik seviyesinin üzerinde ifade edildiğinde daha iyi prognosis için bir belirteç olduğunu bildirildi. İyi prognosisla olan bu ilişki, TRPS-1'in bir tümör inhibe edici gen olduğunu düşündürmektedir. Dahası, meme tümörlerindeki yüksek yaygınlığı, normal memedeki duktal epitel hücreleriyle ilişkisi ve ER ve GATA-3 ile önemli korelasyonu, lüminal epitel hücre farklılaşmasının bağımsız olarak veya ER ve GATA-3 sinyal eksenine bağlı olarak temel bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.(Chen et al., 2011)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olguların belirlenmesi ve hazırlanması

Çalışmamızda 2017-2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı almış meme karsinomları ve metastatik kemik ve karaciğer biyopsileri tarandı.

Meme biyopsilerinde %1'den düşük ER ve PR oranları gösteren 50 adet tripple negatif meme kanseri, hormon profilinden bağımsız meme karsinom metastazı olduğu bilinen 20 adet metastatik kemik, 20 adet metastatik karaciğer dokusuna ait biyopsi materyalleri çalışmaya dahil edildi. Bloklar, hematoksilin& eozin ve immünohistokimyasal boyamalara ait camlar arşivden çıkarıldı. İmmünohistokimyasal GATA-3 uygulanmayan veya tekrar değerlendirilemeyecek kadar soluk veya dökülmüş olarak izlenen vakalara tekrar GATA-3 ve diğer tüm vakalara TRPS-1 immünohistokimya boyaları uygulandı. Nükleer ekspresyon anlamlı kabul edildi ve boyanan tümör hücreleri yüzdesel olarak değerlendirildi (0: < % 1; 1: %1-10; 2: %11-50; 3: %51-100).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Olgunun immünohistokimyasal inceleme ile üçlü negatif meme karsinomu tanısı almış olması.
- 2- Bloklarının arşivimizde ulaşılabilir olması

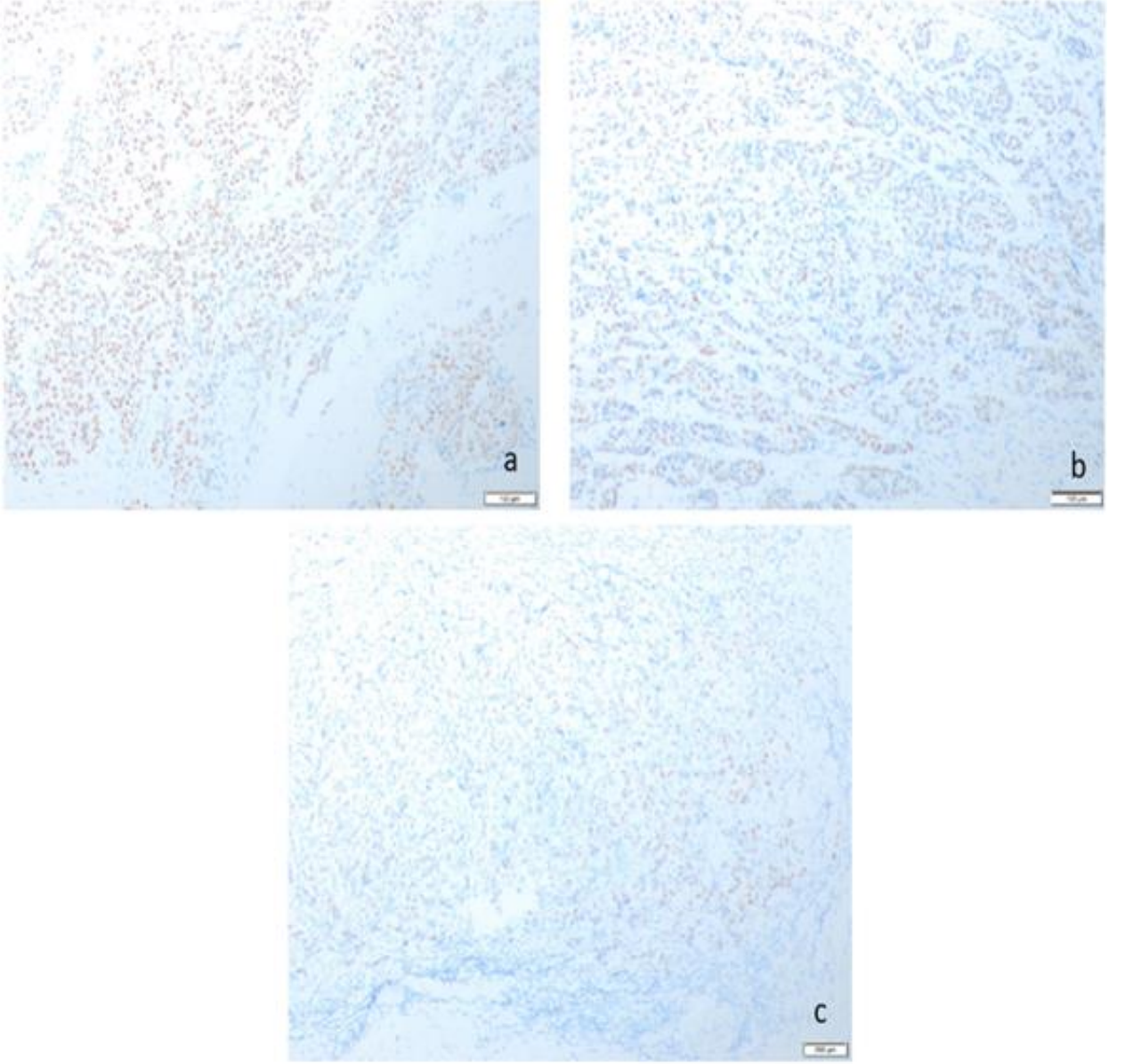
Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- Olguya uygulanan immünohistokimyasal çalışmalarla (ER, PR, CERBB2) pozitiflik izlenmesi
- 2- Olguya ait blokların arşivimizde bulunmaması
- 3- Yapılan seri kesit ve immünohistokimyasal incelemeler sonucu değerlendirme için yetersiz sayıda tümör hücresinin izlenmesi

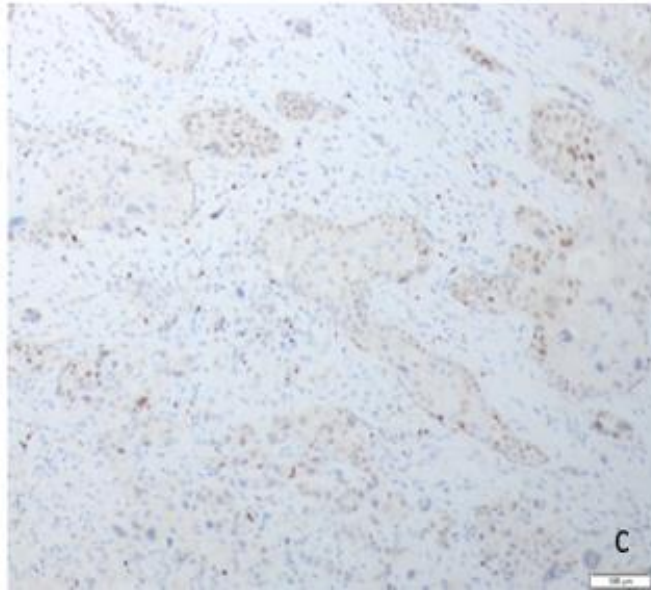
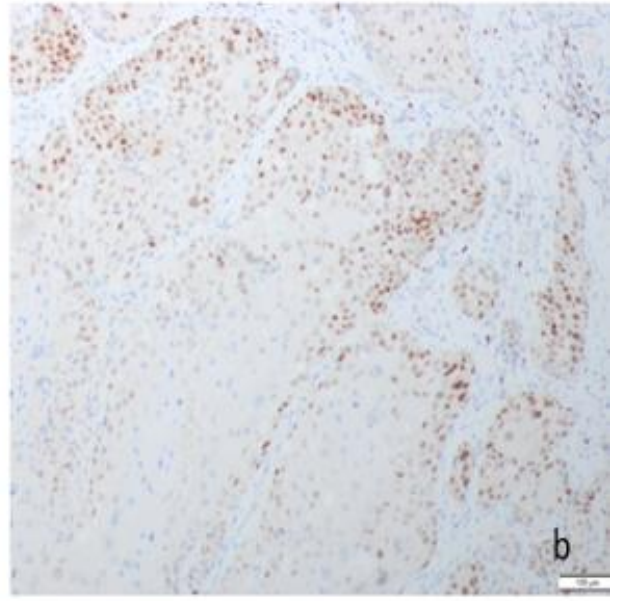
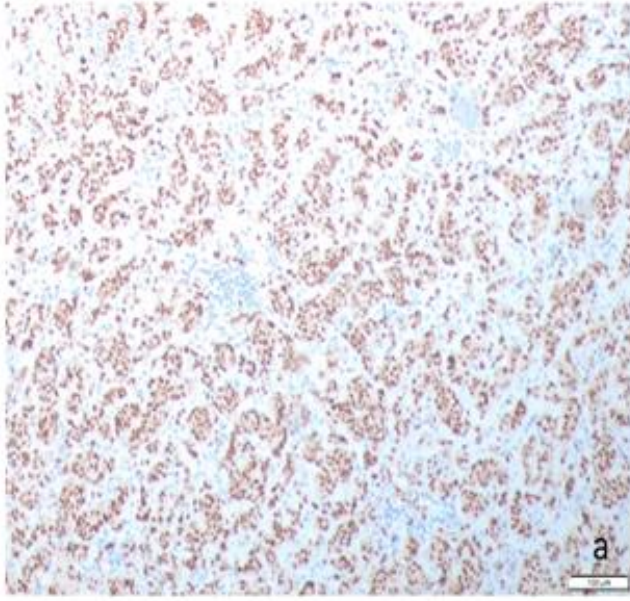
Seçilen olguların raporları retrospektif olarak tarandı ve hastaların klinikopatolojik verileri (yaşı, T evresi, lenf nodu metastazı varlığı, lenfovasküler invazyon, östrojen, progesteron, HER-2 reseptör durumları, ki67 indeksi, tümör histolojik tipi, tedavi öyküsü) kaydedildi.

3.2. İmmünohistokimyasal boyama

İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 3 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega-Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:7,4'te antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu GATA 3 antikoruna için 30 dakika, TRPS-1 antikoruna için 45 dakika boyunca uygulandı. TRPS-1 için antikor enkübasyonu boyama güçlendirmek için Rabbit Linker ile 10 dakika uygulama yapıldı Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.



ŞEKİL 11: İmmünohistokimyasal TRPS-1 boyama **a:**3(+) boyanma **b:** 2(+) boyanma **c:** 1(+) boyanma



ŞEKİL 12: İmmünohistokimyasal GATA3 boyama **a:**3(+) boyanma **b:** 2(+) boyanma **c:** 1(+) boyanma

3.3. Etik kurul onayı

Çalışmamız 06.10.2023 tarih ve 183 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısında görüşülmüş olup 2023/4571 sayılı karar ile kabul edilmiştir.

3.4. İstatistiksel analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma (SS) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasındaki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact test kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı.

GATA3 ve TRPS1 boylarının uyumu Kappa testi ile değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya primer üçlü negatif meme karsinomu tanıılı 50 hasta, kemik metastazı olan 20 hasta ve karaciğer metastazı olan 20 hasta olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar kadındı.

Primer üçlü negatif meme karsinomu tanıılı hastaların yaş ortalaması $50,00 \pm 13,59$, tümör boyutları ise $3,65 \pm 3,00$ cm olarak saptandı. Hastaların %48,0'ının (n=24) T2, %32,0'ının (n=16) T1, %20,0'ının (n=10) T3 olduğu kaydedildi.

Tümör lokalizasyonu %52,0 (n=26) hastada sol meme, %48,0 (n=24) hastada sağ meme yerleşimli ve %90,0 (n=45) oranında tek odaklı olduğu izlendi.

Hastaların %82,0'ının (n=41) Grade 3, %16,0'ının (n=8) Grade 2, %2,0'ının (n=1) Grade 1 tümörü mevcuttu.

Hastalardan 2 tanesinin lenf nodu metastazı bilgisine ulaşılammış olup, 48 vakanın lenf nodu evreleri; %54,2'sinin (n=26) N0, %22,9'unun (n=11) N1, %12,5'inin (n=6) N2, %10,4'ünün N3 olarak izlendi.

Çalışmaya dahil edilen üçlü negatif meme karsinomu tanıılı hastaların %42,0'ında (n=21) DCIS mevcuttu. Vakaların %52,0'ında (n=26) lenfovasküler invazyon, %16,0'ında (n=8) perinöral invazyon mevcut iken, %46,0'ında (n=23) nekroz varlığı saptandı.

Hastaların %78,0'ı (n=39) tedavi almamış iken, %22,0'ında (n=11) tedavi öyküsü mevcuttur.

Hastaların %78,0'ının (n=39) invaziv karsinom, nst, %12,0'ının (n=6) metaplastik karsinom olduğu saptandı.

Ameliyat materyallerinin %56,0'ı (n=28) lumpektomi, %36,0'ı (N=18) modifiye radikal mastektomi (MRM), %6,0'ı (n=3) basit mastektomi, %2,0'ı (n=1) kitle eksizyonu olarak izlendi.

Tablo 5: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların yaş, histolojik tip, materyal ve lokalizasyon özelliklerinin dağılımı

Özellikler		n (%)
Yaş	<i>Ortalama±SS</i>	50,00±13,59
Histolojik tip	Invaziv karsinom, nst	39 (78,0)
	Medüller karsinom	3 (6,0)
	Metaplastik karsinom	6 (12,0)
	Küçük hücreli karsinom	1 (2,0)
	Müsinöz karsinom	1 (2,0)
Materyal	MRM	18 (36,0)
	Lumpektomi	28 (56,0)
	Kitle eksizyonu	1 (2,0)
	Basit mastektomi	3 (6,0)
Lokalizasyon	Sol	26 (52,0)
	Sağ	24 (48,0)

Tablo 6: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların tümöral özelliklerinin dağılımı

Özellikler		n (%)
Grade	Grade 1	1 (2,0)
	Grade 2	8 (16,0)
	Grade 3	41 (82,0)
pT	T1	16 (32,0)
	T2	24 (48,0)
	T3	10 (20,0)
pN (n=48)	N0	26 (54,2)
	N1	11 (22,9)
	N2	6 (12,5)
	N3	5 (10,4)
Evre (n=48)	Evre 1A	10 (20,8)
	Evre 2A	16 (33,3)
	Evre 2B	8 (16,7)

	Evre 3A	9 (18,8)
	Evre 3C	5 (10,4)
Fokalite	Unifokal	45 (90,0)
	Multifokal	5 (10,0)
DKIS	Yok	29 (58,0)
	Var	21 (42,0)
LVI	Yok	24 (48,0)
	Var	26 (52,0)
PNI	Yok	42 (84,0)
	Var	8 (16,0)
Lenf nodu metastazı (n=48)	Yok	25 (52,1)
	Var	23 (47,9)
Nekroz	Yok	27 (54,0)
	Var	23 (46,0)
Tedavi	Yok	39 (78,0)
	Var	11 (22,0)

Primer üçlü negatif meme karsinomlarına uygulanan TRPS1 immünohistokimyası ile %64,0 (n=32) olguda 3(+) boyanma, %18,0 (n=9) olguda 2(+) boyanma, %8,0 (n=4) olguda 1(+) boyanma izlenirken %10 (n=5) olguda boyanma izlenmedi.

GATA3 immünohistokimyası ile %52,0 (n=26) olguda 3(+) boyanma, %18,0 (n=9) olguda 2(+) boyanma, %10,0 (n=5) olguda 1(+) boyanma izlenirken %20 (n=10) olguda boyanma izlenmedi. (Tablo 7)

Tablo 7: Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların TRPS-1 ve GATA3 boyanma özelliklerine göre dağılımları

	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TRPS1	5(10)	4(8)	9(18)	32(64)	50(100)
GATA3	10(20)	5(10)	9(18)	26(52)	50(100)

TRPS1'in negatif olduğu 5 vakadan 1'i küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanılı iken 4'ü invaziv karsinom, nst tanılı idi.

GATA3 'ün negatif olduğu 10 vakadan 7'si invaziv karsinom, nst tanılı iken 2'si metaplastik, 1'i küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanılı idi.

TRPS-1'in negatif olduğu 5 vakadan 2'si GATA3 ile herhangi bir derecede pozitif boyanma izlenirken, diğer 3 vakada da GATA3 ile de boyanma izlenmedi.

GATA3'ün negatif olduğu 10 vakadan 7'si TRPS1 ile herhangi bir derecede pozitif boyanma izlenirken, diğer 3 vakada TRPS-1 ile de boyanma izlenmedi.

Her iki boyanın da negatif olduğu 3 vaka vardı. Bu üç vakadan iki tanesi invaziv karsinom, nst tanılı iken 1 tanesi küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanılıydı.

Çalışmaya dahil edilen primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastalarda GATA 3 ve TRPS1 boyalarının düşük-orta düzeyde uyum gösterdiği belirlendi (kappa=0,318, p=0,002). (Tablo 8)

Tablo 8. Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastaların TRPS1 ve GATA3 boyanmalarının karşılaştırılması

TRPS1	GATA3		P
	Negatif/ 1 + (n=16) n (%)	2 +/3 + (n=74) n (%)	
Negatif /1+	5 (31,3)	4 (5,4)	0,002
2+/3+	11 (68,8)	70 (94,6)	

Tablo 9. Prognostik markerların TRPS1 boyanmalarının karşılaştırılması

	Negatif	Pozitif	P
Yaş			
<50	2 (40,0)	36 (42,4)	0,999
≥50	3 (60,0)	49 (57,6)	
Grade			
Grade 1	-	1 (2,2)	0,216
Grade 2	2 (40,0)	6 (13,3)	
Grade 3	3 (60,0)	38 (84,4)	
Histolojik tip			
Invaziv duktal karsinom	4 (80,0)	35 (77,8)	0,999
Medüller karsinom	-	3 (6,7)	
Metaplastik karsinom	-	6 (13,3)	
Küçük hücreli karsinom	1 (20,0)	-	
Müsinöz karsinom	-	1 (2,2)	
pT			
T1	1 (20,0)	15 (33,3)	0,048
T2	1 (20,0)	23 (51,1)	
T3	3 (60,0) *	7 (15,6)	
N evresi			
N0	-	26 (60,5)	0,321
N1	3 (60,0)	8 (18,6)	
N2	-	6 (14,0)	
N3	2 (40,0)	3 (7,0)	
Evre			
Evre 1A	-	10 (23,3)	0,231
Evre 2A	1 (20,0)	15 (34,9)	
Evre 2B	-	8 (18,6)	
Evre 3A	2 (40,0)	7 (16,3)	
Evre 3C	2 (40,0)	3 (7,0)	
DKIS			
Yok	3 (60,0)	26 (57,8)	0,999
Var	2 (40,0)	19 (42,2)	
LVI			
Yok	1 (20,0)	23 (51,1)	0,351
Var	4 (80,0)	22 (48,9)	

PNI			
Yok	4 (80,0)	38 (84,4)	0,999
Var	1 (20,0)	7 (15,6)	
Kİ 67, Ortalama±SS	30,20±37,02	45,93±25,11	0,171

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

TRPS1 boyanmalarının prognostik markerlarla karşılaştırılması Tablo 9’da sunuldu. TRPS1 negatif boyanan grupta T3 evresinde olma oranı pozitif boyanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,048$). Diğer parametreler (hasta yaşı, grade, histolojik tip, N evresi, patolojik evre, DKIS varlığı, LVI varlığı, PNI varlığı, Ki67 indeksi) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen meme karsinom metastazı olduğu bilinen kemik ve karaciğer metastazı olan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla $52,60\pm13,90$ ve $56,40\pm13,40$ olarak izlendi. Bu hastaların yaş ve ki67 indeksleri benzer olarak tespit edildi ($p>0,05$). Kemik metastazı ve karaciğer metastazı olan hastaların ER ve PR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10)

Tablo 10: Grupların Kİ 67 indeksi, ER ve PR değerlerinin karşılaştırılması

	Kemik met (n=20) Ortalama±SS	Karaciğer met (n=20) Ortalama±SS	p
Yaş	52,60±13,90	56,40±13,40	0,385
Kİ 67 indeksi	32,50±21,60	30,66±21,04	0,804
ER	84,20±19,94	86,61±22,61	0,747
PR	36,57±38,56	57,77±37,26	0,289

Tablo 11: Kemik metastazı olan hastaların GATA3 ve TRPS1 boyanmalarının karşılaştırılması

TRPS1	GATA3			P
	1 +	2 +	3 +	
2 +	-	-	4 (23,5)	0,348
3 +	1 (100,0)	2 (100,0)	13 (76,5)	

Kemik metastazı olan hastaların GATA 3 ve TRPS1 boyanmaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 11).

Kemik metastazlarına uygulanan immünohistokimyasal boyamalarda 2 tane olgunun hormon profili üçlü negatif izlenmiş olup bir vakada hem GATA3 hem de TRPS-1 ile 3(+) boyanma izlenmiş iken 1 olguda TRPS-1 ile 3(+), GATA3 ile 1(+) boyanma izlenmiştir.

Tablo 12: Karaciğer metastazı olan hastaların GATA3 ve TRPS1 boyanmalarının karşılaştırılması

TRPS1	GATA3		P
	2 +	3 +	
2 +	-	5 (27,8)	0,389
3 +	2 (100,0)	13 (72,2)	

Çalışmaya dahil edilen karaciğer metastazı olan hastaların GATA 3 ve TRPS1 boyanmaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 12).

Karaciğer metastazlarına uygulanan immünohistokimyasal boyamalarda 1 tane olgunun hormon profili üçlü negatif izlenmiş olup, her iki vakada da iki boya ile de 3(+) boyanma izlenmiştir.

Tablo 13: Kemik metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERRB2 boyanmalarının karşılaştırılması

TRPS1	2+	3+	P
	(n=4)	(n=16)	
ER			
Negatif	-	3 (18,8)	0,999
Pozitif	4 (100,0)	13 (81,3)	
PR			
Negatif	4 (100,0)	7 (43,8)	0,094
Pozitif	-	9 (56,2)	
CERRB-2			
Skor 0	1 (25,0)	7 (50,0)	0,588
Skor 1	2 (50,0)	2 (14,3)	
Skor 2	1 (25,0)	3 (21,4)	
Skor 3	-	2 (14,3)	

Kemik metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERRB2 boyanmalarının karşılaştırılması Tablo 13'te gösterildi. TRPS boyanmaları 2+ ve 3+ olan grupların ER, PR ve CERRB2 skor oranları açısından benzer olduğu saptandı ($p>0,05$).

Tablo 14: Karaciğer metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERRB2 boyanmalarının karşılaştırılması

	2+ (n=5)	3+ (n=15)	p
ER			
Negatif	-	2 (13,3)	0,999
Pozitif	5 (100,0)	13 (86,7)	
PR			
Negatif	1 (20,0)	10 (66,7)	0,127
Pozitif	4 (80,0)	5 (33,3)	
CERRB-2			
Skor 0	3 (75,0)	5 (33,3)	0,262
Skor 1	1 (25,0)	1 (6,7)	
Skor 2	-	6 (40,0)	
Skor 3	-	3 (20,0)	

Çalışmaya dahil edilen karaciğer metastazı olan hastaların TRPS1 boyanmalarına göre ER, PR ve CERRB2 skor oranlarının benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Mortalitesi oldukça yüksektir (Lin et al., 2017). Dört histolojik alt tipte incelenmekte olup bu alt tipler arasında ÜNMK, diğer alt tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir. Hastalar ileri evrede tanı almakta, erken nüks, metastaz ile daha agresif klinik gidiş göstermektedir (Sukumar et al., 2021). ÜNMK'nin kötü differansiye olarak karşımıza çıkabilmesi ve hormon profilinin negatif olması nedeniyle bazı olgularda tanı vermede güçlük çekilmektedir. Klinik olarak primeri bilinmeyen veya multipl primerlerin olduğu metastatik karsinom vakalarında, spesifik ve sensitif meme belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Yoon et al., 2022).

GATA bağlayıcı protein 3 (GATA3), GCDFP15 ve mamoglobin, meme kökenini desteklemek için rutin olarak kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerdir. Bu üç belirteç arasında GATA3 en yaygın kullanılanıdır ve tüm invaziv meme karsinomları için en yüksek duyarlılığa sahiptir (%70-%90). Ancak GATA3 ayrıca ürotelyal karsinom, tükürük bezi karsinomları ve diğer birçok tümörde pozitifdir. Dahası, üç belirtecin ifadesi ER pozitif veya HER2 pozitif meme kanserlerine kıyasla ÜNMK'larında %20-%60 aralığında önemli ölçüde azalır; bu nedenle ÜNMK için daha yüksek duyarlılığa sahip yeni meme belirteçlerine ihtiyaç vardır.(Yoon et al., 2022)

Yapılan son çalışmalarda TRPS1 ve GATA3, ER/PR pozitif meme kanserinde son derece yüksek duyarlılık sergilemekle birlikte, HER2 pozitif meme karsinomlarında da, daha düşük olsa da oldukça yüksek duyarlılık sergilemiştir. Her ikisinin de ER negatif ve HER2 pozitif meme karsinomlarının saptanmasında oldukça güvenilir belirteçler olduğunu gösterildi. (Ai et al., 2021)

Esther ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 151 primer ve metastatik üçlü negatif meme karsinomu vakasına GATA3 ve TRPS1 boyaları uygulamış ve sadece 1 vakada TRPS1 ile boyanma izlenmemiş olup, diğer vakalarda en az orta şiddette boyanma izlemiştir. Yine aynı çalışmada 23 nadir görülen üçlü negatif meme karsinomu subtiplerine uygulanan GATA3 ve TRPS1 immünohistokimyasal boyamada nöroendokrin karsinom, asinik hücreli karsinom ve adenoid kistik karsinom vakalarında her iki belirteç ile de ekspresyon izlenmemiştir. Bizim de literatür verilerine uygun şekilde 1 nöroendokrin karsinom vakamızda iki belirteçimiz de negatif izlendi. Bu çalışmada GATA3 pozitif boyanan TRPS-1 negatif izlenen tek vaka apokrin karsinom olarak izlenmiş olup, bizim

çalışmamızda literatürden farklı olarak GATA3 pozitif boyanan TRPS-1 negatif izlenen iki olgumuz da invaziv karsinom, nst tanıydı (Yoon et al., 2022)

Bizim çalışmamızda vakalarımızın yaş ortalaması $50,00 \pm 13,59$ olup literatüre uygun biçimde TRPS-1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Jie Qing ve arkadaşlarının çalışmasında lenfovasküler invazyon ile TRPS1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, bizim çalışmamızda anlamlı ilişki izlenmemiştir. Çalışmada GATA3 ve TRPS1 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki izlenirken bizim çalışmamızda GATA3 ile TRPS-1 ekspresyonları arasında düşük-orta düzeyde uyum gösterdiği belirlendi ($kappa=0,318$, $p=0,002$). (Chen et al., 2010)

Yine Jie Qing ve arkadaşlarının hormon profilinden bağımsız 152 evre 2 ve 3 meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada TRPS-1 ekspresyonu ile yaş, tümörün histolojik tipi, evresi, lenf nodu durumu, T evresi, hastalık evresi ve nükleer derece ile anlamlı ilişki izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak T evresi ile TRPS-1 boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmış olup artmış T evresinde daha düşük oranlarda TRPS-1 ekspresyonu izlenmiştir. Tümör derecesi, histolojik tip, lenf nodu durumu, hastalık evresi ile bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde TRPS1 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Di Ai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hem metaplastik hem de metaplastik olmayan ÜNМК'indeki TRPS1 ekspresyonu GATA3 ekspresyonundan önemli ölçüde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). GATA3, metaplastik olmayan ÜNМК'nin sadece %51'inde ve metaplastik ÜNМК'nin %21'inde ekspresyon gösterdi ve çoğunluğu düşük ekspresyona sahipti. Buna karşılık, TRPS1 hem metaplastik hem de metaplastik olmayan ÜNМК'inde oldukça yüksek bir ekspresyon oranı ve şiddeti izlendi. Hem metaplastik hem de metaplastik olmayan ÜNМК'inde %86 oranında pozitiflik vardı; tüm pozitif vakaların %81'inde orta ve yüksek derecelerde ekspresyon görüldü. Metaplastik olmayan ÜNМК'inde, GATA3'ün negatif olduğu ancak orta ve yüksek oranda TRPS1 pozitifliğine sahip 368 vakadan 69 vaka vardı. Metaplastik ÜNМК'unda negatif TRPS1 ve pozitif GATA3 boyanma gösteren hiçbir vaka yoktu.(Ai et al., 2021)

Bu çalışma, GATA3'ün ÜNМК için ideal bir belirteç olmadığını, çünkü tümörler daha yüksek dereceli hale geldiğinde veya metaplastik bir fenotip geliştirdiğinde GATA3'ün kaybolduğunu gösterir. Ancak, TRPS1 hem metaplastik hem de metaplastik olmayan ÜNМК'nde GATA3'ten önemli ölçüde daha yüksek olan yüksek duyarlılığını korudu. Özellikle, yüksek dereceli iğsi/sarkomatöz, skuamöz, polimorfik/dev karsinom hücreleri ve

heterolog mezenkimal farklılaşmaya sahip karsinom dahil olmak üzere çoğu yüksek dereceli metaplastik karsinomda yüksek/güçlü TRPS1 ifadesi gözlemlendi. Ayrıca, TRPS1 çoğu pozitif vakada yüksek/güçlü şekilde ifade edildi, 203 pozitif ÜNMK vakasından sadece 11'i düşük/zayıf ifade gösterdi ve GATA3 pozitif ÜNMK vakalarının neredeyse tamamı TRPS1 pozitifliği.

Bizim çalışmamızda ise 6 adet metaplastik karsinom tanılı ÜNMK vakasında %66 oranında GATA3 pozitifliği izlenirken, %100 oranında orta ve şiddetli derecelerde TRPS-1 boyanması izlendi. Nonmetaplastik 44 adet ÜNMK vakasında ise %82 oranında GATA3 pozitifliği izlenirken, %88 oranında TRPS1 pozitifliği izlendi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde hem metaplastik hem de nonmetaplastik TNBC vakalarında TRPS1 ile GATA3'e oranla daha yüksek oranlarda ekspresyon izlenmiştir. (Tablo:16)

Tüm bu veriler, TRPS1'in ÜNMK için mükemmel bir belirteç olduğunu ve sınırlı biyopsi dokusu için daha az IHK çalışmayla metastazların meme kökenini doğrulamaya yardımcı olabileceğini, dokuyu yeni nesil dizileme için ve kişiselleştirilmiş tıp veya klinik denemelere katılımı için gerekli olan bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri için, özellikle de primer tümör mevcut olmadığında, tamamlayıcı tanı için mevcut ihtiyacı da karşıladığını göstermektedir. (Ai et al., 2021)

Ayrıca hormon profilinden bağımsız, meme metastazı olduğu bilinen 20 kemik metastazı olgusunda hem TRPS-1 hem de GATA3 ile tüm vakalarda pozitif ekspresyon izlenmiştir. Bu vakalardan hormon profili üçlü negatif olan 2 olgudan 1'inde GATA3 ile 1(+) ekspresyon izlenmiş olup TRPS-1 ile 3(+) izlenmiştir. Ancak TRPS-1 ve GATA3 arasında anlamlı bir sensitivite farkı saptanmadı.

Hormon profilinden bağımsız, meme metastazı olduğu bilinen 20 karaciğer metastazı olgusunda hem TRPS-1 hem de GATA3 ile tüm vakalarda pozitif ekspresyon izlenmiştir. Bu vakalardan hormon profili üçlü negatif olan yalnızca 1 olguda hem GATA3 ile 1(+) hem de TRPS-1 ile 3(+) boyanma izlenmiştir. TRPS-1 ve GATA3 arasında anlamlı bir sensitivite farkı saptanmamıştır.

Tablo 15: Çalışmamızda ÜNMK'lerinin metaplastik/nonmetaplastik olmalarına göre boyanma oranları

		Negatif	1(+)	2(+)	3(+)	Toplam
GATA3	Metaplastik	2(%34)	1(%16)	1(%16)	2(%34)	6
	Nonmetaplastik	8(%18)	4(%9)	8(%18)	24(%55)	44
TRPS1	Metaplastik	-	-	4(%66)	2(%34)	6
	Nonmetaplastik	5(%11,5)	4(%9)	5(%11,5)	30(%68)	44

Ayrıca literatürde de belirtildiği üzere GATA3 sadece meme kanserinde en çok kullanılan belirteç değil, aynı zamanda ürotelyal karsinom için de hassas ve spesifik belirteçtir. GATA3'ün tüm ürotelyal karsinomların %70-100'ünde ifade edildiği gösterilmiştir. Mevcut çalışmada, biri MD Anderson Kanser Merkezi'ndeki ürotelyal karsinom hasta örneklerinden 115 ürotelyal karsinom vakasından sadece 2'sinde TRPS1'in zayıf ifadesi görülmüş ve bu da TRPS1'in meme kanserini ürotelyal karsinomu ayırt etmek için kullanılabileceğini gösteriyor. (Ai et al., 2021)

Bizim çalışmamızda TRPS-1'in GATA-3'e oranla daha yüksek oranlarda ekspresyonu izlenmiş olsa da değerlerde istatistiksel olarak bir fark saptamamış olup anlamlı bir prognostik belirteç olacağı yönünde de bulgu izlenmemiştir. Ancak bu bulguların klinik pratikte uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6-SONUÇLAR

- 1-TRPS-1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 2-TRPS-1 ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 3- TRPS-1 ekspresyonu ile histolojik tip arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 4- T evresi yüksek olan tümörlerde daha düşük oranda TRPS-1 ekspresyonu saptandı.
- 5- TRPS-1 ekspresyonu ile N evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 6- TRPS-1 ekspresyonu ile tümörün evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 7- TRPS-1 ekspresyonu ile LVİ ve PNI arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 8- TRPS-1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- 9-Primer üçlü negatif meme karsinomu tanılı hastalarda GATA 3 ve TRPS1 boyaalarının düşük-orta düzeyde uyum gösterdiği belirlendi
- 10- Karaciğer metastazlarına uygulanan immünohistokimyasal TRPS-1 ve GATA3 arasında anlamlı bir sensitivite farkı saptanmamıştır.
- 11- Kemik metastazlarına uygulanan immünohistokimyasal TRPS-1 ve GATA3 arasında anlamlı bir sensitivite farkı saptanmamıştır.
- 12- Çalışmamızda TRPS-1'in anlamlı bir prognostik belirteç olacağı yönünde bulgu izlenmemiştir.

KAYNAKLAR:

- Abdel-Fatah, T. M. A., Powe, D. G., Hodi, Z., Lee, A. H. S., Reis-Filho, J. S., & Ellis, I. O. (2007). High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, *31*(3), 417–426. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000213368.41251.B9>
- Ai, D., Yao, J., Yang, F., Huo, L., Chen, H., Lu, W., Soto, L. M. S., Jiang, M., Raso, M. G., Wang, S., Bell, D., Liu, J., Wang, H., Tan, D., Torres-Cabala, C., Gan, Q., Wu, Y., Albarracin, C., Hung, M. C., ... Ding, Q. (2021). TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Modern Pathology*, *34*(4), 710–719. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00692-8>
- Amin, M. B., Frederick, ;, Greene, L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., David, ;, Byrd, R., & Winchester, P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21388>
- Barnard, M. E., Boeke, C. E., & Tamimi, R. M. (2015). Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, *1856*(1), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.002>
- Bhargava, R., & Dabbs, D. J. (2007). Use of immunohistochemistry in diagnosis of breast epithelial lesions. *Advances in Anatomic Pathology*, *14*(2), 93–107. <https://doi.org/10.1097/PAP.0B013E31803244D5>
- Böcker, W., Bier, B., Freytag, G., Brömmelkamp, B., Jarasch, E. D., Edel, G., Dockhorn-Dworniczak, B., & Schmid, K. W. (1992). An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology*, *421*(4), 315–322. <https://doi.org/10.1007/BF01660978>
- Böcker, W., Moll, R., Poremba, C., Holland, R., Van Diest, P. J., Dervan, P., Bürger, H., Wai, D., Diallo, R. I., Brandt, B., Herbst, H., Schmidt, A., Lerch, M. M., & Buchwallow, I. B. (2002). Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: A new cell biological concept. *Laboratory Investigation*, *82*(6), 737–745. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000017371.72714.c5>
- Boelens, M. C., Nethe, M., Klarenbeek, S., de Ruiter, J. R., Schut, E., Bonzanni, N., Zeeman, A. L., Wientjens, E., van der Burg, E., Wessels, L., van Amerongen, R., & Jonkers, J. (2016). PTEN Loss in E-Cadherin-Deficient Mouse Mammary Epithelial Cells Rescues Apoptosis and Results in Development of Classical Invasive Lobular Carcinoma. *Cell Reports*, *16*(8), 2087–2101. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.059>
- Bombonati, A., & Sgroi, D. C. (2011). The molecular pathology of breast cancer progression. In *Journal of Pathology* (Vol. 223, Issue 2, pp. 308–318). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/path.2808>

- Bozovic-Spasojevic, I., Zardavas, D., Brohee, S., Ameye, L., Fumagalli, D., Ades, F., De Azambuja, E., Bareche, Y., Piccart, M., Paesmans, M., & Sotiriou, C. (2017). The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer: A metaanalysis of clinical and gene expression data. *Clinical Cancer Research*, *23*(11), 2702–2712. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0979/128539/AM/THE-PROGNOSTIC-ROLE-OF-ANDROGEN-RECEPTOR-IN>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Breast Cancer. (2022). In *Breast Cancer*. Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer>
- Burstein, M. D., Tsimelzon, A., Poage, G. M., Covington, K. R., Contreras, A., Fuqua, S. A. W., Savage, M. I., Osborne, C. K., Hilsenbeck, S. G., Chang, J. C., Mills, G. B., Lau, C. C., & Brown, P. H. (2015). Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*, *21*(7), 1688–1698. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>
- CAPELLA, C., EUSEBI, V., MANN, B., & AZZOPARDI, J. G. (1980). Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*, *4*(6), 613–630. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.1980.TB02957.X>
- Chen, J. Q., Bao, Y., Litton, J., Xiao, L., Zhang, H. Z., Warneke, C. L., Wu, Y., Shen, X., Wu, S., Katz, R. L., Sahin, A., Bondy, M., Murray, J. L., & Radvanyi, L. (2011). Expression and Relevance of TRPS-1: A New GATA Transcription Factor in Breast Cancer. *Hormones and Cancer*, *2*(2), 132–143. <https://doi.org/10.1007/s12672-011-0067-5>
- Chen, J. Q., Litton, J., Xiao, L., Zhang, H. Z., Warneke, C. L., Wu, Y., Shen, X., Wu, S., Sahin, A., Katz, R., Bondy, M., Hortobagyi, G., Berinstein, N. L., Murray, J. L., & Radvanyi, L. (2010). Quantitative immunohistochemical analysis and prognostic significance of TRPS-1, a new GATA transcription factor family member, in breast cancer. *Hormones and Cancer*, *1*(1), 21–33. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0008-8>
- Ciriello, G., Gatza, M. L., Beck, A. H., Wilkerson, M. D., Rhie, S. K., Pastore, A., Zhang, H., McLellan, M., Yau, C., Kandoth, C., Bowlby, R., Shen, H., Hayat, S., Fieldhouse, R., Lester, S. C., Tse, G. M. K., Factor, R. E., Collins, L. C., Allison, K. H., ... Perou, C. M. (2015). Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*, *163*(2), 506–519. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.033>
- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. (2012). *Nature*, *490*(7418), 61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- Couch, F. J., Hart, S. N., Sharma, P., Toland, A. E., Wang, X., Miron, P., Olson, J. E., Godwin, A. K., Pankratz, V. S., Olswold, C., Slettedahl, S., Hallberg, E., Guidugli, L., Davila, J., Beckmann, M. W., Janni, W., Rack, B., Ekici, A. B., Slamon, D. J., ... Fasching, P. A. (2015). Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(4), 304–311. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1414>

- Cowin, P., & Wysolmerski, J. (2010). Molecular Mechanisms Guiding Embryonic Mammary Gland Development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(6).
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A003251>
- Cserni, G., Wells, C. A., Kaya, H., Regitnig, P., Sapino, A., Floris, G., Decker, T., Foschini, M. P., van Diest, P. J., Grabau, D., Reiner, A., DeGaetano, J., Chmielik, E., Cordoba, A., Andreu, X., Zolota, V., Charafe-Jauffret, E., Ryska, A., Varga, Z., ... Bianchi, S. (2016). Consistency in recognizing microinvasion in breast carcinomas is improved by immunohistochemistry for myoepithelial markers. *Virchows Archiv*, 468(4), 473–481.
<https://doi.org/10.1007/s00428-016-1909-x>
- Cunningham, L. (1977). The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 9(1), 71–85. <https://doi.org/10.1002/JSO.2930090112>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Dubsy, P., Loibl, S., Colleoni, M., M. Regan, M., Piccart-Gebhart, M., Senn, H. J., Thürlimann, B., André, F., Baselga, J., Bergh, J., Bonnefoi, H., Brucker, S. Y., Cardoso, F., Carey, L., Ciruelos, E., ... Xu, B. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(8), 1700–1712. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX308>
- Davies, J. D. (1988). Diagnostic histopathology of the breast. O. L. Page and T. J. Anderson, with several contributors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987. No. of pages: 362. Price: £65.00. ISBN: 0 443 02240 2. *The Journal of Pathology*, 156(3), 271–272.
<https://doi.org/10.1002/PATH.1711560314>
- Di Saverio, S., Gutierrez, J., & Avisar, E. (2008). A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, 111(3), 541–547. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9809-z>
- DiCostanzo, D., Rosen, P. P., Gareen, I., Franklin, S., & Lesser, M. (1990). Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of “classical” and variant tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14(1), 12–23.
<https://doi.org/10.1097/00000478-199001000-00002>
- Dowsett, M., Nielsen, T. O., A’Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R. C., Cuzick, J., Ellis, M., Henry, N. L., Hugh, J. C., Lively, T., McShane, L., Paik, S., Penault-Llorca, F., Prudkin, L., Regan, M., Salter, J., Sotiriou, C., Smith, I. E., Viale, G., ... Hayes, D. F. (2011). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 103, Issue 22, pp. 1656–1664). <https://doi.org/10.1093/jnci/djr393>
- Elizabeth Hammond, M. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Craig Allred, D., Hagerty, K. L., Badve, S., Fitzgibbons, P. L., Francis, G., Goldstein, N. S., Hayes, M., Hicks, D. G., Lester, S., Love, R., Mangu, P. B., McShane, L., Miller, K., Kent Osborne, C., Paik, S., Perlmutter, J., ... Wolff, A. C. (2010). *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version)*.
- Ellingjord-Dale, M., Vos, L., Hjerkind, K. V., Hjartåker, A., Russnes, H. G., Tretli, S., Hofvind, S., Dos-Santos-Silva, I., & Ursin, G. (2017). Alcohol, physical activity, smoking, and breast

- cancer subtypes in a large, nested case–control study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(12), 1736–1744. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0611>
- ELSTON, C. W., & ELLIS, I. O. (1991). pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403–410. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.1991.TB00229.X>
- Eusebi, V., Millis, R. R., Cattani, M. G., Bussolati, G., & Azzopardi, J. G. (1986). Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *American Journal of Pathology*, 123(3), 532–541.
- Foschini, M. P., & Krausz, T. (2010). Salivary gland-type tumors of the breast: a spectrum of benign and malignant tumors including “triple negative carcinomas” of low malignant potential. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 27(1), 77–90. <https://doi.org/10.1053/J.SEMDP.2009.12.007>
- Fujii, T., Reuben, J. M., Huo, L., Espinosa Fernandez, J. R., Gong, Y., Krupa, R., Suraneni, M. V., Graf, R. P., Lee, J., Greene, S., Rodriguez, A., Dugan, L., Louw, J., Lim, B., Barcenas, C. H., Marx, A. N., Tripathy, D., Wang, Y., Landers, M., ... Ueno, N. T. (2017). Androgen receptor expression on circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0185231>
- Gatalica, Z. (1997). Immunohistochemical Analysis of Apocrine Breast Lesions: Consistent Over-expression of Androgen Receptor Accompanied by the Loss of Estrogen and Progesterone Receptors in Apocrine Metaplasia and Apocrine Carcinoma in situ. *Pathology - Research and Practice*, 193(11–12), 753–758. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(97\)80053-2](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(97)80053-2)
- Going, J. J., & Moffat, D. F. (2004). Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *The Journal of Pathology*, 203(1), 538–544. <https://doi.org/10.1002/PATH.1556>
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H. J., Albain, K. S., André, F., Bergh, J., Bonnefoi, H., Bretel-Morales, D., Burstein, H., Cardoso, F., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A. S., Colleoni, M., Costa, A., Curigliano, G., ... Wood, W. C. (2013). 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*, 24(9), 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
- Grimm, E. E., Schmidt, R. A., Swanson, P. E., Dintzis, S. M., & Allison, K. H. (2010). Achieving 95% Cross-Methodological Concordance in HER2 Testing: Causes and Implications of Discordant Cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 134(2), 284–292. <https://doi.org/10.1309/AJCPUQB18XZOHHBJ>
- Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K., & Allred, D. C. (2016). Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1474>, 17(5), 1474–1481. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1474>

- Heer, E., Harper, A., Escandor, N., Sung, H., McCormack, V., & Fidler-Benaoudia, M. M. (2020). Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet. Global Health*, 8(8), e1027–e1037. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)
- Iqbal, J., Ginsburg, O., Rochon, P. A., Sun, P., & Narod, S. A. (2015). Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(2), 165–173. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17322>
- Koboldt, D. C., Fulton, R. S., McLellan, M. D., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., McMichael, J. F., Fulton, L. L., Dooling, D. J., Ding, L., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Ally, A., Balasundaram, M., Butterfield, Y. S. N., Carlsen, R., Carter, C., Chu, A., Chuah, E., Chun, H. J. E., ... Palchik, J. D. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- Koenig, C., & Tavassoli, F. A. (1998a). Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *The American Journal of Surgical Pathology*, 22(6), 698–703. <https://doi.org/10.1097/00000478-199806000-00006>
- Koenig, C., & Tavassoli, F. A. (1998b). Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *The American Journal of Surgical Pathology*, 22(6), 698–703. <https://doi.org/10.1097/00000478-199806000-00006>
- Kohler, S., Rouse, R., & Smoller, B. (1998). The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Modern Pathology*.
- Kurozumi, S., Matsumoto, H., Hayashi, Y., Tozuka, K., Inoue, K., Horiguchi, J., Takeyoshi, I., Oyama, T., & Kurosumi, M. (2017). Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index. *BMC Cancer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3331-4>
- Lehmann, B. D., Jovanović, B., Chen, X., Estrada, M. V., Johnson, K. N., Shyr, Y., Moses, H. L., Sanders, M. E., & Pietenpol, J. A. (2016). Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS ONE*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>
- Li, C. I., Daling, J. R., & Malone, K. E. (2005). Age-Specific Incidence Rates of In situ Breast Carcinomas by Histologic Type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Bio-Markers Prev*, 14(4), 1008–1019.
- Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 93(9), 1046–1052. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602787>
- Li, H., Sun, X., Miller, E., Wang, Q., Tao, P., Liu, L., Zhao, Y., Wang, M., Qi, Y., & Li, J. (2017). BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *Journal of Epidemiology*, 27(4), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.05.002>
- Lin, H.-Y., Zeng, D., Liang, Y.-K., Wei, X.-L., & Chen, C.-F. (2017). *GATA3 and TRPS1 are distinct biomarkers and prognostic factors in breast cancer: database mining for GATA family members in malignancies*. www.impactjournals.com/oncotarget

- Lopez-Garcia, M. A., Geyer, F. C., Lacroix-Triki, M., Marchió, C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*, *57*(2), 171–192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03568.x>
- Love, S. M., & Barsky, S. H. (2004). Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer*, *101*(9), 1947–1957. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20559>
- Luna-Moré, S., Gonzalez, B., Acedo, C., Rodrigo, I., & Luna, C. (1994). Invasive micropapillary carcinoma of the breast: A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathology Research and Practice*, *190*(7), 668–674. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80745-4](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80745-4)
- Marchiò, C., Irvani, M., Natrajan, R., Lambros, M. B. K., Geyer, F. C., Savage, K., Parry, S., Tamber, N., Fenwick, K., Mackay, A., Schmitt, F. C., Bussolati, G., Ellis, I., Ashworth, A., Sapino, A., & Reis-Filho, J. S. (2009). Mixed micropapillary-ductal carcinomas of the breast: A genomic and immunohistochemical analysis of morphologically distinct components. *Journal of Pathology*, *218*(3), 301–315. <https://doi.org/10.1002/path.2572>
- Matoso, A., Easley, S. E., Gnepp, D. R., & Mangray, S. (2009). Salivary gland acinar-like differentiation of the breast. *Histopathology*, *54*(2), 262–263. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.2008.03205.X>
- Metzger-Filho, O., Tutt, A., De Azambuja, E., Saini, K. S., Viale, G., Loi, S., Bradbury, I., Bliss, J. M., Azim, H. A., Ellis, P., Di Leo, A., Baselga, J., Sotiriou, C., & Piccart-Gebhart, M. (2012). Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(15), 1879–1887. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2010>
- Middleton, L. P., Palacios, D. M., Bryant, B. R., Krebs, P., Otis, C. N., & Merino, M. J. (2000). Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*, *24*(12), 1650–1656. <https://doi.org/10.1097/00000478-200012000-00009>
- Mills, A. M., Gottlieb, C. E., Wendroth, S. M., Brenin, C. M., & Atkins, K. A. (2016). Pure Apocrine Carcinomas Represent a Clinicopathologically Distinct Androgen Receptor-Positive Subset of Triple-Negative Breast Cancers. *American Journal of Surgical Pathology*, *40*(8), 1109–1116. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000671>
- Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Hampton, J. M., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Warren Andersen, S., Greenberg, E. R., & Willett, W. C. (2011). Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*, *117*(9), 1946. <https://doi.org/10.1002/CNCR.25728>
- Nordenskjöld, A., Fohlin, H., Fornander, T., Löfdahl, B., Skoog, L., & Stål, O. (2016). Progesterone receptor positivity is a predictor of long-term benefit from adjuvant tamoxifen treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *160*(2), 313–322. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4007-5>
- Osin, P. P., Anbazhagan, R., Bartkova, J., Nathan, B., & Gusterson, B. A. (1998). Breast development gives insights into breast disease. *Histopathology*, *33*(3), 275–283. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2559.1998.00479.X>

- O'Sullivan, C. C., & Swain, S. M. (2013). Pertuzumab: Evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 13(5), 779–790. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.783007>
- PAGE, D. L., DIXON, J. M., ANDERSON, T. J., LEE, D., & STEWART, H. J. (1983). Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*, 7(4), 525–536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1983.tb02265.x>
- Penault-Llorca, F., & Radosevic-Robin, N. (2016). Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016 13:8, 13(8), 487–503. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.1>
- Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G., Geyer, C. E., Martino, S., Rastogi, P., Gralow, J., Swain, S. M., Winer, E. P., Colon-Otero, G., Davidson, N. E., Mamounas, E., Zujewski, J. A., & Wolmark, N. (2014). 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*, 32(33), 3744–3752. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730/ASSET/IMAGES/ZLJ9991048050003.JPEG>
- Perou, C. M., Sørile, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Ress, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslén, L. A., Fluge, Ø., Pergammenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- QUINCEY, C., RAITT, N., BELL, J., & ELLIS, I. O. (1991). Intracytoplasmic lumina—a useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology*, 19(1), 83–88. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.1991.TB00898.X>
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Green, A. R., Lee, A. H. S., Robertson, J. F., & Ellis, I. O. (2007). Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 109(1), 25–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.22381>
- Rakha, E. A., Lee, A. H. S., Evans, A. J., Menon, S., Assad, N. Y., Hodi, Z., Macmillan, D., Blamey, R. W., & Ellis, I. O. (2009). Tubular Carcinoma of the Breast: Further Evidence to Support Its Excellent Prognosis. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5051>, 28(1), 99–104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5051>
- Rakha, E. A., Lee, A. H. S., Evans, A. J., Menon, S., Assad, N. Y., Hodi, Z., Macmillan, D., Blamey, R. W., & Ellis, I. O. (2010). Tubular carcinoma of the breast: Further evidence to support its excellent prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), 99–104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5051/ASSET/IMAGES/ZLJ9990994630001.JPEG>
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Badve, S., & Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*, 12(4). <https://doi.org/10.1186/bcr2607>
- Reis-Filho, J. S., Milanezi, F., Steele, D., Savage, K., Simpson, P. T., Nesland, J. M., Pereira, E. M., Lakhani, S. R., & Schmitt, F. C. (2006). Metaplastic breast carcinomas are basal-like

- tumours. *Histopathology*, 49(1), 10–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02467.x>
- Riggio, A. I., Varley, K. E., & Welm, A. L. (2021). The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 124. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01161-4>
- Rosen, P. P. (1979). Multinucleated mammary stromal giant cells. A benign lesion that simulates invasive carcinoma. *Cancer*, 44(4), 1305–1308. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197910\)44:4<1305::AID-CNCR2820440421>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197910)44:4<1305::AID-CNCR2820440421>3.0.CO;2-8)
- Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., Wienert, S., Van den Eynden, G., Baehner, F. L., Penault-Llorca, F., Perez, E. A., Thompson, E. A., Symmans, W. F., Richardson, A. L., Brock, J., Criscitiello, C., Bailey, H., Ignatiadis, M., Floris, G., ... Loi, S. (2014). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, 26(2), 259. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDU450>
- Schroeder, M. C., Rastogi, P., Geyer, C. E., Miller, L. D., & Thomas, A. (2018). Early and Locally Advanced Metaplastic Breast Cancer: Presentation and Survival by Receptor Status in Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2010–2014. *The Oncologist*, 23(4), 481–488. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0398>
- Sternlicht, M. D. (2005). Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/BCR1368/FIGURES/3>
- Sukumar, J., Gast, K., Quiroga, D., Lustberg, M., & Williams, N. (2021). Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 21(2), 135–148. https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1840984/ASSET/ADA1E846-ED68-4C68-8402-CB953D87F13E/ASSETS/IMAGES/IERY_A_1840984_F0002_OC.JPG
- Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., & Cree, I. A. (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. In *Histopathology* (Vol. 77, Issue 2, pp. 181–185). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- Topper, Y. J., & Freeman, C. S. (1980). Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiological Reviews*, 60(4), 1049–1106. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1980.60.4.1049>
- van Dooijeweert, C., van Diest, P. J., & Ellis, I. O. (2022). Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Archiv : An International Journal of Pathology*, 480(1), 33–43. <https://doi.org/10.1007/S00428-021-03141-2>
- Vranic, S., Schmitt, F., Sapino, A., Costa, J. L., Reddy, S., Castro, M., & Gatalica, Z. (2013). Apocrine carcinoma of the breast: A comprehensive review. *Histology and Histopathology*, 28(11), 1393–1409.
- Weigelt, B., Horlings, H. M., Kreike, B., Hayes, M. M., Hauptmann, M., Wessels, L. F. A., De Jong, D., Van De Vijver, M. J., Van't Veer, L. J., & Peterse, J. L. (2008). Refinement of

breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *The Journal of Pathology*, 216(2), 141–150. <https://doi.org/10.1002/PATH.2407>

- Wolff, A. C., Elizabeth Hale Hammond, M., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., Bilous, M., Ellis, I. O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Press, M. F., Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G., McShane, L. M., & Dowsett, M. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(20), 2105–2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
- Yang, X. R., Chang-Claude, J., Goode, E. L., Couch, F. J., Nevanlinna, H., Milne, R. L., Gaudet, M., Schmidt, M. K., Broeks, A., Cox, A., Fasching, P. A., Hein, R., Spurdle, A. B., Blows, F., Driver, K., Flesch-Janys, D., Heinz, J., Sinn, P., Vrieling, A., ... Garcia-Closas, M. (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(3), 250–263. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq526>
- Yoon, E. C., Wang, G., Parkinson, B., Huo, L., Peng, Y., Wang, J., Salisbury, T., Wu, Y., Chen, H., Albarracin, C. T., Resetskova, E., Middleton, L. P., Krishnamurthy, S., Gan, Q., Sun, H., Huang, X., Shen, T., Chen, W., Parwani, A. V., ... Ding, Q. (2022). TRPS1, GATA3, and SOX10 expression in triple-negative breast carcinoma. *Human Pathology*, 125, 97–107. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2022.04.006>
- Zhou, L., Jiang, Y., Yan, T., Di, G., Shen, Z., Shao, Z., & Lu, J. (2010). The prognostic role of cancer stem cells in breast cancer: a meta-analysis of published literatures. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(3), 795–801. <https://doi.org/10.1007/S10549-010-0999-4>