T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PRİMER VE METASTATİK İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN; TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİT (TIL), HORMON RESEPTÖR DURUMLARI, HER2 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Selma Aybike DURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PRİMER VE METASTATİK İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN; TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİT (TIL), HORMON RESEPTÖR DURUMLARI, HER2 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Selma Aybike DURAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında ve tamamlanmasında en büyük katkıyı sağlayan; engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tez sürecim boyunca sabrını ve kıymetli zamanını ayırarak her türlü desteği sunan tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA'ya minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji E.A.H.'ta; bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, sabır ve anlayışını daima hissettiren değerli Eğitim Sorumlumuz sevgili Doç. Dr. Saadet ALAN'a, her zaman destek ve anlayış gösteren İdari Sorumlumuz Uzm. Dr. Aykut ONURSEVER'e, mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm hocalarımıza, eğitim görevlilerimize ve uzmanlarımıza, ayrıca uyum ve dayanışma içinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma verdikleri desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın çeşitli süreçlerinde özverili katkıları için laboratuvar çalışanlarımız Hülya BAYRAK ve Recep KÖYSU'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sabırları, sevgileri ve fedakârlıklarıyla bana güç veren babam Salim İŞBİLİR ve annem Ayfer İŞBİLİR'e ve hayat yolculuğumda bana daima huzur veren sakin enerjisiyle destek olan kardeşim Akif İŞBİLİR'e minnettarım.

Tez çalışmam süresince sabrı, anlayışı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan; desteğiyle bana motivasyon kaynağı olan değerli eşim Bahri Can DURAN'a teşekkür ederim. Onun varlığı ve desteği, bu sürecin daha anlamlı hale gelmesini ve kolaylaşmasını sağlamıştır."

Dr. Selma Aybike DURAN

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ 2
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ 3
2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ 5
2.4. MEME KANSERİNİN İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ 7
2.5. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 9
2.6. PATOGENEZ 11
2.7. MEME TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI (WHO 2019) 13
2.8. MEME KANSERLERİNDE EVRELEME 15
2.8.1. Meme Karsinomunda TNM Sınıflaması (WHO 2019) 15
2.8.2. Meme Kanserinde Anatomik Evreleme (AJCC 9) 18
2.9. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER 20
2.9.1. Standart Klinikopatolojik Faktörler 20
2.9.2. Prognostik/Prediktif Belirteçler 21
2.9.3. Ek Prognostik ve Moleküler Belirteçler 21
2.10. TÜMÖR İMMÜN YANITI VE İMMÜNOTERAPİLERLE İLGİLİ BELİRTEÇLER 22
2.10.1. Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler (TIL): 22
2.10.2. Programlı Ölüm Ligandı-1 (PD-L1) ve İmmün Kontrol Noktası Blokajı 24
2.11. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA 25
2.12 ÖZEL OLMAYAN TİP İNVAZİV MEME KARSİNOMU (NST; Non Spesial Tip) 27

2.13 İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM ……..……..28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....31
3.1. ETİK KURUL 31
3.2. OLGU SEÇİMİ 31
3.3 HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME……..32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 36
4. BULGULAR.....37
4.1. GENEL.....37
4.2. TIL DÜZEYLERİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 44
4.3. TPS, IC VE CPS DÜZEYLERİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 47
4.4. UZAK METASTAZ DURUMUNA GÖRE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....56
4.5 SAF VE MİKST NST/ILC GRUPLARI ARASINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI……...57
4.6.SAĞKALIM ANALİZİ.....58
5. TARTIŞMA 72
6. SONUÇLAR 90
7. KAYNAKLAR 94
8. ÖZGEÇMİŞ.....109
9. EKLER.....111
Ek-1. Tez Konusu Onay Formu 111
Ek-2. Etik Kurul Onay Belgesi.....116

KISALTMALAR

CPS : Kombine Pozitif Skor

DCIS : Duktal Karsinoma İnsitu

ER : Östrojen Reseptörü

IBC : İnvaziv Meme Karsinomu

IC : İmmün Hücre Skoru

IDC : İnvaziv Duktal Karsinom

İHK : İmmünohistokimya

ILC : İnvaziv Lobüler Karsinom

LCIS : Lobüler Karsinoma İnsitu

LVİ : Lenfovasküler İnvazyon

M : Uzak Metastaz

N : Metastatik Bölgesel Lenf Nodu Sayısı

NST : Özel Olmayan Tip İnvaziv Meme Karsinomu

PD-1 : Programlı Ölüm 1 Reseptörü

PD-L1 : Programlı Ölüm Ligandı 1

pILC : Pleomorfik İnvaziv Lobüler Karsinom

PNİ : Perinöral İnvazyon

PR : Progesteron Reseptörü

pM : Patolojik Metastaz Evresi

pN : Patolojik Lenf Nodu Evresi

pT : Patolojik Tümör Evresi

pTNM : Patolojik TNM Evresi

OS : Genel Sağkalım

T **:** Tümör Boyutu

TIL **:** Tümör İnfiltre Eden Lenfositler

TPS **:** Tümör Orantılı Skor

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanserinde patolojik T (pT) evreleme kriterleri ve tanımları..... 15

Tablo 2. Meme kanserinde patolojik lenf nodu (pN) evreleme kriterleri ve tanımları .. 16

Tablo 3. Meme kanserinde metastaz (pM) evreleme kriterleri ve tanımları 18

Tablo 4. WHO 2019'a göre meme kanserinin evreye göre sınıflandırılması..... 19

Tablo 5. İnvaziv Lobüler Karsinom Olgularının Klinikopatolojik Özellikleri 43

Tablo 6. İnvaziv Lobüler Karsinom Olgularının TİL dağılıma göre Klinikopatolojik Özellikleri..... 45

Tablo 7. Tümör İnfiltran Lenfosit (TİL) Düzeylerine Göre PD-L1 Tümör Hücresi (TPS), İmmün Hücre (IPS) ve Kombine Pozitif Skor (CPS) Dağılımı..... 47

Tablo 8. TPS Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi 51

Tablo 9. IC Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi 53

Tablo 10. CPS Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi 54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin anatomisi- Patrick J. Lynch tarafından hazırlanmış orijinal illüstrasyondan uyarlanmıştır 5
Şekil 2. Normal yetişkin kadın meme dokusu, ekstralobüler duktus (ELD), terminal duktus, (TD) lobüller (L) ve glandüler yapı grupları olan asinilerden oluşur (Histology For Pathologist, Fifth Edition kitabından değiştirilerek alınmıştır) 7
Şekil 3. Sırasıyla; solda lenfositlerin 4 katından büyük nükleuslara sahip pleomorfik varyant ILC (x40, H&E), ortada solid büyüme paternine sahip ILC (x10, H&E) ve sağda alveolar büyüme paternine sahip ILC(x20, H&E). 34
Şekil 4. TIL yüzdeleri H&E kesitlerde x20 büyütmede sırasıyla <%1(A), %6-9 (B), %10-49 (C) ve %50-100(D)……35
Şekil 5. Tümör orantılı skoru(TPS) %10 olan pleomorfik ILC'nin omentum metastazına ait bir olgu(solda H&E ve sağda İHK)..... 35
Şekil 6. Meme dokusunda sırasıyla; solda CPS<1, ortada CPS ≥1 ve sağda CPS ≥10..36
Şekil 7. Yaş grubu (<50 / ≥50) ve sağkalım süresi ilişkisi……..58
Şekil 8. TNM evresi ve sağkalım süresi ilişkisi……. 59
Şekil 9. Primer tümör evresine göre sağkalım eğrisi……..60
Şekil 10. Patolojik lenf nodu evreleri ile sağkalım süresi ilişkisi…….....61
Şekil 11. Uzak organ metastazı durumuna göre genel sağkalım eğrisi……..62
Şekil 12. Lenfovasküler invazyon ve sağkalım süresi ilişkisi……63
Şekil 13. Perinöral invazyon ve sağkalım süresi ilişkisi…….64
Şekil 14. Histolojik tip ve sağkalım süresi ilişkisi……..65
Şekil 15. Histolojik derece ve sağkalım süresi ilişkisi…….....66
Şekil 16. Nükleer skor ve sağkalım süresi ilişkisi……..67
Şekil 17. Histolojik patern ve sağkalım süresi ilişkisi……68
Şekil 18. Solid patern varlığı ve sağkalım süresi ilişkisi……69
Şekil 19. Ki67 indeksi ve sağkalım süresi ilişkisi……..70
Şekil 20. Tümör infiltratif lenfosit düzeylerine göre sağkalım eğrileri……..71

ÖZET

PRİMER VE METASTATİK İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOMLARDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN; TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİT (TIL), HORMON RESEPTÖR DURUMLARI, HER2 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Amaç: İnvaziv lobüler karsinom (ILC), meme kanserlerinin %5–15'ini oluşturan ve genellikle yavaş seyirli olmakla birlikte geç nüks ve uzak metastaz eğilimi gösteren bir alt tiptir. Bu çalışmada, ILC ve mikst invaziv duktal/lobüler karsinom olgularında tümör infiltre eden lenfosit (TIL) düzeyi ile Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonunun histomorfolojik ve prognostik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2019 – Mayıs 2025 tarihleri arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde tanı almış 18 yaş üzeri 298 kadın hastaya ait toplam 310 doku örneği retrospektif olarak incelendi. Olguların 278'i primer, 32'si metastatik dokuydu. Histomorfolojik değerlendirmede tümör varyantı, patern tipi, grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu ve uzak metastaz durumu kaydedildi. TIL oranı 2014 Uluslararası TIL Çalışma Grubu kriterlerine göre değerlendirildi. PD-L1 ekspresyonu Cell Marque (28-8) klonu ile Ventana Benchmark Ultra cihazında çalışıldı ve tümör (TPS), immün hücre (IC) ve kombine pozitif skor (CPS) yöntemleriyle <%1, %1–9, %10–49, %50–100 şeklinde sınıflandırıldı. Elde edilen veriler hormon reseptör durumu, HER2, Ki67, moleküler alt tip ve klinik değişkenlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Tanı medyan yaşı 55 (IQR 46–63; aralık 30–90) olup aksiller lenf nodu metastazı %51, uzak metastaz %15,8'di. Primer tümörlerde TIL <%1: %61,9; %1–5: %24,5; ≥%10: %7,5'ti. PD-L1 dağılımları TPS <%1: %90,0; %1–9: %8,5; %10–49: %1,5; IC <%1: %69,0; %1–9: %20,1; %10–49: %9,7; CPS <1: %64,2; 1–9: %32,4; 10–49: %3,5 şeklindeydi. TIL ve IC arasında zayıf pozitif korelasyon vardı

(rho=0,135; p=0,030). Pleomorfik varyant ve solid patern, TPS/IC/CPS düzeylerini artırmaktaydı (tümü p≤0,020; pleomorfik için p≤0,002). Primer ve metastatik dokularda TPS dağılımları benzerdi. Sağkalım; ≥50 yaş (log-rank p=0,016), ileri TNM evresi (p=0,020), artmış pT (p<0,001) ve nükleer skor 3 (p≤0,050) ile daha kısaydı, saf ILC'de mikst NST/ILC'ye göre daha uzundu (p=0,038). Uzak metastaz en sık kemik ve karaciğerdeydi.

Sonuçlar: ILC'de PD-L1 ekspresyonu genel olarak düşüktür; ancak pleomorfik varyant, solid patern, yüksek nükleer skor ve yüksek grade daha yüksek PD-L1 ekspresyonu ilişkilidir. Bu bulgular seçilmiş alt gruplarda immünoterapi duyarlılığını düşündürür. Yaş, pT ve nükleer skor sağkalım açısından güçlü prognostik göstergelerdir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv Lobuler Karsinom, PD-L1

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF PD-L1 EXPRESSION WITH TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS), HORMONE RECEPTOR STATUS, HER2 EXPRESSION, AND CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN PRIMARY AND METASTATIC INVASIVE LOBULAR CARCINOMAS

Aim: Invasive lobular carcinoma (ILC) accounts for 5–15% of breast cancers and, although it generally follows an indolent course, it has a tendency for late recurrence and distant metastasis. This study aimed to evaluate the relationship between tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) levels and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression with histomorphological and prognostic parameters in cases of ILC and mixed invasive ductal/lobular carcinoma.

Materials and Methods: A total of 310 tissue samples from 298 women aged over 18 years, diagnosed between November 2019 and May 2025 at the Department of Pathology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Hospital, were retrospectively analyzed. Among these, 278 were primary and 32 were metastatic tissues. Histomorphological evaluation included tumor variant, growth pattern, grade, lymphovascular and perineural invasion, lymph node, and distant metastasis status. TIL levels were assessed according to the 2014 International TILs Working Group criteria. PD-L1 expression was evaluated using the Cell Marque (28-8) clone on the Ventana Benchmark Ultra platform and classified by tumor proportion score (TPS), immune cell (IC) score, and combined positive score (CPS) as <1%, 1–9%, 10–49%, and 50–100%. The results were compared with hormone receptor status, HER2, Ki67 index, molecular subtype, and clinical variables.

Results: The median age at diagnosis was 55 years (IQR 46–63; range 30–90). Axillary lymph node metastasis was detected in 51%, and distant metastasis in 15.8% of cases. In primary tumors, TIL levels were <1% in 61.9%, 1–5% in 24.5%, and ≥10% in 7.5%. PD-L1 distributions were as follows: TPS <1%: 90.0%, 1–9%: 8.5%, 10–49%: 1.5%; IC <1%: 69.0%, 1–9%: 20.1%, 10–49%: 9.7%; CPS <1:

64.2%, 1–9: 32.4%, 10–49: 3.5%. A weak positive correlation was found between TIL and IC scores (rho=0.135; p=0.030). Pleomorphic variant and solid growth pattern were associated with higher TPS, IC, and CPS levels (all p≤0.020; pleomorphic p≤0.002). TPS distributions were similar between primary and metastatic tissues. Survival was shorter in patients aged ≥50 years (log-rank p=0.016), with advanced TNM stage (p=0.020), higher pT (p<0.001), and nuclear score 3 (p≤0.050), while pure ILC showed longer survival than mixed NST/ILC (p=0.038). Distant metastases most frequently involved bone and liver.

Conclusions: PD-L1 expression is generally low in ILC; however, pleomorphic variant, solid pattern, high nuclear score, and higher grade are associated with increased PD-L1 expression. These findings suggest potential immunotherapy responsiveness in selected subgroups. Age, pT, and nuclear score are strong prognostic indicators for survival.

Keywords: Invasive Lobular Carcinoma , PD-L1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.2. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, histolojik olarak heterojen bir grup tümörü temsil eder. Bu heterojenite, klinik seyir, tedaviye yanıt ve prognoz üzerinde önemli farklılıklar yaratmaktadır. İnvaziv lobüler karsinom (ILC), invaziv meme karsinomlarının %5–15'ini oluşturur ve genellikle diskohezif hücrelerin tek tek ya da tek sıralı lineer dizilim gösterdiği karakteristik histomorfoloji ile tanınır (1,2,3,4). ILC'ler çoğunlukla hormon reseptörü (ER, PR) pozitif ve HER2 negatif özellik taşır (1,2). Bununla birlikte, bu tümörler yavaş seyirli olmakla birlikte geç nüks ve uzak metastaz eğilimleri nedeniyle uzun dönem takiplerde klinik zorluklar yaratabilmektedir (5,6).

Son yıllarda, tümör immün mikroçevresi ve immün yanıtın, özellikle de Tümör İnfiltre Eden Lenfosit (TIL) varlığı ve Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonunun, tedavi yanıtı ve prognoz üzerindeki etkisi araştırılmaktadır (7,8). PD-1/PD-L1 yolu, tümör hücrelerinin immün yanıtı baskılamasında önemli rol oynayan immün kaçış mekanizmalarından biridir (8). Bu yolağı hedefleyen immünoterapiler birçok tümör tipinde tedavi seçeneklerine dahil edilmiş olsa da, ILC özelinde PD-L1 ekspresyonu ve TIL düzeylerinin klinik anlamı henüz netlik kazanmamıştır (7,9). Yapılan bazı çalışmalarda pleomorfik ILC alt tipinin daha yüksek PD-L1 pozitifliği ve immün hücre infiltrasyonu ile ilişkili olduğu, ancak bu biyobelirteçlerin prognostik anlamının tutarlı şekilde gösterilemediği bildirilmiştir (7,9). Ayrıca klasik ILC vakalarında immünoterapiye uygunluğu belirlemede sadece ER ve HER2 durumu ya da tümör derecesinin yeterli olmadığı öne sürülmüştür (10).

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

ILC'lerin farklı klinik davranış sergilemesi ve standart tedavi protokollerine yanıtlarının diğer invaziv meme kanseri alt tiplerinden farklılık göstermesi, bu tümörlerde immün mikroçevrenin rolünü değerlendiren çalışmalara olan ihtiyacı

ortaya koymaktadır. Özellikle geç nüks potansiyeli, metastatik dağılım paterninin farklılığı ve konvansiyonel tedavilere benzer şekilde ele alınmasına rağmen sınırlı veri bulunması nedeniyle, bu alt tipte immün belirteçlerin prognostik ve prediktif değerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, meme tümörlerinde TIL düzeyi ve PD-L1 ekspresyonunun, hormon reseptör durumu (ER/PR), HER2 durumu, histolojik grade, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Elde edilecek verilerle, immünoterapinin ILC'de tedavi modalitesi olarak potansiyel rolünün daha net değerlendirilebilmesi ve hasta özelinde daha etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme dokusunun oluşumu, intrauterin dönemin 5. haftasında başlar. Fetüsün ön yüzünde, her iki tarafta ektoderm tabakasının kalınlaşması sonucu aksilladan inguinal bölgeye uzanan iki ventral bant meydana gelir. Bu yapı, "meme çizgisi" ya da "süt çizgisi" olarak adlandırılır. 7. haftadan itibaren, süt çizgisinin büyük bir kısmı kaybolur ve yalnızca pektoral bölgede küçük bir kalıntı kalır (12,13). Ancak süt çizgisi tamamen gerilemezse, postnatal dönemde bu bölgede ektopik meme dokusu veya aksesuar meme dokusu gelişebilir (14).

Meme gelişiminin erken aşamaları, büyük ölçüde seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Gebeliğin 15. haftasından itibaren, gelişmekte olan meme dokusu testosterona karşı geçici bir duyarlılık gösterir. Testosteronun etkisiyle mezenşim yoğunlaşarak önce meme tomurcuğunu oluşturur, ardından epitel sütunları gelişir ve nihayetinde lob ve bölümler şekillenir. Fetal dermisin papiller tabakası, büyüyen epitel kordonlarını sararak meme duktus ve lobüllerini destekleyen damar açısından zengin stroma yapısını oluşturur. Retiküler dermis ise meme dokusuna doğru ilerleyerek, meme parankimini cilde bağlayan Cooper ligamentinin gelişimine katkıda bulunur (14).

Gebeliğin 20. ile 32. haftaları arasında, mezenkim hücrelerinin bir kısmı adipöz dokuya farklılaşır. Son 8 haftalık süreçte ise epitelyal kordonlar kanalize olarak dallanır ve lobüloalveolar yapının oluşumunu sağlar (14). Puberteye kadar belirgin bir alveolar organizasyon gerçekleşmez; bu dönemde meme dokusu, yalnızca bir miktar dallanma gösteren laktiferöz duktuslardan ibarettir. Kadınlarda meme gelişimi, ergenlik döneminin başlamasıyla birlikte östrojen ve progesteron hormonlarının siklik salgılanmasıyla aktive olur.

2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Meme, pektoralis major kasının önünde, ön göğüs duvarında konumlanır. Dikey eksende ikinci ve altıncı kostalar arasında, yatay eksende ise sternal kenardan orta aksiller çizgiye kadar uzanır ve Spence'in kuyruğu olarak aksillaya doğru devam eder. Lateralde serratus anterior kası, inferiorda eksternal oblik kas ve superior rektus kılıfının üzerinde yer alır.

Meme dokusu, yüzeysel ve derin olmak üzere iki fasyal tabaka ile çevrilidir. Yüzeysel fasya, dermisin hemen altında yer alırken, derin fasya ise pektoralis major kas fasyasının ön yüzünde bulunur. Meme dokusu, yüzeysel fasyada konumlanarak Cooper'ın asıcı ligamanları aracılığıyla cilde bağlanır ve pektoralis major kasından retromammary boşluk ile ayrılır. Retromammary boşluk, gevşek areolar dokular içerir ve yoğun fibröz demetlerden oluşan Cooper'ın süspansuar ligamanları ile birlikte memeye destek sağlayarak, toraks boşluğu içinde serbest hareketine olanak tanır (12).

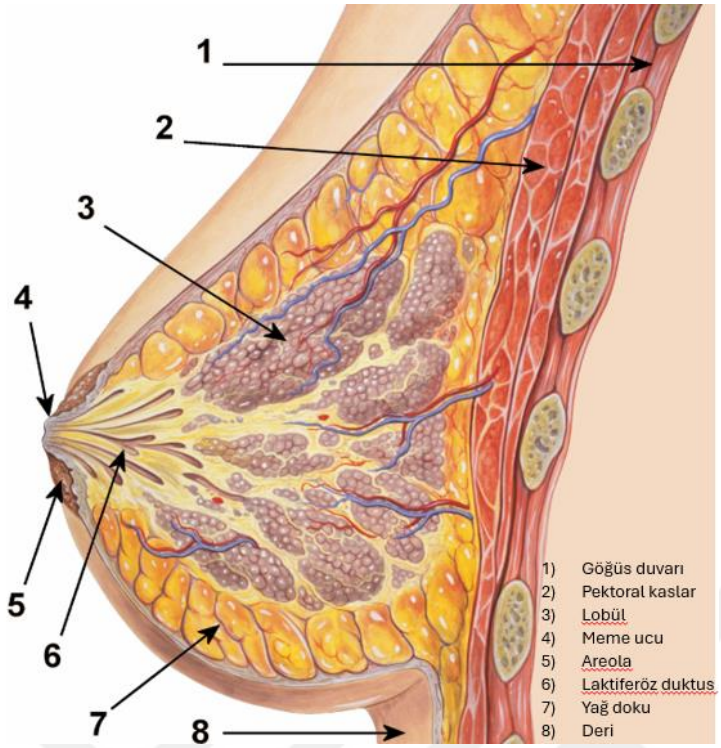
Meme başı, hiperpigmente deri ile kaplı olup, yoğun fibröz bağ dokusu ve düz kas demetlerinden oluşur. Düz kas yapısı, meme başının erektil hale gelmesini sağlayarak süt boşaltımına yardımcı olur. Ayrıca, meme başına açılan 10-15 majör duktus aracılığıyla süt sekresyonu gerçekleşir (15).

Memenin arteriyel dolaşımının yaklaşık %60'ı internal mammarian arter tarafından sağlanır. Bunun yanı sıra, lateral torasik arter, torakoakromial arter, interkostal arterler, subkapsüler arter ve torakodorsal arterin dalları da dolaşıma katkıda bulunur (12).

Memenin venöz drenajı, bireysel varyasyonlar göstermekle birlikte, genellikle arteryal dolaşımı takip eder ve aksillaya doğru yönelir. Yüzeyel meme venleri, meme başı çevresinde "sirkulus venozus" adı verilen anatomik bir daire oluşturur. Bu yoğun şekilde anastomozlaşmış vasküler damar ağı, büyük ölçüde memenin medial tarafındaki internal torasik vene drene olur. Bir kısmı ise suprasternal çentiğe doğru uzanarak boynun yüzeyel venlerine drenaj sağlar. Derin venöz drenaj, esas olarak internal torasik venin perforan dalları aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca aksiller venin dalları ve III-V. posterior interkostal venlerin dalları da derin venöz drenaja katkı sağlar. Memenin venöz drenajı, özellikle meme kanseri metastazları açısından önemli bir rol oynar. İnterkostal venlerin, vertebral damarlara ve vertebral pleksusa doğrudan bağlantısı nedeniyle vertebra korpusunda metastaz görülebilir. Ayrıca, internal torasik venin brakiosefalik vene olan bağlantısı aracılığıyla akciğere metastaz olabilir (12).

Memenin duyusal inervasyonu, interkostal sinirlerin ve supraklavikular sinirin dalları aracılığıyla sağlanır (12).

Meme kanserinin en önemli yayılma yolu, lenfatik vasküler yapılar üzerinden gerçekleşir. Memenin lenfatik drenajı; kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal olmak üzere dört ana lenfatik yol üzerinden gerçekleşir. Aksilla, meme lenfatiklerinin %75'inden fazlasının drenajını üstlenir. Aksiller lenf nodları, metastatik yayılımı belirlemek amacıyla pektoralis minör kası ile olan ilişkilerine göre gruplandırılır.



Şekil 1. Memenin anatomisi – Patrick J. Lynch tarafından hazırlanmış orijinal illüstrasyondan uyarlanmıştır (© Patrick J. Lynch, 2020, tüm hakları saklıdır, izin alınmadan çoğaltılamaz)(16).

2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ

Erişkin kadın memesi, segmentler veya loblar şeklinde düzenlenmiş bir duktal-lobüler sistemden oluşur. Bu sistem, yaşa ve kişiye bağlı olarak değişkenlik gösteren fibröz doku ve yağ dokusundan oluşan stroma içinde yer alan, asinüslerde sonlanan duktusların ve duktüllerin birleşimiyle şekillenir. Meme dokusu, 15-25 lobdan ve bu lobların dallanmasıyla oluşan çok sayıda lobülden meydana gelir. Lobüller, 10-100 kadar kör sonlanan duktül ya da asinüs, yani alveol olarak adlandırılan yapılara ayrılır. Duktusların, asinüslerden ilk çıktığı bölge "terminal duktus" olarak bilinir. Birkaç terminal duktus birleşerek subsegmental duktusları oluşturur; bunlar da birleşerek segmental (laktifer) duktusları meydana getirir. Laktifer duktusları, meme başında süt depolayan laktiferöz sinüsleri oluşturacak şekilde genişler ve en son toplayıcı duktus adı alarak meme başına açılır. Memenin temel yapısal birimi olan terminal duktal-lobüler ünite, her bir lobül ve lobülün terminal duktusundan oluşur (14,17).

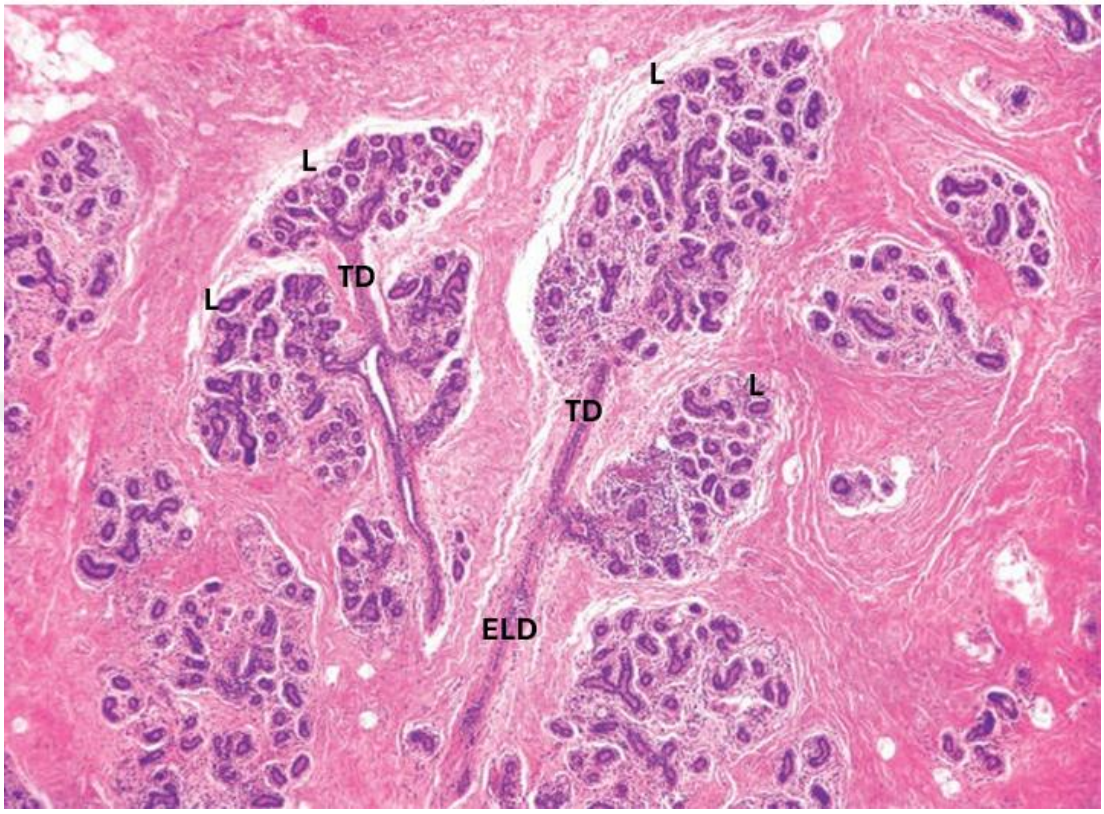
Duktal-lobüler sistem boyunca epitel, iki hücre tabakasından oluşur: iç (luminal) epitelyal hücre tabakası ve dış (bazal) myoepitelyal hücre tabakası. Luminal epitelyal hücreler, kübik veya kolumnar şekilli, benzer büyüklükte oval nükleuslara sahip ve soluk eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Dış tabakada yer alan myoepitelyal hücreler ise her zaman mevcut olmakla birlikte, şekillerindeki değişkenlik nedeniyle ayırt edilmesi güç olabilir. Bu hücreler, basık nükleuslu ve güçlükle ayırt edilebilen iğsi bir morfolojiye sahip olabileceği gibi, geniş berrak sitoplazmalı epiteloid morfolojide de görülebilir. Ayrıca, luminal epitelyal hücreler ve myoepitelyal hücrelere diferansiye olabilen üçüncü bir hücre tipi, progenitör hücre olarak tanımlanmıştır. Bu hücreler, stromada düzensiz bir şekilde dağılır ve yüksek moleküler ağırlıklı keratinler olan CK5 ve CK14'ü eksprese eder (18).

Meme duktusları, duktülleri ve asinüsleri, myoepitelyal hücre tabakasının dışında bulunan tip 4 kollajen ve laminin içeren bazal membran ile çevrilidir. Bazal membran, memenin duktal-lobüler sistemini çevreleyen stromadan ayıran bir bariyer işlevi görür. Lobüllerdeki asinüler, değişen miktarlarda lenfosit, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri içerebilen gevşek fibrovasküler bir stroma ile çevrilidir (18). Yapısal olarak özelleşen bu stroma, daha yoğun, daha kollajenize ve hücreden fakir interlobüler stromadan ve yağ dokusundan keskin bir sınırla ayrılır. Meme hacminin büyük bir kısmı, interlobüler stroma tarafından oluşturulur.

Menstrüel siklus boyunca, stromal ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu değişen oranlarda gözlemlenir. Laktasyon ve gebelik dönemlerinde, tübüloalveoler diferansiyasyona bağlı olarak lobül sayısında artış ve epitelyal hücre proliferasyonu meydana gelir. Menopoz döneminde ise hormonların etkisiyle, asinüslerin dallanmasında ve boyutlarında azalma ile birlikte terminal duktal-lobüler ünite üzerinde involüsyon ve atrofi gelişir. Ayrıca, intralobüler özelleşmiş stroma kaybolur (12).

Meme başı ve areola, memenin merkezinde yer alan ve belirgin pigmentasyon gösteren keratinize skuamöz epitel ile döşenmiş dairesel bir alan oluşturur. Meme başı, 15-20 adet duktus ağzı içerir ve emzirmeyen kadınlarda bu duktus ağızlarında keratin tıkaçları bulunur. Areola yüzeyinde, Montgomery tümsekçikleri olarak bilinen, çok sayıda küçük yuvarlak yükseltiler yer alır. Meme başı-areola

kompleksinin epidermisinde, meme duktus epitelinden köken aldığı düşünülen berrak hücreler (Toker hücreleri) izlenebilir. Bu hücreler, Paget hücreleriyle karıştırılmamalıdır(17).



Şekil 2. Normal yetişkin kadın meme dokusu, ekstralobüler duktus (ELD), terminal duktus, (TD) lobüller (L) ve glandüler yapı grupları olan asinilerden oluşur (Histology For Pathologist, Fifth Edition kitabından değiştirilerek alınmıştır (18).

2.4. MEME KANSERİNİN İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen malignite olup, her dört kanser tanısından birinden sorumludur (11). 2020 yılı verilerine göre tahmini 2,3 milyon yeni vaka ile tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturmuş ve böylece en sık görülen kanser türü hâline gelerek akciğer kanserini geride bırakmıştır (19). Aynı yıl içerisinde meme kanserine bağlı 685.000 ölüm gerçekleşmiş ve bu rakamla meme kanseri, kansere bağlı ölümler içinde beşinci sırada yer almıştır (19). Kadınlara özgü kanserler arasında ise meme kanseri, 185 ülkenin 159'unda hem insidans hem de mortalite açısından ilk sıradadır (19).

Meme kanseri insidansı ülkeler arasında belirgin coğrafi farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre insidans oranları %88 daha yüksektir. En yüksek insidans Avustralya/Yeni Zelanda, Batı Avrupa (özellikle Belçika), Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da gözlenirken; en düşük oranlar Orta Amerika, Doğu-Orta Afrika ve Güney-Orta Asya'da bildirilmektedir (19). Ancak gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar, gelişmiş ülkelere kıyasla meme kanserinden ölüm açısından %17 daha fazla risk altındadır (19).

İnvaziv meme karsinomu (IBC) insidansının zaman içinde artış göstermesi; reprodüktif (erken menarş, geç menopoz, ileri yaşta ilk doğum, düşük parite, kısa emzirme süresi), hormonal (menopoz sonrası hormon tedavisi, oral kontraseptif kullanımı) ve yaşam tarzına ilişkin (alkol tüketimi, obezite, fiziksel inaktivite) risk faktörlerinin yaygınlaşmasına ve mamografik taramaların artmasına bağlanmaktadır (20, 21). Bu durum, özellikle gelişmiş ülkelerde belirgindir. Ancak ABD, Kanada, Birleşik Krallık, Fransa ve Avustralya gibi yüksek gelirli ülkelerde 2000'li yılların başlarında meme kanseri insidansında geçici bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş, menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin risk artırıcı etkisini ortaya koyan Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative) çalışmasının yayımlanmasının ardından bu tedavinin kullanımında yaşanan azalmaya bağlanmaktadır (22-26).

2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,1 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiş ve 627.000 ölüm meydana gelmiştir (11). Hastalık yükü, küresel olarak yaşlanan nüfusun etkisiyle artmaya devam etmektedir. İnsidans oranları, ülkeler arasında 10 kattan fazla değişiklik gösterebilir. Kadınların %8–9'unun 75 yaşına gelmeden IBC tanısı aldığı Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki yüksek gelirli nüfuslar en riskli gruplar arasında yer almaktadır (27).

Bu coğrafi farklılıkların zamanla değişkenlik göstermesi, özellikle düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden kadınların zaman içerisinde ev sahibi ülke popülasyonuna benzer risk düzeyine ulaşmaları, çevresel faktörlerin meme kanseri etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

ABD'de yapılan çalışmalar, meme kanseri alt tiplerinin dağılımının popülasyon özelliklerine göre değiştiğini göstermiştir. Tarama programlarının yaygın

olduğu topluluklarda hormon reseptörü (HR) pozitif tümörler en sık izlenirken; HER2 pozitif tümörler %10–15, üçlü negatif meme kanserleri ise %13–17 oranında görülmektedir. Buna karşılık, taramanın daha az yaygın olduğu topluluklarda HER2 pozitif tümörlerin oranı %15–25'e, üçlü negatif tümörlerin oranı ise %20–40'a kadar çıkabilmektedir (28, 29).

Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Türkiye'deki verilere göre tanı konulan her dört kadın kanser hastasından biri meme kanseridir. Vakaların %48,2'si lokalize evrede saptanmakta olup, bu oran düzenli tarama programlarına (özellikle 40–69 yaş aralığındaki kadınların iki yılda bir katıldığı KETEM programları) katılımın etkinliğini ortaya koymaktadır (23). Erken tanı sayesinde tedaviye zamanında başlanabilmesi, meme kanserinin yaygın görülmesine rağmen kansere bağlı ölümler içinde ancak beşinci sırada yer almasını açıklayan önemli bir etkendir.

2.5. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri, çok sayıda faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Etiyolojik faktörler arasında yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, hormonal durum, üreme öyküsü, çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörler yer almaktadır. Hastalığın gelişiminde özellikle hormonal ve genetik mekanizmalar ile beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve vücut kitle indeksi önemli rol oynamaktadır.

Yaş, meme kanseri için en güçlü bağımsız risk faktörlerinden biridir. 25 yaş altı kadınlarda nadir görülmekle birlikte, 30 yaş sonrasında insidansı belirgin şekilde artmaktadır. Meme kanseri tanısı konulan kadınların yaklaşık %75'i 50 yaşın üzerindedir (30). Kadın cinsiyet, hastalık için başlıca risk grubunu oluşturmakta olup, erkeklerde görülme oranı kadınlara göre %1 düzeyindedir (30).

Hormonal faktörler, özellikle endojen ve eksojen östrojen/progesteron maruziyeti ile ilişkilidir. Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi ve doğum kontrol amaçlı uzun süreli oral kontraseptif kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (31). Benzer şekilde, üreme öyküsü ile ilişkili olarak erken menarş, geç

menopoz, nulliparite, ileri yaşta ilk doğum ve emzirmeme gibi durumlar da östrojenik uyarının artması nedeniyle riski yükseltmektedir (32, 33).

Yaşam tarzı faktörleri de hastalık riskini anlamlı ölçüde etkilemektedir. Yüksek kalorili, hayvansal yağ ve protein yönünden zengin diyet, fiziksel hareketsizlik ve obezite ile karakterize edilen Batı tipi yaşam tarzı, meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkol kullanımı, özellikle hormon reseptörü pozitif tümörlerde risk artışıyla tutarlı şekilde ilişkilidir (34, 35). Sigara ile meme kanseri arasında net bir nedensel ilişki bulunmamakla birlikte (36), bazı çalışmalar doğum öncesi sigara kullanımının riski artırabileceğini öne sürmektedir (37).

Fiziksel aktivite, koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin meme kanseri riskinde azalma sağladığını bildirmiştir (38). Postmenopozal kadınlarda artan vücut kitle indeksi, özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskini artırmaktadır. Buna karşılık, premenopozal dönemde yüksek VKİ, HR-pozitif tümör riskini azaltabilirken, triple negatif meme kanserlerinin gelişme riskini artırabilmektedir (39,40).

Aile öyküsü, meme kanseri için önemli bir risk belirleyicisidir. Özellikle birinci derece akrabalarında erken yaşta tanı almış meme kanseri öyküsü olan bireylerde risk artışı daha belirgindir. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %5–10'u, yüksek penetrasyonlu BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkilidir (30). Bu genler, DNA onarımı ile ilişkili tümör baskılayıcı genler olup, hücre döngüsünü durdurarak hasarlı DNA'nın tamirini başlatır. BRCA1 mutasyonları çoğunlukla üçlü negatif tümörlerle, BRCA2 mutasyonları ise hormon reseptörü pozitif tümörlerle ilişkilidir (41, 42). Taşıyıcılarda yaşam boyu meme kanseri riski %45–75 arasında değişmekte, bazı çalışmalarda bu oran %90'a kadar bildirilmiştir (30).

Geçirilmiş meme kanseri öyküsü, hastalığın kontralateral memede gelişme riskini artırır. Ayrıca, proliferatif meme lezyonları (örneğin atipik hiperplazi) tanısı bulunan hastalarda meme kanseri gelişme riski relatif olarak artmıştır. Radyasyon maruziyeti, özellikle gelişme çağında (örneğin Hodgkin lenfoma tedavisi sırasında) gerçekleştiğinde riski anlamlı ölçüde artırmaktadır. Bu dönemde radyasyon tedavisi

alan kadınların %25–30'unda ilerleyen yaşlarda meme kanseri gelişebilmektedir (43, 44).

Son olarak, meme kanseri etiyolojisinde rol oynayan bazı risk faktörlerinin farklı moleküler alt tiplerle olan ilişkileri de dikkate alınmalıdır. Örneğin, BRCA1 mutasyonları ile üçlü negatif tümörler arasında güçlü bir ilişki gözlenirken; geç menarş, geç menopoz, oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal faktörler çoğunlukla hormon reseptörü pozitif tümörlerle ilişkilidir (20, 45, 46). Emzirme süresinin uzunluğu ise tüm alt tiplerde riski azaltıcı etkisi ile tanımlanmıştır (47). Ayrıca farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar, risk faktörlerinin biyobelirteç profiliyle olan ilişkilerinde popülasyon temelli farklılıklar olabileceğini göstermektedir (48).

2.6. PATOGENEZ

Meme kanserinin patogenezi, çeşitli genetik, moleküler ve hücresel değişikliklerin zaman içinde kademeli olarak birikmesiyle şekillenen karmaşık ve çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç, hem tümörün hormon reseptörü durumu ve morfolojik özelliklerine dayalı doğrusal ilerleme modelleri ile hem de hücre kökenine odaklanan klonal evrim ve kanser kök hücre modelleri ile açıklanmaktadır.

Doğrusal modeller çerçevesinde, iki ana yol tanımlanmıştır:

- ER-pozitif yolak, düz epiteliyal atipi, atipik duktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma in situ (DCIS) gibi lezyonları, invaziv ve metastatik karsinomun olası ancak zorunlu olmayan prekürsörleri olarak tanımlar (49).
- ER-negatif yolak ise mikroglandüler adenozis ve ER-negatif DCIS gibi lezyonlardan kaynaklanan, çoğunlukla agresif fenotipe sahip tümörlerle ilişkilidir (49).

Köken hücre düzeyinde ise iki temel model öne çıkmaktadır:

- Sporadik klonal evrim modeli, tek bir hücre klonunun ardışık genetik değişimlerle malign hale geldiğini savunur.

- Kanser kök hücre modeli ise, tümöral dokunun bir alt popülasyonundaki hücrelerin hem kendini yenileyebilme hem de farklılaşabilme kapasitesi taşıdığını ve bu hücrelerin tümörün devamlılığından sorumlu olduğunu öne sürer.

Moleküler düzeyde, meme kanserinin büyük ölçüde hormon reseptörü ekspresyonuna dayalı olarak iki temel yol üzerinden ilerlediğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur:

- ER-pozitif yol, 1q kazanımı, 16q kaybı ve seyrek olarak görülen 17q12 amplifikasyonu ile karakterizedir. Bu tümörler genellikle hormon reseptörlerini eksprese eder, HER2 aşırı ekspresyonu göstermez ve bazal belirteçlerden yoksundur. Karyotip düzeyinde ise çoğunlukla diploid ya da diploide yakın yapı sergilerler. Bu gruba ait tümörler düşük-orta dereceli morfolojik özellikler gösterir (50).

- ER-negatif yol ise genellikle 13q delesyonu, 11q13 kazancı, belirgin 17q12 amplifikasyonu ve hücre döngüsü ile ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu ile tanımlanır. Bu yolaktan gelişen tümörler, daha çok orta-yüksek dereceli ve genetik olarak instabil tümörlerdir (50).

Her iki yolakta da PIK3CA mutasyonları yaygın olarak gözlenirken, TP53 mutasyonları özellikle ER-negatif alt tiplerde daha sık görülmektedir (51). Düşük dereceli tümörlerin yüksek dereceye ilerlemesi ise özellikle lüminal fenotipe sahip tümörlerde daha olasıdır (52).

ER-negatif meme kanseri grubu, hem HER2-pozitif hem de HER2-negatif (üçlü negatif) alt tipleri içerir. Bu tümörlerin tümü genellikle yüksek dereceli, anöploid ve genomik olarak instabil yapıdadır. Özellikle ER-negatif/HER2-pozitif tümörlerde 17q12 amplifikasyonu ile birlikte PIK3CA ve TP53 mutasyonları sık izlenir (53).

Üçlü negatif meme kanserleri (TNBC) ise yüksek proliferatif indeks, artmış tümör-infiltre eden lenfosit (TIL), bazal-benzeri ve mezenkimal fenotip ile homolog rekombinasyon eksikliği (örneğin BRCA1/2 mutasyonları) gibi özellikler taşır. Bu biyolojik özellikler, bu tümör grubunun agresif davranışını ve tedaviye yanıt farklılıklarını açıklamada kritik rol oynamaktadır.

Bu modeller, meme kanserinin heterojen yapısının anlaşılmasını kolaylaştırmakta; tanı, prognostik değerlendirme ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır.

2.7. MEME TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI (WHO 2019)

1. Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsör lezyonlar

1.1. Usual duktal hiperplazi
1.2. Kolumnar hücre lezyonları (flat epitelyal atipi dahil)
1.3. Atipik duktal hiperplazi

2. Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar

2.1. Sklerozan adenozis
2.2. Apokrin adenozis ve adenom
2.3. Mikroglandüler adenozis
2.4. Radial skar / kompleks sklerozan lezyon

3. Adenomlar

3.1. Tübüler adenom
3.2. Laktasyonel adenom
3.3. Duktal adenom

4. Epitelyal-myoepitelyal tümörler

4.1. Pleomorfik adenom
4.2. Adenomyoepitelyoma
4.3. Malign adenomyoepitelyoma

5. Papiller neoplaziler

5.1. İntraduktal papillom
5.2. Papiller duktal karsinoma in situ
5.3. Enkapsüle papiller karsinom

5.4. Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv)

5.5. İnvaziv papiller karsinom

6. Non-invaziv lobüler neoplazi

6.1. Atipik lobüler hiperplazi

6.2. Lobüler karsinoma in situ

7. Duktal karsinoma in situ (DCIS)

7.1. Duktal karsinoma in situ

8. İnvaziv meme karsinomu

8.1. Özel tipi olmayan invaziv karsinom (NST)

8.2. Mikoinvaziv karsinom

8.3. İnvaziv lobüler karsinom

8.4. Tübüler karsinom

8.5. Kribriform karsinom

8.6. Müsinöz karsinom

8.7. Müsinöz kistadenokarsinom

8.8. İnvaziv mikropapiller karsinom

8.9. Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom

8.10. Metaplastik karsinom

9. Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler

9.1. Asinik hücreli karsinom

9.2. Adenoid kistik karsinom

9.3. Sekretuvar karsinom

9.4. Mukoepidermoid karsinom

9.5. Polimorföz adeno karsinom

9.6. Ters polariteli tall cell karsinom

10. Nöroendokrin neoplaziler

10.1. Nöroendokrin tümör

10.2. Nöroendokrin karsinom

2.8. MEME KANSERLERİNDE EVRELEME

Meme kanseri tümör boyutu (T), metastatik bölgesel lenf nodu sayısı (N), ve uzak metastaz (M) varlığına bakılarak TNM sistemine göre evrelenir.

2.8.1 Meme Karsinomunda TNM Sınıflaması (WHO 2019)

pT Evresi (Primer Tümör) – Patolojik Evreleme:

Patolojik T (pT) evrelemesi, tümörün boyutuna ve çevre yapılara yayılımına göre belirlenir. Preoperatif (neoadjuvan) tedavi sonrası değerlendirme yapılan olgularda, artık invaziv karsinom izlenmiyorsa patolojik tam yanıt (pCR) olarak değerlendirilir ve bu durumda evre ypT0N0 veya ypTisN0 şeklinde tanımlanmalıdır. ypTX ifadesi, bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Tablo 1. Meme kanserinde pT evreleme kriterleri ve tanımları

Kategori	Tanım	Notlar
pT0	Primer tümör saptanmaz	Neoadjuvan sonrası tamamen kaybolmuş olabilir
pTis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ	İn situ tümör
pTis (Paget)	Paget hastalığı, parankimde invaziv veya in situ tümör yok	Sınıflama parankimal lezyona göre yapılır
pT1mi	Tümör ≤1 mm	1.0–1.9 mm arası 2 mm'ye yuvarlanır
pT1a	>1 mm – ≤5 mm	Mikroinvaziv alt grup
pT1b	>5 mm – ≤10 mm	
pT1c	>10 mm – ≤20 mm	
pT2	>20 mm – ≤50 mm	
pT3	>50 mm	
pT4a	Göğüs duvarına invazyon	Pektoralis kas invazyonu tek başına

		yeterli değildir
pT4b	Ciltte ülserasyon, ödem, satelit nodüller	İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamazsa
pT4c	pT4a ve pT4b birlikte	
pT4d	İnflamatuar karsinom	Meme cildinin en az üçte birinde eritem ve ödem gerekir
(m)	Aynı memede birden fazla senkron primer tümör	Tümör soneki
T not assigned	Patolojik veriler yetersiz olduğu için evre tayin edilememiş	ypTX yerine ypT0/ypTis tercih edilmelidir (neoadjuvan sonrası)

Tablo 2. Meme kanserinde pN evreleme kriterleri ve tanımları

Kategori	Tanım	Açıklama / Not
pN not assigned	Lenf nodu gönderilmemiş veya patolojik bilgi yetersiz olduğu için evreleme yapılamamıştır	
pN0	Bölgesel lenf nodunda metastaz saptanmamıştır veya yalnızca izole tümör hücreleri (ITC) mevcuttur	ITC: ≤0.2 mm, ≤200 hücre, pozitif sayılmaz
pN0 (i+)	Sadece ITC (≤0.2 mm) mevcuttur; IHC ile saptanmış olabilir	Lenf nodu pozitif sayılmaz, fakat varlığı not edilir
pN0 (mol+)	Moleküler yöntem (RT-PCR) ile pozitiflik saptanmış, ancak histolojik veya IHC ile ITC yok	Klinik pratikte nadir
pN1mi	Mikrometastaz: >0.2 mm – ≤2 mm arası tek odaklı tümör hücresi kümesi	Yaklaşık ≥200 hücre; tek histolojik kesitte bir odak
pN1a	1–3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az biri >2 mm	En sık karşılaşılan düşük-orta riskli grup

pN1b		Aynı taraftaki internal mammarian sentinel lenf nodunda metastaz (ITC hariç)	
pN1c		pN1a + pN1b kombinasyonu	Hem aksiller hem internal mammary metastaz
pN2a		4–9 aksiller lenf nodunda metastaz, en az biri >2 mm	Artmış bölgesel yayılım
pN2b		Klinik olarak pozitif internal mammarian lenf nodu, aksiller nodlar negatif	Radyolojik pozitiflik olabilir, mikroskopik doğrulama şart değil
pN3a		≥10 aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikular (Level III aksiller) lenf nodu tutulumu	En az bir tümör odağı >2 mm
pN3b		pN1a/pN2a + cN2b (görüntülemeyle pozitif internal mammary nod) veya pN2a + pN1b	Kombine yayılım
pN3c		Aynı taraftaki supraklavikular lenf nodlarında metastaz	En ileri bölgesel evre
N Soneki	**(sn)**	Sentinel lenf nodu örneklemesi yapılmıştır	Toplam çıkarılan nod sayısı <6 ise kullanılır. ≥6 nod çıkarılmışsa bu sonek eklenmez
	(f)	Lenf nodu metastazı iğne biyopsisi (FNA / Tru-cut) ile saptanmıştır	Cerrahi rezeksiyon yapılmamışsa geçerlidir.
	Not applicable	Uygulanabilir değil	Yukarıdaki durumlar mevcut değilse işaretlenir.

- ITC (Isolated Tumor Cells): ≤0.2 mm çapında veya ≤200 hücrelik küçük hücre kümeleridir, lenf nodu pozitifliği olarak sayılmaz.
- Mikrometastaz (pN1mi): ITC'den büyük ancak 2 mm'den küçük odaklardır, lenf nodu pozitifliği sayılır.
- Tüm lenf nodu değerlendirmeleri, tek histolojik kesit içindeki hücre sayısına göre yapılır; farklı kesitlerdeki hücreler toplanmaz.
- N sonekleri, yalnızca özel durumlarda N evresine eklenir. Örneğin: "pN1mi(sn)" veya "pN2a(f)" gibi yazılır.

Tablo 3. Meme kanserinde pM evreleme kriterleri ve tanımları

Kategori	**Alt Kategori**	**Tanım**	**Açıklama**
pM	**pM1**	Histopatolojik olarak doğrulanmış uzak metastaz	Metastatik odak >0.2 mm olmalıdır.
	Not applicable	Gönderilen materyalde uzak metastaz yok veya değerlendirilemiyor	pM evresi belirlenememiştir.

- M evresi, sadece patolojik olarak doğrulanmışsa "pM1" olarak yazılır. Klinik metastaz şüphesi varsa ama doğrulama yoksa cM sınıflaması kullanılır (klinik).

2.8.2. Meme Kanserinde Anatomik Evreleme (AJCC 9)

Meme kanseri klinik evrelemesi, tümörün boyutu (T), bölgesel lenf nodu yayılımı (N) ve uzak metastaz varlığı (M) esas alınarak belirlenir. Aşağıda her evre ayrıntılı şekilde açıklanmıştır: Bu evreleme, AJCC 8. Baskı evrelemesine dayalı klasik anatomik evreleme sistemidir.

Evrenin tedavi öncesinde belirlenmesi prognozu ön görmede önemli bir bilgi sağlar. Tümörlerin yaklaşık %48'i evre I, %34'ü evre II, %13'ü evre III ve %5'i evre IV olarak ortaya çıkar (54). pT1 tümörlerinin %19'u lenf nodu metastazı ile %1'i uzak metastazla ilişkilidir. Buna karşın pT3 tümörlerinde sırasıyla %40 ve %10'a varan oranlarda ilişki vardır (54).

Tablo 4. WHO 2019'a göre meme kanserinin evreye göre sınıflandırılması.

Evre	**T (Primer Tümör)**	**N (Lenf Nodları)**	**M (Metastaz)**	**Açıklama**
Evre 0	Tis	N0	M0	İn situ lezyon, invaziv komponent yok
Evre IA	T1b	N0	M0	Tümör >5 mm, ≤10 mm, nodal ve uzak yayılım yok
Evre IB	T0, T1	N1mi	M0	Mikrometastaz var, uzak metastaz yok
Evre IIA	T0, T1	N1	M0	1–3 nod pozitif
	T2	N0	M0	Tümör >20 mm, ≤50 mm, nodal tutulum yok
Evre IIB	T2	N1	M0	Orta boy tümör ve az sayıda nodal tutulum
	T3	N0	M0	Büyük tümör (>50 mm), nodal tutulum yok
Evre IIIA	T0, T1, T2	N2	M0	4–9 aksiller lenf nodu tutulumu
	T3	N1, N2	M0	Büyük tümör ve orta düzeyde nodal yayılım
Evre IIIB	T4	N0, N1, N2	M0	Cilt/göğüs duvarına invazyon; yaygın nodal tutulum olabilir veya olmayabilir

Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0	10+ aksiller, supraklavikular ya da internal mammary nodal tutulum
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Uzak metastaz mevcut

2.9. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanseri, klinik ve biyolojik davranışı oldukça heterojen olan bir hastalık grubudur. Bu nedenle, yüksek riskli hastaları belirlemek, tedavi kararlarını yönlendirmek ve hastalık seyrini öngörmek için çeşitli prognostik ve prediktif faktörler kullanılmaktadır. Bazı belirteçler hem hastalığın gidişatını tahmin etmekte hem de tedaviye yanıtı öngörmekte kullanılmaktadır (örneğin ER ve HER2 durumu) (54, 55).

2.9.1. Standart Klinikopatolojik Faktörler

Prognostik değerlendirmede kullanılan klasik parametreler arasında hasta yaşı, TNM evresi, tümör boyutu, histolojik tip ve grade, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve lenf nodu tutulumu yer alır. Meme kanserinin tanısı genellikle 50 yaş sonrası konulmakla birlikte, 35 yaş altı olgular nadir görülür (<%5) ve bu gruptaki tümörlerin daha agresif seyretme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ileri yaştaki hastalarda da daha yüksek mortalite oranları saptanmıştır (48). Erken evre küçük tümörlerde (T1a/bN0M0) 10 yıllık kansere özgü mortalite oranı %4'e kadar düşük bulunmuştur (56).

Tümör boyutu arttıkça hem sağkalım oranlarında azalma hem de aksiller nod metastazı olasılığında artış izlenmektedir. Örneğin pT1 tümörlerinin yalnızca %19'u nodal metastazla ilişkiliyken, pT3 tümörlerinde bu oran %40'a çıkmaktadır (54). Ayrıca, eksizyonun tamamlanmış olması lokal nüks açısından önemlidir; pozitif cerrahi sınır (0 mm; boyada tümör görülmesi), lokal rekürrens riskini anlamlı ölçüde artırır (57). Bu nedenle, kılavuzların çoğu invaziv tümörler için "cerrahi sınır boyasında tümör yok" sınırını, DCIS için ise ≥2 mm'lik negatif cerrahi sınırı yeterli kabul etmektedir (58).

Lenfovasküler invazyon varlığı, lokal nüks ve özellikle nod-negatif hastalarda uzak metastaz riski ile ilişkilidir; bu nedenle rapor edilmesi önemlidir (59).

2.9.2. Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

Estrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER/PR):

Hormon reseptörü (HR) durumu, özellikle ER pozitifliği, hem prognostik hem de prediktif açıdan değerlidir. ER pozitifliği %1 ve üzerindeyse, hasta endokrin tedaviden anlamlı düzeyde fayda görmektedir. Yüksek ER ekspresyonu iyi prognoz ile ilişkilidir; ancak düşük düzeyde (örneğin %1–10) pozitiflik gösteren tümörler, hem tedavi yanıtı hem de seyir açısından daha belirsizdir (60). PR düzeyi de bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilir; düşük PR ekspresyonu daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.

HER2:

HER2 geni, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda etkili olan bir büyüme faktörüdür ve invaziv meme karsinomlarının %10–20'sinde aşırı ekspresyon gösterir. HER2 pozitif tümörler uygun tedavi (anti-HER2 ajanlar) uygulanmadığında agresif seyirlidir; ancak HER2 hedefli tedavilerle prognoz önemli ölçüde iyileşmektedir (61-61). HER2 pozitifliği, aynı zamanda endokrin tedaviye direnç ile de ilişkilidir.

HER2 değerlendirmesinde immunohistokimya (IHK) ve in situ hibridizasyon yöntemleri (FISH, CISH, SISH) kullanılmaktadır. Skor 3 olan hastalar pozitif kabul edilirken, skor 2 olan olgulara in situ hibridizasyon ile doğrulama önerilir.

2.9.3. Ek Prognostik ve Moleküler Belirteçler

Ki67 Proliferasyon İndeksi:

Ki67, tümör hücrelerinin çoğalma kapasitesini yansıtır. Özellikle ER-negatif ve HER2-pozitif tümörlerde proliferasyon yüksek olup, bu tümörlerin biyolojik davranışı daha agresiftir ve daha sık kemoterapi gerektirir (63). Luminal A ve Luminal B ayırımı için %14–15 eşik değeri önerilmiştir, ancak bu sınırın kemoterapiye yanıt öngörüsünde sınırlı olduğu belirtilmektedir.

Androjen Reseptörü (AR):

AR ekspresyonu, erken evre meme kanserlerinde daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (64). Ancak AR'nin ER-pozitif ve ER-negatif alt tiplerdeki fonksiyonu farklıdır ve tedaviye yanıt açısından henüz standart bir biyobelirteç değildir (65).

Histolojik Tip ve Grade:

Histolojik alt tipe göre prognoz değişiklik gösterir. Tübüler, kribriform, müsinöz ve sekretuar karsinomlar iyi prognozlu iken; metaplastik, mikropapiller ve apokrin diferansiyasyon gösteren tipler kötü prognozlu alt tiplere örnektir. Grade değerlendirmesi genellikle Modifiye Scarff–Bloom–Richardson sistemine göre yapılmakta olup; tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz aktivitesi üzerinden skorlanmaktadır. Toplam skor 3–5 arası Grade 1, 6–7 arası Grade 2, 8–9 arası Grade 3 olarak tanımlanır. Yüksek grade ile lenf nodu metastazı ve sistemik nüks sıklığı daha fazladır (66).

Lenf Nodu Durumu:

Aksiller lenf nodu tutulumu, prognozu etkileyen en önemli parametrelerden biridir. 1–3 nod pozitifliği orta riskli, 4 veya daha fazla nod pozitifliği ise yüksek riskli olarak değerlendirilir. Lenf nodu tutulumu ile hem yaşam süresi hem de hastalıksız sağkalım süresi arasında güçlü bir ilişki vardır.

Neoadjuvan tedaviye yanıt:

HER2-pozitif ve üçlü negatif meme kanseri alt tiplerinde neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt (pCR) elde edilmesi, uzun dönem sağkalımı öngören güçlü bir prognostik göstergedir (67).

2.10 TÜMÖR İMMÜN YANITI VE İMMÜNOTERAPİLERLE İLGİLİ BELİRTEÇLER

2.10.1 Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler (TIL):

Tümör infiltre eden lenfositler (TIL), solid tümör dokusu içinde yer alan ve çoğunlukla T hücrelerinden oluşan immün hücre popülasyonlarıdır. Bu hücreler, tümör antijenlerini tanıyarak antitümör immün yanıtın başlatılmasında kritik rol oynar. Kanser immünite döngüsü kapsamında TIL'ler, hem tümör eliminasyonunda

hem de immün düzenleyici mekanizmaların etkisi altında tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışında rol alırlar.

TIL'ler heterojen bir hücre topluluğu olup $CD8^+$ sitotoksik T hücreleri, $CD4^+$ yardımcı T hücreleri, düzenleyici T hücreleri (Treg), B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri içerebilir. Özellikle $CD8^+$ T hücre infiltrasyonu, birçok kanser türünde prognoz ve tedavi yanıtı ile güçlü biçimde ilişkilidir. $CD4^+$ Th1 hücreleri antitümör immün yanıtı güçlendirirken, Th2 veya Treg hücrelerinin baskınlığı immün yanıtı zayıflatabilmektedir. Ayrıca intratumoral B hücrelerinin rolü halen tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda antitümör immün hafızanın oluşumuna katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür.

Meme kanserinde TIL'lerin özellikle triple-negatif ve HER2-pozitif alt tiplerde prognostik ve prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir. Yüksek stromal TIL varlığı, neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıt olasılığını artırmakta ve uzun dönem hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, hormon reseptör pozitif tümörlerde bu ilişkinin belirgin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca HER2 pozitif olgularda TIL yoğunluğu, trastuzumab tedavisine verilen yanıtla korele bulunmuştur(68). Bu nedenle TIL'ler, hem immün mikroçevrenin aktivitesini yansıtan bir biyomarker hem de olası immünoterapötik hedefler açısından değerli bir parametre olarak görülmektedir.

Histopatolojik olarak TIL değerlendirmesi, hematoksilen-eozin (H&E) boyalı kesitlerde stromal ve intratümoral olarak yapılabilir. Uluslararası TILs Working Group, stromal TIL'lerin değerlendirilmesini daha güvenilir ve tekrarlanabilir bulmuş ve bu yaklaşımı standart metodoloji olarak önermiştir. Değerlendirme, stromal alanın yüzdesi üzerinden yapılmalı, tümör sınırları dışındaki lenfositler, nekroz alanları veya artefaktlar dikkate alınmamalıdır. Stromal TIL'ler sürekli bir değişken olarak rapor edilmeli, ancak pratikte patoloji uzmanları genellikle %5–10'luk aralıklarla sonuç bildirmektedir (69).

TIL'ler yalnızca prognostik bir biyomarker değil, aynı zamanda terapötik potansiyele sahip hücrelerdir. Özellikle melanomda başlatılan adaptif hücre tedavileri, tümörden izole edilen TIL'lerin in vitro çoğaltılması ve hastaya yeniden verilmesi prensibine dayanmaktadır. Son yıllarda bu yaklaşım klinik başarılar göstermiş ve immünoterapinin kişiselleştirilmiş uygulamaları arasında yerini almaya

başlamıştır. Bu gelişmeler, gelecekte meme kanseri de dahil olmak üzere farklı solid tümörlerde TIL temelli tedavi stratejilerinin kullanılabileceğini göstermektedir.

2.10.2 Programlı Ölüm Ligandı-1 (PD-L1) ve İmmün Kontrol Noktası Blokajı:

Programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1, CD274 veya B7-H1 olarak da bilinir), immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan transmembran bir proteindir. PD-L1, başlıca tümör hücrelerinde ve tümör mikroçevresindeki immün hücrelerde eksprese edilir. Temel görevi, T hücre yüzeyindeki programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanarak T hücre aktivasyonunu baskılamak ve böylece immün kaçış mekanizmasını kolaylaştırmaktır. Bu yolak, normal fizyolojide periferal toleransın korunmasında işlev görürken, malign hücrelerde antitümör immün yanıtın baskılanmasına aracılık etmektedir(96).

PD-L1 ekspresyonu iki ana mekanizma ile uyarılmaktadır. Birincisi, interferon-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle gelişen adaptif ekspresyon; ikincisi ise onkogenik sinyal yollarının aktive olması sonucu ortaya çıkan intrinsik ekspresyondur(96). Meme kanseri dahil olmak üzere pek çok solid tümörde bu iki mekanizma birlikte rol oynar. Özellikle PI3K/AKT/mTOR ve JAK/STAT yolakları PD-L1 regülasyonunda kritik rol oynamaktadır.

Meme kanserinde PD-L1 ekspresyonunun prognostik değeri alt tipe göre değişiklik göstermektedir (97). Triple-negatif meme kanseri (TNBC) ve HER2-pozitif alt tiplerde yüksek PD-L1 ekspresyonu, artmış tümör immünojenisitesi ve immünoterapilere daha iyi yanıt olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın hormon reseptör pozitif tümörlerde prognostik rolü daha belirsizdir. Klinik çalışmalarda PD-L1 pozitifliği, özellikle TNBC'de immün kontrol noktası inhibitörlerine (örn. atezolizumab, pembrolizumab) yanıtı öngören prediktif bir biyomarker olarak kullanılmaktadır (70).

Patoloji pratiğinde PD-L1 ekspresyonu immünohistokimyasal (İHK) boyamalarla değerlendirilmektedir. Farklı antikor klonları (örn. SP142, 22C3, 28-8, SP263) kullanıma girmiştir. Ancak klonlar arasında duyarlılık ve özgüllük farkları bulunmakta, bu durum klinik karar sürecinde uyumsuzluklara yol açabilmektedir (97).

Özellikle SP142 klonu, TNBC için onaylanmış olup tümör hücreleri ve immün hücrelerdeki boyanma ayrı ayrı değerlendirilir. Değerlendirme kriterleri kullanılan kitle tedavi protokolüne göre farklılık gösterebilir. Örneğin; pembrolizumab çalışmaları için Combined Positive Score (CPS), atezolizumab çalışmaları için ise immün hücre boyanma yüzdesine dayalı skorlamalar kullanılmaktadır.

PD-L1 ekspresyonu; tümör hücrelerinde pozitif boyanma oranını gösteren tümör orantılı skor (TPS), tümör stromasında bulunan immün hücrelerdeki boyanmayı değerlendiren immün hücre skoru (IC) ve hem tümör hem de immün hücrelerdeki pozitif hücrelerin tüm tümör hücrelerine oranını esas alan kombine pozitif skor (CPS) yöntemleriyle hesaplanır.

PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesi, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımında hasta seçiminde kritik bir adımdır. Yüksek PD-L1 ekspresyonu, immünoterapilerden fayda görme olasılığını artırmaktadır. Bununla birlikte, PD-L1 negatif hastalarda da yanıt alınabilmesi, PD-L1'in tek başına mutlak bir belirleyici olmadığını, ancak güçlü bir tamamlayıcı biyomarker olarak klinik pratiğe girdiğini göstermektedir.

2.11. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA

Meme kanseri moleküler düzeyde heterojen bir hastalık grubudur. Farklı gen ekspresyon profilleri, tümörlerin biyolojik davranışı, tedavi yanıtı ve prognozunu anlamlı şekilde etkileyen belirleyicilerdir (51). Son yıllarda, meme kanserinin moleküler düzeyde daha iyi sınıflandırılması, hastaya özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi amacıyla yoğun şekilde araştırılmıştır. Ancak yüksek maliyet ve teknik kısıtlılıklar nedeniyle çoğu sağlık sisteminde immünohistokimyasal (IHK) biyobelirteçler (ER, PR, HER2, Ki67) aracılığıyla yapılan moleküler sınıflama uygulamada daha yaygın hale gelmiştir (71).

Gen ekspresyon analizleri, tümörler arasında gen ifadesinde farklılık gösteren "içsel genler (intrinsic genes)" kullanılarak yapılan hiyerarşik kümeleme analizleriyle meme kanserinin dört ana moleküler alt tipini ortaya koymuştur:

- Luminal A,
- Luminal B,

- HER2-zengin (HER2-enriched),
- Bazal-benzeri (Basal-like).

Ayrıca normal meme-benzeri (normal breast-like) ve claudin-low gibi bazı nadir alt tipler de tanımlanmıştır (51, 72).

Alt tiplerin tanımlanmasında esas olan, tümör hücrelerinin proliferasyon kapasitesi, hormon reseptörü ekspresyonu ve HER2 durumudur. Bu sınıflama, klinik kararların verilmesinde yol gösterici olup, özellikle adjuvan tedavi planlamasında önemlidir.

Luminal A

- ER (+), PR (+), HER2 (–), Ki67 düşük
- En sık rastlanan moleküler alt tiptir.
- Prognozu en iyi olan alt tiptir.
- Gen ekspresyon profili farklılaşmış luminal hücreleri taklit eder.
- Genellikle düşük dereceye sahip, iyi diferansiye tümörlerdir.
- Endokrin tedaviye iyi yanıt verir.

Luminal B

- ER (+), PR düşük ya da (–), HER2 (+/–), Ki67 yüksek
- Daha yüksek proliferasyon hızı, daha kötü prognoz ve daha sık kemoterapi ihtiyacı ile karakterizedir.
- HER2 pozitif olan Luminal B alt tipi, HER2-zengin gruba benzer biyolojik özellikler gösterebilir.
- Endokrin tedaviye yanıt daha sınırlıdır.

HER2-Zengin (HER2-enriched)

- ER (–), PR (–), HER2 (+), Ki67 genellikle yüksek
- Yüksek proliferatif aktivite ve kötü prognoz ile ilişkilidir.
- HER2 hedefli tedavilere oldukça iyi yanıt verir.
- Gen ekspresyon analizinde HER2 yolak aktivitesi ve hücre siklusu ile ilişkili genlerde artış izlenir.

Bazal-Benzeri (Basal-like)

- ER (–), PR (–), HER2 (–), bazal sitokeratinler (+)

- Çoğu üçlü negatif meme kanseri (TNBC) bazal-benzeri fenotip gösterir.
- Prognoz en kötü olan gruptur.
- Kemoterapi dışında hedefe yönelik tedavi seçeneği sınırlıdır.
- BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir.

Claudin-low

- Claudin 3, 4, 7 ve E-kaderin ekspresyonu düşüktür.
- Genellikle üçlü negatif fenotiptedir.
- EMT (epitelyal-mezenkimal geçiş) ve immün baskılanma ile ilişkilidir.
- Bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılığı araştırılmaktadır (51).

2.12. ÖZEL OLMAYAN TİP İNVAZİV MEME KARSİNOMU (NST; Non Spesial Tip)

İnvaziv meme kanserlerinin en yaygın alt tipi, daha önce "invaziv duktal karsinom, NOS (not otherwise specified)" olarak adlandırılan, günümüzde ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından özel olmayan tip invaziv meme karsinomu (NST – No Special Type) olarak tanımlanan tümörlerdir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70–80'ini oluşturur (73). Morfolojik olarak heterojen özellikler gösteren bu tümörler, belirli bir histolojik alt tipe özgü karakteristik bulgular göstermeyen invaziv epiteliyal neoplaziler olarak tanımlanır. Bu nedenle, tubüler, müsinöz, lobüler veya diğer özel tip özellikleri bulunmayan tümörler NST kategorisine girer (2).

Histopatolojik olarak NST tümörleri, tubüler, solid, trabeküler veya mikropapiller yapılar sergileyebilir ve çoğunlukla desmoplastik stroma eşlik eder. Tümör hücreleri genellikle orta ya da yüksek derece nükleer atipi ve değişken mitotik aktivite gösterir. WHO sınıflamasına göre NST tanısı, yalnızca tümör morfolojisi diğer özel tiplerin tanı kriterlerini karşılamadığında konulmalıdır (74). Makroskopik olarak, düzensiz sınırlı, sert ve gri-beyaz renkte kitleler şeklinde izlenirler.

İmmünohistokimyasal olarak NST tümörlerinin büyük bir bölümü östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği gösterirken, HER2 durumu heterojendir. Bu özelliklerine bağlı olarak, NST tümörleri çoğunlukla luminal A veya luminal B moleküler alt tipe karşılık gelir (75). Ancak HER2 pozitif ya da üçlü negatif NST olguları da görülebilir ve bu tümörler daha agresif seyir ve farklı tedavi yaklaşımları ile ilişkilidir.

NST tanısı, doğru morfolojik değerlendirme ile birlikte ayırıcı tanı açısından immünohistokimyasal analizlerle desteklenmelidir. Prognostik açıdan NST tümörleri histolojik derece, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu ve proliferasyon indeksi (Ki67) gibi klinikopatolojik parametreler doğrultusunda değerlendirilir. Bu alt tipin yaygınlığı ve değişken biyolojik davranışı, NST'yi meme kanserlerinde hem tanı hem de tedavi yönetimi açısından kritik bir kategori hâline getirmektedir (73,74,75).

2.13 İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM

Tanım

İnvaziv lobüler karsinom (ILC), hücre-hücre kohezyonunun kaybıyla karakterize, sıklıkla tek sıra halinde ya da dağınık biçimde stromaya infiltre olan, diskohezif hücrelerden oluşan bir invaziv meme karsinomu alt tipidir.

Klinik Özellikler

ILC genellikle belirsiz sınırlara sahip, elle hissedilebilen ancak kötü tanımlanmış bir meme kitlesi ile başvurur. Mamografide spiküle kitle ve yapısal distorsiyon en sık gözlenen bulgular olmakla birlikte, kalsifikasyon nadirdir. Palpasyon ya da mamografi/ultrasonografi ile saptanamayan subklinik tümörler metastazla prezente olabilir. Mamografinin ILC için duyarlılığı (%57–89) IBC-NST'ye kıyasla düşüktür ve yanlış negatiflik oranı %19'a kadar çıkabilir (77). Ultrasonografi daha yüksek duyarlılığa (%78–95) sahiptir ancak tümör boyutunu sıklıkla olduğundan küçük tahmin eder (78). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle multifokal lezyonların tespitinde daha duyarlıdır; ancak yalancı pozitifliklere ve boyutun aşırı

tahmin edilmesine yol açabilir (79). Bu nedenle MRG, çoğu rehberde, kor iğne biyopsisinde ILC saptanması durumunda önerilmektedir (80).

Epidemiyoloji

ILC, tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5–15'ini oluşturur (81). 1980'lerden itibaren, IBC-NST'ye kıyasla ILC insidansında görece bir artış izlenmiştir. Bu artışın, menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin daha yaygın kullanımı (82) ve alkol tüketimindeki artışla (83) ilişkili olabileceği düşünülmektedir. ILC tanısı alan hastaların ortalama yaşı 57–65 olup, bu yaş aralığı IBC-NST hastalarına kıyasla biraz daha yüksektir (1,4).

Etiyoloji ve Moleküler Patogenez

ILC'nin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Hormonel, genetik ve çevresel (yaşam tarzı) faktörler rol oynamaktadır. CDH1 genini etkileyen kalıtsal mutasyonlar, herediter diffüz gastrik kanserin yanı sıra ILC gelişiminde de rol oynar ve ILC gelişme riskini %42'ye kadar artırabilir (84). ILC'lerin büyük çoğunluğu CDH1 mutasyonu taşır ve bu genin wild-tip alelinin kaybı ile birliktedir (85, 86). E-kaderin fonksiyon kaybı, ILC hücrelerinin kohezyon eksikliğinden sorumludur (87).

ILC'ler genellikle ER ve PR pozitiftir ve HER2 gen amplifikasyonu ya da aşırı ekspresyonu göstermez. Gen ekspresyon profili ile %85'e kadarı luminal A olarak sınıflandırılırken, daha az oranda luminal B, HER2-zengin ya da bazal-benzeri alt tipler de tanımlanmıştır (85, 86). Pleomorfik/apokrin varyantlar hormon reseptörü negatifliği ve HER2 aşırı ekspresyonu gösterebilir (88).

ILC'lerde en sık görülen genetik değişiklikler şunlardır: 16q kol kaybı (neredeyse tüm vakalarda), CDH1 mutasyonları (%50–80), PIK3CA mutasyonları (%45), ve daha düşük sıklıkla RUNX1, TP53, PTEN, FOXA1, MAP3K1, ERBB2 ve ERBB3 mutasyonlarıdır (85,89). ERBB2 (HER2) ya da AKT1 mutasyonları erken nüks riskiyle ilişkilendirilmiştir (89).

Histopatoloji

Klasik ILC, stromaya tek sıra halinde ya da dağınık şekilde infiltre olan, kohezyon kaybı gösteren küçük, oval çekirdekli ve az sitoplazmalı hücrelerle karakterizedir. Mitotik aktivite düşüktür. Bu sitolojik özellikler genellikle atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile benzerlik gösterir ve ILC ile sıklıkla birliktelik gösterir. E-kaderin, β/α-katenin ve p120 gibi kohezyon kompleksi üyelerinin immunohistokimyasal analizi, ILC ile IBC-NST ayrımında yardımcıdır.

ILC'nin histolojik varyantları arasında solid, alveolar, pleomorfik, tubulolobüler ve histiositoid alt tipler yer alır. Pleomorfik tip daha büyük çekirdekler, nükleer atipi ve yüksek mitotik aktivite ile ayırt edilir ve daha kötü prognoza sahiptir (90). Klasik ILC ve mikst paternler ILC'lerin %75'ine kadarını oluşturur (91).

Klinik Seyir ve Prognoz

ILC genellikle düşük gradeli, ER pozitif, HER2 negatif ve düşük proliferasyon indeksine sahip olması nedeniyle daha iyi prognozlu kabul edilir. Ancak bazı çalışmalarda IBC-NST'ye kıyasla daha büyük tümör boyutu, daha ileri evre ve lenf nodu pozitifliği saptanmış; uzun dönem sağkalımda ILC'nin daha kötü seyirli olabileceği bildirilmiştir (5). Histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde klasik tipin prognozu daha iyidir, oysa pleomorfik ve solid varyantlar daha agresiftir (92,93).

ILC'de neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıt oranları IBC-NST'ye göre daha düşüktür (94). Bu durumun histolojik tipten ziyade düşük proliferatif özelliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

ILC'nin metastatik paterni farklıdır; kemik, over, gastrointestinal sistem ve meninks gibi bölgelere yayılım daha sık olup, akciğer metastazı daha nadirdir. Lenf nodu metastazları az belirgin olabilir ve H&E ile gözden kaçabilir; bu nedenle sitokeratin ile boyama önerilir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2024-12/196 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı sonrasında, çalışmada kullanılan PD-L1 antikoru, DAB kiti ve lam lamelleri için dış fon desteği sağlanamadığından gerekli malzemeler araştırmacı tarafından kişisel bütçe olanaklarıyla temin edilmiştir.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde Kasım 2019 – Mayıs 2025 yılları arasında memede lobüler karsinom ve mikst invaziv duktal karsinom lobüler karsinom vakaları ile karaciğer, kemik ve bölgesel olmayan lenf nodu gibi uzak organlarda lobüler karsinom metastazı olan 18 yaş üstü kadın hastalar retrospektif olarak taranarak belirlendi. Çalışma başında belirlenen PD-L1 antikor test miktarı hedefine bazı vakaların parafin bloklarına ulaşılamaması, parafin bloklarda doku kalmamış veya çok az miktarda tümör hücresi kalmış olması nedeni ile 310 adet dokunun 21'ine antikor uygulanamadı; ancak H&E camlar üzerinde TIL değerlendirmesi yapıldı. 310 dokunun 278'i primer tümör dokusuna, 32'si metastatik dokuya ait idi. 7 hastanın hem primer dokusu hem metastatik dokusu; 4 hastanın ise birden fazla metastatik dokusu çalışmaya dahil edildi. Toplamda hasta sayısı 298 olarak belirlendi. Vakaların tamamı %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen mastektomi ve trucut materyallerine ait preparatları iki patolog tarafından ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Tüm olgular 2019 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri ile yeniden gözden geçirilerek sınıflandı. 298 vakanın 40 tanesi neoadjuvan tedavi almıştı. Seçilen vakaların 260 tanesi saf invaziv lobüler karsinom, 37 tanesi mikst invaziv duktal ve lobüler karsinom ve 1 tanesi mikst müsinöz invaziv lobüler karsinomuydu.

Hastaların yaş, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerine hastaneye kayıtlı poliklinik notlarından ulaşıldı.

Etik kurul onayını takiben, hastaların sağkalım durumları Türkiye Cumhuriyeti Kimlik Paylaşım Sistemi (KPS) kayıtlarından elde edildi. Veriler, kişisel mahremiyet ve veri güvenliği mevzuatına uygun biçimde anonimleştirildi ve yalnızca araştırma ekibi tarafından erişildi.

Hastaların primer tümör tanı yaşı ve metastatik tümör tanı yaşı yıl cinsinden; ikisi arasındaki süre ay cinsinden belirtildi. Primer ve/veya metastaz tanı yaşından itibaren ölüme kadar geçen süre de ay cinsinden belirtildi.

3.3. HİSTOMORFOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tüm hastaların primer tanı yaşı, varsa metastaz tanı yaşı, sigara kullanım öyküsü, hipertansiyon/diyabet/hipotiroidi gibi kronik hastalıkları, ailesinde yakınlık derecesine göre kanser öyküsü, cerrahi eksizyon materyali tipi, tümör boyutu, grade, in situ varlığı ve özellikleri, hormon reseptör durumları, Ki67 proliferatif aktivite yüzdesi, moleküler sınıflaması, E-kaderin ve/veya Beta-katenin çalışılıp çalışılmadığı, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, aksiller lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi alıp almadığı not edildi. Histomorfolojik olarak tümörlerin pleomorfik veya klasik varyantı, solid veya alveolar patern varlığı, taşlı yüzük hücre varlığı bakımından değerlendirildi.

Tüm olgular Scarff-Bloom Richardson histolojik dereceleme sistemine göre yeniden derecelendirildi. Duktal karsinoma in situ varlığı, nükleer derecesi ve komedonekroz varlığı, lobüler karsinoma in-situ varlığı not edildi. Tümör histolojik varyant olarak pleomorfik ve klasik olarak sınıflandı. Kordonlar, tek hücreler veya single-indian file büyüme paterni dışında solid ve/veya alveolar patern varlığı belirtildi (Şekil 3). Ayrıca taşlı yüzük hücre morfolojisi varlığı not edildi.

ER ve PR immünhistokimyasal boyamaları %1-10 nükleer boyanma olanlar low olarak sınıflanırken ve %10 üstü oranda nükleer boyanma varsa pozitif olarak kabul edildi. HER2 skorlaması ASCO/CAP 2018 rehberine göre skorlandı. Skor 1

negatif olarak, skor 3 pozitif olarak ve skor 2 olanlar in situ hibridizasyon yöntemi sonuçları ile pozitif/negatif olduğu belirtildi. Kİ67 için hot-spot alanda 100 hücrede pozitif hücre sayısı belirlendi. %20'nin altındaki değerler düşük proliferatif aktivite, %20 ve üstündeki değerler yüksek proliferatif aktivite olarak kabul edildi. Moleküler subtiplendirmede; ER-PR pozitif, HER2 negatif ve Ki67 <%20 olanlar Luminal-A, ER pozitif, HER2 pozitif (PR ve Ki67 değişken) olanlar ile ER pozitif, PR low/negatif, HER2 negatif ve Ki67 ≥%20 olanlar Luminal-B; ER-PR negatif, HER2 pozitif olanlar HER2-enriched; ER-PR- HER2 negatif olanlar üçlü negatif meme kanseri(TNBC) olarak sınıflandırıldı.

pT, pN ve pM kategorileri American Joint Committee On Cancer(AJCC), 8. Edisyon'a göre verildi.

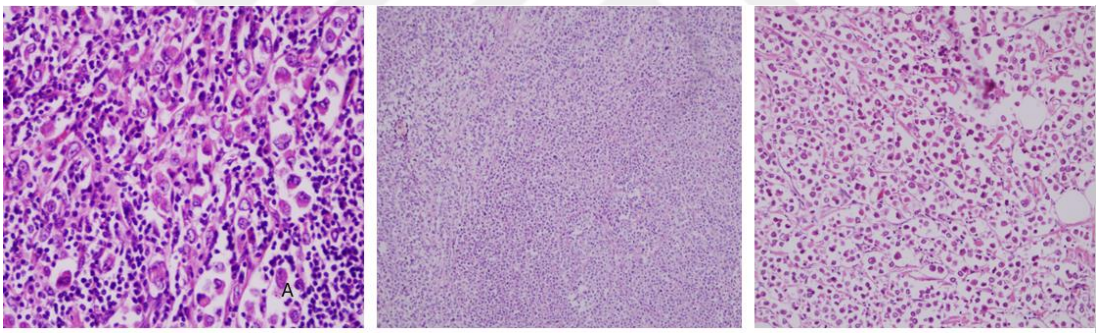
TIL yüzdesi tüm H&E slayt taranarak ve total tümör stromasındaki oran <%1, %1-5, %6-9, %10-49 ve %50-100 şeklinde sınıflandırılılarak verildi(Şekil 4). Tümör stroması dışındaki lenfoid agregat ve foliküller, DCIS, LCIS veya normal lobüller çevresindeki lenfoid agregatlar, nekroz alanları, ezilme artefaktı bulunan alanlar değerlendirmeye alınmadı. Lenfosit ve plazma hücreleri skorlamaya alınırken nötrofil lökositler ve makrofajlar skorlamaya dahil edilmedi. Tümör infiltre eden lenfositler (TIL), 2014 Uluslararası TIL Çalışma Grubu kriterlerine göre değerlendirildi (69).

PD-L1 çalışması için seçilen bloklardan immünohistokimya çalışması için 3-4 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitlerin alındığı lamlar 40°C'lik etüvde 12 saat boyunca bekletildi. İmmünohistokimyasal çalışmaların standardizasyonu için kontrol blokları belirlendi. Normal insan tonsil kript epitelinde PD-L1 ile membranöz ekspresyon izlendiğinden tonsil dokusu kontrol bloğu olarak belirlendi. Kontrol blokları kullanılarak antikorlar için dilüsyon oranları ayarlandı.

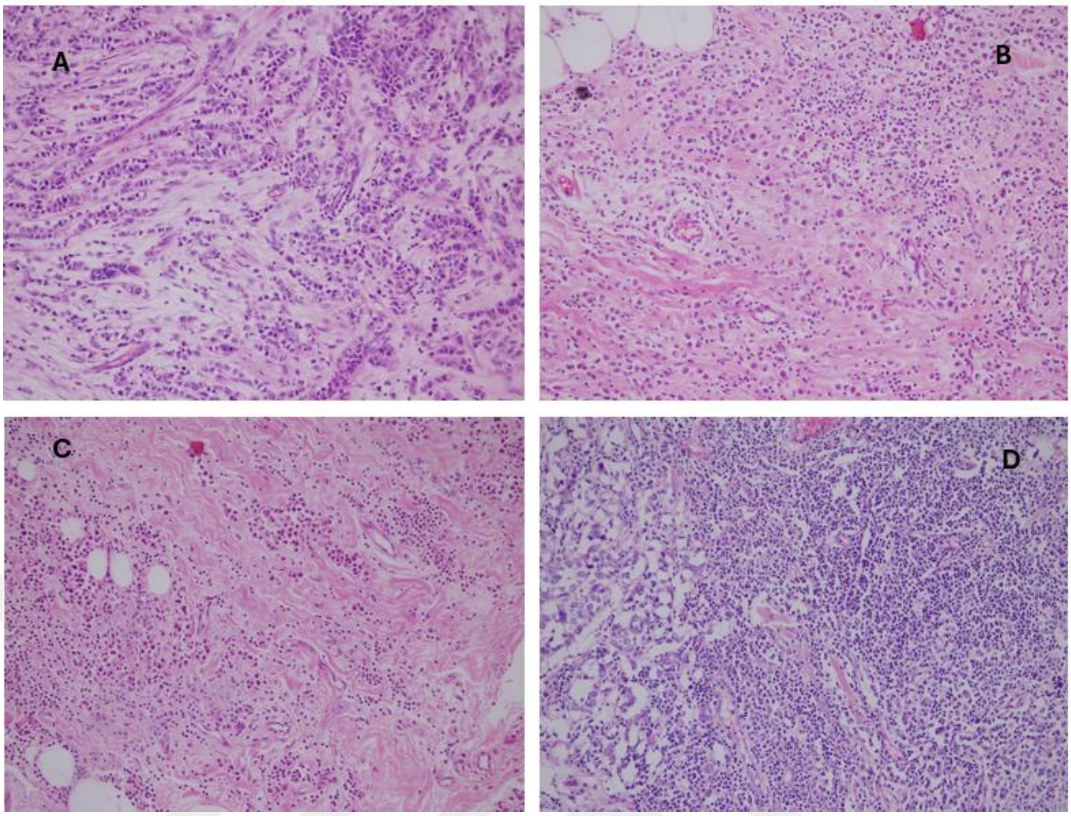
PD-L1 (Cell Marque (28-8) rabbit monoklonal antikor; 1/50 dilüsyon) ile Ventana Benchmark ultra IHC/ISH otomatik boyama cihazında Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak çalışmalar tamamlandı.

Çalışmamızda hazırlanan PD-L1 belirteci ile boyanan preperatlar değerlendirildi. PD-L1 antikorunun değerlendirilmesinde tümör hücrelerinde membranöz, immün hücrelerde membranöz ve sitoplazmik boyanma esas alındı. Boyanan hücre yüzdesi not edildi. Tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde %1 ve üzeri boyanma pozitif boyanma olarak kabul edildi. TPS ve IC skorlamaları, tüm H&E slayt taranarak, hot-spot alanlarda <%1, %1-9, %10-49 ve %50-100 şeklinde sınıflandırılarak verildi(Şekil 5). CPS skorlaması ise; birkaç hot-spot alan ve birkaç global alan sayılarak paydada yaklaşık 1000 tümör hücresi veya daha azsa maksimum tümöral hücreyi kapsayacak şekilde; <1, 1-9, 10-49 ve 50-100 şeklinde sınıflandırılarak verildi(Şekil 6). Stroma dışındaki lenfoid agregat ve foliküller PD-L1 iç kontrol olarak kullanıldı.

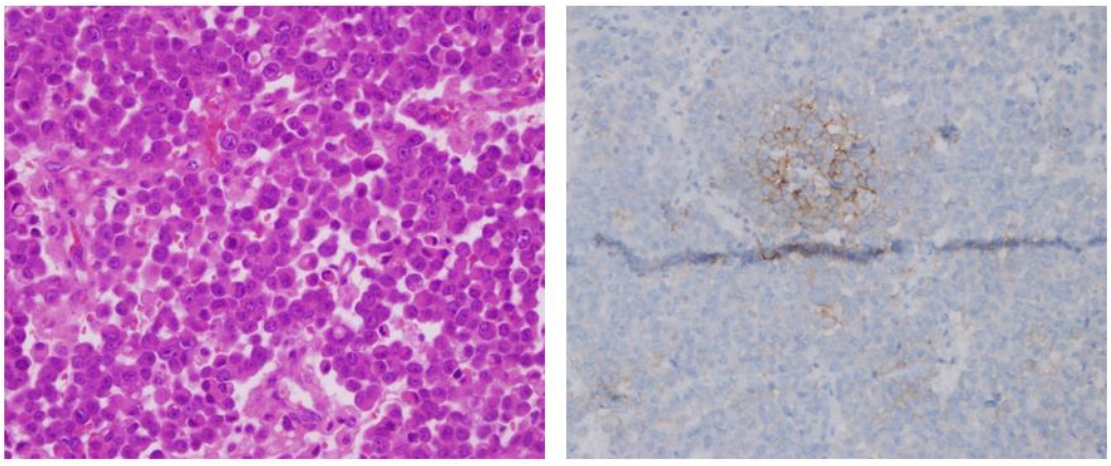
Belirlenen parametrelerin dağılım oranları ve bu parametrelerle PD-L1 ekspresyon durumu arasında bir ilişki olup olmadığı not edildi.



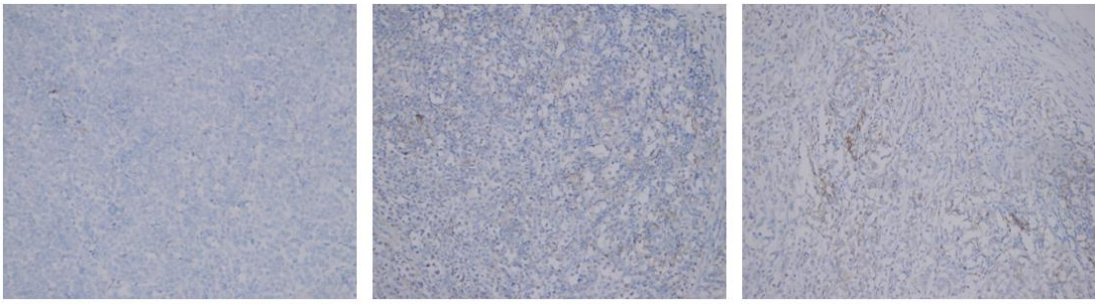
Şekil 3. Sırasıyla; solda lenfositlerin 4 katından büyük nükleuslara sahip pleomorfik varyant ILC (x40, H&E), ortada solid büyüme paternine sahip ILC (x10, H&E) ve sağda alveolar büyüme paternine sahip ILC(x20, H&E).



Şekil 4. TIL yüzdeleri H&E kesitlerde x20 büyütmede sırasıyla <%1(A), %6-9 (B), %10-49 (C) ve %50-100(D).



Şekil 5. Tümör orantılı skoru (TPS) %10 olan pleomorfik ILC'nin omentum metastazına ait bir olgu(solda H&E ve sağda İHK).



Şekil 6. Meme dokusunda sırasıyla; solda CPS<1, ortada CPS ≥1 ve sağda CPS ≥10.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (median) ve çeyrekler arası aralık (IQR), normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda dağılıma göre Student t-testi veya Mann–Whitney U testi; üç ve daha fazla grup için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal–Wallis H testi uygulandı. Kruskal–Wallis testi sonucunda anlamlı farklılık saptanan değişkenlerde uygun post-hoc çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya beklenen hücre sayılarının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. PD-L1 ekspresyon parametreleri (TPS, IC, CPS) ile tümör infiltre eden lenfosit (TİL) düzeyleri arasındaki ilişkiler için de Spearman korelasyonu kullanıldı. CPS için ≥1, ≥5 ve ≥10 cut-off değerlerine göre ayrıca karşılaştırmalar yapıldı.

Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile gerçekleştirildi; gruplar log-rank, Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) ve Tarone–Ware testleri ile karşılaştırıldı. Klinik olarak anlamlı veya sınırda anlamlı bulunan değişkenler için Cox orantısal

risk regresyon analizi uygulandı. Uzak metastaz (pM) varlığı ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesinde uygun durumlarda Pearson ki-kare ve Mann–Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GENEL

Kasım 2019 – Mayıs 2025 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmamıza yaşları 32 ile 91 arasında değişen toplam 298 hasta dahil edildi. Hastaların primer tanı anındaki yaşları 30 ile 90 yıl arasında değişmekte olup ortanca 55 yıl (IQR: 46–63 yıl) olarak saptandı. Primer tanı anındaki yaş dağılımı incelendiğinde, olguların %38,9'unun (n=116) 50 yaş altında, %61,1'inin (n=182) ise 50 yaş ve üzerinde tanı aldığı görüldü. Bu hastalara ait toplam 310 doku mevcuttu. Bu dokuların %89,7'ü (n=278) primer tümör dokusuna, %10,3'ü (n=32) metastatik dokulara ait idi. Çalışmaya dahil edilen 298 hastanın %43,2'sinde (n=129) metastaz saptanmazken, %40,9'unda (n=122) lenf nodu metastazı mevcut olup, uzak organ metastazı yoktu. Ayrıca vakaların %15,8'inde eş zamanlı ya da sonrasında (n=47) uzak organ metastazı varlığı belirlendi. Aksiller lenf nodu metastazı ise %51 (n=152) oranında saptandı. Hastaların hem primer meme dokusuna hem metastatik dokusuna PD-L1 çalışılan 7 vaka bulunmaktaydı. Ayrıca primer meme tümörüne ulaşılamayan 4 vakanın ise birden fazla metastatik dokusuna PD-L1 uygulandı.

Hastaların soygeçmişinde, olguların %34,6'sında (n=103) herhangi bir kanser öyküsü bulunmazken; %7,4'ünde (n=22) birinci derece, %8,1'inde (n=24) ikinci derece ve %5,7'sinde (n=17) üçüncü derece akrabalarda meme kanseri öyküsü saptandı. Ayrıca %13,8'inde (n=41) birinci, %6,7'sinde (n=20) ikinci, %5,0'ında (n=15) üçüncü ve %1,0'ında (n=3) dördüncü derece akrabalarda farklı kanser türleri mevcutken, %4,7'sinde (n=14) dördüncü derece akrabalarda meme kanseri, %0,3'ünde (n=1) ikinci derece akrabada DCIS ve %0,7'sinde (n=2) uzak akrabalarda kanser öyküsü belirlendi. Soygeçmiş bilgilerine ulaşılamayan hasta oranı ise %11,7 (n=35) idi. Ayrıca kohortumuzda BRCA mutasyon bilgisine ulaşılabilen sınırlı

sayıda hasta vardı; BRCA1 mutasyonu saptanan 1 olguda ikinci derece akrabada meme dışı kanser öyküsü mevcutken, BRCA2 mutasyonu taşıyan 1 olgunun ise ayrıntılı soygeçmiş bilgisine ulaşılamamıştır.

Uzak metastazı bulunan 47 olgunun primer tanı yaşı ortancası 54 yıl (IQR: 44–61), metastaz tanı yaşı ortancası 57 yıl (IQR: 48,5–62,5) idi. Primer tanı ile ilk metastaz arasındaki süre ortancası 31 ay (IQR: 0–59,5) olarak bulundu. Bu olguların sağkalım durumu incelendiğinde; olguların %63,8'inin (n=30) hayatta olduğu, %36,2'sinin (n=17) ise yaşamını yitirdiği saptandı. Ölen 17 hastanın metastaz tanısı sonrası sağ kalım süreleri 5 ile 74 ay arasında değişmekte olup sağ kalım süresi ortancası 21 ay (IQR: 10–38 ay; 95% GA: 14,4–27,6) olarak saptandı.

Hastaların menopoz durumları değerlendirildiğinde, %53,0'ının (n=158) postmenopozal, %4,4'ünün (n=13) perimenopozal ve %29,5'inin (n=88) premenopozal dönemde olduğu belirlendi. Ayrıca, olguların %0,3'ünde (n=1) geçirilmiş total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) öyküsü mevcuttu. Hastaların %12,8'ine (n=38) ait menopoz durumu bilgisine ise ulaşılamadı.

Hastaların %28,9'unda (n=86) aktif sigara kullanımı olduğu ve %59,7'sinde (n=178) sigara kullanmadığı belirlenirken, %11,4'ünde (n=34) ise bu bilgiye ulaşılamadı. Ayrıca hastaların %30,2'sinde (n=90) hipertansiyon, %17,1'inde (n=51) diyabet, %7,0'ında (n=21) hipotiroidi ve %1,7'sinde (n=5) depresyon tanısı mevcuttu. Bununla birlikte, hipertansiyon için %12,1 (n=36), diyabet için %11,4 (n=34), hipotiroidi için %12,1 (n=36) ve depresyon için %9,7 (n=29) hastanın verisine ulaşılamadı.

Hastaların %2,3'ünde (n=7) yalnızca tanısal amaçlı trucut biyopsi veya insizyonel biyopsi yapıldığı, %31,2'sinde (n=93) lumpektomi veya meme koruyucu cerrahi (MKC), %30,5'inde (n=91) basit mastektomi ve %35,6'sında (n=106) modifiye radikal mastektomi uygulandığı belirlendi. Ayrıca, bir hastada (%0,3) cerrahi uygulanmış olmasına rağmen operasyon türüne ilişkin bilgiye ulaşılamadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %13,4'ü (n=40) neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi almışken, %86,6'sında (n=258) böyle bir tedavi öyküsü bulunmamaktaydı. Neoadjuvan tedavi alan 40 hastanın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, %2,5'inde (n=1) belirgin yanıt, %52,5'inde (n=21) kısmi yanıt, %45'inde (n=18) ise minimal yanıt veya yanıtsızlık saptandı.

Olguların %78,2'sinde (n=233) tek, %11,7'sinde (n=35) iki, %2,7'sinde (n=8) üç ve 21 hastada (%7,1) çoklu tümör odağı mevcuttu. Tümörlerin uzun çapları 0,05 ile 15,00 cm arasında değişmekte olup medyanı 3,00 cm (IQR: 2,00–4,68 cm) olarak saptandı. En büyük tümör odağının histolojik alt tipi incelendiğinde, olguların %84,9'unun (n=253) invaziv lobüler karsinom, %2,7'sinin (n=8) invaziv meme karsinomu/NST, %0,3'ünün (n=1) müsinöz karsinom, %11,7'sinin (n=35) mikst NST ve lobüler karsinom ve %0,3'ünün (n=1) mikst müsinöz ve lobüler karsinom olduğu belirlendi. En büyük odak tipi NST olan 8 olgunun lobüler odak evre (pT) dağılımları incelendiğinde; %12,5'inin (n=1) pT1a, %50,0'ının (n=4) pT1b, %12,5'inin (n=1) pT1c ve %25,0'ının (n=2) pT2 evresinde olduğu saptandı. Lobüler odakların uzun çapları 0,22 ile 3,00 cm arasında değişmekte olup medyanı 0,90 cm (IQR: 0,55–2,06 cm) olarak bulundu. En büyük odak tipi müsinöz karsinom olan 2 odağa sahip 1 olgunun ise lobüler karsinom odağı 2,6 cm idi.

Tümörlerin yerleşim özellikleri incelendiğinde, olguların %91,9'unda (n=274) unilateral, %8,1'inde (n=24) ise bilateral tutulum saptandı. Bilateral olguların %41,7'sinde (n=10) tümörlerin NST tipinde olduğu belirlendi. Ayrıca bilateral tümör saptanan 24 olgunun zamanlaması değerlendirildiğinde %50,0'ında (n=12) senkron, %50,0'ında (n=12) ise metakron tümör gelişimi gözlendi.

Çalışmaya dâhil edilen 298 olgunun TNM evre dağılımı incelendiğinde, olguların %18,5'i (n=55) evre I, %40,3'ü (n=120) evre II, %25,5'i (n=76) evre III ve %15,8'i (n=47) evre IV olarak sınıflandırıldı.

Patolojik tümör evresi (pT) değerlendirmesinde olguların %1,0'ı (n=3) pT1a, %5,4'ü (n=16) pT1b, %21,8'i (n=65) pT1c, %49,7'si (n=148) pT2, %20,8'i (n=62) pT3, %0,7'si (n=2) pT4a ve %0,3'ü (n=1) pT4b olarak saptandı. Metastatik dokusuna ulaşılan bir hastada (%0,3) pT bilgisine erişilemedi.

Patolojik lenf nodu evresi (pN) değerlendirildiğinde, olguların %45,6'sı (n=136) pN0, %0,3'ü (n=1) pN0(i+), %2,3'ü (n=7) pN1mi, %22,8'i (n=68) pN1a, %0,3'ü (n=1) pN1b, %0,7'si (n=2) pN1c, %13,1'i (n=39) pN2a ve %11,4'ü (n=34) pN3a evresindeydi. Ayrıca 10 olguda (%3,4) pN bilgisine ulaşılamadı.

Uzak metastaz durumu değerlendirildiğinde, hastaların %84,2'sinde (n=251) metastaz saptanmazken, %15,8'inde (n=47) uzak metastaz mevcuttu.

Lenfovasküler invazyon (LVİ) açısından, olguların %62,8'inde (n=187) LVİ veya tümör embolusu izlenmezken, %35,2'sinde (n=105) LVİ ya da embolus saptandı. Perinöral invazyon (PNİ) incelemesinde ise hastaların %65,4'ünde (n=195) PNİ izlenmezken, %30,9'unda (n=92) PNİ ve %0,3'ünde (n=1) intranöronal yayılım tespit edildi. LVİ için altı (%2,0), PNİ için ise on (%3,4) olguda veri eksikliği mevcuttu.

LVİ pozitif 105 olgunun patolojik lenf nodu evreleri incelendiğinde; olguların %14,3'ü (n=15) pN0, %1,9'u (n=2) pN1mi, %20,0'ı (n=21) pN1a, %30,5'i (n=32) pN2a ve %28,6'sı (n=30) pN3a olarak saptandı. Beş olguda (%4,8) ise pN evresi bilgisi mevcut değildi.

Meme başı içeren 197 rezeksiyon materyalinde, olguların %78,2'sinde (n=154) meme başı histolojisi normaldi. Laktiferöz duktuslarda pagetoid yayılım ve eşlik eden lobüler karsinoma in situ (LCIS) %4,6 (n=9), yalnızca pagetoid yayılım %2,5 (n=5), dermiste infiltrasyon olup epidermisin intakt kaldığı durum %12,7 (n=25), laktiferöz duktus ve derin dermiste LCIS %1,0 (n=2) ve tümör infiltrasyonu %1,0 (n=2) oranında saptandı.

Deri dokusu içeren 267 olgunun %95,5'inde (n=255) deri histolojisi düzenliydi. Ülsere görünüm %1,1 (n=3), dermiste infiltrasyon olup epidermisin intakt kaldığı durum %3,0 (n=8) ve deri altı embolus %0,4 (n=1) oranında saptandı.

Hastaların toplamında (n=298) lobüler komponente sahip tümör odaklarının histolojik yapısı saf veya mikst olarak sınıflandırıldığında, %87,6'sı (n=261) saf lobüler karsinom, %12,1'i (n=36) mikst NST ve lobüler karsinom ve %0,3'ü (n=1) mikst müsinöz ve lobüler karsinom özelliğindeydi.

Çalışmaya dahil edilen 278 primer tümör dokusunun ise %87,8'i (n=244) saf lobüler karsinom, %11,9'u (n=33) mikst NST ve lobüler karsinom ve %0,4'ü (n=1) mikst-müsinöz ve lobüler karsinom histolojik tipteydi.

Çalışmadaki 298 tümörün nükleer skor dağılımı incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunda (%74,8; n=223) nükleer skor 2 saptandı. Nükleer skoru 3 olan grupta 57 olgu (%19,1) ve skor 1 grupta ise 12 olgu (%4,0) saptandı. Altı olguda (%2,0) nükleer skor bilgisine ulaşılamadı. Primer 278 olgunun %80,9'unda (n=225) skor 1 veya 2, %19,1'inde (n=53) ise 3 olarak saptandı.

Çalışmaya dâhil edilen 298 olgunun 294'ünde ER H-skoru değerlendirilebildi. ER H-skor için medyan değer 255,0 (IQR= 225,0 – 285,0) bulundu. PR ekspresyonu değerlendirilebilen 295 tümörde medyan PR H-skoru 150,0 (IQR= 70,0 – 255,0) olarak saptandı. Primer vakalarda (n=278) ise ER H-skor için medyan değer 255,0 (IQR=190,0–285,0), PR H-skor için ise 132,5 (IQR=15,0–225,0) olarak bulundu.

Toplam 298 invaziv lobüler karsinom olgusunun HER2 durumuna göre dağılımı değerlendirildi. Olguların %61,1'i (n=182) negatif, %34,6'sı (n=103) düşük (low), %4,0'ı (n=12) yüksek (high/pozitif) olarak saptandı. Bir olguda (%0,3) HER2 çalışılamamıştı. HER2 ekspresyonu değerlendirilen 278 primer olgunun %61,5'inde (n=171) negatif, %34,2'sinde (n=95) düşük, %4,0'ünde (n=11) yüksek düzeyde ekspresyon saptandı; bir olguda (%0,4) ise HER2 analizi yapılamamıştı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 298 invaziv lobüler karsinom olgusunun Ki67 proliferatif indeksi dağılımı incelendiğinde; olguların %44,6'sında (n=133) Ki67 <%20, %54,4'ünde (n=162) Ki67 ≥%20 olarak saptandı. Üç olguda (%1,0) Ki67 değeri değerlendirilemedi. Ki67 skoru değerlendirilen 278 primer olgunun %45,3'ünde (n=126) <%20, %54,7'sinde (n=152) ise ≥%20 düzeyinde proliferasyon izlendi.

İnvaziv lobüler karsinom olgularının moleküler alt tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; %32,6'sı (n=97) Luminal A, %63,4'ü (n=189) Luminal B, %0,7'si (n=2) HER2 pozitif (ER/PR negatif), %2,0'si (n=6) üçlü negatif (TNBC) olarak

sınıflandırıldı. Dört olguda (%1,3) moleküler alt tip belirlemek için yeterli veri mevcut değildi.

Tüm hastaların histolojik varyantları incelendiğinde, olguların %85,9'u (n=256) klasik, %13,4'ü (n=40) pleomorfik tipteydi. Sadece metastaz dokusuna ulaşılan 2 olguda (%0,7) ise bu bilgiye ulaşılamadı. Primer olguların %23,7'sinde (n=66) solid patern saptanırken, %76,3'ünde (n=212) solid patern izlenmedi. Alveolar patern, olguların %6,8'inde (n=19) mevcutken, %93,2'sinde (n=259) izlenmedi. Taşlı yüzük hücreli komponent ise %5,8'inde (n=16) saptanırken, %94,2'sinde (n=262) bulunmadı.

Primer tümör dokusunda adezyon moleküllerinin ekspresyonu değerlendirildiğinde, olguların %75,8'inde (n=226) E-kaderin ekspresyonunda tam kayıp, %8,4'ünde (n=25) kısmi kayıp mevcutken %2,3'ünde (n=7) kayıp izlenmedi. Ayrıca %5,4'ünde (n=16) aberan ekspresyon saptandı. β-katenin uygulanmış olguların %4,7'sinde (n=14) tam kayıp, %2,3'ünde (n=7) kısmi kayıp ve %0,7'sinde (n=2) aberan ekspresyon izlendi. İkisi birlikte değerlendirildiğinde, olguların %7,7'sinde (n=23) hem E-kaderin hem de β-kateninde kayıp olduğu belirlendi. Bununla birlikte olguların %6,4'ünde (n=19) E-kaderin, %90,6'sında (n=270) β-katenin ve %6,7'sinde (n=20) her ikisi de uygulanmamıştı. Ayrıca %1,7'sinde (n=5) primer tümör dokusuna ulaşılamadığı için yalnızca metastatik dokunun mevcut olduğu kaydedildi.

Metastatik hastaların (n=47) organ dağılımları incelendiğinde en sık metastaz odağı kemik (%57,4; n=27) ve karaciğer (%29,8; n=14) olarak saptandı. Bunu uzak lenf nodu (%19,1; n=9) ve beyin (%17,0; n=8) metastazları izledi. Daha nadir olarak periton (%12,8; n=6), over (%6,4; n=3), omentum ve mide (%4,3; n=2'şer); çok düşük oranlarda ise duodenum, pankreas, yumuşak doku, endometrium, plevra, lakrimal gland ve salpinks metastazları (%2,1; n=1'er) görüldü.

Tablo 5. İnvaziv Lobüler Karsinom Olgularının Klinikopatolojik Özellikleri

Değişken	n	%
Toplam vaka sayısı	298	100
Primer/Metastatik doku dağılımı		
– Primer	278	93,3
– Metastatik	32	10,7
Yaş		
– <50 yıl	116	38,9
– ≥50 yıl	182	61,1
Sağkalım durumu		
– Hayatta	274	91,9
– Exitus	24	8,1
Neoadjuvan KT ve/veya RT		
– Yok	258	86,6
– Var	40	13,4
Sigara kullanımı		
– Var	86	28,9
– Yok	178	59,7
Hipertansiyon		
– Var	90	30,2
– Yok	172	57,7
Diyabet		
– Var	51	17,1
– Yok	213	71,5
Hipotiroidi		
– Var	21	7,0
– Yok	241	80,9
Menopoz durumu		
– Postmenopozal	159	53,3
– Perimenopozal	13	4,4
– Premenopozal	88	29,5
Unilateral/Bilateral		
– Unilateral	274	91,9
– Bilateral	24	8,1
TNM Evresi		
– I	55	18,5
– II	120	40,3
– III	76	25,5
– IV	47	15,8
pT		
– pT1	84	28,2
– pT2	148	49,7
– pT3	62	20,8
– pT4	3	1,0
Tümör odak sayısı		
– Tek odak	232	77,9
– Birden fazla	64	21,6
pN		
– pN0	136	45,6
– pN1	78	26,2
– pN2	39	13,1
– pN3	34	11,4
pM		
– Yok	251	84,2
– Var	47	15,8
Lenfovasküler invazyon (LVİ)		
– Yok	187	62,8
– Var	105	35,2
Perinöral invazyon (PNİ)		
– Yok	195	65,4
– Var	93	31,2
Histolojik alt tip		
– Saf ILC	260	87,2
– Mikst NST/ILC	37	12,4
– Mikst müsinöz/ILC	1	0,3
Moleküler alt tip		
– Luminal A	97	32,6
– Luminal B	189	63,4
– HER2 neu	2	0,7
– TNBC	6	2,0
Ki-67 proliferasyon indeksi		
– <%20	133	44,6
– ≥%20	162	54,4
Histolojik derece		
– 1	16	5,4
– 2	244	81,9
– 3	35	11,7
Nükleer skor		
– 1	12	4,0
– 2	223	74,8
– 3	57	19,1
Histolojik varyant		
– Klasik	256	85,9
– Pleomorfik	40	13,4
Solid patern		
– Var	66	23,7
– Yok	212	76,3
Alveolar patern		
– Var	20	7,2
– Yok	258	92,8

4.2. TIL DÜZEYLERİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Toplam 278 primer tümör dokusunda tümör infiltre eden lenfosit (TIL) düzeyleri değerlendirildiğinde; olguların %61,9'unda (n=172) <%1, %24,5'inde (n=68) %1–5, %6,1'inde (n=17) %6–9, %6,1'inde (n=17) %10–49 ve %1,4'ünde (n=4) %50–100 düzeyinde TIL saptandı.

Pleomorfik varyant grubunda (n=36) TIL için medyan değer 4 (min=2, maks=6) olup, olguların %27,8'inde <%1, %36,1'inde %1–5, %11,1'inde %6–9, %16,7'sinde %10–49 ve %8,3'ünde %50–100 düzeyinde pozitiflik izlendi.

Yaş grupları arasında tümör infiltratif lenfosit (TIL) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Menopoz durumuna göre (premenopozal, perimenopozal, postmenopozal) gruplar arasında da benzer şekilde anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Sigara öyküsü ile TIL düzeyleri arasında ilişki gösterilemedi. Ayrıca primer tümör dokusunda TNM, pT, pN ve pM evreleriyle TIL düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Primer tümör dokusunda LVİ durumuna göre yapılan karşılaştırmada, TIL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; bu fark LVİ pozitif olgularda daha yüksek düzeyler ile ilişkiliydi (**p=0,011**).

Perinöral invazyon (PNİ) durumuna göre TIL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan ve almayan gruplar arasında TİL skorları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Histolojik tipler (saf lobüler karsinom, mikst özel olmayan tip ve lobüler karsinom ile mikst müsinöz ve lobüler karsinom) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Benzer şekilde TIL düzeyleri, histolojik derece, nükleer skor ve histolojik varyant gruplarına göre de anlamlı değişiklik göstermedi.

ER H-skor ile TIL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşılık, PR H-skor ile TIL düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf fakat anlamlı bir korelasyon bulundu **(rho=0,166; p=0,006).**

HER2 ekspresyon düzeylerine göre yapılan karşılaştırmada TIL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde Ki67 gruplarına ve moleküler alt tiplere göre karşılaştırıldığında da TIL düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6. İnvaziv Lobüler Karsinom Olgularının TİL dağılıma göre Klinikopatolojik Özellikleri

Değişken	**Alt grup**	**<%1 n (%)**	**%1–5 n (%)**	**%6–9 n (%)**	**%10-49 n(%)**	**%50–100 n (%)**	**p**
Yaş	<50	63 (22,7)	28 (10,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)	0,345
	≥50	102 (36,7)	35 (12,6)	10 (3,6)	12 (4,3)	3 (1,1)	
Sağkalım	Hayatta	165 (59,4)	63 (22,7)	16 (5,8)	17 (6,1)	4 (1,4)	0,157
	Exitus	7 (2,5)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Neoadjuvan KT/RT	Yok	145 (52,2)	60 (21,6)	15 (5,4)	16 (5,8)	3 (1,1)	0,712
	Var	27 (9,7)	8 (2,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Sigara	Var	58 (20,9)	17 (6,1)	2 (0,7)	3 (1,1)	2 (0,7)	0,254
	Yok	96 (34,5)	40 (14,4)	14 (5,0)	13 (4,7)	2 (0,7)	
Menopoz	Postmenopozal	98 (35,3)	29 (10,4)	8 (2,9)	10 (3,6)	3 (1,1)	0,106
	Perimenopozal	9 (3,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	
	Premenopozal	48 (17,3)	25 (9,0)	5 (1,8)	4 (1,4)	0 (0,0)	
Tümör odak	Tek odak	134 (48,2)	56 (20,1)	13 (4,7)	11 (4,0)	4 (1,4)	0,377
	Birden fazla	38 (13,7)	12 (4,3)	4 (1,4)	6 (2,2)	0 (0,0)	
TNM Evresi	I	38 (13,7)	11 (4,0)	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	0,394
	II	69 (24,8)	32 (11,5)	7 (2,5)	10 (3,6)	2 (0,7)	
	III	43 (15,5)	22 (7,9)	6 (2,2)	4 (1,4)	1 (0,4)	
	IV	22 (7,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	
pT	1	57 (20,5)	16 (5,8)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,4)	0,811
	2	77 (27,7)	38 (13,7)	11 (4,0)	9 (3,2)	3 (1,1)	
	3	36 (12,9)	14 (5,0)	2 (0,7)	5 (1,8)	0 (0,0)	
	4	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
pN	0	82 (29,5)	31 (11,2)	6 (2,2)	12 (4,3)	3 (1,1)	0,333
	1	47 (16,9)	18 (6,5)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	
	2	20 (7,2)	9 (3,2)	5 (1,8)	3 (1,1)	0 (0,0)	

	3	22 (7,9)	9 (3,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	
pM	Yok	150 (54,0)	65 (23,4)	16 (5,8)	17 (6,1)	3 (1,1)	0,298
	Var	22 (7,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	
LVİ	Yok	113 (40,6)	44 (15,8)	7 (2,5)	13 (4,7)	3 (1,1)	0,011
	Var	59 (21,2)	24 (8,6)	10 (3,6)	4 (1,4)	1 (0,4)	
PNİ	Yok	122 (43,9)	43 (15,5)	9 (3,2)	10 (3,6)	2 (0,7)	0,602
	Var	50 (18,0)	25 (9,0)	8 (2,9)	7 (2,5)	2 (0,7)	
Histolojik tip	Saf	153 (55,0)	58 (20,9)	15 (5,4)	14 (5,0)	4 (1,4)	0,441
	Mikst NST	19 (6,8)	9 (3,2)	2 (0,7)	3 (1,1)	0 (0,0)	
	Mikst müsinöz	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moleküler tip	Luminal A	57 (20,5)	25 (9,0)	5 (1,8)	3 (1,1)	0 (0,0)	0,210
	Luminal B	112 (40,3)	41 (14,7)	12 (4,3)	13 (4,7)	3 (1,1)	
	HER2 neu	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	TNBC	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Ki-67	<%20	85 (30,6)	29 (10,4)	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)	0,807
	≥%20	87 (31,3)	39 (14,0)	11 (4,0)	12 (4,3)	3 (1,1)	
Histolojik derece	1	9 (3,2)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,893
	2	154 (55,4)	55 (19,8)	13 (4,7)	11 (4,0)	1 (0,4)	
	3	9 (3,2)	11 (4,0)	3 (1,1)	5 (1,8)	3 (1,1)	
Nükleer skor	1	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,562
	2	146 (52,5)	47 (16,9)	13 (4,7)	8 (2,9)	2 (0,7)	
	3	20 (7,2)	19 (6,8)	4 (1,4)	8 (2,9)	2 (0,7)	
Histolojik varyant	Klasik	162 (58,3)	55 (19,8)	13 (4,7)	11 (4,0)	1 (0,4)	0,578
	Pleomorfik	10 (3,6)	13 (4,7)	4 (1,4)	6 (2,2)	3 (1,1)	
Solid patern	Var	33 (11,9)	15 (5,4)	6 (2,2)	9 (3,2)	3 (1,1)	0,353
	Yok	139 (50,0)	53 (19,1)	11 (4,0)	8 (2,9)	1 (0,4)	
Alveolar patern	Var	10 (3,6)	5 (1,8)	2 (0,7)	3 (1,1)	0 (0,0)	0,972
	Yok	162 (58,3)	63 (22,7)	15 (5,4)	14 (5,0)	4 (1,4)	
Taşlı yüzük hücresi	Var	9 (3,2)	4 (1,4)	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0,805
	Yok	163 (58,6)	64 (23,0)	16 (5,8)	15 (5,4)	4 (1,4)	

4.3. TPS, IC VE CPS DÜZEYLERİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Programlı hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonu açısından tümör hücrelerinde tümör orantılı skor (TPS), immün hücrelerde immün hücre skoru (IC) ve kombine pozitif skor (CPS) değerlendirildi. TPS sonuçlarına göre değerlendirilebilen 259 olgunun %90'ı (n=233) <%1, %8,5'i (n=22) %1–9 ve %1,5'i (n=4) %10–49 düzeyindeydi. IC sonuçlarında olguların %69'u (n=179) <%1, %20,1'i (n=52) %1–9, %9,7'si (n=25) %10–49 ve %1,2'si (n=3) %50–100 düzeyindeydi. CPS değerlendirmesinde ise %64,2'si (n=166) <1, %32,4'ü (n=84) 1–9 ve %3,5'i (n=9) 10–49 aralığındaydı. Ayrıca olguların %64,2'sinde (n=166) CPS <1, %35,8'inde (n=93) ≥1; %88,5'inde (n=229) <5, %11,5'inde (n=30) ≥5 ve %96,5'inde (n=250) <10, %3,5'inde (n=9) ≥10 olarak saptandı. Dokuların (n=278) %6,5'ine (n=18) ulaşılamaması ve %0,4'ünde (n=1) ise yeterli tümör hücresi bulunmaması sebebiyle PD-L1 çalışılamadı.

Primer tümör dokusunda (n=259) yapılan korelasyon analizinde, TIL ile TPS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. TIL ile IC arasında ise zayıf düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı **(rho=0,135; p=0,030),** bu da TIL düzeyleri arttıkça IC'nin hafif artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. TPS ile IC arasındaki ilişki ise orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlıydı **(rho=0,321; p<0,001),** yani TPS yükseldikçe IC düzeylerinin de arttığı belirlendi. CPS ile yapılan analizlerde, TIL ile CPS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın, CPS ile TPS arasında orta düzeyde pozitif (**rho=0,478; p<0,001**) ve CPS ile IC arasında güçlü pozitif (**rho=0,717; p<0,001**) korelasyon bulundu.

Tablo 7. Tümör İnfiltran Lenfosit (TİL) Düzeylerine Göre PD-L1 Tümör Hücresi (TPS), İmmün Hücre (IPS) ve Kombine Pozitif Skor (CPS) Dağılımı (n=259)

TİL	Kategori	<%1 n (%)	%1–5 n (%)	%6–9 n (%)	%10–49 n (%)	%50–100 n (%)	p
TPS	<%1	151 (58,3)	54 (20,8)	16 (6,2)	11 (4,2)	1 (0,4)	0,463
	%1–9	6 (2,3)	9 (3,5)	1 (0,4)	4 (1,5)	2 (0,8)	

	%10–49	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	
	%50–100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
IC	<%1	138 (53,3)	34 (13,1)	5 (1,9)	2 (0,8)	0 (0,0)	**0,030**
	%1–9	18 (6,9)	23 (8,9)	4 (1,5)	6 (2,3)	1 (0,4)	
	%10–49	2 (0,8)	5 (1,9)	8 (3,1)	8 (3,1)	2 (0,8)	
	%50–100	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	
CPS	<%1	125 (48,3)	35 (13,5)	4 (1,5)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,261
	1–9	32 (12,4)	28 (10,8)	12 (4,6)	11 (4,2)	1 (0,4)	
	10–49	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,2)	3 (1,2)	
	50–100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Pleomorfik varyant grubunda (n=36) TPS olguların %63,9'unda <%1, %25,0'ında %1–9 ve %8,3'ünde %10–49 saptandı. IC skoru ise olguların %25,0'inde <%1, %36,1'inde %1–9, %30,6'sında %10–49 ve %5,6'sında %50–100 düzeyindeydi. CPS olguların %16,7'sinde <1, %63,9'unda 1–9 ve %16,7'sinde 10–49 aralığındaydı. Bu üç parametre 1 olguda (%2,8) değerlendirilemedi.

Yaş grupları arasında TPS, IC ve CPS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve CPS için ≥5 kesim değeri kullanıldığında da farklılık izlenmedi. Menopoz durumuna göre TPS düzeyleri anlamlı farklılık göstererek perimenopozal olgularda daha yüksek bulundu **(p=0,025)**, ancak IC ve CPS açısından menopoz grupları arasında fark yoktu. Sigara öyküsüyle IC ve TPS düzeyleri arasında ilişki görülmezken, CPS sigara kullanmayan olgularda anlamlı derecede daha yüksekti **(p=0,040).**

Primer tümör dokusunda TNM, pT, pN, pM evreleri ve LVİ varlığına göre TPS, IC ve CPS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. PNİ açısından ise TPS ve CPS düzeyleri değişmezken, IC düzeyleri PNİ pozitif olgularda anlamlı derecede daha yüksek bulundu **(p=0,020).**

Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan ve almayan olguların TPS, IC ve CPS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Histolojik tipler arasında TPS, IC ve CPS düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Histolojik dereceye göre karşılaştırıldığında derece 1 ve 2 tümörlerde TPS çoğunlukla <%1 düzeyindeyken, derece 3 tümörlerde <%1 oranı daha azdı ve daha yüksek TPS yüzdeleri görüldü (p<0,001). Benzer biçimde IC değerleri derece 1 ve 2 tümörlerde ağırlıklı olarak <%1 düzeyindeyken, derece 3 tümörlerde daha yüksek yüzdelere ulaştı (p<0,001). CPS için de benzer bir eğilim izlendi; derece 1 ve 2 tümörlerde çoğunlukla <1 iken, derece 3 tümörlerde <1 oranı azaldı ve daha yüksek CPS değerleri saptandı (p<0,001).

Nükleer skor grupları karşılaştırıldığında TPS düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak nükleer skoru 3 olan olgularda IC ve CPS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,001 ve p=0,002**). Ayrıca bu grupta CPS ≥5 olan olguların oranı da belirgin şekilde fazlaydı (**p<0,001**). Nükleer skor artışı ile PD-L1 ekspresyonu arasında yapılan korelasyon analizinde, nükleer skor ile IC (rho=0,269; **p<0,001**), TPS (rho=0,194; **p=0,002**) ve CPS (rho=0,276; **p<0,001**) arasında pozitif yönde zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Histolojik varyant grupları karşılaştırıldığında pleomorfik varyantta TPS (**p=0,002**), IC (**p<0,001**) ve CPS düzeyleri (**p<0,001**) klasik varyanta göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. CPS ≥5 cut-off değeri kullanıldığında da pleomorfik varyantta anlamlı fark saptandı (**p<0,001**).

Pleomorfik varyant grubu içerisinde TIL ile IC, TPS ve CPS arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Buna karşılık, CPS ile TPS (rho=0,474; **p=0,004**) ve CPS ile IC (rho=0,557; **p=0,001**) arasında pozitif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Solid paterni olan olgularda TPS **(p=0,020)** ve IC **(p<0,001)** düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. CPS değerlendirmesinde de benzer bir sonuç elde edildi; solid paterni olan olgularda CPS düzeyleri olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek saptandı (**p<0,001**). Ayrıca CPS ≥5 cut-off değeri kullanıldığında da solid paterni olan olguların CPS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p<0,001**).

Alveolar patern varlığına göre yapılan karşılaştırmada TPS düzeyleri alveolar paterni olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,002**). Ancak IC ve CPS düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Taşlı yüzük hücreli patern varlığına göre TPS, IC ve CPS düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı; ayrıca ER ve PR H-skorları ile bu parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

HER2 ekspresyon düzeylerine göre yapılan karşılaştırmada TPS, IC ve CPS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak CPS ≥5 cut-off değeri kullanıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlendi (**p=0,007**) ve bu fark özellikle HER2 yüksek ekspresyonlu olgularda daha yüksek CPS düzeyleri ile ilişkiliydi.

Ki67 grupları karşılaştırıldığında TPS ve IC düzeyleri yüksek Ki67 grubunda daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın, CPS düzeyleri Ki67 ≥%20 olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,030**) ve CPS ≥5 cut-off değeri kullanıldığında da bu grupta CPS düzeyleri belirgin şekilde yüksekti (**p=0,001**).

Moleküler alt tipler karşılaştırıldığında TPS için anlamlı fark saptanmadı. IC düzeyleri açısından fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmakla birlikte (p=0,055), özellikle TNBC grubunda düşük örneklem sayısı (n=5) nedeniyle anlamlılık sağlanamadı. Bununla birlikte, TNBC grubunda IC düzeylerinin diğer alt tiplere göre daha yüksek olabileceği gözlendi. CPS skorları değerlendirildiğinde, gruplar arasında genel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak CPS ≥5 cut-off değeri kullanıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0,001).** Özellikle TNBC grubunda CPS düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Primer ve metastaik dokuların PD-L1 TPS dağılımı incelendiğinde, primer tümörlerde olguların büyük çoğunluğunda (<%1) ekspresyon saptandı (%90,0; n=233), bunu %1–9 aralığı (%8,5; n=22) ve %10–49 aralığı (%1,5; n=4) izledi. Metastatik odaklarda da benzer bir dağılım gözlendi; <%1 oranı %82,8 (n=24), %1–9 oranı %13,8 (n=4) ve %10–49 oranı %3,4 (n=1) idi. Primer ve metastatik dokular

arasında TPS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Metastatik 32 dokudan 29 tanesine PD-L1 uygulanabildi. Nükleer skoruna ulaşılabilen olguların %64,0'ında (n=16) nükleer skor 1 veya 2, %36,0'ında (n=9) ise nükleer skor 3 olarak saptandı. Olguların %68,8'inde (n=22) klasik varyant, %25,0'inde (n=8) pleomorfik varyant izlenirken %6,3'ünde (n=2) bu bilgiye ulaşılamadı. Bu olguların %40,6'sında (n=13) negatif, %53,1'inde (n=17) düşük düzeyde ve %6,3'ünde (n=2) yüksek düzeyde HER2 immünohistokimyasal ekspresyon saptandı. Olguların %31,3'ünde (n=10) Ki67 <%20, %59,4'ünde (n=19) Ki67 ≥%20 saptandı; %9,4'ünde (n=3) ise değerlendirilemedi. Moleküler alt tiplere göre sınıflama yapıldığında olguların %31,3'ü (n=10) Luminal A, %50,0'ı (n=16) Luminal B, %3,1'i (n=1) HER2-neu, %6,3'ü (n=2) triple-negatif meme kanseri (TNBC) alt tipinde idi; %9,4'ünde (n=3) ise moleküler alt tipin belirlenmesi için veriler yetersizdi.

HER2 ekspresyon durumu ve Ki67 grupları TPS düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde moleküler alt tipler ve histolojik varyant grupları arasında TPS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. TPS Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi (n=259)

Değişken	**Alt grup**	**<%1** **n (%)**	**%1–9** **n (%)**	**%10–49** **n (%)**	**p**
Yaş	<50	90 (34,7)	5 (1,9)	2 (0,8)	0,823
	≥50	143 (55,2)	17 (6,6)	2 (0,8)	
Sağkalım	Hayatta	222 (85,7)	22 (8,5)	4 (1,5)	0,259
	Exitus	11 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Neoadjuvan KT/RT	Yok	198 (76,4)	22 (8,5)	3 (1,2)	0,132
	Var	35 (13,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	
Sigara	Var	66 (25,5)	8 (3,1)	2 (0,8)	0,404
	Yok	141 (54,4)	13 (5,0)	2 (0,8)	
Menopoz	Postmenopozal	122 (47,1)	15 (5,8)	2 (0,8)	0,025
	Perimenopozal	8 (3,1)	2 (0,8)	1 (0,4)	

	Premenopozal	73 (28,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	
TNM Evresi	I	44 (17,0)	5 (1,9)	0 (0,0)	0,352
	II	97 (37,5)	12 (4,6)	3 (1,2)	
	III	68 (26,3)	4 (1,5)	1 (0,4)	
	IV	24 (9,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	
pT	1	68 (29,2)	5 (22,7)	0 (0,0)	0,062
	2	109 (46,8)	16 (72,7)	4 (100,0)	
	3	54 (23,2)	1 (4,5)	0 (0,0)	
	4	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
pN	0	107 (45,9)	14 (63,6)	3 (75,0)	0,761
	1	62 (26,6)	5 (22,7)	0 (0,0)	
	2	31 (13,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	
	3	30 (12,9)	1 (4,5)	1 (25,0)	
pM	Yok	209 (89,7)	21 (95,5)	4 (100,0)	0,287
	Var	24 (10,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	
LVİ	Yok	145 (56,0)	19 (7,3)	3 (1,2)	0,072
	Var	88 (34,0)	3 (1,2)	1 (0,4)	
PNİ	Yok	155 (59,8)	12 (4,6)	4 (1,5)	0,846
	Var	78 (30,1)	10 (3,9)	0 (0,0)	
Histolojik tip	Saf	204 (78,8)	19 (7,3)	4 (1,5)	0,940
	Mikst NST	28 (10,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	
	Mikst müsinöz	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moleküler tip	Luminal A	81 (31,3)	3 (1,2)	0 (0,0)	0,353
	Luminal B	147 (56,8)	18 (6,9)	4 (1,5)	
	HER2 neu	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	TNBC	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Ki-67	<%20	112 (43,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	0,069
	≥%20	121 (46,7)	19 (7,3)	4 (1,5)	
Histolojik derece	1	10 (3,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	<0,001
	2	205 (79,2)	14 (5,4)	2 (0,8)	
	3	18 (6,9)	7 (2,7)	2 (0,8)	
Nükleer skor	1	7 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,110
	2	186 (71,8)	13 (5,0)	2 (0,8)	
	3	40 (15,4)	9 (3,5)	2 (0,8)	
Histolojik varyant	Klasik	210 (81,1)	13 (5,0)	1 (0,4)	0,002
	Pleomorfik	23 (8,9)	9 (3,5)	3 (1,2)	
Solid patern	Var	48 (18,5)	15 (5,8)	3 (1,2)	0,020

	Yok	185 (71,4)	7 (2,7)	1 (0,4)	
Alveolar patern	Var	14 (5,4)	5 (1,9)	1 (0,4)	0,002
	Yok	219 (84,6)	17 (6,6)	3 (1,2)	
Taşlı yüzük hücresi	Var	13 (5,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0,248
	Yok	220 (84,9)	19 (7,3)	4 (1,5)	

Tablo 9. IC Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi (n=259)

Değişken	**Alt grup**	**<%1 n (%)**	**%1–9 n (%)**	**%10–49 n (%)**	**%50–100 n (%)**	**p**
Yaş	<50	72 (27,8)	17 (6,6)	6 (2,3)	2 (0,8)	0,462
	≥50	107 (41,3)	35 (13,5)	19 (7,3)	1 (0,4)	
Sağkalım	Hayatta	173 (66,8)	48 (18,5)	24 (9,3)	3 (1,2)	0,373
	Exitus	6 (2,3)	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Neoadjuvan KT/RT	Yok	152 (58,7)	45 (17,4)	24 (9,3)	2 (0,8)	0,361
	Var	27 (10,4)	7 (2,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Sigara	Var	57 (22,0)	14 (5,4)	5 (1,9)	0 (0,0)	0,064
	Yok	100 (38,6)	33 (12,7)	20 (7,7)	3 (1,2)	
Menopoz	Postmenopozal	89 (34,4)	31 (12,0)	18 (6,9)	1 (0,4)	0,097
	Perimenopozal	9 (3,5)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Premenopozal	58 (22,4)	12 (4,6)	5 (1,9)	1 (0,4)	
TNM Evresi	I	36 (13,9)	9 (3,5)	4 (1,5)	0 (0,0)	0,158
	II	69 (26,6)	27 (10,4)	16 (6,2)	0 (0,0)	
	III	56 (21,6)	9 (3,5)	5 (1,9)	3 (1,2)	
	IV	18 (6,9)	7 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
pT	1	53 (29,6)	14 (26,9)	5 (20,0)	1 (33,3)	0,732
	2	84 (46,9)	30 (57,7)	14 (56,0)	1 (33,3)	
	3	40 (22,3)	8 (15,4)	6 (24,0)	1 (33,3)	
	4	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
pN	0	83 (46,4)	26 (50,0)	15 (60,0)	0 (0,0)	0,451
	1	49 (26,9)	11 (23,1)	6 (24,0)	1 (33,3)	
	2	24 (13,4)	6 (11,5)	3 (12,0)	0 (0,0)	
	3	23 (12,8)	7 (13,5)	0 (0,0)	2 (66,7)	
pM	Yok	161 (89,9)	45 (86,5)	25 (100,0)	3 (100,0)	0,508
	Var	18 (10,1)	7 (13,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	

LVI	Yok	117 (45,2)	32 (12,4)	18 (6,9)	0 (0,0)	0,883
	Var	62 (23,9)	20 (7,7)	7 (2,7)	3 (1,2)	
PNI	Yok	127 (49,0)	31 (12,0)	11 (4,2)	2 (0,8)	0,020
	Var	52 (20,1)	21 (8,1)	14 (5,4)	1 (0,4)	
Histolojik tip	Saf	155 (59,8)	49 (18,9)	20 (7,7)	3 (1,2)	0,742
	Mikst NST	23 (8,9)	3 (1,2)	5 (1,9)	0 (0,0)	
	Mikst müsinöz	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moleküler tip	Luminal A	66 (25,5)	11 (4,2)	7 (2,7)	0 (0,0)	0,055
	Luminal B	111 (42,9)	39 (15,1)	17 (6,6)	2 (0,8)	
	HER2 neu	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	TNBC	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Ki-67	<%20	89 (34,4)	16 (6,2)	10 (3,9)	0 (0,0)	0,123
	≥%20	90 (34,7)	36 (13,9)	15 (5,8)	3 (1,2)	
Histolojik derece	1	9 (3,5)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	<0,001
	2	160 (61,8)	43 (16,6)	17 (6,6)	1 (0,4)	
	3	10 (3,9)	8 (3,1)	7 (2,7)	2 (0,8)	
Nükleer skor	1	6 (2,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001
	2	150 (57,9)	35 (13,5)	15 (5,8)	1 (0,4)	
	3	23 (8,9)	16 (6,2)	10 (3,9)	2 (0,8)	
Histolojik varyant	Klasik	170 (65,6)	39 (15,1)	14 (5,4)	1 (0,4)	<0,001
	Pleomorfik	9 (3,5)	13 (5,0)	11 (4,2)	2 (0,8)	
Solid patern	Var	27 (10,4)	20 (7,7)	16 (6,2)	3 (1,2)	<0,001
	Yok	152 (58,7)	32 (12,4)	9 (3,5)	0 (0,0)	
Alveolar patern	Var	11 (4,2)	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0,0)	0,133
	Yok	168 (64,9)	47 (18,1)	21 (8,1)	3 (1,2)	
Taşlı yüzük hücresi	Var	9 (3,5)	6 (2,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,380
	Yok	170 (65,6)	46 (17,8)	24 (9,3)	3 (1,2)	

Tablo 10. CPS Dağılımı ile Klinikopatolojik Özelliklerin ilişkisi (n=259)

Değişken	**Alt grup**	**<%1 n (%)**	**%1–9 n (%)**	**%10–49 n (%)**	**p**
Yaş	<50	70 (27,0)	23 (8,9)	4 (1,5)	0,217
	≥50	96 (37,1)	61 (23,6)	5 (1,9)	
Sağkalım	Hayatta	159 (61,4)	80 (30,9)	9 (3,5)	0,955
	Exitus	7 (2,7)	4 (1,5)	0 (0,0)	
Neoadjuvan KT/RT	Yok	138 (53,3)	78 (30,1)	7 (2,7)	0,097

	Var	28 (10,8)	6 (2,3)	2 (0,8)	
Sigara	Var	55 (21,2)	18 (6,9)	3 (1,2)	0,040
	Yok	90 (34,7)	60 (23,2)	6 (2,3)	
Menopoz	Postmenopozal	81 (31,3)	54 (20,8)	4 (1,5)	0,086
	Perimenopozal	8 (3,1)	2 (0,8)	1 (0,4)	
	Premenopozal	56 (21,6)	18 (6,9)	2 (0,8)	
TNM Evresi	I	30 (11,6)	19 (7,3)	0 (0,0)	0,202
	II	65 (25,1)	42 (16,2)	5 (1,9)	
	III	52 (20,1)	18 (6,9)	3 (1,2)	
	IV	19 (7,3)	5 (1,9)	1 (0,4)	
pT	1	48 (29)	24 (29)	1 (11)	0,706
	2	79 (48)	42 (50)	8 (89)	
	3	37 (22)	18 (21)	0 (0)	
	4	2 (1)	0 (0)	0 (0)	
pN	0	72 (44)	47 (57)	5 (56)	0,298
	1	47 (28)	19 (23)	1 (11)	
	2	22 (13)	10 (12)	1 (11)	
	3	24 (15)	6 (7)	2 (22)	
pM	Yok	147 (89)	79 (94)	8 (89)	0,220
	Var	19 (11)	5 (6)	1 (11)	
LVI	Yok	105 (40,5)	57 (22,0)	5 (1,9)	0,773
	Var	61 (23,6)	27 (10,4)	4 (1,5)	
PNI	Yok	115 (44,4)	49 (18,9)	7 (2,7)	0,294
	Var	51 (19,7)	35 (13,5)	2 (0,8)	
Histolojik tip	Saf	140 (54,1)	80 (30,9)	7 (2,7)	0,171
	Mikst NST	25 (9,7)	4 (1,5)	2 (0,8)	
	Mikst müsinöz	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moleküler tip	Luminal A	60 (23,2)	24 (9,3)	0 (0,0)	0,261
	Luminal B	103 (39,8)	58 (22,4)	8 (3,1)	
	HER2 neu	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	TNBC	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	
Ki-67	<%20	85 (32,8)	30 (11,6)	0 (0,0)	0,030
	≥%20	81 (31,3)	54 (20,8)	9 (3,5)	
Histolojik derece	1	10 (3,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	<0,001
	2	150 (57,9)	68 (26,3)	3 (1,2)	
	3	6 (2,3)	16 (6,2)	5 (1,9)	
Nükleer skor	1	7 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,002
	2	138 (53,3)	60 (23,2)	3 (1,2)	

	3	21 (8,1)	24 (9,3)	6 (2,3)	
Histolojik varyant	Klasik	160 (61,8)	61 (23,6)	3 (1,2)	<0,001
	Pleomorfik	6 (2,3)	23 (8,9)	6 (2,3)	
Solid patern	Var	20 (7,7)	39 (15,1)	7 (2,7)	<0,001
	Yok	146 (56,4)	45 (17,4)	2 (0,8)	
Alveolar patern	Var	9 (3,5)	10 (3,9)	1 (0,4)	0,318
	Yok	157 (60,6)	74 (28,6)	8 (3,1)	
Taşlı yüzük hücresi	Var	9 (3,5)	6 (2,3)	1 (0,4)	0,925
	Yok	157 (60,6)	78 (30,1)	8 (3,1)	

4.4. UZAK METASTAZ DURUMUNA GÖRE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzak metastazı olan olguların %73,3'ünde (n=33) tek, %26,7'sinde (n=12) birden fazla tümör odağı izlendi. Uzak metastazı olmayanlarda ise tek odak %79,3 (n=199), birden fazla odak %20,7 (n=52) oranındaydı. Tümör odak sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ki67 bilgisine ulaşılabilen 295 hastada Ki67 düzeyi ile uzak metastaz durumu arasındaki ilişki değerlendirildi. Ki67 <%15 olan olguların %8,2'sinde (n=8) uzak metastaz saptanırken %91,8'inde (n=90) metastaz izlenmedi. Ki67 ≥%15 olanlarda ise uzak metastaz oranı %18,3'e (n=36) yükseldi ve %81,7'sinde (n=161) metastaz yoktu; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu **(p=0,022).** Benzer şekilde, Ki67 <%20 olan olguların %9,8'inde (n=13) uzak metastaz saptanırken %90,2'sinde (n=120) izlenmedi; Ki67 ≥%20 olanlarda ise uzak metastaz %19,1'e (n=31) yükseldi ve %80,9'unda (n=131) uzak metastaz izlenmedi. Bu analizde de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı **(p=0,025).**

Histolojik varyant bilgisine ulaşılabilen 296 hastada uzak metastazı olan olguların %80,0'inde (n=36) klasik, %20,0'sinde (n=9) pleomorfik histolojik patern izlendi. Uzak metastazı olmayan grupta ise klasik patern %87,6 (n=220), pleomorfik patern %12,4 (n=31) oranındaydı. Histolojik varyant dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nükleer skor bilgisine ulaşılabilen 292 hastada, uzak metastazı olanların nükleer skor ortalama sıraları metastazı olmayanlara kıyasla daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,034).

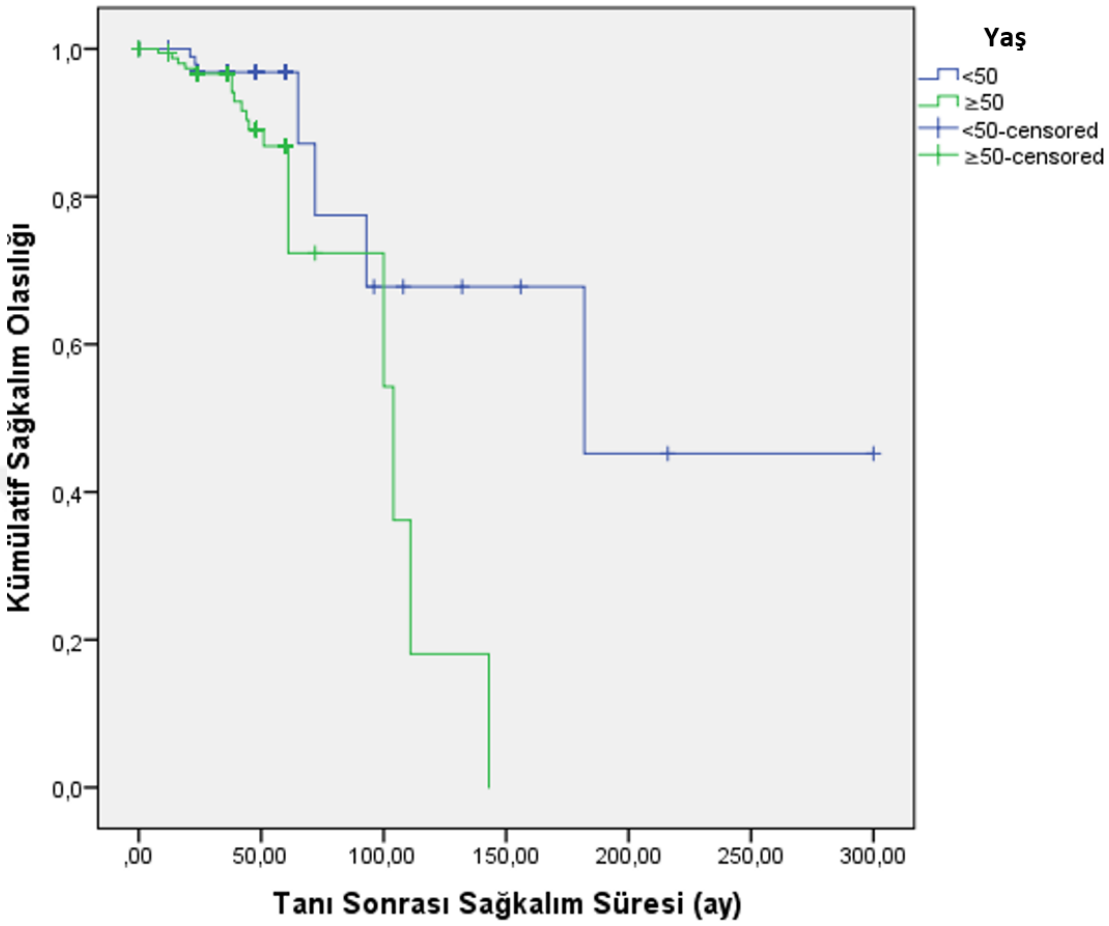
Mitoz skoru değerlendirilebilen 292 hastada, olguların %74,3'ü (n=217) skor 1, %20,5'i (n=60) skor 2 ve %5,1'i (n=15) skor 3 olarak izlendi. Mitoz skorları ile uzak metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Histolojik derece bilgisine ulaşılabilen 295 olgunun %5,4'ü (n=16) derece 1, %82,7'si (n=244) derece 2 ve %11,9'u (n=35) derece 3 olarak belirlendi. Histolojik derece ile uzak metastaz varlığı arasında da anlamlı fark görülmedi.

4.5 SAF VE MİKST NST/ILC GRUPLARI ARASINDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

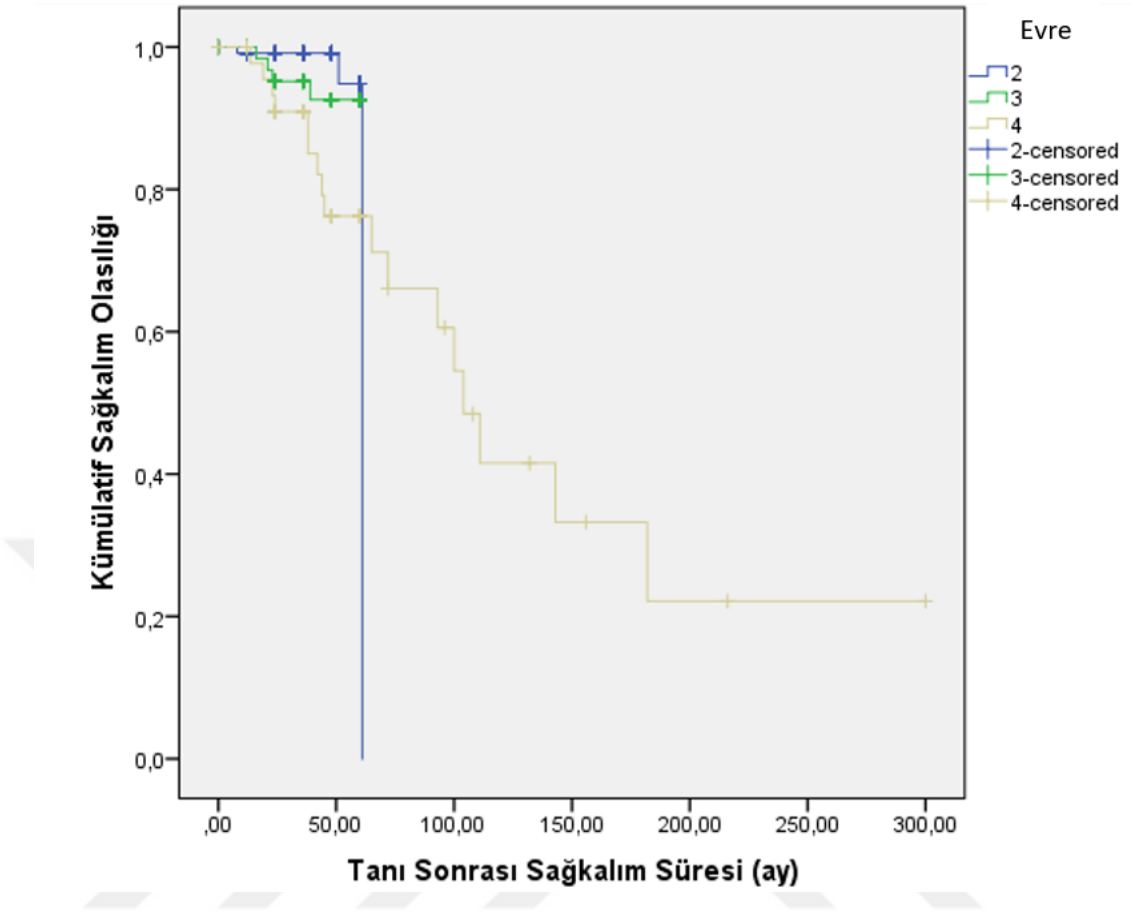
Saf ve mikst alt tipler arasında TNM evresi, pT, pN ve pM evreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Lenfovasküler invazyon (LVİ) durumu alt tipler arasında benzerdi. Saf invaziv lobüler karsinom grubunda LVİ varlığı %34,8 (n=86), mikst NST/ILC grubunda ise %41,7 (n=15) olarak saptandı. Alt tipler arasında LVİ görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Perinöral invazyon (PNİ) varlığı, saf invaziv lobüler karsinom grubunda %33,6 (n=82), mikst NST/ILC grubunda ise %25,7 (n=9) olarak belirlendi. Alt tipler arasında PNİ sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.6. SAĞKALIM ANALİZİ



Şekil 7. Yaş grubu (<50 / ≥50) ve sağkalım süresi ilişkisi

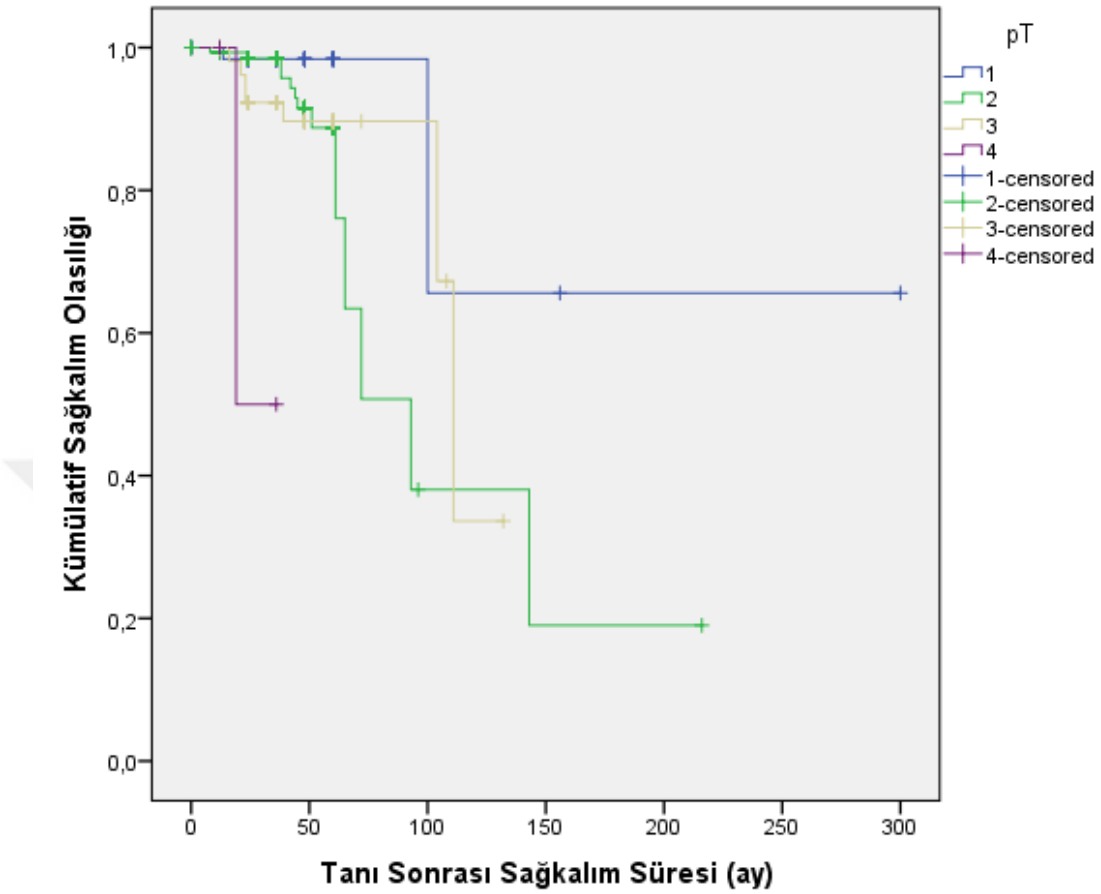
Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, yaş grubuna göre sağkalım süresi açısından anlamlı farklar gözlenmiştir. 50 yaş ve üzerindeki hastalarda medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 58,98–149,02 ay) olarak hesaplanmıştır. 50 yaş altındaki hastalarda sağkalım eğrisi %50 seviyesinin altına inmediği için medyan sağkalım süresi hesaplanamamış, bu nedenle bu grup için ortalama sağkalım süresi 199,69 ± 33,99 ay (%95 GA: 133,07–266,32 ay) olarak raporlanmıştır. Gruplar arası sağkalım farkını değerlendiren Log-Rank testi **(p = 0,016)** istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. **Elde edilen bulgular 50 yaş ve üzerindeki hastaların sağkalım süresinin daha kısa olabileceğini göstermekte ve yaşın prognostik bir faktör olabileceğine işaret etmektedir.**



Şekil 8. TNM evresi ve sağkalım süresi ilişkisi

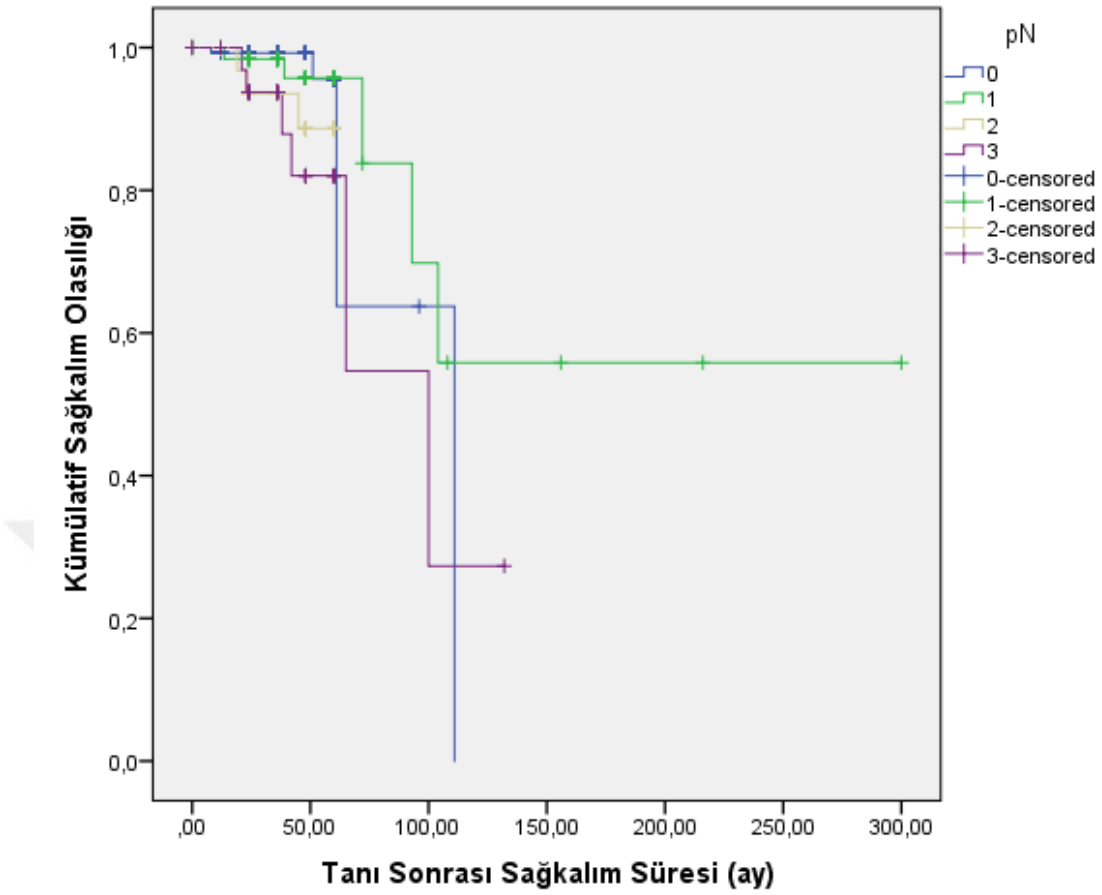
*Evre 1 grubunda olay (ölüm) gerçekleşmediği için bu evreye ait sağkalım eğrisi çizilememiş ve analiz dışında bırakılmıştır.

Evre 4 grubundaki hastaların **medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 83,66–124,34 ay**) olarak hesaplanmıştır. Evre 2 ve 3 gruplarında medyan sağkalım süresi hesaplanamamıştır, çünkü bu gruplarda olay sayısı yetersizdir ve sağkalım eğrileri %50 seviyesinin altına inmemiştir. Bu nedenle bu iki grup için ortalama sağkalım süreleri raporlanmıştır: **Evre 2'de 60,12 ± 0,75 ay (%95 GA: 58,65–61,59 ay**), **Evre 3'te ise 57,52 ± 1,20 ay (%95 GA: 55,17–59,88 ay**). Sağkalım eğrileri arasındaki farklılıkları değerlendirmek amacıyla yapılan **Log-Rank testi (p = 0,020)**, **Breslow testi (p = 0,006)** ve **Tarone-Ware testi (p = 0,005)** sonuçları, TNM evresi ile sağkalım süresi arasında **istatistiksel olarak anlamlı farklar** bulunduğunu göstermektedir. **Bu bulgu, daha ileri evrelerde sağkalım süresinin anlamlı düzeyde azaldığını desteklemektedir.**



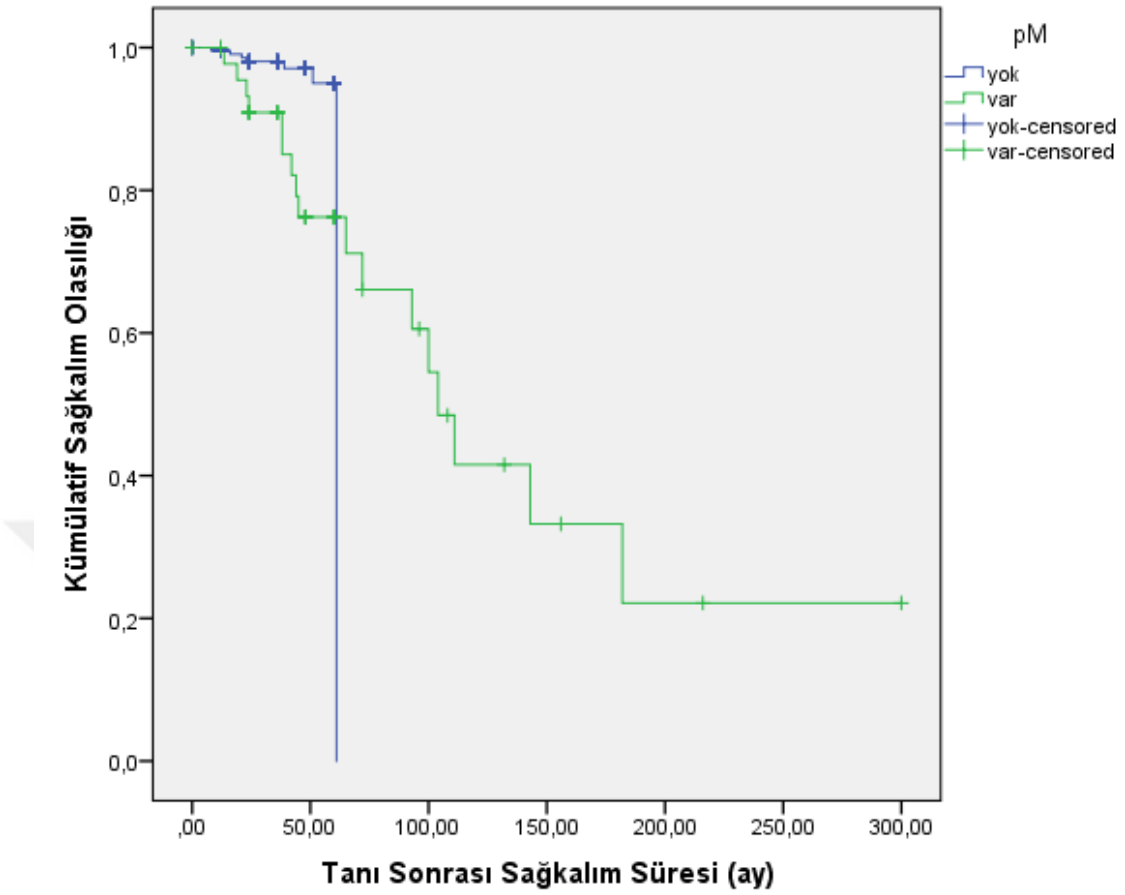
Şekil 9. Primer tümör evresine (pT) göre sağkalım eğrileri. Her evre için Kaplan-Meier eğrileri renkli çizgilerle gösterilmiştir.

Medyan sağkalım süresi pT2 evresinde **93,0 ay** (%95 GA: 56,87–129,13), pT3 evresinde **111,0 ay** (%95 GA: 100,50–121,50) ve pT4 evresinde **19,0 ay** saptanmıştır. pT1 evresinde medyan sağkalım süresi olay (ölüm) sayısı sadece 2 olması sebebi ile hesaplanamamıştır, Kaplan-Meier sağkalım analizi sonuçlarına göre, pT ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Log-Rank testi (χ^2 = 20,137; df = 3; **p < 0,001**), Breslow testi (χ^2 = 18,053; **p < 0,001**) ve Tarone-Ware testi (χ^2 = 18,762; **p < 0,001**) sonuçlarına göre, sağkalım eğrileri pT evresine göre anlamlı şekilde farklılık göstermektedir. **Sağkalım süresinin pT1'den pT4'e doğru belirgin bir azalma gösterdiği gözlenmiştir.**



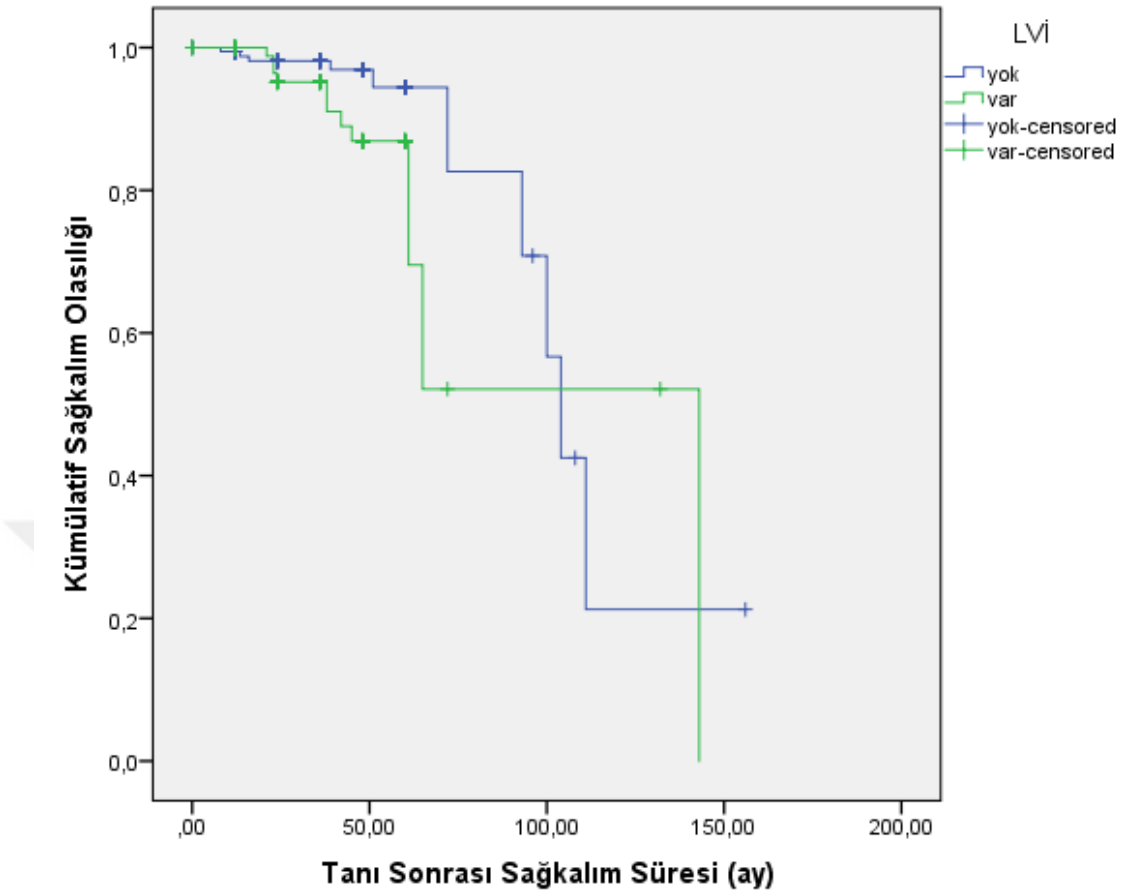
Şekil 10. Patolojik lenf nodu (pN) evreleri ile sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde, pN evresi arttıkça sağkalım süresinde azalma eğilimi izlendi. pN3 evresindeki hastaların medyan sağkalım süresi 100,0 ay (%95 GA: 53,21–146,79 ay) olarak hesaplandı. Diğer gruplarda sağkalım süreleri sırasıyla pN0 için 92,10 ± 15,15 ay (%95 GA: 62,42–121,78), pN1 için 204,90 ± 37,56 ay (%95 GA: 131,28–278,51) ve pN2 için 56,75 ± 1,83 ay (%95 GA: 53,15–60,34) idi. Sağkalım eğrileri arasındaki farkı değerlendiren testlerden Log-Rank (p = 0,092) ve Breslow (p = 0,062) istatistiksel anlamlılığa ulaşmazken, Tarone–Ware testi anlamlı fark gösterdi **(p = 0,040).** Bu bulgular, pN evresi ile sağkalım süresi arasında özellikle Tarone–Ware testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığını, diğer testlerde ise anlamlılığa yakın bir eğilim bulunduğunu göstermektedir.



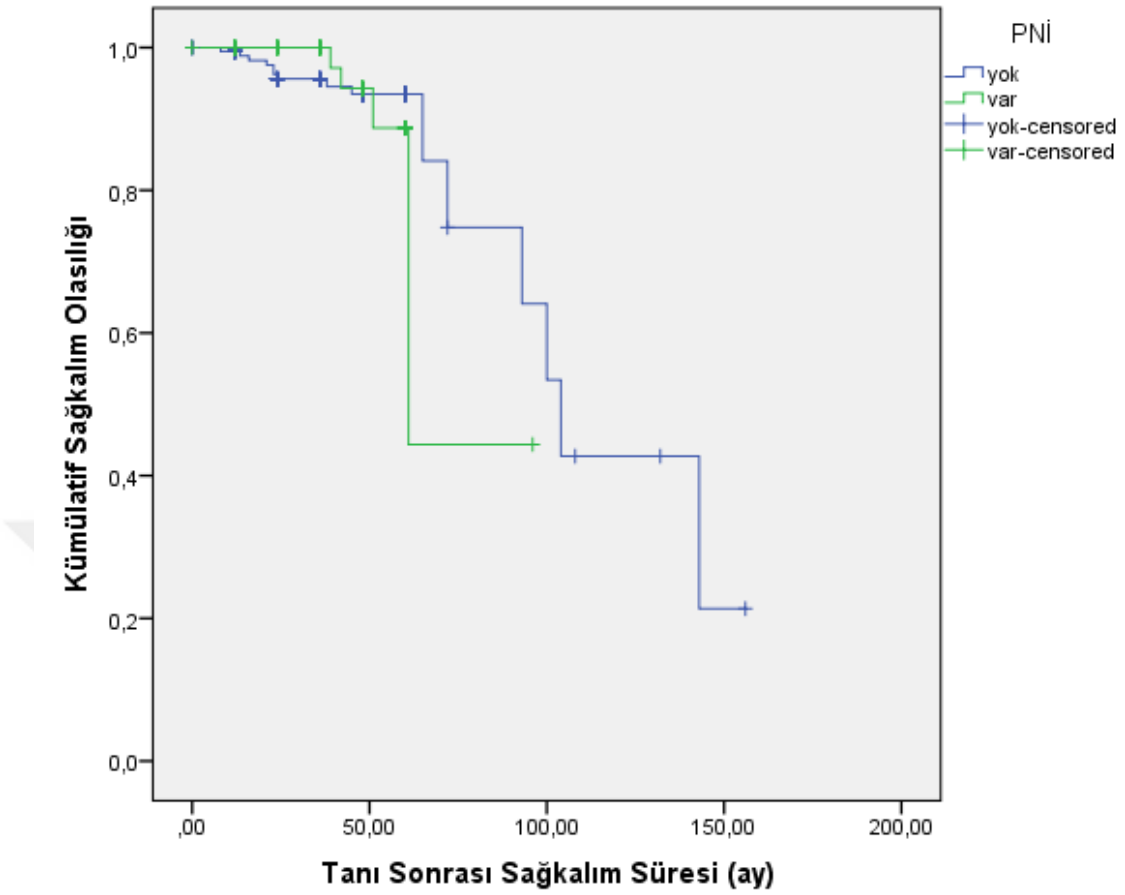
Şekil 11. Uzak organ metastazı durumuna (pM evresi) göre genel sağkalım eğrileri

Kaplan–Meier sağkalım analizinde, uzak metastaz (pM) varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Uzak metastazı olan hastaların medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 83,66–124,34) iken, metastazı olmayan grupta sağkalım eğrisi %50'nin altına inmediğinden medyan süre hesaplanamadı; bu grup için ortalama sağkalım süresi 59,73 ± 0,55 ay (%95 GA: 58,65–60,81) olarak raporlandı. Sağkalım eğrileri arasındaki fark tüm testlerde anlamlı bulundu (**Log-Rank p = 0,001; Breslow p < 0,001; Tarone–Ware p < 0,001**). Bu sonuçlar, uzak metastaz varlığının sağkalım süresi üzerinde olumsuz prognostik etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır.



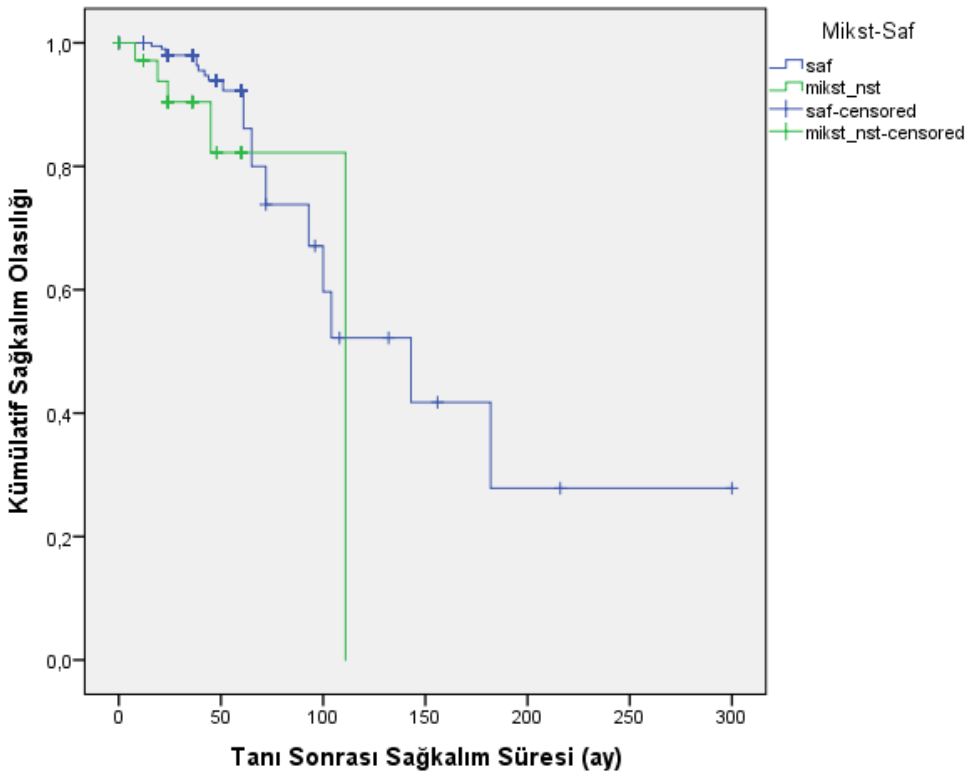
Şekil 12. Lenfovasküler invazyon (LVİ) ve sağkalım süresi ilişkisi.

Kaplan–Meier sağkalım analizinde, lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. LVİ olmayan hastaların medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 94,13–113,87) olarak hesaplanırken, LVİ pozitif grupta sağkalım eğrisi %50'nin altına inmediği için medyan süre belirlenemedi; bu grup için ortalama sağkalım süresi 100,93 ± 16,37 ay (%95 GA: 68,84–133,02) olarak raporlandı. Sağkalım eğrileri arasındaki farkı değerlendiren Log-Rank (p = 0,107), Breslow (p = 0,080) ve Tarone–Ware (p = 0,056) testleri de istatistiksel anlamlılık göstermedi. Ancak Tarone–Ware testinde p-değerinin anlamlılığa yakın olması, örneklem büyüklüğünün artmasıyla potansiyel bir farkın ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.



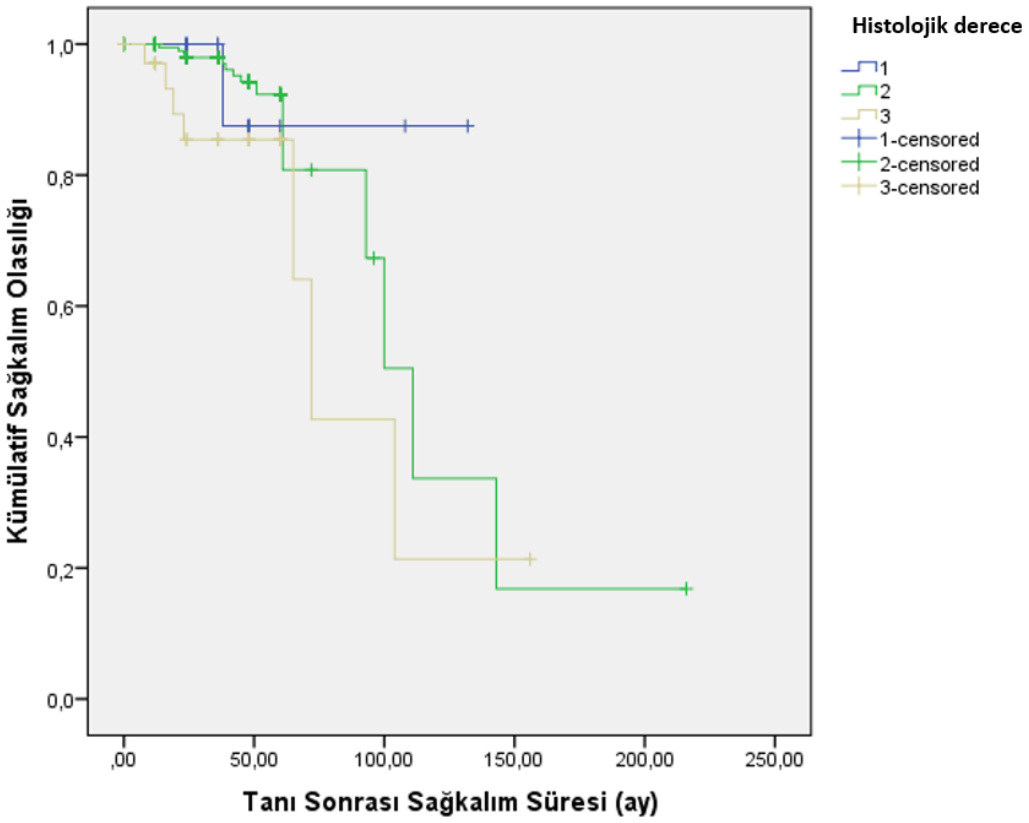
Şekil 13. Perinöral invazyon (PNİ) ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde, perinöral invazyon (PNİ) olmayan hastaların medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 88,29–119,71) iken, PNİ pozitif hastalarda 61,0 ay (%95 GA: 47,07–74,93) olarak hesaplandı. PNİ pozitif grupta sağkalım süresi belirgin şekilde daha kısa görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi; sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank ($p = 0,927$), Breslow ($p = 0,232$) ve Tarone–Ware ($p = 0,422$) testleri anlamlılık göstermedi.



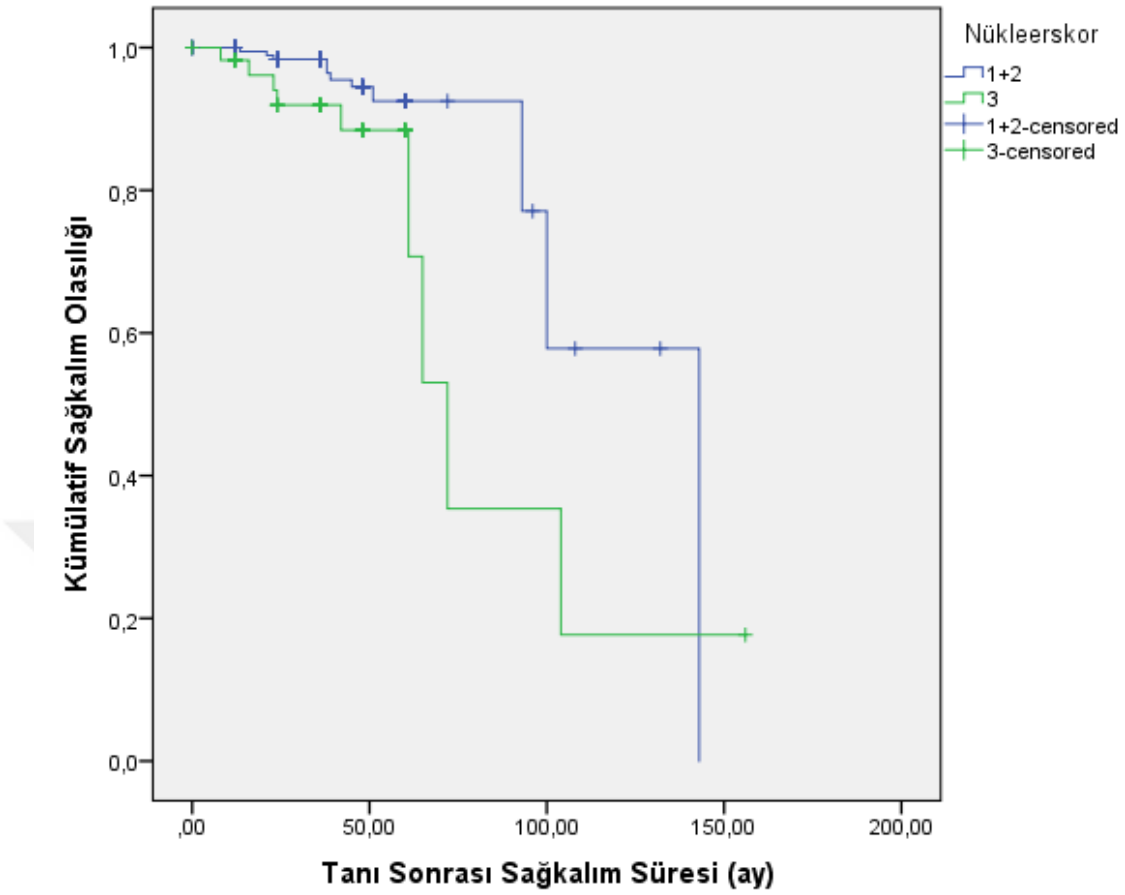
Şekil 14. Histolojik tip ve sağkalım süresi ilişkisi

Takip süresi boyunca sağkalım analizine dâhil edilen olguların medyan genel sağkalım süresi saf invaziv lobüler karsinom grubunda 143 ay (IQR verilemediği için güven aralığı: 78–208 ay), mikst NST/ILC grubunda ise 111 ay olarak hesaplandı. Genel sağkalım süresi saf grupta anlamlı şekilde daha uzundu (log-rank $\chi^2 = 4{,}30$; p = **0,038**). Ayrıca Breslow (p = 0,010) ve Tarone-Ware (p = 0,015) testleri de benzer şekilde mikst NST/ILC grubunda daha kısa sağkalımı destekledi.



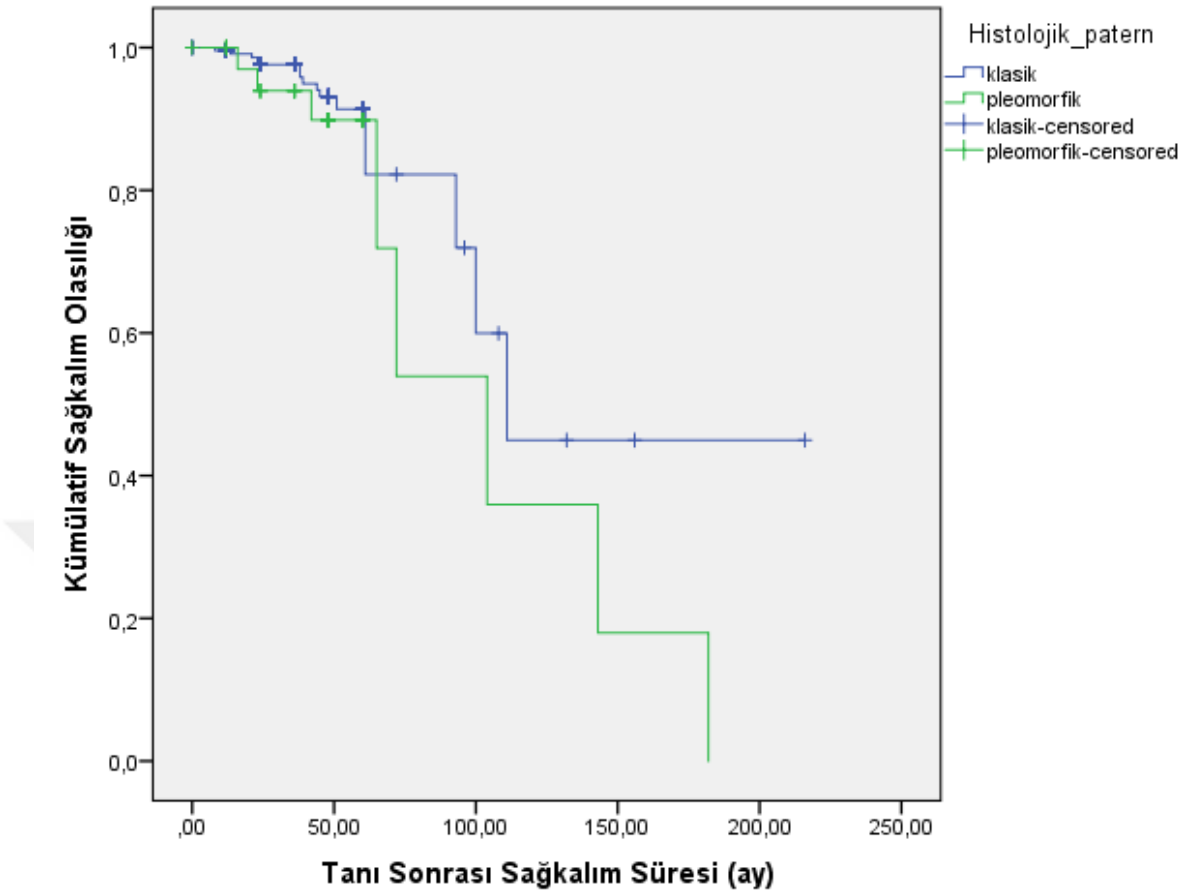
Şekil 15. Histolojik derece ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde histolojik derece arttıkça sağkalım süresinde azalma eğilimi izlendi. Derece 3 hastalarda medyan sağkalım süresi 72,0 ay (%95 GA: 58,11–85,89), derece 2 hastalarda 111,0 ay (%95 GA: 91,61–130,39) olarak hesaplandı. Derece 1 grubunda ise olay (ölüm) sayısının yetersizliği nedeniyle medyan sağkalım belirlenemedi; bu grup için ortalama sağkalım süresi 120,25 ± 10,99 ay (%95 GA: 98,71–141,79) olarak raporlandı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi anlamlılığa ulaşmadı (p = 0,148), ancak **Breslow (p = 0,009) ve Tarone–Ware (p = 0,025)** testleri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. Bu durum, özellikle erken dönemde gerçekleşen olayların dikkate alındığında, histolojik derece ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir farklılık olabileceğine işaret etmektedir. Genel olarak elde edilen bulgular, daha yüksek histolojik derecenin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.



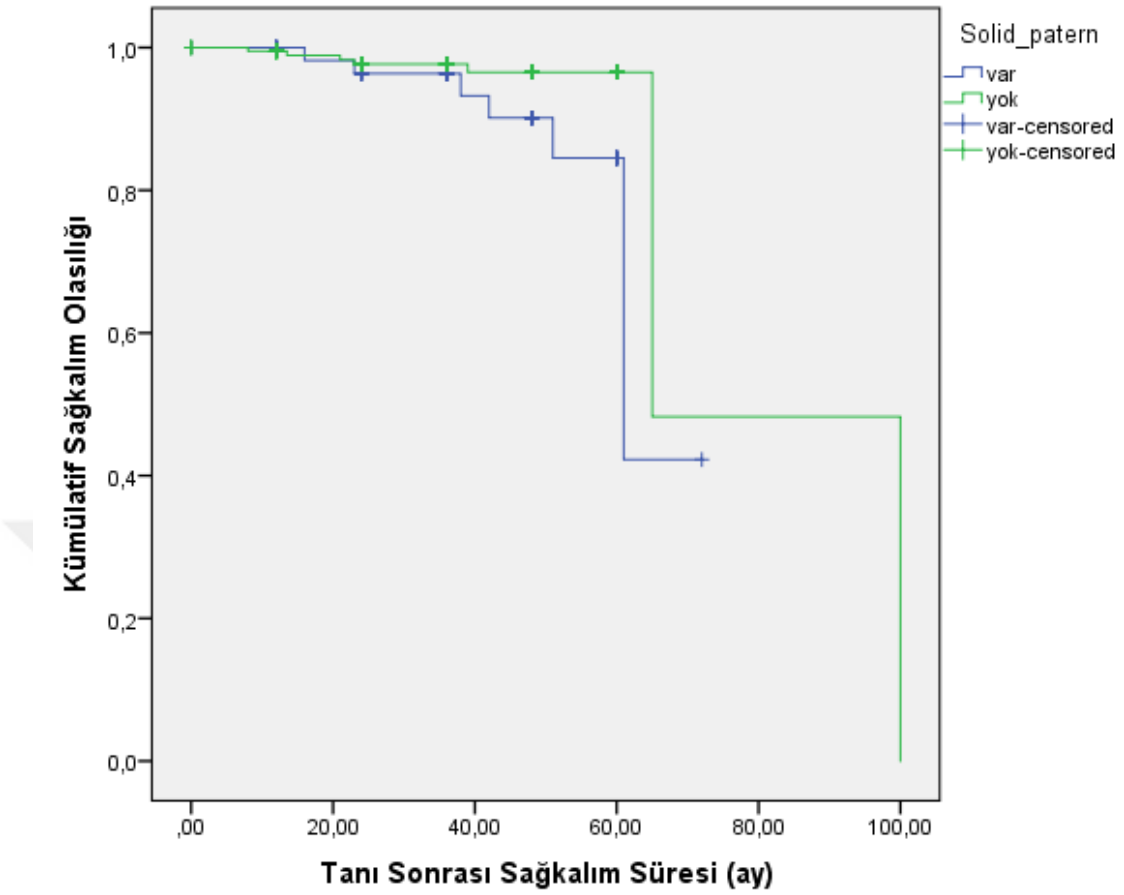
Şekil 16. Nükleer skor ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde nükleer skor ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Nükleer skoru 3 olan hastaların medyan sağkalım süresi 72,0 ay (%95 GA: 60,13–83,87) iken, skoru 1 veya 2 olan grupta sağkalım eğrisi %50'nin altına inmediğinden medyan süre belirlenemedi; bu grup için ortalama sağkalım süresi 119,16 ± 9,82 ay (%95 GA: 99,92–138,41) olarak raporlandı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi anlamlılık sınırında bulundu **(p = 0,050)**, **Breslow (p = 0,022)** ve **Tarone–Ware (p = 0,027)** testleri ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. Bu bulgular, nükleer skor yükseldikçe sağkalım süresinin kısaldığını ve bu ilişkinin istatistiksel olarak desteklendiğini ortaya koymaktadır.



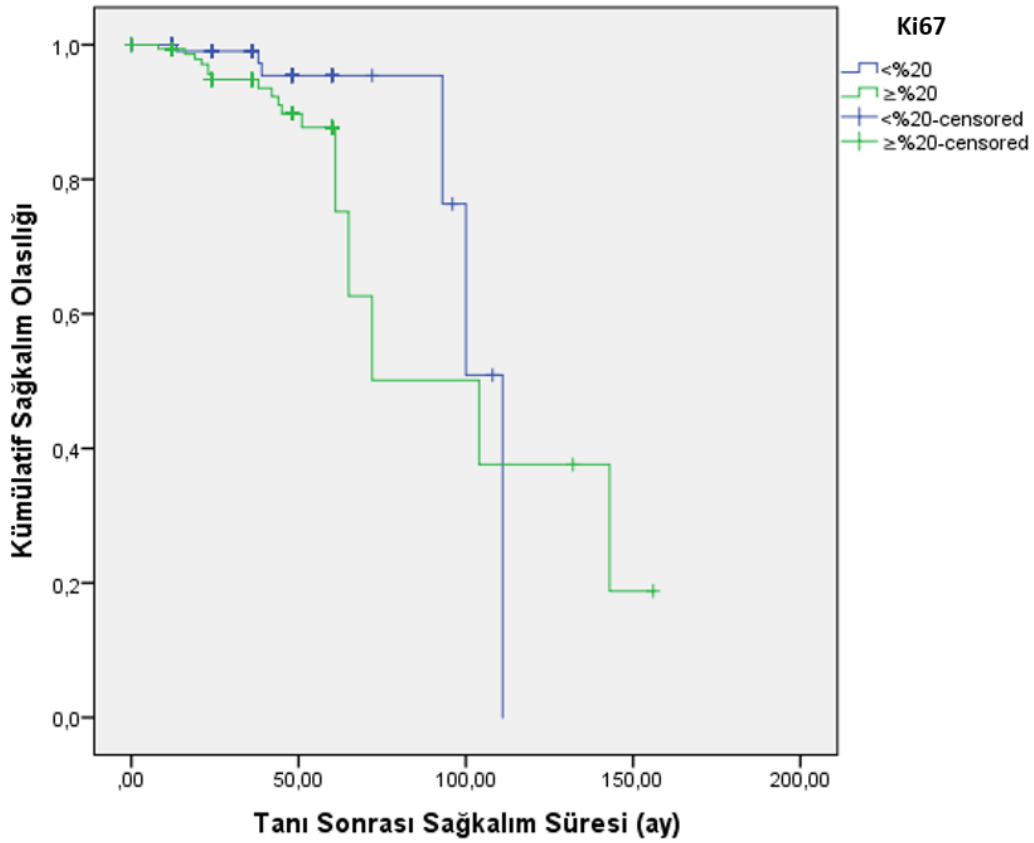
Şekil 17. Histolojik patern ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde histolojik patern türüne göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Klasik paternli hastaların medyan sağkalım süresi 111,0 ay (%95 GA: 86,24–135,76), pleomorfik paternli hastaların ise 104,0 ay (%95 GA: 61,86–146,14) olarak hesaplandı. Klasik grupta sağkalımın bir miktar daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank ($p = 0,210$), Breslow ($p = 0,369$) ve Tarone–Ware ($p = 0,336$) testleri anlamlı sonuç göstermedi.



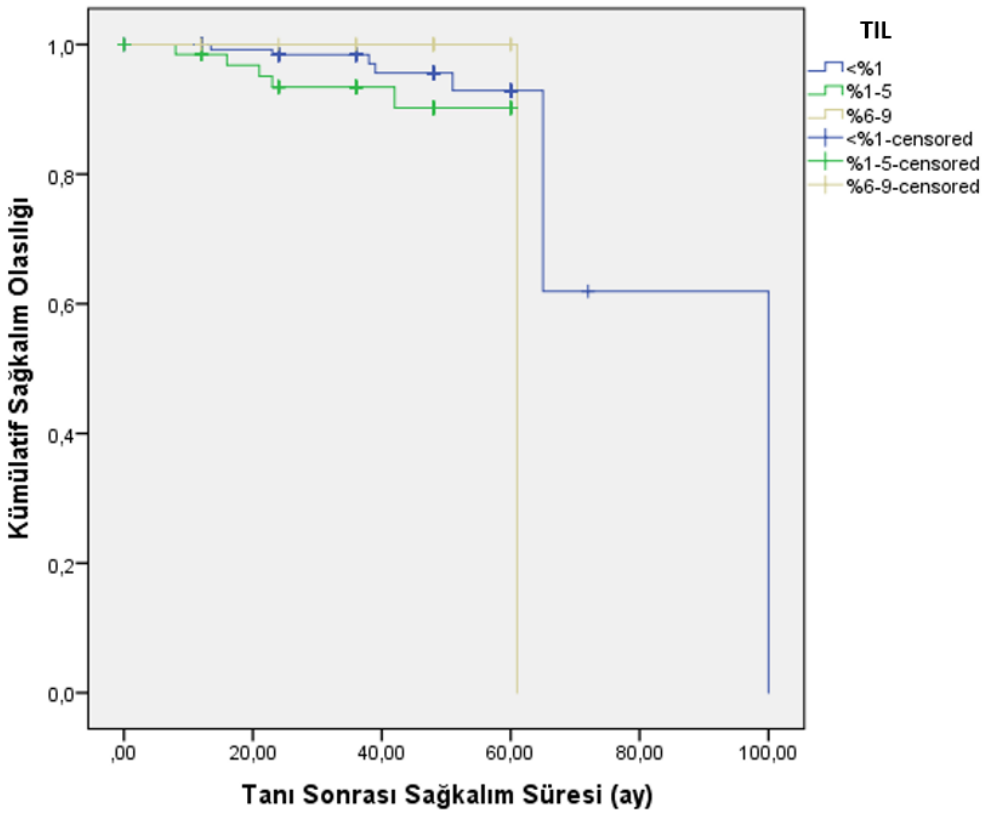
Şekil 18. Solid patern varlığı ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde solid patern varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Solid patern bulunan hastalarda medyan sağkalım süresi 61,0 ay (%95 GA: 47,04–74,96), solid patern bulunmayanlarda ise 65,0 ay (%95 GA: 22,72–107,28) olarak hesaplandı. Her iki grupta da medyan süre belirlenebilmiş olmakla birlikte, özellikle solid patern olmayan grupta geniş güven aralıkları örneklem büyüklüğü, olay sayısı ve sansür oranlarının etkisini yansıtmaktadır. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi anlamlılığa yakın bir değer gösterdi (p = 0,094), ancak Breslow (p = 0,287) ve Tarone–Ware (p = 0,162) testleri anlamlılık düzeyine ulaşmadı.



Şekil 19. Ki67 indeksi ve sağkalım süresi ilişkisi

Kaplan–Meier sağkalım analizinde Ki67 proliferasyon indeksi ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ki67 oranı ≥%20 olan hastalarda medyan sağkalım süresi 104,0 ay (%95 GA: 53,74–154,26) olarak hesaplanırken, <%20 olan grupta sağkalım eğrisi %50'nin altına inmediği için medyan süre belirlenemedi; bu grup için ortalama sağkalım süresi 101,21 ± 4,20 ay (%95 GA: 92,99–109,43) olarak raporlandı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi anlamlılık göstermedi (p = 0,134), ancak Breslow (p = 0,058) ve Tarone–Ware (p = 0,059) testleri anlamlılık sınırına yakın sonuçlar verdi.



Şekil 20. Tümör infiltratif lenfosit (TIL) düzeylerine göre sağkalım eğrileri

Kaplan–Meier sağkalım analizinde tümör içi lenfosit (TIL) oranı grupları arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. %6–9 TIL oranına sahip hastaların medyan sağkalım süresi 61,0 ay olarak hesaplandı. <%1 ve %1–5 TIL oranı olan gruplarda sağkalım eğrisi %50'nin altına inmediğinden medyan süre belirlenemedi; bu gruplar için ortalama sağkalım süreleri sırasıyla <%1 için 84,82 ± 9,71 ay (%95 GA: 65,79–103,84) ve %1–5 için 56,62 ± 1,46 ay (%95 GA: 53,76–59,48) olarak bulundu. Analize yalnızca olay (ölüm) gerçekleşen hastalar dahil edildiğinden, %10–49 ve %50–100 TIL oranına sahip gruplarda ölüm gözlenmediği için bu gruplar değerlendirmeye alınmadı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank (p = 0,258), Breslow (p = 0,105) ve Tarone–Ware (p = 0,148) testlerinin hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 298 invaziv lobüler karsinom (ILC) olgusunun yaş dağılımı literatürle uyumludur. Hastalarımızda tanı anındaki medyan yaş 55 yıl, genel yaş aralığı ise 30–90 yıl olarak bulunmuştur. Önceki geniş serilerde ILC'nin özellikle postmenopozal dönemde ve daha ileri yaşta ortaya çıktığı bildirilmiştir; Arpino ve ark. 4140 olguluk çalışmada medyan yaşı 64,6 yıl olarak rapor etmiş ve ILC'nin invaziv duktal karsinomlara (IDK) göre daha yaşlı hastalarda saptandığını vurgulamıştır (1). Benzer şekilde Sastre-Garau ve ark. da 726 olguluk serilerinde ILC hastalarının tanı yaşının IDK'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (4).

Bizim kohortumuzda medyan yaşın biraz daha genç olmasının olası nedeni çalışma popülasyonunun Türkiye'den olması ve meme kanseri tanı yaşının Batı toplumlarına göre daha erken bildirilmesidir (23). Bununla birlikte olguların %61,1'inin ≥50 yaş grubunda yer alması, ILC'nin halen menopoz sonrası dönemde daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Çalışmamızda uzak metastaz gelişen olguların primer tanı medyan yaşı 54 yıl, metastaz tanı medyan yaşı ise 57 yıl olup literatürde bildirilen ILC hasta profiliyle uyumludur. Büyük serilerde invaziv lobüler karsinomun genellikle ileri yaşta görüldüğü, çoğu hastanın postmenopozal olduğu ve tanı anındaki medyan yaşın 50'lerin ortalarında olduğu bildirilmiştir (1, 5).

Metastaz tanısından sonra medyan sağkalım süremiz 21 ay olup olgular arasında 5–74 ay aralığında değişmektedir; bu süre, ILC'nin genellikle yavaş seyirli ancak metastaz geliştikten sonra sağkalımı sınırlı olan klinik davranışıyla uyumludur (5). Arpino ve ark. ILC'de genel sağkalımın uzun dönemde invaziv duktal karsinom (IDC) ile benzer olduğunu, ancak metastatik olguların yaşam sürelerinin sınırlı kaldığını (ILC 22 ay, IDC 19 ay) göstermiştir (1).

Sastre-Garau ve ark. da ileri yaşta tanı alan ILC hastalarında metastatik yayılımın özgün bir patern izlediğini ve uzun sağkalım beklentisinin sınırlı olabileceğini vurgulamıştır (4).

Bulgularımız bu verilerle uyumlu olup ILC'nin ileri yaşta görülmesi ve metastaz sonrası görece kısa sağkalımının klinik yönetimde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Yaklaşık %56,8 oranında (lenf nodu ve uzak organ) hastada metastaz mevcuttur; bu, ileri evre biyolojiyi temsil eden bir kohort olduğunu düşündürür. Literatürde meme kanseri olgularında lenf nodu tutulumu yaygın bir prognostik faktör olarak kabul edilir ve uzak metastaz oranları çalışmanın popülasyon özelliklerine bağlıdır.

Literatürde ILC için aile öyküsü sıklığının genel meme kanseriyle benzer olduğu, bazı serilerde hafifçe daha yüksek oranlar bildirildiği ifade edilmiştir. Rakha ve ark.'nın geniş kohortunda da pozitif aile öyküsü oranı %24 olarak bulunmuş ve IDC ile anlamlı fark saptanmamıştır (5). Bizim serimizde birinci derece akrabalarda meme kanseri oranı %7,4 olup bu oran bazı Batı serilerinden daha düşük görünmektedir; bunun olası nedenleri arasında genetik danışma ve kayıt farklılıkları, hasta beyanı ve çalışmaya alınan popülasyonun farklılığı sayılabilir. Meme kanseri dışı malignite öyküsünün de dikkat çekici oranda (%13,8 birinci derece) bulunması, ILC'nin potansiyel herediter komponentlerini destekleyebilir. ILC'de kalıtsal yatkınlık açısından özellikle CDH1 ve BRCA2 mutasyonları önem taşımaktadır. Çalışmamızda germline mutasyon bilgisine ulaşılabilen hasta sayısı sınırlıydı; BRCA1 mutasyonu bulunan bir olguda ikinci derece akrabada meme dışı kanser öyküsü mevcuttu. BRCA2 mutasyonu saptanan bir diğer olgu için ise ayrıntılı aile öyküsüne ulaşılamadı. Bu bulgular, ILC olgularında aile öyküsünün dikkatle sorgulanmasının ve özellikle genç yaşta tanı alan veya birden fazla akrabasında kanser öyküsü bulunan hastalarda genetik danışmanlık ve testin gündeme alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Bizim serimizde hastaların yarısından fazlası (%53,0) postmenopozal dönemdeydi ve bu oran ILC'nin menopoz sonrası dönemde daha sık görüldüğünü bildiren literatürle uyumludur (5). Özellikle postmenopozal hormon replasman tedavisinin lobüler karsinom riskini artırabileceği (kombine östrojen-progestin kullanımında yaklaşık 2–2,6 kat artış) gösterilmiştir (82).

Bu durum, ILC'nin hormon bağımlı biyolojisini ve ER/PR pozitifliğinin yüksekliğini destekleyen önemli bir bulgudur. Çalışmamızda hormon replasman tedavi öyküsü sistematik olarak sorgulanmadığı için bu ilişkinin varlığı net olarak değerlendirilememiştir.

Kohortumuzda olguların yaklaşık üçte birinde (%28,9) aktif sigara kullanımı saptanırken, %59,7'si sigara içmiyordu ve %11,4'ünde sigara öyküsü bilinmiyordu. Bu dağılım, postmenopozal ağırlıklı meme kanseri serilerinde bildirilen sigara içiciliği oranlarıyla kıyaslanabilir olup (çoğu çalışmada %15–30 bandı), özellikle maruziyet süresi ve yoğunluğu verilerinin olmaması nedeniyle doğrudan risk yorumu sınırlıdır. Eşlik eden komorbiditeler arasında hipertansiyon (%30,2) ve diyabet (%17,1) belirgin olup, hipotiroidi (%7,0) ve depresyon (%1,7) daha düşük oranlarda izlenmiştir. Bu profil, yaş ve menopoz dağılımı göz önüne alındığında beklenen bir metabolik yükü işaret eder; obezite/insülin direnci ekseniyle ilişkili komorbiditelerin postmenopozal meme kanseri riskini ve tümör biyolojisini etkileyebileceği yönündeki bulgularla uyumludur.

Bizim serimizde multifokal/multisentrik tutulum %21,8 ve bilateralite %8,1 olarak saptandı. Literatürde ILC'nin multifokalitesinin genellikle %20–30, bilateralitesinin ise bazı serilerde %20–29'a kadar çıkabildiği bildirilmektedir (91). Bu nedenle bilateralite oranımız literatüre kıyasla daha düşük görünmektedir; bu farklılık olasılıkla örneklem seçimi, radyolojik ve patolojik değerlendirme protokollerindeki değişkenlikler ve popülasyon özelliklerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda tümörlerin medyan boyutu 3 cm olup olguların %75'inde ≥2 cm, %23,3'ünde ise ≥5 cm tümör saptandı. Bu bulgular invaziv lobüler karsinomun sıklıkla ileri boyutlarda tanı aldığına dair literatürle uyumludur. SEER verilerinde lobüler karsinomların yaklaşık %60'ının ≥2 cm, %13'ünün ise ≥5 cm olduğu bildirilmiştir (81); bizim serimizde ≥5 cm oranı daha yüksek görünmektedir. Bu farklılık, tarama erişimi ve görüntüleme protokollerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Arpino ve ark. da serilerinde lobüler karsinomların duktale göre daha büyük boyutlarla prezente olduğu ve multifokalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (1). Çalışmamızda da tümörlerin %21,8'inde çoklu odak bulunması ve medyan boyutun 3 cm olması bu bilgileri destekler niteliktedir.

Çalışmamızda LVİ pozitif 105 olgunun çoğunda (%85,7) aksiller metastatik tutulum mevcuttu ve olguların %59,1'inde pN2a–pN3a düzeyinde ileri nodal evre saptandı. Ayrıca serimizde neoadjuvan tedavi almış 40 hasta içinde patolojik tam yanıt (pCR) gözlenmezken, yalnızca bir olguda belirgin yanıt, 21 olguda parsiyel yanıt, 18 olguda ise minimal ya da yanıtsızlık izlendi. Bu bulgular, invaziv lobüler karsinomun neoadjuvan kemoterapiye düşük yanıt oranları gösterdiğini bildiren literatürle paraleldir; örneğin Petrelli ve Barni'nin meta-analizinde ILC'de pCR oranı %5,9 olarak bildirilmiştir (94). Neoadjuvan tedaviye sınırlı yanıt, LVİ varlığında nodal yükün devam etmesine ve ileri pN evresinin sıklığına katkıda bulunuyor olabilir. du Toit ve ark.'nın serisinde de özellikle solid varyantta küçük tümörlerde dahi nodal pozitiflik oranının yüksek olduğu ve LVİ'nin agresif biyolojiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (92). Bizim bulgularımız da LVİ pozitif ILC'nin ileri aksiller evre ile yakın ilişkisini ve neoadjuvan tedaviye düşük yanıt eğilimini desteklemektedir.

Çalışmamızda tümörlerin yarısından fazlası pT2 ve üzerinde (%71,8) ve yaklaşık yarısı nodal pozitif (%54,4) olarak saptandı; ileri nodal evre (pN2–3) oranı %24,5 idi. Bu bulgular, invaziv lobüler karsinomların sıklıkla daha büyük boyutlarda ve nodal tutulumla prezente olduğunu gösteren literatürle uyumludur (81, 91).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon (LVİ) oranı %35,2 ve perinöral invazyon (PNİ) oranı %30,9 olarak saptandı. Literatürde invaziv lobüler karsinomda LVİ sıklığı genellikle %20–40 aralığında bildirilmiştir; özellikle ileri tümör boyutu ve nodal tutulumla anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (92). Bizim serimizde LVİ oranı bu aralıkla uyumlu olup, önceki bölümde de gösterildiği gibi ileri nodal evre ile güçlü birliktelik göstermektedir.

Serimizde PNİ oranı %30,9 bulundu. Meme kanserinde PNİ'nin sıklığı ve prognostik önemi çalışmalara göre değişken olmakla birlikte, bazı geniş serilerde PNİ nüks ve kötü sağkalımla ilişkili bildirilmiştir; ancak ILC alt tipine özgü sistematik veriler sınırlıdır. Ayrıca pratik patoloji kaynakları PNİ'nin ILC'de genellikle çok sık olmadığını belirtmektedir (110).

Çalışmamızda cerrahi olarak en sık modifiye radikal mastektomi (%35,6) ve basit mastektomi (%30,5) uygulandığı, meme koruyucu cerrahi (MKC) oranının %31,2'de

kaldığı görüldü. Bu bulgular, invaziv lobüler karsinomda tümörlerin sıklıkla geniş ve multifokal olması nedeniyle mastektomi oranlarının yüksek olduğunu bildiren literatürle uyumludur (1, 91). Arpino ve ark.'nın serisinde ILC'de lumpektomi oranı %9,5 bulunmuş ve IDC'ye göre anlamlı derecede düşük bildirilmiştir (1). Bizim serimizdeki MKC oranı bu büyük seriden daha yüksek olmakla birlikte, ILC'de cerrahi sınır zorluğu ve multifokalite nedeniyle mastektominin sık tercih edildiğini desteklemektedir. MKC uygulanan olgularda cerrahi sınır pozitifliği ve yeniden eksizyon ihtimali, ILC'nin diffüz büyüme paterni nedeniyle bilinen bir sorundur; ancak çalışmamızda cerrahi sınır durumu sistematik olarak analiz edilmediğinden bu ilişki ayrıca değerlendirilememiştir.

Meme başı bulunan 197 rezeksiyon materyalinin değerlendirilmesinde olguların büyük çoğunluğunda (%78,2) meme başı histolojisi normaldi. Laktiferöz duktuslarda pagetoid yayılım ve eşlik eden LCIS %4,6, yalnız pagetoid yayılım %2,5, dermis infiltrasyonu epidermis intaktlığı %12,7, laktiferöz duktus ve derin dermiste LCIS %1 ve tümör infiltrasyonu %1 oranında saptandı. Bu bulgular, invaziv lobüler karsinomda meme başı tutulumu ve pagetoid yayılımın nispeten nadir görüldüğünü bildiren literatürle uyumludur; ayrıca LCIS odaklarının meme başına uzanabileceği ve pagetoid yayılımın tanısal zorluk oluşturabileceği WHO tarafından da vurgulanmıştır (73).

Çalışmamızda deri tutulumuna ilişkin değerlendirme yapılabilen 267 olgunun büyük çoğunluğunda (%95,5) deri histolojisi normaldi. Ülsere görünüm %1,1, dermisin infiltre ancak epidermisin intakt olduğu tutulum %3,0 ve deri altı tümör embolusu %0,4 oranında saptandı. Literatürde invaziv lobüler karsinomda klinik veya histolojik deri tutulumu nadir olup, daha çok lokal ileri evre veya inflamatuvar varyantlarda bildirilmektedir. Bizim serimizdeki düşük deri tutulum oranı, serinin büyük kısmının lokal ileri fakat inflamatuar özellik göstermeyen olgulardan oluşmasıyla açıklanabilir.

Bizim serimizde invaziv lobüler karsinomların (ILC) büyük çoğunluğu saf tipteydi (%87,6), yalnızca %12,1'inde NST komponenti eşlik etmekteydi; primer tümör dokularında da benzer şekilde saf lobüler oranı %87,8 bulundu. Rakha ve ark. tarafından yapılan geniş serili çalışmada, mikst NST ve lobüler karsinomların tüm

invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %3–5'ini oluşturduğu ve biyolojik davranış açısından saf lobüler ve saf duktal tipler arasında bazı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (99). Bizim serimizde mikst oranı nispeten yüksek olsa da (yaklaşık %12), bunun olası nedenleri arasında morfolojik alt tiplerin daha dikkatli ayrılması ve E-kaderin immünohistokimyasal değerlendirmesinin rutin uygulanması sayılabilir.

Bizim serimizde invaziv lobüler karsinom (ILC) olgularının büyük çoğunluğu klasik tipteydi (%85,9 klasik, %13,4 pleomorfik); bu oranlar literatürde bildirilen varyant dağılımlarıyla uyumludur (91-92). Pleomorfik tipin daha agresif biyolojik davranış gösterebileceği ve daha yüksek nükleer derecelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (93); serimizde pleomorfik tip oranı benzer düzeydeydi (%13,4).

Hormon reseptör profili değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğu yüksek ER/PR ekspresyonu göstermekteydi. HER2 pozitifliğinin %4 gibi düşük oranlarda saptanması; benzer şekilde moleküler alt tip dağılımında luminal A ve B tiplerinin baskın olması (toplam %97'nin üzerinde), ILC'nin genellikle hormon reseptör pozitif ve HER2 negatif tümörlerden oluştuğunu bildiren geniş serilerle uyumludur (1, 91).

Ki67 düzeyinin serimizde %54,7 oranında ≥%20 olması, klasik ILC'de çoğunlukla düşük proliferatif aktivite bildiren bazı serilere göre nispeten yüksektir (91). Bunun nedeni preanalitik değişkenler ve gözlemciler arası değerlendirme eşiklerinin farklılığı olabilir.

E-kaderin ekspresyonu olguların %75,8'inde tam kayıp ve %8,4'ünde kısmi kayıp saptanmış olup %5,4'ünde aberan boyanma izlendi; β-katenin kaybı ise %4,7 oranındaydı. Literatürde E-kaderin immünohistokimyasının tanıda sıklıkla kullanıldığı, ancak farklı klonlar ve boyama protokollerine bağlı olarak %2–26 oranında aberan boyanma görülebileceği bildirilmiştir (101). Bu nedenle, serimizde β-katenin ek değerlendirmesiyle birlikte yapılan analiz, tanısal doğruluğu desteklemektedir.

Tümör odak sayısı ile metastatik hastalık arasında anlamlı fark bulunmadı; oysa bazı çalışmalarda multifokalitenin prognostik etkisi tartışılmıştır (91, 93). Bu bulgunun farklılaşmamasında vaka sayısı etkili olabilir.

Çalışmamızda metastaz varlığı ile bazı histopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, yüksek Ki67 proliferatif aktivitesinin uzak metastazla anlamlı biçimde ilişkili olduğu saptandı. Bu bulgu, ILC'de artmış proliferatif aktivitenin metastatik potansiyeli yansıtabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Aktas ve ark., özellikle pleomorfik ILC alt tiplerinde Ki67 oranlarının belirgin derecede daha yüksek olduğunu ve bu gruplarda uzak metastaz ile sağkalımın olumsuz etkilendiğini bildirmiştir (98). Bizim serimizde de uzak metastaz gelişen hastalarda pleomorfik tip oranı (%20) klasik tipe göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Literatürde daha önceki geniş serilerde pleomorfik lobüler karsinomun daha agresif klinik davranış ve metastatik potansiyel gösterebildiği raporlanmış olmakla birlikte, olgu sayımızın görece azlığı bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasını engellemiş olabilir (91, 93).

Uzak metastazı olan olgularda nükleer skor anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Lobüler karsinomun klasik olarak düşük nükleer dereceye sahip olduğu bilinse de bazı seriler yüksek nükleer derecenin metastatik potansiyeli artırabileceğini rapor etmiştir (93); bizim sonuçlarımız da bu bulguyla uyumludur.

Mitoz skoru ve histolojik derece açısından uzak metastaz varlığı ile anlamlı ilişki saptanmadı; literatürde de ILC'nin çoğunlukla derece 2 tümörlerden oluştuğu ve mitotik aktivitenin düşük olduğu bildirilmiştir (91). Bizim serimizde derece 2 oranının %82,7 gibi yüksek olması bu genel dağılımla örtüşmektedir.

Çalışmamızda metastatik ILC'de en sık tutulum kemik (%57,4) ve karaciğer (%29,8) idi; bunu uzak lenf nodu (%19,1) ve beyin (%17,0) metastazları izledi. Daha az sıklıkta gastrointestinal/peritoneal bölge (%21 civarında; mide, duodenum, pankreas, periton) ve jinekolojik organlar (over %6,4, salpinks %2,1, endometrium %2,1) tutulumu görüldü. Bu dağılım literatürle uyumludur; ILC'nin kemik baskınlığı ve gastrointestinal ile jinekolojik bölgelere görece yüksek metastaz eğilimi önceki geniş serilerde de tanımlanmıştır (1, 2, 4). Karaciğer oranı bazı serilere göre daha yüksektir; bu durum hasta seçimi ve güncel görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ile ilişkili olabilir (2). Ayrıca ILC'nin CNS/beyin tutulumunun IDC'ye kıyasla daha az görülebildiği bildirilmiştir (5).

Bizim çalışmamızda invaziv lobüler karsinom (ILC) olgularının büyük çoğunluğunda stromal tümör infiltre eden lenfosit (TIL) düzeyi oldukça düşüktü; olguların %61,9'unda <%1, %24,5'inde %1–5 arasında TIL bulunurken, yalnızca %7,5'inde ≥%10 TIL saptandı. Bu dağılım, ILC'nin düşük immün hücre infiltrasyonu ile karakterize olduğunu bildiren literatürle uyumludur. Nitekim Desmedt ve ark. geniş serilerinde ILC'de medyan TIL oranını %5 olarak bildirmiş ve olguların yalnızca yaklaşık %15'inde >%10 TIL varlığını göstermiştir (102). Göker ve ark.'nın pILC serisinde ≥1% TIL %64, ≥10% ise yalnızca %18 olarak raporlanmıştır. Bizim kohortumuzda ≥10% oranı %7,5 civarında kaldı (7). Thompson ve ark. da olguların yarısından fazlasında 1+ (≤5%) infiltrasyon bulunduğunu; 4+ (>%50) infiltrasyonun ise hiç bulunmadığını bildirmiştir (10).

Buna karşılık pleomorfik varyant grubunda (n=36) TIL medyanı 4 olup bu alt grupta ≥10% TIL oranı %25'e ulaşarak tüm kohorta göre belirgin biçimde yüksekti. Literatürde pleomorfik ve non-klasik tipte TIL yoğunluğunun klasik ILC'e göre daha yüksek olduğu vurgulanmış olup bizim bulgularımız da bu eğilimi desteklemektedir (9, 102).

Literatürde ILC'de genç yaş ile daha yüksek TIL düzeylerinin ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Desmedt ve ark., geniş ILC serilerinde daha genç yaşta tanı alan hastalarda TIL oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (102). Bununla birlikte bu ilişkinin tüm serilerde tutarlı olmadığı, özellikle ER pozitif/ HER2 negatif ILC alt grubunda yaş ile TIL düzeyleri arasındaki korelasyonun zayıf olabileceği de vurgulanmıştır (102). Bizim çalışmamızda yaş ile TIL düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olması, olgularımızın büyük çoğunluğunun ER-pozitif/HER2-negatif luminal fenotipte olmasına ve bu grupta immün yanıtın görece düşük olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda menopoz durumuna göre TIL düzeyleri karşılaştırıldığında, premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal olgular arasında anlamlı fark saptanmadı. Sigara öyküsü ile de TIL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Literatürde menopozal durumun TIL düzeylerine etkisine ilişkin veriler sınırlıdır; geniş meme kanseri serilerinde analizler çoğunlukla yaş üzerinden yapılmakta,

menopoz spesifik olarak rapor edilmemektedir. Benzer şekilde, ILC özelinde sigara kullanımının immün infiltrasyon üzerine belirgin bir etkisi gösterilmemiştir. Bulgularımız, bu klinik değişkenlerin TIL yoğunluğunu anlamlı şekilde etkilemediğini düşündürmektedir.

Serimizde primer tümör dokusunda TNM, pT, pN ve pM evrelerine göre TIL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürde ILC için TIL'lerin bazı agresif özelliklerle (özellikle yüksek Ki67, ER/PR-negatiflik ve nodal pozitiflik) artma eğiliminde olduğuna dair veriler olmakla birlikte, bu ilişkiler tüm çalışmalarda tutarlı değildir (102, 103). Nitekim bazı serilerde pT, pN, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve evre ile TIL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (7, 10). Buna karşın Desmedt ve ark. geniş ILC kohortunda nodal pozitiflik ile daha yüksek TIL düzeylerini bildirmiş, ancak değişkenlerin bir kısmı çok değişkenli analizde zayıflamıştır (102). Bizim serimizde pN ile fark saptanmamış olması, ILC'de genel olarak düşük ve dar aralıklı TIL dağılımının küçük etkileri maskelemesi ile ilişkili olabilir. Ancak serimizde LVİ pozitif olgularda TIL düzeylerinin daha yüksek olması, ILC'de immün infiltrasyonun agresif biyoloji ile paralellik gösterebileceğini düşündürmektedir. Nitekim Tille ve ark., ILC'de yüksek TIL düzeylerinin beklenenin aksine daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (103).

PNİ durumuna göre TIL düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde ILC'de TIL ve PNİ ilişkisine dair doğrudan bir veri bulunmuyor; bu nedenle bulgumuz literatürdeki boşluğa işaret eden bir sonuçtur.

Çalışmamızda saf ILC ve mikst NST ve lobüler karsinom ya da mikst müsinöz karsinom ve lobüler karsinom grupları arasında TIL düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde saf lobüler ve mikst NST ve lobüler karsinom arasında TIL yoğunluğunu doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu bulgumuz, saf ve mikst histolojik tipler arasında immün infiltrasyon düzeylerinin benzer seyrettiğini gösteren özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda nükleer skor ve histolojik derece grupları karşılaştırıldığında TIL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde, pleomorfik ve klasik

ILC varyantları arasında da TIL yoğunluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
Literatürde bu konudaki bulgular tutarsızdır. Shin ve ark., pleomorfik ILC'de klasik tipe göre daha yüksek TIL oranları bildirmiştir (9). Bazı serilerde histolojik derece arttıkça TIL artma eğilimi gözlense de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (7). Bazı çalışmalarda ise yüksek grade ve agresif nükleer özellikler ile anlamlı TIL artışı gösterilmiştir (103). Diğer bazı kohortlarda ise derece ile TIL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (10, 102). Bu farklılıklar, çalışma popülasyonlarındaki heterojenlik ve TIL değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklarla açıklanabilir.

Çalışmamızda ER H-skoru ve HER2 durumu ile TIL düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, PR H-skoru ile TIL arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon izlendi. Literatürde ILC'de hormon reseptörleri ve HER2 ile TIL ilişkisine dair veriler sınırlı olup çoğunlukla ER ve HER2 odaklıdır. Geniş serilerde ER ve HER2 ile TIL arasında çoğunlukla anlamlı korelasyon bildirilmemiştir (10, 102). Tille ve ark. HER2 amplifikasyonu ile daha yüksek TIL düzeylerini ilişkilendirmiştir (103). PR ile TIL ilişkisi ise nadiren incelenmiş ve anlamlı bulunmamıştır (103); bu açıdan çalışmamızdaki pozitif PR ve TIL korelasyonu literatüre yeni bir katkıdır. Ki67 ve moleküler alt tipler açısından da anlamlı fark izlenmemesi, ILC'nin genellikle immün infiltrasyonu düşük tümörler olduğunu desteklemektedir (102, 103). Ayrıca triple-negatif ve HER2 pozitif tümörlerde yüksek TIL iyi prognozla ilişkilendirilirken (68, 69), ILC'de yüksek TIL düzeylerinin kötü sağkalımla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (103). Çalışmamızda da TIL dağılımı genel olarak düşük kalmış, ancak PR ile gözlenen zayıf korelasyon, immün yanıtın bu tümör tipinde tamamen bağımsız olmadığını düşündürmektedir.

ILC'de TIL'lerin prognostik değeri sınırlı ve heterojen görünmektedir. Ancak immün kontrol noktası inhibitörlerinin gündeme gelmesiyle birlikte, PD-L1 ve TIL analizleri alt grupların tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Mevcut veriler, bu biyobelirteçlerin standartlaşması ve prognostik doğruluğunun artırılması için çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, 28-8 klonuyla yapılan değerlendirmede primer invaziv lobüler karsinom (ILC) olgularının %90'ında TPS <%1, %8,5'inde %1–9 ve yalnızca

%1,5'inde %10–49 düzeyinde tümör hücresi boyanması izlendi. Bu oranlar, ILC'de tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun genellikle düşük olduğunu bildiren önceki raporlarla uyumludur; örneğin Shin ve ark. 22C3, SP142 ve SP263 klonlarıyla yaptıkları analizde TPS pozitifliğini %0–2 arasında bildirmiştir (9). Thompson ve ark. ise %17 gibi sınırlı bir orana işaret etmiştir (10). Literatürde bir diğer çalışmada SP142 klonuyla yapılan ILC çalışmaları da tümör hücrelerinde PD-L1 pozitifliğinin oldukça düşük (<%3) olduğunu belirtmişlerdir (104). TPS pozitifliğinin bu düşük aralıkta kalması, kullanılan farklı antikor klonları ve okuma eşiklerine bağlı metodolojik değişkenlikle birlikte ILC'nin düşük immün yanıt fenotipini desteklemektedir. İmmün hücre (IC) boyanmasında olguların %61'inde <%1, %39'unda ≥%1 düzeyinde PD-L1 pozitifliği vardı. Bu dağılım, pILC serilerinde SP142 ile IC≥1% pozitifliğinin %36'ya kadar çıktığını bildiren Göker ve ark.'nın bulgularıyla kısmen örtüşmekle birlikte, Shin ve ark.'nın klasik ILC'te çoğunlukla düşük IC oranları (%0–21,8) bildirmesiyle de uyumludur (7, 9). Tuncel ve arkadaşları da IC pozitifliğinin sınırlı olduğunu bildirmektedir (104). Çalışmamızda hot-spot alanlardan sayım yapılmış olması, özellikle çok düşük ekspresyon gösteren ILC'lerde fokal boyanmanın yakalanmasına yardımcı olmuş olabilir. Bu sonuçlar, bizim primer TPS bulgularımızın (>%1 oranı %9,9) 28-8 kullanan sınırlı literatürle benzer aralıkta olduğunu göstermektedir.

CPS açısından, olguların %64,2'sinde <1, %32,4'ünde 1–9 ve %3,5'inde 10–49 aralığında pozitiflik belirlendi; ≥1 için toplam pozitiflik %35,8, ≥5 için %11,5 ve ≥10 için %3,5 idi. ILC'de CPS verisi sınırlı olup, Göker ve ark.'nın pILC serisinde 22C3 ile CPS≥1 oranı %28 olarak bildirilmiştir (7). Bizim ≥1 için saptadığımız %35,8'lik oran, sayım stratejisindeki (birkaç hot spot ve temsili global alan, paydada 1000 hücre) farklar nedeniyle biraz daha yüksektir.

Pleomorfik varyant grubunda TPS olguların %63,9'unda <%1, %25,0'ında %1–9 ve %8,3'ünde %10–49 düzeyinde tümör hücresi pozitifliği saptandı. IC skor dağılımı %25,0'inde <%1, %36,1'inde %1–9, %30,6'sında %10–49 ve %5,6'sında %50–100 şeklindeydi. CPS açısından %16,7'sinde <1, %63,9'unda 1–9 ve %16,7'sinde 10–49 düzeyinde pozitiflik bulundu. Bu sonuçlar, pleomorfik alt tipin klasik ILC'ye göre daha yüksek PD-L1 ekspresyonu eğilimi gösterdiğine işaret etmektedir. Nitekim

Göker ve ark.'nın pILC serisinde SP142 ile IC≥1% oranı %36, CPS≥1 oranı ise %28 olarak bildirilmiştir (7). Bizim serimizde pleomorfiklerde IC≥1% toplamda %72'ye ulaşmakta ve CPS ≥1 oranı %80,6'dır. Shin ve ark. pleomorfik ILC'te SP263 ile IC pozitifliğini %30, TPS pozitifliğini %10; 22C3 ile IC pozitifliğini %10 olarak saptamış, bu değerlerin klasik tipten daha yüksek olduğunu göstermiştir (9). Bizim oranlarımız hem Göker'in pILC kohortundan hem de Shin'in pleomorfik alt gruplarından belirgin biçimde yüksektir; bu fark muhtemelen hotspot odaklı tam kesit sayımımızın fokal pozitiflikleri yakalama durumundan ve farklı klon kullanımından (28-8) kaynaklanmaktadır. Ayrıca çalışmamızın güçlü yanı, tüm kesitlerin taranmış olması ve microarray kullanılmaması, düşük ekspresyonlu olguların da değerlendirmeye dahil edilmesini sağlamasıdır. Bununla birlikte metastatik dokularda yalnız TPS değerlendirilebilmiş olması ve farklı klonlar arasındaki heterojenitenin literatürle tam kıyaslamayı zorlaştırması başlıca sınırlılıklarımızdır. Bu sonuçlar, ILC'de PD-L1 ekspresyonunun genellikle düşük ancak pleomorfik varyantta anlamlı artış gösterebileceğini ve bu alt grupta PD-L1 temelli immünoterapötik yaklaşımları destekleyebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada stromal tümör infiltratif lenfosit (TIL) yoğunluğu ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, TIL ile TPS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Thompson ve ark. da TIL ile tümör hücrelerinde PD-L1 pozitifliği arasında ilişki saptamamıştır (10). TIL ile IC arasında zayıf fakat anlamlı pozitif ilişki bulundu, bu da TIL düzeyleri arttıkça immün hücre PD-L1 ekspresyonunun hafif yükseldiğini göstermektedir. Literatürle karşılaştırıldığında, sonuçlarımız ILC'de tümör hücresi PD-L1 pozitifliğinin genelde düşük olduğunu ve IC ile TIL arasında daha tutarlı bir ilişki bulunduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir. Benzer şekilde Göker ve ark. da TIL artışına paralel olarak IC skorlarında yükselme bildirmiştir (7). Geniş bir ILC serisinde, SP263 ve 22C3 IC pozitifliği TIL ≥%5 ile anlamlı birliktelik göstermiş, ancak tümör hücresi PD-L1 çoğunlukla negatif bulunmuştur (9). Tuncel ve ark.'nın çalışmasında da lenfositik infiltrasyon skorunun PD-L1 (SP142) pozitifliği ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (104). TPS ve IC skorlarının kendi aralarındaki uyumu orta düzeyde pozitifti. Benzer şekilde Thompson ve ark. da tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ile immün hücre pozitifliği arasında ilişki göstermiştir (10). CPS ile yapılan analizlerde ise TIL ile

CPS arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızdaki pILC grubunda da TIL ile IC ve CPS arasında; Göker ve ark. serisinin aksine anlamlı ilişki saptanmaması, kullandığımız hot-spot yaklaşımı ile Göker'in tüm tümör alanını kapsayan değerlendirme yöntemi arasındaki farktan ve bizim serimizdeki pILC vakasının daha az olmasından kaynaklanabilir. Hem tüm ILC hem de pILC grubunda; CPS'nin TPS ve IC ile güçlü ilişkili göstermesi, CPS'nin TPS ve IC düzeylerindeki artıştan güçlü biçimde etkilendiğini göstermektedir.

Serimizde yaş grupları karşılaştırıldığında TPS, IC ve CPS düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak menopoz durumuna göre TPS anlamlı farklılık gösterdi ve bu fark özellikle perimenopozal olgularda daha yüksek TPS düzeyleri ile ilişkiliydi. Göker ve ark. pILC serilerinde PD-L1 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı ilişki göstermediğini bildirmişken; Thompson ve ark. PD-L1 pozitifliği gösteren hastaların ortalama yaşını daha genç bulmuştur (7, 10). Literatürde menopoz durumuna göre ise PD-L1 ekspresyonuna ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu açıdan ILC'de hormonal geçiş döneminde immün kontrol noktası aktivitesinin artabileceğine dair verimiz özgün bir bulgudur.

İnvaziv lobüler karsinomda sigara öyküsü ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişki bugüne kadar araştırılmamıştır. Buna karşın, farklı tümör tiplerinde sigara ve PD-L1 ilişkisi değişken sonuçlar göstermektedir. Oral skuamöz hücreli karsinomda (OSCC) sigara içmeyenlerde PD-L1 ≥50% pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (105). Bir akciğer kanseri serisinde ise sigara öyküsü genellikle tümör mutasyon yükü (TMB) ile körele bulunmuş ve immun kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı artırabilirken PD-L1 ekspresyonu ile doğrudan korelasyonun tutarsız olduğu bildirilmiştir (106). Çalışmamızda CPS düzeylerinin sigara içmeyen olgularda anlamlı derecede yüksek bulunması, OSCC'deki bulgularla paralellik gösterirken, akciğer kanserinden farklılaşmaktadır. Prospektif bir kohortta sigara kullanımının NST'ye göre lobüler karsinom riskini daha çok artırabileceği bildirilmiş olup, bu durum sigaranın ILC'de tümör biyolojisine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (36).

Primer tümör dokusunda TNM, pT, pN ve pM evrelerine göre TPS, IC ve CPS düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaması; ILC serilerinde PD-L1 pozitifliğinin

tümör boyutu ve nodal durumla ilişkili bulunmadığı yönündeki önceki çalışmalarla uyumludur (7, 10). Benzer şekilde LVİ varlığına göre de TPS, IC ve CPS düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi; bu da mevcut verilerin PD-L1 ekspresyonunun vasküler invazyonla bağlantısına dair kanıt sunmadığını destekler (7). Buna karşılık perinöral invazyon (PNİ) durumuna göre IC düzeylerinde anlamlı artış saptanması, literatürde daha önce ILC için rapor edilmemiş yeni bir bulgudur. Özellikle ILC serilerinde PNİ'nin PD-L1 pozitifliğiyle ilişkisine dair veri sunulmamıştır.

Çalışmamızda saf invaziv lobüler karsinom (ILC) ve mikst tip tümörler arasında TPS, IC ve CPS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde ILC'nin genellikle daha düşük PD-L1 ekspresyonu gösterdiği bildirilmekle birlikte, mikst NST/ILC olgularına odaklanan spesifik veriler sınırlıdır. Bu durum, histolojik alt tipler arasında PD-L1 ekspresyonunun heterojen seyredebileceğini ve farklı serilerde kullanılan klon, değerlendirme yöntemi ve kesim noktalarının sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda histolojik derece arttıkça tüm PD-L1 göstergelerinde anlamlı artış saptandı; derece 3 tümörlerde TPS <%1 oranı belirgin şekilde azalmış ve hem IC hem de CPS düzeyleri yükselmiştir. Bu bulgu, yüksek nükleer dereceli invaziv lobüler karsinomlarda immün hücre PD-L1 pozitifliğinin arttığını bildiren Shin ve ark. nın sonuçlarıyla uyumludur (9). Nükleer skor ile PD-L1 ekspresyonu arasında gözlenen zayıf fakat anlamlı pozitif korelasyon da bu ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte bazı serilerde, örneğin Thompson ve ark. nın çalışmasında, PD-L1 tümör hücresi pozitifliği ile histolojik derece veya diğer klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir; bu farklılık muhtemelen antikor klonları, kesim noktaları ve örneklem büyüklüğü gibi metodolojik faktörlerden kaynaklanmaktadır.

HER2 pozitif olgular genel TPS ve IC oranlarında belirgin farklılık göstermemekle birlikte, kendi serimizde CPS ≥5 kesim noktası kullanıldığında anlamlı olarak daha yüksek PD-L1 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde HER2 pozitif ILC'de immün hücre PD-L1 artışına işaret eden bulgular mevcuttur (9). Yüksek proliferatif indeksli (Ki-67 ≥%20) tümörlerde CPS anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Göker

ve ark. da yüksek Ki-67 ile PD-L1 immün hücre pozitifliği arasındaki ilişkiyi serilerinde göstermiş ancak istatiksel anlamlı ilişki saptamamıştır (7). Shin ve ark. ise kendi kohortlarındaKi-67 analizine yer vermemekle birlikte, literatürde yüksek proliferatif aktivitenin PD-L1 artışıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalara atıf yapmıştır.

Moleküler alt tipler açısından serimizde genel olarak TPS farklılığı izlenmemekle birlikte, TNBC grubunda sınırlı örnekleme rağmen IC ve CPS değerlerinde artış eğilimi dikkati çekmiştir. Bu eğilim, TN ve HER2 alt gruplarında PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek olabileceğini bildiren önceki küçük serilerle uyumludur (7,10). Ancak CPS ≥5 eşik değeri literatürde raporlanmamış deneysel bir bu bulgu olup çalışmamıza özgüdür.

Bu çalışmada solid paternli olgularda TPS ve IC düzeyleri anlamlı biçimde yüksek bulunmuş, CPS de belirgin artış göstermiştir. Alveolar paternli olgularda TPS düzeyleri anlamlı biçimde artmış ancak IC ve CPS açısından fark saptanmamıştır. Taşlı yüzük hücreli patern ise PD-L1 göstergeleriyle anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Daha önceki çalışmalarda invaziv lobüler karsinomun klasik dışı varyantlarının —özellikle pleomorfik, solid ve alveolar tiplerin— klasik tipe göre daha agresif davranış ve olumsuz prognoz gösterebildiği bildirilmiştir (2, 91, 92, 93). Ancak PD-L1 ekspresyonunun bu histolojik paternlere göre dağılımı literatürde sistematik olarak incelenmemiştir. Bu nedenle çalışmamız solid ve alveolar varyantlarda PD-L1 artışına ilişkin ilk verilerden birini sunmakta ve bu paternlerin biyolojik aktivite farklılıklarına dair ipuçları sağlamaktadır.

Metastatik ILC kohortumuzda PD-L1 ekpresyonunu TPS kullanarak değerlendirdiğimizde; HER2 ekspresyon düzeyi (negatif/low/high), Ki67 kategorileri, moleküler alt tipler (Luminal A/B, HER2-zengin, TNBC), nükleer skor ve histolojik varyant (klasik/pleomorfik) arasında anlamlı farklılık göstermedi. ILC'nin düşük tümör hücresi PD-L1 pozitifliği ve TIL düzeylerine sahip olması, ayrıca örneklemimizin primer doku grubuna kıyasla daha küçük olmasının; karşılaştırdığımız parametreler arasında anlamlı sonuca ulaşamamamıza neden olduğu düşünülmüştür.

Primer ve metastatik dokusuna birlikte PD-L1 çalışması yapılabilen yalnızca 7 hastamız bulunduğundan, istatistiksel olarak güvenilir bir primer–metastaz karşılaştırması yapılamamıştır; bu nedenle 278 primer ve 32 metastatik olguyu ayrı olarak değerlendirdik ve primer ve metastatik doku grupları arasında TPS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Bu gözlemimiz, TPS düzeylerinin primer ve metastaz arasında benzer olabileceğine işaret etmekle birlikte, bu bulgu daha büyük kohortlarla doğrulama gerektirir. Literatürde bir meta-analizde primer ve metastatik dokuda; immün hücreler için çoğunlukla uyumsuzluk saptanmış ve belirgin düşüş bildirilmişken, tümör hücre skorunda uyumsuzluk saptanmamıştır (112). Ayrıca büyük bir TNBC serisinde immün hücre pozitifliği primer dokularda daha yüksek bulunmuşken; tümör hücre skoru hem primer hem de metastatik dokuda daha düşük oranlarda seyrederek anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (111). ILC'ye özgü faz II GELATO çalışmasında da eşleşik primer–metastaz analizinde metastazlarda sTIL düzeyleri hafifçe daha yüksek saptanmış ancak bu artış PD-L1 ve $CD8^+$ T hücrelerinde anlamlı artışa eşlik etmemiştir; bu durum, ILC'de PD-L1'in daha çok immün hücre kompartımanında ve düşük düzeylerde seyrettiğini ve TPS temelli karşılaştırmalarda fark saptanamayabileceğini düşündürmektedir (107).

Kaplan–Meier sağkalım analizimizde, 50 yaş ve üzerindeki hastalarda genel sağkalım süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü. Bu bulgu, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur; yaşın artması ILC'de DFS ve OS üzerinde olumsuz prognostik etki göstermektedir(1, 4, 91).

TNM, pT, pN ve pM evreleri ile genel sağkalım (OS) arasında anlamlı ilişki saptandı; daha ileri evre, artan tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığında sağkalım belirgin biçimde azaldı. Literatür de artan tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazın ILC'de sağkalımı anlamlı şekilde kısalttığını bildirmektedir (1, 4, 5, 91). Lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı ise OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermedi. Literatürde ise LVİ; ILC'de hastalıksız süre ve hastalıksız sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olarak bildirilmektedir (5, 91). Bizim kohortumuzda anlamlılık bulunmaması; örneklem sayımızın literatürdeki kohortlara göre daha küçük olmasına bağlanabilir. Perinöral

invazyon (PNİ) pozitif ve negatif olgularda genel sağkalım süresinde fark saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde PNİ'nin prognostik etkisine dair verilerin sınırlı olduğuna işaret edilmektedir (110).

Çalışmamızda saf ILC ile mikst NST/ILC olguları arasında TNM, pT, pN, pM, LVİ ve PNİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu, geniş serilerde mikst tümörlerin klasik klinikopatolojik parametreler bakımından ILC'ye büyük oranda benzediğini gösteren literatürle uyumludur. Nasrazadani ve ark. mDLC'nin yaş, tümör boyutu, hormon reseptör durumu (ER/PR), HER2 ve LVİ oranları açısından ILC ile büyük ölçüde benzer olduğunu, IDC'den ise ayrıştığını bildirmiştir (109). Rakha ve arkadaşları da miks tiplerin çoğu temel parametrede ILC'ye yakın olduğunu ancak LVİ oranının mikst tümörlerde daha yüksek olabileceğini, ayrıca uzak metastaz ve mortalite oranlarının saf ILC'ye kıyasla daha yüksek izlendiğini raporlamıştır (99). Bizim serimizde LVİ ve PNİ sıklıkları alt tipler arasında benzer bulunarak bazı önceki çalışmalardaki farklı sonuçlardan ayrılmıştır. Bharat ve ark. ise miks ve saf ILC'nin evre dağılımlarının benzer olduğunu ve hormon reseptör pozitifliğinin IDC'ye kıyasla daha yüksek olduğunu, dolayısıyla mikst tümörlerin biyolojik olarak ILC'ye daha yakın seyrettiğini vurgulamıştır (100). Sağkalım analizinde serimizde saf ILC grubunda genel sağkalımın mikst NST/ILC'ye göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Bu bulgu Rakha'nın mikst tümörlerde ILC'ye göre daha kötü sağkalım bildiren sonuçlarıyla paralelken, Bharat serisinde mikst ve saf ILC'nin sağkalımının benzer olması literatürde heterojenliğe işaret etmektedir (99, 100). Nasrazadani ise mikst NST/ILC'nin hastalıksız ve genel sağkalım açısından IDC ve ILC arasında yer aldığını göstermiştir (109). Bu farklılıklar olasılıkla hasta seçimi, tümör grade dağılımı, tedavi yaklaşımları ve tanısal kriterlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Son yıllardaki olgu temelli raporlar da mikst tümörlerin metastatik yayılım ve biyolojik davranışlarının çoğunlukla ILC ile uyumlu olduğunu desteklemektedir (108).

Histolojik derece ve nükleer skor birlikte incelendiğinde, yüksek dereceli ve yüksek nükleer skorlu tümörlerde OS'nin belirgin şekilde daha kısa olduğu izlendi. Bu bulgu, literatürde yüksek tümör derecesi ve nükleer atipinin invaziv lobüler

karsinomda kötü prognostik etki gösterdiğini bildiren çalışmalarla paraleldir (4, 5, 91, 98).

Histolojik varyantlar açısından ise klasik ve pleomorfik ILC arasında sağkalım farkı saptanmadı. Benzer şekilde çalışmamızda solid büyüme paterni varlığı ile genel sağkalım arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Orvieto ve arkadaşları solid ve alveolar alt tipleri kısalmış sağkalımla ilişkilendirmiştir (91). Du Toit ve ark.nın alt tip analizinde tubulolobular ve klasik tip, solid tipe göre daha iyi sağkalım eğilimi göstermiş olsa da solid grubun küçük örneklemine bağlı olarak istatistiksel güven sınırlı bulunmuştur (92). Aktaş ve ark. da pILC içeren gruplarda hastalıksız sağkalımın belirgin şekilde azaldığını ancak genel sağkalım analizlerinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını belirtmişlerdir (98). Çalışmamız, pleomorfik ve solid varyantların biyolojik olarak daha agresif özellikler taşımasına karşın genel sağkalım üzerindeki etkilerinin sınırlı olabileceğine dair mevcut literatüre ek veri sağlamaktadır.

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte, yüksek Ki-67 düzeyine sahip olgularda uzak metastaz gelişimi anlamlı derecede daha sık izlendi; bu durum yüksek proliferatif aktivitenin biyolojik agresifliği yansıtarak metastatik potansiyeli artırabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Orvieto ve ark. da yüksek Ki-67'nin uzak metastaz ve hastalıksız sağkalım kısalması ile ilişkili olduğunu, ancak OS üzerindeki etkisinin belirgin olmadığını bildirmiştir (91).

Çalışmamızda TIL yoğunluğu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde ILC'de TIL'lerin prognostik değeri net değildir. Bazı serilerde stromal TIL'lerin artışı kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş olsa da yüksek TIL düzeylerinin ILC olgularının az bir kısmını temsil ettiği ve sonuçların heterojen olduğu bildirilmektedir (2). Nitekim büyük çok merkezli bir analizde yüksek TIL yoğunluğu tek değişkenli analizde daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmasına rağmen çok değişkenli modellerde bu anlamlılığını kaybetmiştir (102). Benzer şekilde bazı kohortlarda yüksek TIL düzeyi OS ve hastalıksız sağkalım üzerinde bağımsız olumsuz prognostik etki göstermiş olsa da farklı alt gruplar ve hasta dağılımları bu sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır (103). Bizim

serimizde de TIL düzeyleri ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmaması, ILC'de bildirilen tutarsız prognostik etkilerle uyumludur.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda invaziv lobüler karsinom (ILC) olgularının tanı anındaki medyan yaşı 55 yıl olup, hastaların çoğu postmenopozal dönemdeydi.

2. Uzak metastaz gelişen olguların medyan sağkalım süresi 21 ay olarak bulundu; bu bulgu ILC'nin metastaz sonrası sınırlı sağkalım olasılığını desteklemektedir.

3. Kohortun yaklaşık %57'sinde (lenf nodu ve/veya uzak organ) metastatik hastalık mevcuttu, ileri evre öne çıkmaktaydı.

4. Hastaların %35'inde lenfovasküler invazyon (LVİ) ve %31'inde perinöral invazyon (PNİ) saptandı; LVİ varlığı ileri aksiller nodal tutulum ile güçlü şekilde ilişkiliydi.

5. Neoadjuvan kemoterapi alan olguların patolojik tam yanıt oranı yok denecek kadar düşüktü; bu durum ILC'nin kemoterapiye sınırlı yanıtını göstermektedir.

6. Vakaların %72'si pT2 ve üzeri, %54'ü nodal pozitif ve %24'ü ileri nodal evre (pN2–3) idi; ILC sıklıkla büyük boyutlu ve nodal tutulumu olan tümörlerle prezente olmaktadır.

7. Kohortta saf lobüler tip %88, pleomorfik varyant ise %13 oranında görüldü; pleomorfik tip daha yüksek nükleer derece ve metastatik eğilim göstermektedir.

8. Hastaların büyük çoğunluğu hormon reseptör pozitif ve HER2 negatiftir; moleküler alt tip dağılımı baskın olarak luminal A ve B yönündedir.

9. Yüksek Ki67 proliferatif aktivitesi uzak metastaz ile ilişkili bulundu; özellikle pleomorfik alt tiplerde proliferasyon oranı artmıştı.

10. Metastatik ILC'de en sık tutulum kemik ve karaciğerdi; gastrointestinal ve jinekolojik metastazlar da belirgin sıklıkta görüldü.

11. İnvaziv lobüler karsinom olgularının büyük çoğunluğunda stromal tümör infiltre eden lenfosit (TIL) düzeyi düşüktür; yalnızca %7,5 olguda ≥%10 TIL saptanmıştır.

12. Pleomorfik varyantta TIL düzeyleri belirgin olarak daha yüksektir; bu alt grup immün infiltrasyon açısından klasik tipten farklılık gösterebilir.

13. Yaş, menopoz durumu ve sigara öyküsü TIL yoğunluğunu anlamlı şekilde etkilememektedir.

14. Tümör boyutu ve TNM evresi ile TIL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır; ancak lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığında TIL düzeyleri daha yüksek gözlenmiştir.

15. Perinöral invazyon (PNİ) ile TIL yoğunluğu arasında anlamlı fark izlenmemiştir; bu ilişki literatürde de yeterince tanımlı değildir.

16. Saf ve mikst histolojik tipler arasında TIL düzeyleri benzerdir; bu bulgu literatürdeki veri eksikliğine yeni katkı sunmaktadır.

17. Nükleer skor ve histolojik derece ile TIL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır; pleomorfik alt tipteki artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

18. ER ve HER2 ile TIL düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamışken, PR ile TIL arasında zayıf fakat anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur.

19. Moleküler alt tipler ve Ki67 düzeyi ile TIL arasında anlamlı fark saptanmamıştır; ILC'nin genel olarak immün infiltrasyonu düşük bir tümör olduğu teyit edilmiştir.

20. Bulgularımız, TIL'in ILC'de prognostik değerinin sınırlı ve heterojen olduğunu; PD-L1 ekspresyonu ve TIL analizlerinin alt grupların belirlenmesinde potansiyel yarar sağlayabileceğini göstermektedir.

21. ILC'de tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu çok düşüktür; TPS ≥1 yalnızca %9,9, ≥10 ise %1,5 oranında saptanmıştır.

22. İmmün hücre PD-L1 pozitifliği (IC≥1) olguların %39'unda, CPS ≥1 oranı %35,8 olarak bulunmuş; bu sonuçlar, ILC'nin düşük immün hücre infiltrasyonu ve PD-L1 ekspresyonu ile karakterize olduğunu göstermektedir.

23. Pleomorfik varyantta TPS, IC ve CPS düzeyleri klasik ILC'ye göre belirgin derecede yüksektir; PD-L1 artışı özellikle bu alt grupta dikkat çekicidir.

24. TIL düzeyi ile TPS arasında ilişki bulunmazken, TIL ile IC arasında zayıf fakat anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

25. Menopoz durumuna göre TPS düzeyleri farklılık göstermiş ve perimenopozal dönemde PD-L1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur; bu bulgu literatürde ilk kez raporlanmaktadır.

26. Sigara içmeyen olgularda CPS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ILC'de sigara biyolojisi ve immün yanıt ilişkisine dair yeni veri sunulmuştur.

27. Histolojik derece arttıkça TPS, IC ve CPS düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir; PD-L1 ekspresyonu yüksek dereceli ILC'lerde belirginleşmektedir.

28. HER2 pozitif ve yüksek Ki67 proliferatif aktivite gösteren olgularda CPS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksektir.

29. Solid ve alveolar büyüme paternli tümörlerde TPS ve IC anlamlı biçimde artmıştır; PD-L1 dağılımı açısından bu paternler için ilk sistematik verilerden biri sağlanmıştır.

30. Primer ve metastatik ILC dokuları arasında TPS düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış; PD-L1 ekspresyonunun metastatik dokuda da düşük seyrettiği görülmüştür.

31. Kaplan–Meier analizinde ≥50 yaş hastalarda genel sağkalım anlamlı derecede daha kısadır; yaş ILC'de olumsuz prognostik faktördür.

32. TNM, pT, pN ve pM evreleri arttıkça sağkalım belirgin biçimde azalır; tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı OS üzerinde güçlü etkilidir.

33. Yüksek histolojik derece ve nükleer skor OS'yi anlamlı derecede kısaltır.

34. Saf ILC grubunda OS mikst NST/ILC'ye göre daha uzundur; pleomorfik ve solid varyantlar genel sağkalımı anlamlı düzeyde etkilememiştir.

35. TIL yoğunluğu ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmamış; yüksek Ki67 uzak metastaz gelişimiyle ilişkili olsa da OS üzerine belirgin etkisi görülmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Grazia Arpino, Valerie J Bardou, Gary M Clark, Richard M Elledge. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Research. 17 Şubat 2004.
2. Matthias Christgen , Doris Steinemann , Elna Kühnle , Florian Länger , Oleg Gluz , Nadia Harbeck , Hans Kreipe. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. Pathology Research and Practice. 5 Mayıs 2016.
3. Christopher I Li, Benjamin O Anderson, Janet R Daling, Roger E Moe. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA Network. 19 Mart 2003.
4. X Sastre-Garau, M Jouve, B Asselain, A Vincent-Salomon, P Beuzeboc, T Dorval, J C Durand, A Fourquet, P Pouillart. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. Cancer. 1 Ocak 1996.
5. Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Powe, D. G., Green, A. R., Habashy, H., Grainge, M. J. et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. European Journal of Cancer. 1 Ocak 2008.
6. Pestalozzi, B. C., Zahrieh, D., Mallon, E., Gusterson, B. A., Price, K. N., Gelber, R. D. et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. Journal of Clinical Oncology. 20 Haziran 2008.
7. Menekşe Göker, Stephanie Deblaere, Hannelore Denys, Glenn Vergauwen, Eline Naert, Liv Veldeman, Chris Monten, Rudy Van den Broecke, Jo Van Dorpe, Geert Braems, Koen Van de Vijver. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression in Pleomorphic Lobular Breast Carcinoma. Cancers. 24 Mayıs 2023.
8. Anthousa Kythreotou , Abdul Siddique, Francesco A Mauri, Mark Bower, David J Pinato. PD-L1. Journal of Clinical Pathology. Mart 2018.
9. Eunah Shin, Hye Min Kim, Ja Seung Koo. Expression of PD-L1 in breast invasive lobular carcinoma. PLOS ONE. 10 Ekim 2024.
10. Elizabeth D Thompson, Janis M Taube , Rebecca J Asch-Kendrick, Aleksandra Ogurtsova, Haiying Xu, Rajni Sharma, Alan Meeker, Pedram Argani, Leisha A

Emens, Ashley Cimino-Mathews· PD-L1 expression and the immune microenvironment in primary invasive lobular carcinomas of the breast. Modern Pathology. Kasım 2017.

11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
12. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, Embryology Development and İmmature Breast. Fourth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1–2 p.
13. Tavassoli FA. Tavassoli Pathology Of The Breast. Second Edition. Vol. 1. New York; 1999. 1–25 p.
14. Mills S. Histology For Pathologists. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
15. Lindberg MR. Diagnostic Pathology, Normal Histology. Elsevier; 2017.
16. Lynch PJ. *Breast anatomy illustration*. Patrick J. Lynch, medical illustrator. 2006.
17. Mills S, Carter D, Greenson J, Reuter V, Stoler M. Sternber's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
20. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: A review of the literature. Vol. 144, Breast Cancer Research and Treatment. Springer New York LLC; 2014. p. 1–10.
21. Bandera E V., Chandran U, Hong CC, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr 1;150(3):655–66.

22. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Mar 30];26(4):444–57.
23. Tolunay Tolga, Kaygusuz Sedat. Kanser_Rapor_2018. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri. 2018
24. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):229-39. doi:10.1186/bcr932. Epub 2004 Aug 26.
25. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Oct;24(10):1495-506. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0535. Epub 2015 Sep 10.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321.
27. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2018
28. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Oct;76(1):44-52. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.09.002. Epub 2009 Oct 2.
29. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MCU, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2492-502. doi:10.1001/jama.295.21.2492.
30. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 2018.
31. Friedman GD, Jiang SF, Udaltsova N, Quesenberry CP, Chan J, Habel LA. Epidemiologic evaluation of pharmaceuticals with limited evidence of carcinogenicity. Int J Cancer. 2009 Nov 1;125(9):2173–8.

32. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. Br J Cancer [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 31];100:538–44.
33. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. Cancer. 2011 May 1;117(9):1946–56.
34. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. JAMA [Internet]. 1998 Feb 18 [cited 2024 Mar 31];279(7):535–40.
35. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2024 Mar 31];122(8):1832–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18067133/
36. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2011 Mar 5 [cited 2024 Mar 31];342(7796):536.
37. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Ryan Diver W, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2013 Apr 17 [cited 2024 Mar 31];105(8):515–25.
38. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2024 Mar 31];11 Suppl 2(SUPPL. 2):S94-100.
39. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. Articles | JNCI [Internet]. 2011 [cited 2024 Mar 31];103:250.
40. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys Acta [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Mar 31];1856(1):73–85
41. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, Olson JE, Godwin AK, Pankratz VS, Olswold C, Slettedahl S, Hallberg E, Guidugli L, Davila JI,

Beckmann MW, Janni W, Rack B, Ekici AB, Slamon DJ, Konstantopoulou I, Fostira F, Vratimos A, Fountzilas G, Pelttari LM, Tapper WJ, Durcan L, Cross SS, Pilarski R, Shapiro CL, Klemp J, Yao S, Garber J, Cox A, Brauch H, Ambrosone C, Nevanlinna H, Yannoukakos D, Slager SL, Vachon CM, Eccles DM, Fasching PA. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 1;33(4):304-11. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452441; PMCID: PMC4302212.

42. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, Ramos-Medina R, Ocaña I, Picornell A, Santillán Garzón S, Pérez-Carbornero L, García-Saenz JA, Gómez H, Moreno F, Márquez-Rodas I, Fuentes H, Martin M. Erratum to: Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Sep;165(2):471. doi:10.1007/s10549-017-4396-0. PMID: 28721639.
43. Goss PE, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. J Clin Oncol [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 31];16(1):338–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440762/
44. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1993 Jan 6 [cited 2024 Mar 31];85(1):25–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8416252/
45. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Aug;1856(1):73-85. doi:10.1016/j.bbcan.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071880.
46. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, Peccatori FA, Azim HA Jr. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev.* 2016 Sep;49:65-76. doi:10.1016/j.ctrv.2016.07.006. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27529149.
47. Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, Cook LS. Reproductive factors and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer among multiethnic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016

Sep;25(9):1297-304. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1104. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307466; PMCID: PMC5010505.

48. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, Zhao Y, Wang M, Qi Y, Li J. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017 Apr;27(4):143-51. doi:10.1016/j.je.2016.05.002. Epub 2016 Dec 9. PMID: 28142040; PMCID: PMC5376312.
49. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol.* 2011 Jan;223(2):307-17. doi:10.1002/path.2808. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21125683; PMCID: PMC3069504.
50. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Mar 31];57(2):171–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500230/
51. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012 Oct 4;490(7418):61-70. doi:10.1038/nature11412. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23000897; PMCID: PMC3465532.
52. Natrajan R, Lambros MBK, Geyer FC, Marchio C, Tan DSP, Vatcheva R, Shiu KK, Hungermann D, Rodriguez-Pinilla SM, Palacios J, Ashworth A, Buerger H, Reis-Filho JS. Loss of 16q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: evidence for progression in tumors with a luminal phenotype? *Genes Chromosomes Cancer.* 2009 Apr;48(4):351-65. doi:10.1002/gcc.20646. PMID: 19156836.
53. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2024 Mar 31];490(7418):61–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000897/
54. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. JAMA [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2024 Apr 7];313(2):165–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585328/
55. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma.

J Clin Oncol [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 8];26(19):3153–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490649/

56. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Apr 6];25(31):4952–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971593/
57. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Apr 6];21(3):717–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473640/
58. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Nov 20 [cited 2024 Apr 6];34(33):4040–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528719/
59. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, Macmillan D, Ellis IO. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012 Aug 1;118(15):3670-80. doi:10.1002/cncr.26711. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180017.
60. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Apr 7];34(19):2221–30.
61. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science [Internet]. 1989 [cited 2024 Apr 7];244(4905):707–12.
62. Kallioniemi O -P, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk

of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. Int J Cancer [Internet]. 1991 [cited 2024 Apr 7];49(5):650–5.

63. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2009 May [cited 2024 Apr 7];101(10):736–50.
64. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohee S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. Clin Cancer Res [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Apr 7];23(11):2702–12.
65. Kensler KH, Regan MM, Heng YJ, Baker GM, Pyle ME, Schnitt SJ, et al. Prognostic and predictive value of androgen receptor expression in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: results from the Breast International Group Trial 1-98. Breast Cancer Res [Internet]. 2019 Feb 22 [cited 2024 Apr 7];21(1).
66. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, DePalo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. Ann Surg [Internet]. 1981 [cited 2024 Apr 7];193(1):15–25.
67. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4414-22. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785706.
68. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budczies J, Huober J, Klauschen F, Furlanetto J, Schmitt WD, Blohmer JU, Karn T, Pfitzner BM, Kümmel S, Engels K, Schneeweiss A, Hartmann A, Noske A, Fasching PA, Jackisch C, van Mackelenbergh M, Sinn P, Schem C, Hanusch C, Untch M, Loibl S. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):40-50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29233559.
69. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez EA, Thompson EA, Symmans WF, Richardson AL, Brock J, Criscitiello C, Bailey H, Ignatiadis M,

Floris G, Sparano J, Kos Z, Nielsen T, Rimm DL, Allison KH, Reis-Filho JS, Loibl S, Sotiriou C, Viale G, Badve S, Adams S, Willard-Gallo K, Loi S; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):259-71. doi:10.1093/annonc/mdu450. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214542; PMCID: PMC6267863.

70. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Wright GS, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108-21. doi:10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345906.
71. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. 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. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23. doi:10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23917950; PMCID: PMC3755334.
72. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi:10.1038/35021093. PMID: 10963602.
73. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds). WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
74. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol*. 2011;18(4):255–267.
75. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869–10874.

76. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736–1747.

77. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, Neuenschwander S. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology.* 1992 Dec;185(3):705-8. doi:10.1148/radiology.185.3.1438749. PMID: 1438749.

78. Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004 Sep;32(7):323-32. doi:10.1002/jcu.20052. PMID: 15293298.

79. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Magnetic resonance mammography of invasive lobular versus ductal carcinoma: systematic comparison of 811 patients reveals high diagnostic accuracy irrespective of typing. *J Comput Assist Tomogr.* 2010 Jul;34(4):587-95. doi:10.1097/RCT.0b013e3181db9f0e. PMID: 20657229.

80. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008 Jul;18(7):1307-18. doi:10.1007/s00330-008-0863-7. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18389253; PMCID: PMC2441490.

81. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi:10.1038/sj.bjc.6602787. PMID: 16175185; PMCID: PMC2361680.

82. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2570-7. doi:10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2570::aid-cncr20>3.0.co;2-o. PMID: 10861435.

83. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, Lessin L, O'Sullivan MJ, Wactawski-Wende J, Yasmeen S, Prentice R. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the Women's Health Initiative observational study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Sep 22;102(18):1422-31.

doi:10.1093/jnci/djq316. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20733117; PMCID: PMC2943525.

84. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D, Karam R, Lo Gullo R, Provenzano E, Toesca A, Mazzocco K, Carneiro F, Seruca R, Melo S, Schmitt F, Roviello F, De Scalzi AM, Intra M, Feroce I, De Camilli E, Villardita MG, Trentin C, De Lorenzi F, Bonanni B, Galimberti V. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet.* 2018 Jul;55(7):431-41. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105337. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29929997.
85. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, Zhang H, McLellan M, Yau C, Kandoth C, Bowlby R, Shen H, Hayat S, Fieldhouse R, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Collins LC, Allison KH, Chen YY, Jensen K, Johnson NB, Oesterreich S, Mills GB, Cherniack AD, Robertson G, Benz C, Sander C, Laird PW, Hoadley KA, King TA; TCGA Research Network; Perou CM. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell.* 2015 Oct 8;163(2):506-19. doi:10.1016/j.cell.2015.09.033. PMID: 26451490; PMCID: PMC4603750.
86. Gruel N, Lucchesi C, Raynal V, Rodrigues MJ, Pierron G, Goudefroye R, Cottu P, Reyal F, Sastre-Garau X, Fourquet A, Delattre O, Vincent-Salomon A. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(13):2399-407. doi:10.1016/j.ejca.2010.05.013. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20570624.
87. Evers B, Speksnijder EN, Schut E, Ciampricotti M, Smalley MJ, Derksen PWB, Jonkers J, de Visser KE. A tissue reconstitution model to study cancer cell-intrinsic and -extrinsic factors in mammary tumourigenesis. *J Pathol.* 2010 Jan;220(1):34-44. doi:10.1002/path.2655. PMID: 19927317.
88. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lambros MBK, Jones C, Steele D, Mackay A, Iravani M, Fenwick K, Dexter T, Jones A, Reid L, Da Silva L, Shin SJ, Hardisson D, Ashworth A, Schmitt FC, Palacios J, Lakhani SR. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol.* 2008 Jul;215(3):231-44. doi:10.1002/path.2358. PMID: 18473330.

89. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, Fumagalli D, Brown D, Rothé F, Vincent D, Kheddoumi N, Rouas G, Majjaj S, Brohée S, Van Loo P, Maisonneuve P, Salgado R, Van Brussel T, Lambrechts D, Bose R, Metzger O, Galant C, Bertucci F, Piccart-Gebhart M, Viale G, Biganzoli E, Campbell PJ, Sotiriou C. Genomic characterization of primary invasive lobular breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34(16):1872-81. doi:10.1200/JCO.2015.64.0334. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26926684.
90. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2000 Dec;24(12):1650-6. doi:10.1097/00000478-200012000-00009. PMID: 11117786.
91. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1511-20. doi:10.1002/cncr.23811. PMID: 18704988.
92. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast: the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer.* 1989 Oct;60(4):605-9. doi:10.1038/bjc.1989.323. PMID: 2803932; PMCID: PMC2247102.
93. Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, King TA, Tan LK, Sclafani LM. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol.* 2008 Oct 1;98(5):314-7. doi:10.1002/jso.21121. PMID: 18668643.
94. Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Nov;142(2):227-35. doi:10.1007/s10549-013-2751-3. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24177758.
95. Patel A, D'Alfonso T, Cheng E, Hoda SA. Sentinel lymph nodes in classic invasive lobular carcinoma of the breast: cytokeratin immunostain ensures detection, and precise determination of extent, of involvement. *Am J Surg Pathol.* 2017 Nov;41(11):1499-505. doi:10.1097/PAS.0000000000000950. PMID: 28877063.

96. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):275-287. doi:10.1038/nrc.2016.36.

97. Schalper KA. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes: revisiting the antitumor immune response potential in breast cancer. *Oncoimmunology*. 2014;3(6):e29288. doi:10.4161/onci.29288.

98. Aktas A, Gunay Gurleyik M, Akkus D, Ucur Z, Aker F. Invasive lobular breast carcinoma variants: clinicopathological features and patient outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2025;212(2):347-359. doi:10.1007/s10549-025-07729-z.

99. Rakha EA, Gill MS, El-Sayed ME, Khan MM, Hodi Z, Blamey RW, Evans AJ, Lee AHS, Ellis IO. The biological and clinical characteristics of breast carcinoma with mixed ductal and lobular morphology. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(2):243-250. doi:10.1007/s10549-008-0007-4.

100. Bharat A, Gao F, Margenthaler JA. Tumor characteristics and patient outcomes are similar between invasive lobular and mixed invasive ductal/lobular breast cancers but differ from pure invasive ductal breast cancers. Am J Surg. 2009;198(4):516-519. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.06.005.

101. De Schepper M, Vincent-Salomon A, Christgen M, Van Baelen K, Richard F, Tsuda H, Kurozumi S, Brito MJ, Cserni G, Schnitt S, Larsimont D, Kulka J, Fernandez PL, Rodríguez-Martínez P, Aula Olivar A, Melendez C, Van Bockstal M, Kovacs A, Varga Z, Wesseling J, Bhargava R, Boström P, Franchet C, Zambuko B, Matute G, Mueller S, Berghian A, Rakha E, van Diest PJ, Oesterreich S, Derksen PWB, Floris G, Desmedt C. Results of a worldwide survey on the currently used histopathological diagnostic criteria for invasive lobular breast cancer. *Mod Pathol.* 2022;35(12):1812-1820. doi:10.1038/s41379-022-01135-2.

102. Desmedt C, Salgado R, Fornili M, Pruneri G, Van den Eynden G, Zoppoli G, Rothé F, Buisseret L, Garaud S, Willard-Gallo K, Brown D, Bareche Y, Rouas G, Galant C, Bertucci F, Loi S, Viale G, Di Leo A, Green AR, Ellis IO, Rakha EA, Larsimont D,

Biganzoli E, Sotiriou C. Immune infiltration in invasive lobular breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2018 Jul 1;110(7):768-776. doi:10.1093/jnci/djx268.

103. Tille JC, Vieira AF, Saint-Martin C, Djerroudi L, Furhmann L, Bidard FC, Kirova Y, Tardivon A, Reyal F, Carton M, Vincent-Salomon A. Tumor-infiltrating lymphocytes are associated with poor prognosis in invasive lobular breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2198-2207. doi:10.1038/s41379-020-0561-9

104. Tuncel F, Bozkurt F, Berkesoglu M. The value of maspin and PD-L1 expression and peritumoral lymphocytic infiltration in breast tumors. Bratisl Lek Listy. 2020;121(12):894-900. doi:10.4149/BLL_2020_147.

105. Ahmadi N, Gao K, Chia N, Kwon MS, Palme CE, Gupta R, et al. Association of PD-L1 expression in oral squamous cell carcinoma with smoking, sex, and p53 expression. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019 Dec;128(6):631-8. doi:10.1016/j.oooo.2019.07.008.

106.Wang X, Ricciuti B, Alessi JV, Nguyen T, Awad MM, Lin X, et al. Smoking history as a potential predictor of immune checkpoint inhibitor efficacy in metastatic non–small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2021 Nov 29;113(12):1761-9. doi:10.1093/jnci/djab116.

107. Voorwerk L, Isaeva OI, Horlings HM, Balduzzi S, Chelushkin M, Bakker NAM, Champanhet E, Garner H, Sikorska K, Loo CE, Kemper I, Mandjes IAM, de Maaker M, van Geel JJL, Boers J, de Boer M, Salgado R, van Dongen MGJ, Sonke GS, de Visser KE, Schumacher TN, Wessels LFA, Jager A, Tjan-Heijnen VCG, Schröder CP, Linn SC, Kok M. PD-L1 blockade in combination with carboplatin as immune induction in metastatic lobular breast cancer: the GELATO trial. Nat Cancer. 2023 Apr;4(4):535-549. doi:10.1038/s43018-023-00542-x. Epub 2023 Apr 10.

108. Zels G, Van Baelen K, De Schepper M, Borremans K, Geukens T, Isnaldi E, Izci H, Leduc S, Mahdami A, Maetens M, Nguyen HL, Pabba A, Richard F, Van Cauwenberge J, Smeets A, Nevelsteen I, Neven P, Wildiers H, Van Den Bogaert W, Floris G, Desmedt C. Metastases of primary mixed no-special type and lobular breast cancer display an

exclusive lobular histology. Breast. 2024 Jun;75:103732. doi:10.1016/j.breast.2024.103732. Epub 2024 Apr 12.

109. Nasrazadani A, Li Y, Fang Y, Shah O, Atkinson JM, Lee JS, McAuliffe PF, Bhargava R, Tseng G, Lee AV, Lucas PC, Oesterreich S, Wolmark N. Mixed invasive ductal lobular carcinoma is clinically and pathologically more similar to invasive lobular than ductal carcinoma. Br J Cancer. 2023 Apr;128(6):1030-1039. doi:10.1038/s41416-022-02131-8. Epub 2023 Jan 5. PMID:36604587; PMCID:PMC10006180.

110. Bahmad HF, Wegner C, Nuraj J, Avellan R, Gonzalez J, Mendez T, et al. Perineural invasion in breast cancer: a comprehensive review. Cancers (Basel). 2025 Jun 6;17(12):1900. doi:10.3390/cancers17121900. PMID: 40563551; PMCID: PMC12190579.

111. Rozenblit M, Huang R, Danziger N, Hegde P, Alexander B, Ramkissoon S, et al. Comparison of PD-L1 protein expression between primary tumors and metastatic lesions in triple negative breast cancers. J Immunother Cancer. 2020 Nov;8(2):e001558. doi:10.1136/jitc-2020-001558.

112. Boman C, Zerdes I, Mårtensson K, Bergh J, Foukakis T, Valachis A, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021 Sep;99:102257. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102257.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Selma Aybike DURAN

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi:

İletişim Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi:

1. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi (2021-2023)

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (2023-2025)

Tıp Fakültesi Eğitimi: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi (2013-2019)

Karşıyaka Anadolu Lisesi (2012-2013)

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2009-2012)

Maltepe İlköğretim Okulu, Ankara (2001-2003, 2004-2005)

Robert’s Elemantary School, Houston (2003-2004)

Koç İlkolkulu, Van (2005-2006)

Şehit Jandarma Yarbay Yusuf Turgut Ortaokulu, Van (2006-2009)

III- Ünvanlar

Tıp Doktoru (2019)

IV- Mesleki Deneyim

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi:

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi (2021-2023)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi (Aralık 2023- Devam ediyor)

T.C Sağlık Bakanlığı Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Tabip (2019)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Ege Patoloji Derneği

VI- Bilimsel Çalışmalar

VII- Diğer Bilgiler

Sertifikalar ve Yeterlilik Belgeleri:

XIV. Geleneksel Sitoloji Çalıştayı: İnteraktif Dijital Sitoloji V, Sitopatoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2025

Akciğer Patolojisindeki Temel Konulara Yaklaşım Kursu 2024, Patoloji Dernekleri Federasyonu-Pulmoner Patoloji Çalışma Grubu, 2024

İnflamatuar Dermatitler Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu-Dermatopatoloji Çalışma Grubu, Anadolu Patoloji Derneği, 2024

33.Ulusal Patoloji Kongresi, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Ankara Patoloji Derneği, 2024

Olgular Eşliğinde İntraoperatif Konsültasyon ‘Frozen’ Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Türk Patoloji Derneği, 2024

Üropatoloji Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu, Çukurova Patoloji Derneği, 2024

Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2024

Over Patolojisi Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Ege Patoloji Derneği Bilimsel Toplantıları, 2023

EKLER

Ek-1. Tez Konusu Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	**Selma Aybike DURAN**
Uzmanlık Dalı:	**Tıbbi Patoloji**
Eğitim Kurumu:	**SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**05.07.2021**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**05.07.2025**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof. Dr. Sibel Yenidünya**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	**Prof. Dr. Sibel Yenidünya**

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle) Primer ve metastatik invaziv lobüler karsinomlarda PD-L1 ekspresyonunun; tümör infiltre eden lenfosit(TIL), hormon reseptör durumları, HER2 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Primer ve metastatik lobüler karsinomlarda TIL oranı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki var mıdır? Primer ve metastatik lobüler karsinomlarda diğer karsinomlar ile karşılaştırıldığında PD-L1'in ekspresyon sıklığı nedir? Primer ve metastatik lobüler karsinomların kendi arasında PD-L1 ekspresyon farklılıkları hangi orandadır? PD-L1 ekspresyonunun; ER, PR ve HER2 ekspresyonları, TIL ve hasta sağ kalım oranları arasında anlamlı ilişki var mıdır? Primer ve metastatik lobüler karsinomlarda PD-L1 ekspresyonu ile immünoterapi hedeflenebilir mi?

1- Arka Plan ve Gerekçe (Background/Rationale)

Dünya çapında ve ülkemizde kadınlarda en sık tanı konulan kanser meme kanseridir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ü meme kanserine bağlı gelişmektedir. Primer meme karsinomlarının yaklaşık %75'ini özel tipi olmayanlar oluştururken, %5-15'ini invaziv lobüler karsinom (ILC) oluşturur. ILC; diferansiasyon, hücresel pleomorfizm ve mitoza göre sınıflandırılır.

PD-L1: Programlanmış ölüm 1 (PD-1), çeşitli bağışıklık hücrelerinde ifade edilen bağışıklık reaksiyonlarındaki kontrol noktası molekülüdür. PD-L1, PD-1 için bir liganddır ve tümör hücrelerinde ifade edilir. PD-L1 ve PD-1'in bağlanması yoluyla tümör hücreleri antitümör bağışıklık tepkisinden kaçınır.

Lobüler karsinomların diğer invaziv meme karsinomlarından nüks ve uzak organ metastaz profilleri ile ayrılan özellikleri vardır. Bu tip olgularda yeni bir tedavi belirtecinin olması önemli bir gelişme olacaktır. Bu nedenle, PD-L1'in; lobüler karsinomda ve metastazlarında prognostik faktörlerle ilişkisini ve PD-L1 antikorlarının tedavi modalitelerinde yer alıp alamayacağını düşünmemize neden olmuştur. Hem primer hem metastatik lobüler karsinomlarda PD-L1 ekspresyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

PD-L1 eksprese eden invaziv lobüler karsinom(ILC) olgularının klinikopatolojik özellikleriyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

PD-L1, 1999'da Mayo Klinik'te bağışıklık düzenleyici bir molekül olarak tanımlanmıştır. PD-L1'in tümör hücrelerinin anti-tümör bağışıklığından kaçmasına yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır. 2003'te PD-L1, miyeloid hücrelerde kontrol noktası proteini olarak ifade edildiği gösterilmiş ve kanser immünoterapisinde potansiyel hedef olarak önerilmiştir. Özellikle akciğer karsinomlarında olmak üzere bazı karsinomlarda kişiselleştirilmiş tedavi için PD-L1 ekspresyonu immünoterapi seçeneğine yönlendirmektedir. Tüm bu veriler ile PD-L1'in klinik uygulamalarda yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Biz çalışmamızda PD-L1'in primer ve metastatik ILC'de TIL, sağkalım ilişkisini saptamayı ve hedefe yönelik tedavi değerini araştırmayı amaçladık.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Primer ve metastatik invaziv lobüler karsinomlu olgularda PD-L1 ekspresyonunun TIL, hormon reseptörleri durumu, HER2 ekspresyonu ve sağkalımla ilişkisinin araştırılması.

4-Hipotez (Hypothesis)

Çalışmamızda araştıracağımız PD-L1 immün ekspresyonunun, ILC tanılı olgularda klinik uygulamada immünoterapi seçeneklerinin değerlendirilmesinde yararlı bir

belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamız retrospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

Tek Merkez/ Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

Dahil etme kriterleri;

- Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2016-1 Kasım 2024 tarihleri arasında raporlanmış 200 adet primer ve metastatik invaziv lobüler karsinoma ait preparatlar PD-L1 immün boyama ile yeniden incelenecektir.
- Demografik ve hastalığın seyri ile ilgili klinik bilgilerine ulaşılan olgular

Hariç tutma kriterleri;

- Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılamayan olgular

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken; PD-L1'in invaziv lobüler karsinomlarda immün ekspresyonu

İkincil değişken;

TIL oranı, ER, PR ve HER2 ekspresyonu, primer/metastatik tümör olma durumu

-Patolojik veriler: TIL oranı, ER, PR ve HER2 ekspresyonu ile PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması

-Klinik veriler: Hastanın yaşı, cinsiyeti, evre ve sağkalım

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

Çalışmamızda Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2016-1 Kasım 2024 tarihleri arasında raporlanmış primer ve metastatik lobüler karsinoma ait preparatlar PD-L1 immün boyama ile yeniden incelenecektir.

Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, histolojik derece, boyut, proliferatif indeks, tümör evresi, ER-PR-HER2 reseptörleri, tümör infiltre eden lenfositler(TILs), lenfovasküler ve perinöral invazyon, sağkalım ve prognoz üzerine etkisi kaydedilecektir. Olguların seçilen bloklarına PD-L1 immünhistokimyasal antikoru

uygulanarak tümör proporsiyon skoru ve immün hücre skoru değerlendirilecektir. Tüm bu parametreler gruplar arasında karşılaştırılacak ve istatistiksel yöntemler ile ilişkileri değerlendirilecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower) Bu çalışmada yaklaşık 200 hasta belirlenmiştir. Çalışmadaki son hasta sayısı çalışma sırasında dışlama kriterleri ile çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra belirlenecektir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Elde edilen veriler SPSS (Statistical Packagefort he SocialSciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için KolmogorovSmirnovesti ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. Veriler normal dağılım gösteriyorsa One-WayAnova ve Student testi; veriler normal dağılım göstermiyorsa Chi-SQuare ve FisherExact testleri kullanılacaktır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Çalışmamız, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine de uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) İnvaziv Lobüler Karsinom, PD-L1

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Ek-3. Etik Kurul Onay Belgesi

T.C.
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu

Sayın Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA

Araştırmacı grubu Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA, Dr. Selma Aybike DURAN'dan oluşan **" Primer ve metastatik invaziv lobüler karsinomlarda PD-L1 ekspresyonunun; tümör infiltre eden lenfosit (TIL), hormon reseptör durumları, HER-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi "** başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 06.02.2025tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024-12/196

Ek:1 Liste

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik AraştırmalarEtik Kurulu Katılım Listesi		
Araştırmanın Adı: Primer ve metastatik invaziv lobüler karsinomlarda PD-L1 ekspresyonunun; tümör infiltre eden lenfosit (TIL), hormon reseptör durumları, HER-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi		
KABUL ☒	**REVİZYON** ☐	**RED** ☐

TOPLANTI TARİHİ:06.02.2025
ADI-SOYADI
Prof. Dr. Göktürk FINDIK
Prof. Dr. Burcu SAVRAN
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY
Doç. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ
Doç. Dicle İSKENDER
Doç. Dr. Güldeniz ARGUN
Av. Mahmut DALOĞLU
Dr. Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTEN
Doç. Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR
Uzm. Dr. Esma Sevil AKKURT
Doç. Dr. Murat Bülent KÜÇÜKAY
Uzm. Dr. Can ALTINIŞIK
Uzm. Dr. Emine İpek CEYLAN
Doç. Dr. Ahmet KARAYİĞİT
YEDEK
Doç. Dr. Emrah ERASLAN
Doç. Dr. Arzu OR KOCA
Dr. Fizik Mühendisi Dinçer YEĞEN
Doç. Dr. Fatih GÖKSEL