



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE  
İMMÜNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE  
ANDROJEN RESEPTÖRÜ  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK  
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra EKİNCİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU

AYDIN-2020

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE  
İMMÜNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE  
ANDROJEN RESEPTÖRÜ  
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK  
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra EKİNCİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU

AYDIN-2020

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nil ÇULHACI olmak üzere Prof. Dr. Füzuan KACAR DÖGER, Prof. Dr. Canten TATAROĞLU, Prof. Dr. İbrahim METEOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Nesibe KAHRAMAN ÇETİN'e,

Tez çalışmamın kurgulanması ve yazım aşamalarında desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı personeline ve patoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Tez hazırlama sürecinde verdiği tüm desteklerden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Emin Bozkurt'a

Zorlu ve zahmetli asistanlık süresince her zaman yanımda olan, desteklerini ve dualarını esirgemeyen, sabrına hayran kaldığım ve çok sevdiğim eşime, anneme ve babama, manevi desteklerini her zaman hissettiren ablam ve abime, umut ve neşe kaynağım bir tanecik kızım Zeynep Meriç'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
RESİMLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Meme Embriyolojisi .....	4
2.2. Meme Anatomisi .....	6
2.3. Meme Histolojisi .....	7
2.4. Meme Kanseri .....	11
2.4.1. Epidemiyoloji .....	11
2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	13
2.4.3. Meme Kanseri Klinik ve Radyolojik Özellikleri.....	14
2.4.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması .....	15
2.4.5. Mikroskopik Tipler.....	18
2.4.5.1. İn Situ Karsinomlar .....	19
2.4.5.2. İnvaziv Karsinomlar .....	19
2.4.6. Meme Tümörlerinde Histolojik Derecelendirme .....	21
2.4.7. Gen Ekspresyon Profiline Göre Alt Gruplar .....	22
2.5. Triple Negatif Meme Kanseri.....	23
2.6. PD-L1 .....	24
2.7. AR.....	27
3. MATERYAL VE METOD .....	30

3.1. Olguların Seçilmesi .....	30
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi .....	31
3.3. İmmünohistokimya Cihazındaki Aşamaların Listesi .....	31
3.4. İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi .....	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	33
4. BULGULAR .....	34
4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular .....	34
4.2. PD-L1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi.....	43
4.3. AR Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi .....	51
4.4. PD-L1 ve AR Ekspresyonlarının İlişkisi .....	59
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	72
ÖZET .....	75
SUMMARY .....	77
KAYNAKLAR.....	79

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo I.</b> Ülkemizde Meme Kanserlerinin Histolojik Tip Dağılımı .....	12
<b>Tablo II.</b> Memenin Epitelyal Tümörleri .....	16
<b>Tablo III.</b> Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları: .....	17
<b>Tablo IV.</b> Meme Başının Tümörleri .....	17
<b>Tablo V.</b> Memenin Mezenkimal Tümörleri.....	18
<b>Tablo VI.</b> Memenin Hematolenfoid Tümörleri .....	18
<b>Tablo VII.</b> Erkek Meme Tümörleri .....	18
<b>Tablo VIII.</b> Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-I.....	34
<b>Tablo IX.</b> Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-II.....	36
<b>Tablo X.</b> Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-III .....	40
<b>Tablo XI.</b> Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-IV .....	42
<b>Tablo XII.</b> Olguların Ki67 Değerlerine Göre Dağılımı.....	42
<b>Tablo XIII.</b> PD-L1 Ekspresyonu .....	43
<b>Tablo XIV.</b> PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-I.....	48
<b>Tablo XV.</b> PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-II .....	49
<b>Tablo XVI.</b> PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-III .....	49
<b>Tablo XVII.</b> PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-IV .....	51
<b>Tablo XVIII.</b> AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-I .....	57
<b>Tablo XIX.</b> AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-II.....	58
<b>Tablo XX.</b> AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-III .....	58
<b>Tablo XXI.</b> AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-IV .....	59

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. 6 Haftalık Embriyodan Doğuma Kadar Memenin Embriyolojik Gelişimi.....	5
Şekil 2. Yetişkin Kadın Memesinin Sagittal Kesiti.....	8
Şekil 3. Ülkemizde Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Standardize Edilmiş Hızları	11
Şekil 4. İmmün Kontrol Noktalarından Biri Olan PD-1 ve PD-L1 Etkileşimi .....	24
Şekil 5. Triple Negatif Meme Kanseri Olgularının Menopoz Durumuna Göre Dağılımı ..	35
Şekil 6. Materyallerin Operasyon Tipine Göre Dağılımı .....	39
Şekil 7. Tümörlerin Yerleştiği Tarafa Göre Dağılımı .....	40
Şekil 8. Triple Negatif Meme Karsinomlarının Tümör Evrelerine Göre Dağılımı.....	41
Şekil 9. Triple Negatif Meme Karsinomlarının Lenf Nodu Diseksiyonu Olan Olguların Lenf Nodu Evrelerine Göre Dağılımı.....	41
Şekil 10. Tümörlerde PD-L1 Ekspresyonu .....	47
Şekil 11. PD-L1 Ekspresyonu ve Ki67 Değerleri Arasındaki İlişki.....	50
Şekil 12. AR ekspresyonu .....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
<b>AR</b>	: Androjen Reseptörü
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>ASCO/CAP</b>	: Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu/ Amerikan Patologlar Birliği
<b>BBA</b>	: Büyük Büyütme Alanı
<b>BRCA 1</b>	: Meme Kanser Geni 1
<b>BRCA 2</b>	: Meme Kanser Geni 2
<b>c DNA</b>	: Komplementer Deoksi Ribo Nükleik Asit
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
<b>DHT</b>	: Dihidrotestesteron
<b>DKA</b>	: Düz Kas Antijeni
<b>DKİS</b>	: Duktal Karsinoma İn Situ
<b>EGFR</b>	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
<b>EMA</b>	: Epitelyal Membran Antijeni
<b>ER</b>	: Östrojen Reseptörü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
<b>GATA-3</b>	: GATA Bağlayıcı Protein -3
<b>GCDFP-15</b>	: Gros Kistik Hastalık Sıvı Proteini -15
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen & Eozin
<b>HER2</b>	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
<b>HER3</b>	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 3
<b>HMWK</b>	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin



<b>İDK</b>	: İnvaziv Duktal Karsinom
<b>İLK</b>	: İnvaziv Lobüler Karsinom
<b>İSH</b>	: İn Situ Hibridizasyon
<b>LVI</b>	: Lenfovasküler İnvazyon
<b>MBR</b>	: Modifiye Bloom Richardson
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Antijeni
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
<b>NOS</b>	: Başka Şekilde Sınıflandırılmayan
<b>PARP-1</b>	: Poli ADP Riboz Polimeraz 1
<b>PD-1</b>	: Programlı Ölüm 1
<b>PD-L1</b>	: Programlı Ölüm Ligandı 1
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptörü
<b>TDLÜ</b>	: Terminal Duktal Lobüler Ünite
<b>TİL</b>	: Tümörü İnfiltre eden Lenfositler
<b>TNMK</b>	: Triple Negatif Meme Kanseri
<b>VNPI</b>	: Von Nuys Prognostik İndeksi

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Medüller Özellikler Gösteren İDK, H&E x4 BBA.....	36
<b>Resim 2.</b> İnvaziv Mikropapiller Karsinom, H&E x 10 BBA.....	37
<b>Resim 3.</b> Asinik Hücre Diferansiasyonu Gösteren İnvaziv Karsinom, H&E x40 BBA.....	38
<b>Resim 4.</b> İnvaziv Karsinom, NOS, H&E x20 BBA.....	38
<b>Resim 5.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 0 (Boyanma Yok)-I.....	43
<b>Resim 6.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 0 (Boyanma Yok)-II.....	44
<b>Resim 7.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 1 (%1-5 Tümöral Boyanma)-I.....	44
<b>Resim 8.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 1 (%1-5 Tümöral Boyanma)-II.....	45
<b>Resim 9.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 2 (%6-50 Tümöral Boyanma)-I.....	45
<b>Resim 10.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 2 (%6-50 Tümöral Boyanma)-II.....	46
<b>Resim 11.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 3 (>%50 Tümöral Boyanma)-I.....	46
<b>Resim 12.</b> PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 3 (>%50 Tümöral Boyanma)-II.....	47
<b>Resim 13.</b> AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-I, x20 BBA.....	52
<b>Resim 14.</b> AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-II, x20 BBA.....	52
<b>Resim 15.</b> AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-III, x20 BBA.....	53
<b>Resim 16.</b> AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-IV, x20 BBA.....	53
<b>Resim 17.</b> AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-V, x20 BBA.....	54
<b>Resim 18.</b> AR ile Negatif Boyanma-I, x20 BBA.....	54
<b>Resim 19.</b> AR ile Negatif Boyanma-II, x20 BBA.....	55
<b>Resim 20.</b> AR ile Negatif Boyanma-III, x20 BBA.....	55
<b>Resim 21.</b> AR ile Negatif Boyanma-IV, x20 BBA.....	59

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinomdur (1, 2). Meme kanseri farklı morfolojik görünümüne ve klinik davranışa sahip, değişken antiteleri kapsayan, heterojen bir hastalıktır (2). Türkiye’de kadınlarda görülen her dört kanserden biri meme kanseri olup, 2014 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde bir yıl içinde yaklaşık 17 000 yeni meme kanseri teşhisi konulmuştur (3).

Meme kanserli olguların yönetiminde histopatolojik parametrelerden hormon reseptör durumu; Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 (HER2) overekspresyonu/amplifikasyonu önemli bir yer tutar (4). Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK); ER, PR ve HER2 ekspresyon yokluğuyla karakterize olmaktadır (5, 6). Bu reseptörlerin olmamasından dolayı TNMK standart tedavi rejimleri açısından zorluklar içermektedir (5). Triple negatif meme kanseri vakaları genelde yüksek proliferasyon hızına sahip olup, sıklıkla iç organ metastazı ve nüks yapma eğilimindedirler. Agresif seyir gösterirler, diğer meme kanserlerinde kullanılan hormonoterapi, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi yöntemlerinden fayda görmezler ve bu tümörler için spesifik bir tedavi henüz bulunamamıştır (7). Bu grup tümörlerde moleküler tanımlamalarda ilerleme olmasından dolayı çeşitli hedef tedavilere odaklanılmıştır. Bunlar arasında Poli ADP Riboz Polimeraz 1 (PARP-1) inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, immün kontrol noktaları, antiandrojenler ve epigenetik hedefler bulunmaktadır (8).

Programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1); immunglobulin süperalesi haplotip tip 1 transmembran glikoproteindir ve apoptoz programı ile ilişkili olduğundan bu şekilde isimlendirilmiştir (9). Programlı ölüm 1 (PD-1); immün kontrol nokta inhibitörü olup T hücreler, B hücreler, doğal öldürücü hücreler, monositler ve dendritik hücrelerde eksprese olur; PD-1’in PD-L1 ile aktivasyonu sonucunda T hücre aktivitesi ve sitokin üretimi azalır, hücre lizisi gerçekleşir ve antijenlere tolerans azalır. İn vivo olarak gösterilmiştir ki; PD-L1 in artması tümör gelişimini ve tümör invazivliğini artırır (10).

Çok sayıda epitelyal neoplazi üzerinde yapılan son çalışmalar ile, antitümör immünitésinin Tümörü İnfiltre eden Lenfositler (TİL) üzerinde eksprese edilen PD-1 ve tümör hücrelerinde eksprese edilen PD-L1 arasındaki PD-1/PD-L1 sinyal yolağı tarafından düzenlendiğı gösterilmiştir (11). Çeşitli klinik çalışmalarla PD-1 veya PD-L1’e karşı

antikorların etkinliği araştırılmaktadır ve günümüzde akciğer, böbrek ve ileri evre malign melanom hastalarında etkinliği ispatlanmış, rutin kullanıma girmiştir (12, 13).

Meme kanserleri arasında ise özellikle pek çok mutasyon içeren TNMK'ler neoantijen oluşumuna yol açmasından dolayı immünojenik potansiyel göstermektedir. Tümör dokusunda TİL bulunması TNMK ile alakalı immün genlerin işareti olmakla beraber bu hipotezi kanıtlar niteliktedir. Özellikle TNMK gibi immünojenik potansiyeli olan tümörlerde PD-L1 ekspresyonu yüksek oranlarda görülebilir (10). İnvaziv meme kanserlerinde yapılan bazı çalışma sonuçlarına göre TNMK'ler ve HER2 pozitif meme tümörlerinde PD-L1 ekspresyonu diğer grup meme tümörlerine göre daha yüksektir (11). Yüksek PD-L1 ekspresyonunun yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon (LVİ), negatif hormon reseptörleri, HER2 pozitifliği, artmış TİL sayısı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14-16). Bir çalışmada meme kanserinde PD-L1 pozitif grupta; negatif gruba kıyasla sağkalımda belirgin düşüş gözlenmiş olup diğer çalışmalarda buna zıt olarak meme kanseri bazal benzeri subtipde PD-L1 proteini ya da Mesajcı Ribo Nükleik Asit (mRNA) ekspresyonu olması durumunda sağkalımın artacağı bildirilmiştir (15, 17, 18).

Heterojen bir grup tümör olan TNMK'lerin, agresif tümör biyolojisi olması ve hedef tedavisi olmamasından dolayı tedavi sonuçları i karartıcıdır. Son zamanlarda daha az agresif tedavi rejimlerine aday hastaları belirleyebilmek amacıyla TNMK'yi alt gruplara ayırma konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla en yaygın araştırılan biyobelirteçlerden biri olan ve aynı zamanda tartışmalı olan Androjen Reseptörü'dr (AR) (19). Androjen reseptörü steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir (20).

AR hem erkeklerde hem de kadınlarda meme, kemik ve beyin dahil tüm dokularda bulunur. Normal dokularda androjen ve metabolitleri homeostaz sağlamada önemli bir rol oynar. Ayrıca meme kanseri, osteoporoz, libido ve bilişsel faaliyetlerde düşüş gibi patolojilerde de rolü olabileceği bildirilmektedir (21). Androjen reseptörü pozitifliği meme kanseri vakalarının yaklaşık yarısında tespit edilmiştir (22). Yüksek AR ekspresyonu; düşüş rekürens ve ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur (22, 23). Androjenler normal ve malign meme hücrelerinin gelişimini etkiler, bazal gelişimi ve ER-stimüle gelişimi AR dayalı bir mekanizma ile engeller. Ayrıca ER'ye aromatizasyon ile kanser hücrelerinin gelişimini stimüle eder (24). Yüksek AR düzeyleri; tanı anında ileri yaşta olma, ER ve PR yüksek ekspresyonu, düşüş nükleer grade ve küçük tümör boyutu gibi parametrelerle ilişkili

bulunmuştur. Son çalışmalar TMNK’de AR negatifliğinin AR pozitifliğine göre daha kısa hastalısız sağkalım ve tam sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (23).

Triple negatif meme kanseri hastalarının tedavisi, heterojen olmasından ve iyi tanımlanmış bir moleküler hedefi olmamasından dolayı dikkat çekicidir (25). Triple negatif meme kanseri hastalarında hedef tedavide (anti-hormonal ve anti HER2 gibi) yaygın olarak kullanılan moleküler belirteçlerin eksikliği bu grup tümörlerde tedaviyi zorlaştırmakta olup, sistemik kemoterapi ana tedavi şeklini oluşturmaktadır (23). Biz bu çalışmada TMNK’lerde PD-L1 ve AR ekspresyonlarının durumunu, klinikopatolojik parametrelerle ve birbirleriyle ilişkilerini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Embriyolojisi

Meme gelişimi gestasyonda birinci trimesterde fetüsün ön cephesinde bilateral ektoderm katlantıları oluşması ile başlar. Bu katlantılar kalınlaşarak aksilladan kasık bölgesine dek uzanırlar ve süt çizgisini oluştururlar. Fetüs geliştikçe pektoral bölgedeki alan dışındakiler kaybolur (26).

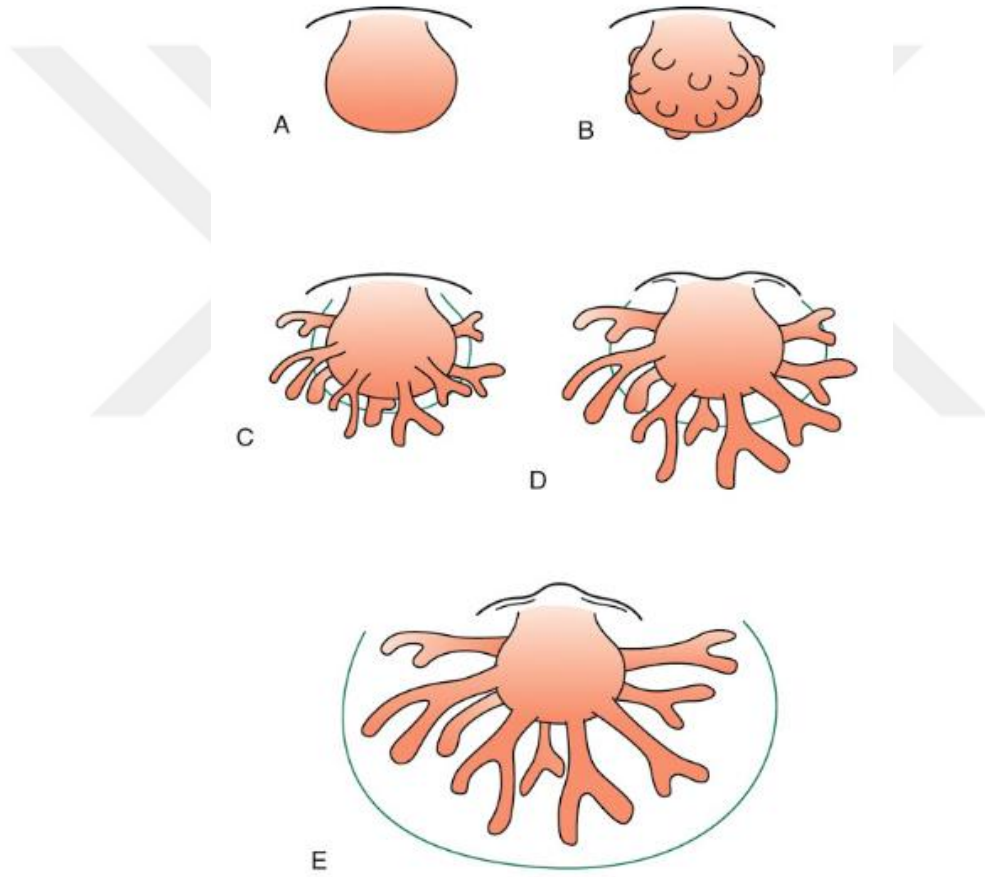
Meme gelişiminin erken evresi seks steroid hormonlardan bağımsızdır. Gestasyonun 15. haftasından sonra gelişen meme dokusu geçici olarak testesterona duyarlılık gösterir ve bu durumda primer olarak mezenkim etkilenir. Testesteron etkisi altındayken mezenkim göğüs duvarında epitelyal bir taslak etrafında meme tomurcuğunu oluşturmak üzere yoğunlaşır. Daha sonra mezenkim içinde solid epitel sütunları gelişir. Nihayetinde bunlardan meme bezi lobları veya bölümleri meydana gelir. Fetal papiller dermisin bölümleri gelişen epitelyal kordları örter ve sonunda meme kanallarını ve lobüllerini çevreleyen, bunları destekleyen vaskülarize fibröz bağ dokuyu oluşturur. Bu bölgedeki kollajenden daha zengin retiküler dermis de meme parankiminin cilde tutunmasını sağlayan Cooper ligamentini oluşturmak için meme dokusu içine uzanır. Gestasyonun 20. ve 32. haftaları arasında mezenkimin bir kısmı yağ dokuya dönüşür. Son sekiz haftada da epitelyal kordlar lobüloalveolar yapıları oluşturmak üzere kanalize olur ve dallanırlar (27).

Gestasyonun son birkaç haftasında fetal meme dokusu maternal ve plasental steroid hormonlara duyarlı hale gelir ve sonuç olarak asiner birimlerdeki epitelyal hücreler sekretuar aktivite gösterebilirler. Doğumda maternal ve plasental seks steroidlerinin geri çekilmesi ile prolaktin sekresyonu uyarılır, bu da kolostrum salgılanmasını uyarır. Bu dönemde erkek ya da kız yenidoğanda ele gelen meme şişkinliği olabilir. Maternal ve plasental hormonların serumdaki seviyesi azaldıkça sekretuar aktivite sona erer ve meme dokusu regrese olur. Puberteye kadar meme dokusu genellikle dallanma gösteren laktiferöz duktuslardan oluşur. Progresif alveolar yapılanma yoktur ancak rudimenter lobüler yapılar olabilir (27).

Kadınlarda adölesan meme gelişimi puberte başında siklik olarak östrojen ve progesteron sekresyonu ile başlar. Duktuslar kıvrımlanır, dallanır ve öncelikle östrojenin etkisine bağlı epitel kalınlaşır. Duktusların büyüme ve dallanması genellikle progesterondan

bağımsızdır. Rölatif östrojen yoğunluğunun da bir sonucu olarak periduktal bağ dokunun yoğunluğu artar. Meme büyümesinin önemli nedeni olan stromal adipöz doku gelişimi ortaya çıkar. Ovuluar siklus boyunca siklik progesteron ve östrojen maruziyeti lobüloasiner büyümeyi ve bağ doku gelişimini uyarır. Meme dokusunun gelişiminin çoğunluğu pubertede gerçekleşse de bu süreç üçüncü dekada kadar devam eder ve diferansiasyondaki son aşamaya gebelikte ulaşır (27).

Adölesan erkek memesi fibroadipöz doku ve alçak küboidal hücrelerle döşeli duktuslardan oluşur (27).



A. Epitelyal primordium B. Duktus oluşum başlangıcı C. Erken duktus oluşumu D. İnvert meme başı evresi E. Duktuslarda uzama, meme başında eversiyon

### Şekil 1. 6 Haftalık Embriyodan Doğuma Kadar Memenin Embriyolojik Gelişimi

*Hoda AS, Normal breast and developmental disorders. Ed: Dabbs DJ, Breast Pathology, 2012'den uyarlanmıştır.*

Şekilde 6 haftalık embriyodan itibaren doğuma kadar olan duktus oluşumu, invert meme başı evresi, duktuslarda uzama ve meme başında eversiyon gibi embriyolojik gelişim basamakları görülmektedir (Şekil 1).

## 2.2. Meme Anatomisi

Meme göğüs ön duvarında 2. ve 6. kostalar arasında yerleşmiş, sternumdan median aksiller çizgiye uzanan yarım küre şeklinde bir organdır, Cooper asıci ligamanları deriden pektoral fasyaya uzanır ve memeye destek sağlar.

Memeyi besleyen arterler rr. Mammarii laterales (2-4 a. Intercostalis posterior ve a. Thoracica lateralis'ten), rr. Mammarii mediales (a. Thoracica interna'nın 2-4 delici dallarından) ve a. Thoraco-acromialis (a. axillaris'ten) 'tir. Yüzeyel venleri v. Thoracica interna'nın dallarına, derin venleri v. Axillaris, vv. Intercostales ve v. Thoracica interna'ya açılır.

Memenin duyuşal innervasyonunu 2-6. nn. Intercostales'in ramus cutaneus anterior'ları ve ramus cutaneus lateralis'leri ile n. Supraklavikularis'ten gelen dallar sağlar (26, 28).

Memeyi dört ana lenfatik yol drene eder: yüzeyel, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler. Aksilla; meme lenfatiklerinin %75-97'sinin drene olduğu bölgedir.

Aksiller lenf nodları; eksternal meme lenf nodları (pektoral grup), skapuler grup, santral grup, interpektoral grup (Rotter nodülleri), aksiller grup (lateral grup), subklavikuler grup (apikal grup) olmak üzere altı grupta incelenir (29).

Memenin lenfatik ve venöz drenajı karsinomların yayılımı açısından büyük öneme sahiptir (30).

Lenf nodu grupları pektoralis minör kası ile ilişkilerine göre isimlendirilirler.

Pektoralis minör kası lateralindeki lenf nodları Level I'e karşılık gelir (aksiller ven, eksternal mamarian ve skapuler grup). Pektoralis minör kası yüzeyel ve derin kısmında yerleşen lenf nodları Level II'ye karşılık gelir (santral ve interpektoral grup). Son olarak



pektoral minör medialinde yerleşen lenf nodları Level III'e karşılık gelir (subklavikuler grup) (31).

### **2.3. Meme Histolojisi**

Meme dokusunun hastalıklarını anlayabilmek için normal anatomisini ve hücresel elemanlarını çok iyi bilmek gerekir. Meme dokusu iki majör yapıdan (duktus ve lobül), iki tip epitelyal hücreden (luminal ve myoepitelyal) ve iki tip stromadan (interlobuler ve intralobuler) meydana gelir (32).

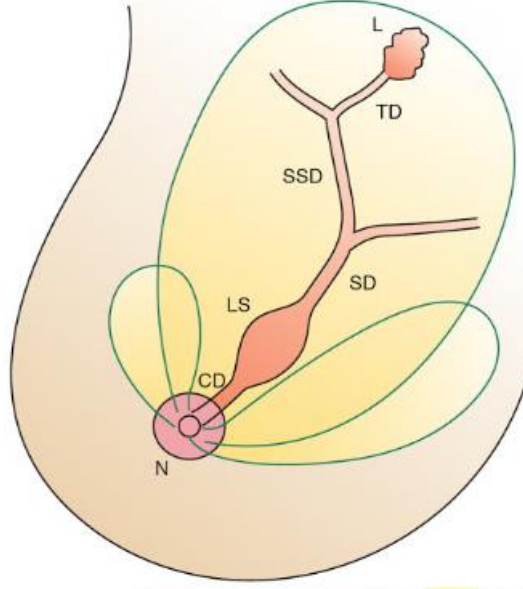
Stroma değişken miktarda fibröz ve adipöz dokuların birleşiminden meydana gelir ve laktasyonda olmayan memenin büyük kısmını meydana getirir (28).

Tüm bu komponentler malign ve benign lezyonların kaynağını oluşturur (32).

Meme dokusu beş-on ana duktus sisteminin dallanması ve bunların lobüllere ayrılması ile oluşan tübüloalveolar bez yapısındadır. Lobları oluşturan temel yapılar duktus sistemi ve Terminal Duktal Lobüler Ünitelerdir (TDLÜ). Her bir lob ana duktus ile meme ucuna açılır (33).

Meme başına toplam 6-10 adet ana duktus ağzı açılır (32).

Memenin yapısal ve fonksiyonel ünitesi olan TDLÜ; lobül ve onun terminal duktusundan meydana gelir. Anatomik çalışmalar duktal denin çoğu lezyonun aslından TDLÜ kaynaklı olduğunu göstermiştir (28).



CD: toplayıcı duktus, L: lobül, LS: laktiferöz sinüs, N: meme başı, SD: segmental duktus, SSD: subsegmental duktus, TD: terminal duktus,

**Şekil 2.** Yetişkin Kadın Memesinin Sagittal Kesiti.

*Hoda AS, Normal breast and developmental disorders. Ed: Dabbs DJ, Breast Pathology, 2012'den uyarlanmıştır.*

Şekilde yetişkin kadın memesinin sagittal kesitinde meme başı, buna açılan toplayıcı duktus, laktiferöz sinüs, diğer duktus sistemleri ve TDLÜ görülmektedir (Şekil 2).

Majör laktiferöz duktusun meme başına açıldığı alandaki kanalın orifisinin yüzeyel kısmı çok katlı yassı epitelle döşeli olup, epitel burada epidermise dönüşür. Skuamokolumnar bileşke normalde laktiferöz duktusun dilate kısmının distalinde yer alır. Skuamöz epitelin laktiferöz sinüsün aşağısına doğru genişlemesi patolojik bir durumdur (skuamöz metaplazi) ve bu durum duktus sisteminin tıkanmasına neden olabilir (28).

Meme başında laktiferöz duktuslar sirküler ve longitudinal düz kas fibrilleri ile çevrelenmişlerdir. Bu kas liflerinin bir kısmı deri, meme başı ya da areolaya uzanım gösterir (28).

Laktiferöz duktuslar meme başından TDLÜ'ye doğru kalibrasyonda azalma ile devam eden dallar ile uzanırlar. Bu dallar hormona duyarlı bir özel bir stroma içinde gömülüdürler. Ekstralobüler duktuslar kolumnar epitelle döşeli olup, myoepitelyal hücreleri bazal membran ve elastik fibrillerle desteklenirler (28).

Memenin kalan duktal-lobüler sistemi; sekretuar ve absorbtif fonksiyonları olan özel iç epitel tabakası ve dış myoepitel tabakası ile döşelidir. Bu iki hücre tipi farklı immünohistokimyasal özelliklere sahiptir. Epitelyal hücreler için en güvenilir belirteçler: bazı Sitokeratinler, epitelyal membran antijeni (EMA), Mammaglobin, Gros Kistik Hastalık Sıvı Protein-15 (GCDFP-15) ve GATA bağlayıcı protein 3 (GATA-3)' tür (34).

Myoepitelyal hücreler ise Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratinler (HMWK), Düz Kas Aktini (DKA), Kalponin, Düz Kas Myozin Ağır Zincir Maspin ve Kaldesmon ile pozitif boyanırlar. Ayrıca p63 ve p75 nörotropin reseptör ile nükleer pozitifler (34).

Pankeratin hem epitelde hem de myoepitelde pozitiftir. Sitokeratin 8/18 ve Sitokeratin 19 TDLÜ boyunca epitelde pozitif ancak myoepitelde negatiftir. Sitokeratin 14 ise myoepitelde pozitif ancak epitelde negatiftir (34).

Ayrıca memede kök hücre benzeri özellikler gösteren, Sitokeratin 5 ekspres eden ortak bir hücre var olduğu, memenin iki temel hücre dizisi olan epitel ve myoepitel serilerinin bundan derive olduğu öne sürülmüştür (34).

Memede tüm glandüler sistemde, immünohistokimyasal olarak Laminin ya da Tip 4 kollajen, histokimyasal olarak ise Retikülin ile gösterilebilen kesintisiz bazal membran bulunmaktadır (34).

Meme başı çok katlı yassı epitelle döşelidir. Epitel prepubertal dönemde pigmente değildir, menarş ile pigmentasyon başlar ve gebelik döneminde artar. Areola, meme başını çeviren, meme başı ile benzer pigmentasyon gösteren deridir. Bu alanda modifiye sebace bezler olan Montgomery bezleri bulunur. Montgomery bezleri areola yüzeyindeki Morgagni tüberküleri vasıtasıyla dışarı açılırlar. Bunlar özellikle gebelikte görünür hale gelirler (28).

Meme sekresyonu, özel bol damarlı bir stromanın çevirdiği alveolar glandlardan meydana gelen lobüllerde yapılır. Alveoller intralobüler duktüller ile bağlıdır, bu tek TDLÜ'lerden sekresyon ekstralobüler duktus sistemine drene olur.

Olgun meme lobüllerinin yapısı ve histolojik görünümü menstrüel siklus, gebelik, laktasyon, dışardan hormon alımı, yaş ve menapoz gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle meme lobüllerinin normal mikroskopik anatomisi sabit değildir (28).

Genel olarak meme, menstrüel siklus ortalarında ve foliküler fazın ikinci kısmında nodüler olma eğilimindedir. Onaltıncı ve yirmisekizinci günler arasında parankimde artış ve su içeriğinden dolayı meme volümünde belirgin artış meydana gelir. Üçüncü ve yedinci günler arasında proliferasyonda iken epitelyal mitoz ve apoptoz en yüksek orandadır. Lobüler bezler proliferasyonda kalabalık ve organize olmayan epitel hücreleri ile döşelidir. Lümen formasyonu ya da sekresyon görülmez. Myoepitelyal hücreler, Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı kesitlerde göze çarpmaz ve epitelyal hücrelerden ayrımı zordur. Lobüler stroma rölatif olarak yoğun ve hipovaskülerdir. Foliküler fazda mitotik aktivite azalır, myoepitel poligonal ve berrak hale gelir. Epitelyal hücreler bu fazda kolumnar olup bazofilik sitoplazmalı, bazalde dizili ve nükleusları koyudur. Luteal fazda bazal hücreler daha belirgindir. Glandüler lümenlerde bazofilik sitoplazmalı kolumnar epitelyal hücreler yer alır. Sekretuar fazda glandüler lümen genişlemiş ve sekresyon dolu görülür. Lobüler stromada ödem maksimumdur. Menstrüel fazda intralobüler ödem çözülür ve stroma kompakt hale gelir. Lobüler stromada lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri belirginleşir. Mitotik aktivite yoktur (28).

İnsanda gebeliğe kadar meme gelişimi tamamlanamaz. Gebelikte epitel hücre proliferasyonu ve buna bağlı olarak lobül sayısı ve her lobüldeki asinus sayısı artışı devam eder. Myoepitelyal hücreler boyutta büyüme nedeniyle zor farkedilirken epitelyal hücreler lümene çıkıntı yapan sitoplazmik vakuol içerirler. Laktasyon sona erdiğinde lobüller dinlenme fazına aylar içinde geçerler. Bu lobüller sıklıkla düzensiz kontürlüdür ve lenfosit, plazma hücreleri ile infiltrirler (27).

Postmenapozal dönemde, östrojen ve progesteron seviyelerinin düşmesi ile beraber meme TDLÜ'lerde atrofi, boyutta ve asinusların kompleksliğinde azalma ve intralobüler stromada kayıp meydana gelir. Postmenapozal meme; glandüler doku ve kollajenöz

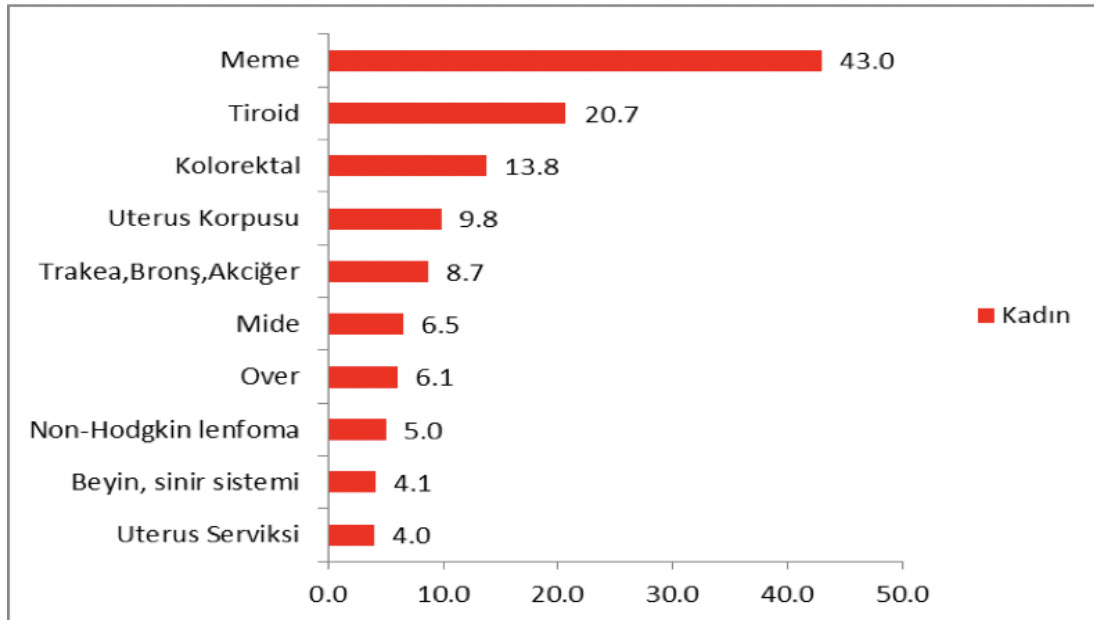
stromada belirgin kayıp ile stromal yağ dokuda belirgin artış ile karakterizedir. Menopozal gerilemenin sonucunda meme, yağ dokusu ve interlobüler stromada birkaç adet rezidüel duktus ile damarlardan oluşmaktadır (27).

## 2.4. Meme Kanseri

### 2.4.1. Epidemiyoloji

İnvaziv meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Pek çok epitelyal tümör gibi insidansı yaşla artmaktadır. Yüksek riskli yerler Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika olup bu bölgelerde 75 yaşına gelmeyen kadınların %6'sında meme kanseri ortaya çıktığı gösterilmiştir (1).

Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, kanser tanısı alan kadınlarda görülen her 4 kanserden biri meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 ve %40,4'ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %11,1'i ileri evrededir. Ülkemizde 2014 yılında bir yıl içinde toplam 16 646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (3).



Şekil 3. Ülkemizde Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Standardize Edilmiş Hızları

Ülkemizde kadınlarda en sık görülen on kanserin standardize edilmiş hızları Şekil 3’de verilmiştir (Şekil 3).

Ülkemizde kadın meme kanserlerinin histolojik tip dağılımı Tablo I’de verilmiştir. Birinci sırada (İnvaziv Duktal Karsinom) İDK (%84,8) gelmektedir (3).

**Tablo I.** Ülkemizde Meme Kanserlerinin Histolojik Tip Dağılımı

<b>Histolojik Tip (n=7697)</b>	
<b>Duktal ve Lobüler</b>	91,1
Infiltratif Duktal Karsinom	84,8
Lobuler Karsinom	6,1
Intraduktal Karsinom ve In Situ Lobuler	2,8
Infiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür	2,5
Infiltratif Duktuler Karsinom	0,3
Medüller Karsinom	0,9
Infiltratif Lobuler Mikst/ Karışık Diğer Tür	0,3
Diğer*	2,3
<b>Müsinöz</b>	1,7
<b>Adenokarsinom</b>	4,5
<b>Kompleks epitelyal</b>	0,8
<b>Yassı Hücreli</b>	1,1
<b>Fibroepitelyal</b>	0,3
<b>Deri ekleri</b>	0,2
<b>Diğer*</b>	0,4
<b>Toplam</b>	100,0

Asiner hücreli karsinom, Yumuşak doku tümörleri ve sarkomları, Fibromatöz, Fibroepitelyal, Kan damarı

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 2012 yılı itibari ile yaklaşık 226 870 kadın invaziv meme kanseri tanısı almış ve aynı yıl içinde 39 510 kadın meme kanserinden ölmüştür. Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık ölüme neden olan 20 hastalık içinde %2,1’lik oranla sekizinci sırada yer almaktadır. Bu oranla Türkiye’de meme kanserinden ölüm hızı ABD’ye göre daha yüksek görülmektedir (3).

Meme kanseri tarama yöntemleri ile meme kanseri tanılarının %63,7’si erken lokalize dönemde konulabilmektedir. Bu dönemde yakalanan hastaların beş yıllık yaşam beklentileri %97,9’dur (5). Bu haliyle meme kanseri tüm dünyada en sık görülen akciğer, kolon ve mide kanseri arasında en iyi prognoza ve en uzun yaşam ömrüne sahip kanser türüdür (35).

#### 2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri kökeni multifaktöriyeldir (1). Kadınlar arasında majör risk faktörleri herediter faktörler, ömür boyu östrojen maruziyeti ve daha az oranda çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi faktörlerdir (32).

On bir yaşından önce menarş; 14 yaşından sonra menarş olmaya göre meme kanseri riskini %20 oranında artırmaktadır. İlk term gebeliğin 20 yaşından erken olması, nulliplarlara ya da ilk gebeliği 35 yaşından büyük olanlara göre riski yarı yarıya azaltır. Emzirme ise ne kadar uzun süreli olursa risk o kadar azalmaktadır (32).

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %15-20'sinin birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardır, ancak kendileri meme kanserine özel bir gen mutasyonu taşımamaktadır (32).

Etnik durum da meme kanseri ile yakından ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz kadınlar en yüksek insidansa sahiptir (32). Beyaz ırkta ise Afrikalı-Amerikan ırka göre insidans yüksektir ancak 40 yaşından önce meme kanser insidansı siyah ırk kadınlarında daha yüksektir (36). Epidemiyolojik bilgiler meme kanserinin "batı tarzı yaşam" ile karakterize olarak hayvansal yağ ve proteinden zengin diyet ve fiziksel egzersizden fakir bir hayat sürenlerde daha fazla ortaya çıktığını göstermiştir (1).

Östrojen muhtemel farklı etkilerle açıkça meme kanseri gelişmesine neden olur. Hormonal etki puberte, menstrüel siklus ve gebelikte memenin gelişimini sağlar. Böylece hücre sayısını artırarak kansere yol açabilir (32).

Gebelik ve doğum sayısının artması riski azaltabilir. Örneğin her doğum, özellikle östrojen pozitif tip açısından, potansiyel olarak meme kanseri riskini %7 oranında azaltır. Bunun tersi olarak doğum sayısının artması menopoz sonrası TNMK riskini belirgin artırmaktadır. Kadınlar arasında menopoz sonrası hormon kullanımının artması, 1980'den önce görülen ER/PR pozitif meme kanseri insidansındaki istikrarlı artışa önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Çünkü bu hormonlar indolent ancak hormonal olarak duyarlı tümörlerin büyümesini teşvik edebilir. Meme kanseri insidansındaki keskin düşüş, halkın ve doktorların menopoz sonrası hormonların etkileri ve bunun azaltılmış kullanımları konusundaki farkındalığının artmasından kaynaklanıyor olabilir (37).

Bir çalışmada meme kanseri riskinin ilk term gebelik öncesinde sigara içmekle beraber sigara içme süresi ve yoğunluğu ile de yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (38).

Postmenapozal obezite ve fazla miktarda alkol alımı meme kanserinde risk artışı ile saptanmıştır. Fiziksel aktivite ise minimal de olsa koruyucudur (32).

Meme kanserlerinin yaklaşık %12'si duyarlı genlerin kalıtımı ile alakalıdır. Meme Kanseri Geni 1 ve 2 (BRCA1 ve BRCA2) genlerinde mutasyon tüm meme kanserlerinin %3'ünden ve tek gen kökenli ailesel meme kanserlerinin %90'ından sorumludur; BRCA1 kromozom 17q21'de, BRCA2 kromozom 13q12'de lokalizedir (32). Meme ve over kanseri riski BRCA1 geni taşıyanlarda yüksek iken, BRCA2 geni taşıyıcıları meme kanseri için yüksek riskli ve over kanseri için orta risklidirler (39).

Meme kanseri gelişiminde suçlanan ekzojen hormon alımı, alınan ajana, neyle kombine edildiğine ve kullanım süresine bağlıdır. Östrojen ve progesteron kombine kullanılması, sadece östrojen kullanımı ile kıyaslandığında riski artırmaktadır. Kontraseptif ajan kullanımında ise genellikle risk artışı olmamakla beraber, uzun dönem kullanan gençlerde hafif risk artışı da izlenmiştir. Meme implantları kanser riskinde artışa neden olmamaktadır (34).

Meme biyopsisi sonucu atipik hiperplazi ya da proliferatif değişiklikler olması da invaziv karsinom riskini artırmaktadır (32). Atipik hiperplazi varlığının 1985'te Dupont'un raporundan bu yana meme kanseri riskini artırdığı kabul edilmiştir. Daha sonra yapılan bağımsız çalışmalarda atipik hiperplazi tanılı kadınlarda yaklaşık 4 kat artmış meme kanseri riski olduğu gösterilmiştir (40).

### **2.4.3. Meme Kanseri Klinik ve Radyolojik Özellikleri**

İnvaziv meme kanserinin en sık klinik bulgusu ele gelen kitle olmasıdır. Deride çekinti, meme başında çökme, meme başından akıntı, meme boyutunda büyüme gibi semptomlar da görülebilir (1).

Karsinomların yaklaşık %33'ü üst dış kadranda, %9'u üst iç kadranda, %6'sı alt dış kadranda, %5'i alt iç kadranda ve %7'si ise santral bölgede (areolaya 1 cm yakın alanda) yer



alır. Ayrıca çeşitli çalışmaların sonuçlarına bakıldığında meme kanseri sol memede sağa göre nispeten daha fazladır (34).

Meme kanseri tanısında mamografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Ultrasonografi (USG) ve USG eşliğinde biyopsi gibi tekniklerden yararlanılır (28).

Mamografik görüntüleme ile tanışma 1980'lerde olmuştur ve bu teknik küçük, palpe edilemeyen ve asemptomatik meme karsinomlarını teşhis etme amaçlıdır. Şu anda meme kanserini tanımak için en sık kullanılan yöntemdir (32). Mamografik inceleme sayesinde 2 mm'den küçük kitleler dahi saptanabilir (28).

Amerikan Kanser Topluluğu kılavuzlarına göre 40 yaşından sonra ortalama meme kanseri riskini belirlemek için her yıl mamografi önerilmektedir (26).

Malignitenin göstergesi olabilecek mamografik anormallikler; mikrokalsifikasyon, kitle, yapısal bozukluk, asimetri, meme ya da meme derisinde ödem veya aksiller lenfadenopattir (26).

Meme USG'si, özellikle gençlerde ve gebelerde ele gelen kitleyi araştırmada çok önemli bir yöntem haline gelmiştir. Solid ve kistik lezyonları ayırmada faydalıdır. İnvaziv karsinomla ilişkili sonografik özellikler; düzensiz şekil, belirgin hipoekojenite, kötü ya da angüler sınır, anteroposterior çapın transvers çaptan daha uzun olması ve akustik gölgelenmedir. Eğer mamografide bir lezyon şüpheli ise USG ve devamında perkütan iğne biyopsi yapılarak daha fazla bilgi edinilebilir (26).

Meme kanseri açısından yüksek riskli kadınlar ek görüntüleme yöntemi olan MRG'den fayda görebilir. Amerikan Kanser Topluluğu ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına göre kendileri ya da birinci derece yakınları BRCA1/2 geninde veya kanser şüphesi oluşturan başka bir gende mutasyon taşıyan kadınlar, aile hikayesine göre %20-25 meme kanseri gelişme riski bulunan kadınlar ve göğüs bölgesine radyasyon almış olan kadınlar her sene MRG ile kontrol edilmelidir (41).

#### **2.4.4. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması**

Meme tümörleri sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en son 2019 yılında yapılmıştır (Tablo II, Tablo III, Tablo IV, Tablo V, Tablo VI, Tablo VII) (1).

**Tablo II. Memenin Epitelyal Tümörleri**

<b>Benign Epitelyal Proliferasyonlar &amp; Prekürsörler</b>	<b>İnvaziv Meme Karsinomu</b>
Olağan duktal hiperplazi	İnfiltratif duktal karsinom, NOS
Kolumnar hücreli lezyon (Düz epitelyal atipi dahil)	Onkositik karsinom
Atipik duktal hiperplazi	Lipid zengin karsinom
<b>Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar</b>	Glikojen zengin karsinom
Sklerozan adenozis	Sebasöz karsinom
Apokrin adenoma	Lobüler karsinom, NOS
Mikroglandüler adenozis	Tubuler karsinom
Radyal skar/Kompleks sklerozan lezyon	Kribriform karsinom, NOS
<b>Adenomlar</b>	Müsinöz adenokarsinom
Tubuler adenom,NOS	Müsinöz kistadenokarsinom, NOS
Laktasyon adenomu	Memenin invaziv mikropapiller karsinomu
Duktus adenomu	Apokrin adenokarsinom
<b>Epitelyal-Myoepitelyal Tümörler</b>	Metaplastik karsinom, NOS
Pleomorfik Adenom	<b>Nadir Tükrük Bezi Tipinde Tümörler</b>
Adenomyoepitelyoma, NOS	Asiner hücreli karsinom
Adenomyoepitelyoma ve karsinom	Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-Myoepitelyal Karsinom	-Klasik AKK
<b>Papiller Neoplaziler</b>	-Solid-bazaloid AKK
İntraduktal papillom	-Yüksek dereceli transformasyon gösteren AKK
DKİS,papiller	Sekretuar karsinom
Enkapsüle papiller karsinom	Mukoepidermoid karsinom
İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom	Polimorfov adenokarsinom
Solid papiller karsinom in situ	Ters polariteli uzun hücreli karsinom
İnvazyon gösteren solid papiller karsinom	<b>Nöroendokrin Neoplaziler</b>
İnvazyon gösteren intraduktal papiller adenokarsinom	Nöroendokrin tümör, NOS
<b>Non-invaziv Lobüler Neoplazi</b>	Nöroendokrin tümör, Derece I
Atipik lobüler neoplazi	Nöroendokrin tümör, Derece II
Lobüler karsinoma in situ, NOS	Nöroendokrin karsinom, NOS
-Klasik lobüler karsinoma in situ	Nöroendokrin Karsinom, küçük hücreli
-Florid lobüler karsinoma in situ	Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli
-Pleomorfik lobüler karsinoma in situ	
<b>Duktal Karsinoma İn Situ</b>	
Non infiltrate intraduktal karsinom, NOS	
-Düşük nükleer dereceli DKİS	
-Orta nükleer dereceli DKİS	
-Yüksek nükleer dereceli DKİS	

(AKK: Adenoid Kistik Karsinom, DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ,NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

**Tablo III.** Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomları:

Hamartom
Fibroadenom, NOS
Filloides tümör, NOS
-Periduktal stromal tümör
Filloides tümör, benign
Filloides tümör, borderline
Filloides tümör, malign

(NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

**Tablo IV.** Meme başının tümörleri

<b>Epitelyal Tümörler</b>
Siringom, NOS
Meme başı adenomu
Meme başının Paget hastalığı

(NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

**Tablo V.** Memenin Mezenkimal Tümörleri

<b>Vasküler Tümörler</b>	<b>Düz Kas Tümörleri</b>
Hemanjiom, NOS	Leiomyom, NOS
-Perilobüler hemanjiom	-Kutanöz (pilar) leiomyom
-Venöz hemanjiom	-Meme başı/areola leiomyomu
-Kavernöz hemanjiom	-Meme parankim leiomyomu
-Kapiller hemanjiom	Leiomyosarkom
Anjiomatosis	<b>Adipositik tümörler</b>
-Olağan anjiomatosis	Lipom, NOS
-Kapiller anjiomatosis	Anjiolipom, NOS
Atipik vasküler lezyon	Liposarkom, NOS
-Lenfanjiom benzeri lenfatik atipik vasküler lezyon	
-Hemanjiom ya da hobnail hemanjiom benzeri vasküler atipik vasküler lezyon	<b>Diğer Mezenkimal Tümörler ve Tümör Benzeri Durumlar</b>
Posttradyasyon anjiosarkom	Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
-Epiteloid anjiosarkom	
Anjiosarkom	
-Epiteloid anjiosarkom	
<b>Fibroblastik ve Myofibroblastik Tümörler</b>	
Nodular fasiit	
Myofibroblastom	
Desmoid tip fibromatozis	
İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör	
-Epiteloid İnflamatuvar Myofibroblastik Saarkom	

**Tablo V. Memenin Mezenkimal Tümörleri (Devamı)**

<b>Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri</b>
Schwannom,NOS
-Sellüler schwannom
-Epiteloid schwannom
-Pleksiform schwannom
-Melanotik schwannom
Nörofibrom, NOS
-Diffüz nörofibrom
-Atipik nörofibrom
-Pleksiform nörofibrom
Granüler hücreli tümör, NOS
Malign granüler hücreli tümör

(NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

**Tablo VI. Memenin Hematolenfoid Tümörleri**

<b>Lenfoma</b>
Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
Foliküler Lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
Burkitt Lenfoma,NOS/Akut Lösemi, Burkitt tip
-Endemik Burkitt Lenfoma
-Sporadik Burkitt Lenfoma
-İmmunyetezlik ilişkili Burkitt Lenfoma
Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

(NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

**Tablo VII. Erkek Meme Tümörleri**

<b>Epitelyal Tümörler</b>
Jinekomasti
-Florid jinekomasti
-Fibröz jinekomasti
Non infiltrate intraduktal karsinom,NOS
-Duktal karsinoma in situ
-Lobüler karsinoma in situ
-Meme başının Paget hastalığı
İnfiltratif duktal karsinom, NOS

(NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan)

#### **2.4.5. Mikroskopik Tipler**

Meme kanserlerinin %95'ten fazlası öncelikle duktal ya da lobüler sistemde karsinoma in situ olarak başlar, ancak tespit edildikleri anda %70'i bazal membranı aşmış ve stromayı invaze etmiştir (32).

### **2.4.5.1. *İn Situ Karsinomlar***

#### **a. Duktal Karsinoma İn Situ:**

Neoplastik epitelyal hücrelerin TDLÜ'ye sınırlı monoklonal çoğalmasdır. Bu çoğalma tipik olarak bazal membranı aşmaz ve segmental dağılım gösterir (42). Papiller, solid, kribriform ve mikropapiller gibi yapısal varyantları ve nükleer değişkenliğe göre düşük ya da yüksek dereceli tipleri bulunmaktadır (34). Duktal karsinoma in situ (DKİS) tedavi yönetiminde kılavuz olarak Van Nuys Prognostik İndeksi (VNPI) kullanılmaktadır. Kriterler tümör çapı, patolojik derece, cerrahi sınırlar ve hastanın yaşıdır (43). Duktal karsinoma in situ tanılı hastalar skor 4,5 ve 6; skor 7,8 ve 9; skor 10, 11 ve 12 olarak üç ayrı kategoriye ayrılır. En düşük skor en iyi klinik gidiş ile ilişkilidir. Hastanın tedavi protokolüne VNPI skoruna göre karar verilir (26, 44).

#### **b. Lobüler Karsinoma in Situ:**

Genellikle küçük ve gevşek koheziv hücrelerin TDLÜ'yü genişleten monomorfik çoğalmasdır. Atipik lobüler hiperplazi ise aynı lezyonun daha az gelişmiş olması durumudur, asinusun bir kısmı tutulmuştur ve genişleme yoktur ya da minimaldir (26).

### **2.4.5.2. *İnvaziv Karsinomlar***

#### **a. İnvaziv Karsinom, Başka Şekilde Sınıflandırılmayan (İnvaziv Karsinom, NOS):**

İnvaziv Karsinom, sıklıkla İDK olarak bilinir. Bu grup spesifik histolojik bir tip vermek için yeterli özellik buldurmeyen heterojen bir grup tümörden oluşur (1). Makroskopik görünüm olarak keskin ve kötü sınırlı, kesit yüzü sarı-gri renkte çevre parankime uzanımlar gösterir. Nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon alanları nadir de olsa olabilir. Mikroskopik olarak tümör diffüz tabaka, iyi sınırlı adalar, kordlar ya da tek tek hücreler şeklinde olabilir (34). Karsinom hücreleri genelde bol eozinofilik sitoplazmalıdır ve nükleuslar çok pleomorfik olabilir. Stroma oldukça değişkendir; çok sellüler desmoplastik fibroblastik proliferasyon olabileceği gibi hyalinize görünümde de olabilir.

İnvaziv duktal karsinomun bir bölümünde, bir ya da daha fazla karakteristik tip meme tümörü bulunabilir ancak bir tümöre İDK tanısı vermek için özel olmayan paterndeki tümör toplamın %50'si veya daha fazlasını oluşturmalıdır (26).

b. İnvaziv Lobüler Karsinom:

İnvaziv lobüler karsinom (İLK); fibröz bir stromada kohezyonunu kaybetmiş hücrelerin bireysel dağılması ya da dizilmiş görünümde bulunduğu bir karsinomdur. Sıklıkla lobüler karsinoma in situ (LKİS) ile ilişkilidir (1).

En sık mamografik ortaya çıkışı asimetrik, kötü sınırlı ya da düzensiz dansiteler olmakla beraber belirgin kitle oluşturmadan diffüz gelişim paterni yapması da nadir değildir (26).

Klasik tip İLK'da kohezyonunu kaybetmiş, küçük dar sitoplazmalı monomorfik görünümlü hücreler tek sıralı dizilimler ve normal duktuslar etrafında konsantrik birikimler yaparlar. Diğer varyantlar; solid, alveolar, pleomorfik lobüler, tubulolobüler ve mikst varyantlardır (1).

Bu tümörler genellikle ER, PR pozitif, HER2 negatiftirler. Ki67 indeksi genelde düşüktür. Hücre adezyon molekülü olan E-kaderin kaybı bu tümördeki en önemli moleküler değişikliktir (1, 26).

c. Tübüler karsinom:

Genellikle yaşlılarda sık görülen iyi diferansiye tümördür (34). Karakteristik özelliği tek tabakalı hücrelerden oluşan lümeni açık tübüler yapılarıdır (1).

Mikroskopik olarak radyal skar ya da mikroglandüler adenozis gibi benign durumları taklit edebilir. Lezyonlar; %90'dan fazlasının tek sıralı köşeli tübüler yapılardan oluşmaları, belirgin pleomorfizm ya da mitoz içermemeleri ile İDK ya da Tübülolobüler karsinomdan ayrılırlar (1).

d. Kribriform Karsinom:

Mükemmel prognoza sahip, intraduktal kribriform karsinoma benzer gelişim paterni gösteren invaziv karsinom tipidir. Saf invaziv kribriform karsinomda lezyonun %90'dan fazla kısmı kribriform paterndedir (1).

e. Müsinöz Karsinom:

Kolloid karsinom olarak da bilinen müsinöz karsinom, İDK'dan daha iyi prognozludur. Bol ekstrasellüler müsin ile karakterize olup, tümör hücreleri müsin içinde yüzüyor görünümü verir (26).

f. Metaplastik Karsinom:

Metaplastik Karsinom; epitelyal komponentin glandüler olmayan elemanlara diferansiasyonu ile oluşan genel bir terimdir (34). Bu tümörler tamamen metaplastik elemandan oluşabileceği gibi karsinom ile metaplastik komponentler karışık olarak da bulunabilir (1).

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, içsi hücreli karsinom ve mezenkimal diferansiasyon gösteren karsinom, metaplastik karsinomun alt tipleridir (1).

Bu tümörler %90'dan yüksek oranda ER, PR ve HER2 negatiftirler. Sitokeratin 5/6, Sitokeratin 14 ve Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) eksprese ederler. Epitelyal diferansiasyonu belirlemek için birden fazla belirteç kullanmak gerekir. Sıklıkla HMWK'ler kullanılır (1).

#### **2.4.6. Meme Tümörlerinde Histolojik Derecelendirme**

İnvaziv meme karsinomları morfolojik olarak gelişim paternlerine ve diferansiasyon derecelerine göre alt sınıflara ayrılırlar. Histolojik derecelendirme ile tümörün biyolojisi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olmak açısından yaygın olarak kabul görmüştür (26).

Tübül formasyonu; tümör diferansiasyonunun ve normal meme dokusuna benzerliğinin derecesini gösteren histolojik özelliktir. Tümörün %75'lik kısmından fazlası tübül yapıda ise skor 1, tübül yapısı %10 ve %75 arasında ise skor 2 ve tübül yapısı %10'dan az ise skor 3 olarak değerlendirilir (26).

Nükleer pleomorfizm, tümör diferansiasyonunu sitolojik düzeyde gösteren bir ölçümdür. Referans olarak meme dokusundaki normal epitelyal hücreler kullanılır, ancak

normal doku yoksa bunun yerine stromadaki lenfoid hücreler de kullanılabilir. Nükleuslar küçük, düzenli ve minimal boyut değişikliği içeriyorsa skor 1, nükleuslar normalden geniş, daha açık veziküler yapıda ve orta derece boyut ve şekil değişikliği varsa skor 2, belirgin boyut ve şekil değişikliği ile bizar hücreler ve nükleol belirginlikleri varken ise skor 3 olarak değerlendirilir (26).

Mitoz; tümörün proliferasyonunu göstermekte olup prognozla ilgili bilgi veren en önemli kriterdir. On Büyük Büyütme Alanında (BBA) sayılmaktadır ve mikroskoplarda kullanılan objektif çapına göre değişmektedir (26).

Nihai derece verilirken tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz skorları toplanır; skor 3,4 ve 5 ise Derece 1, skor 6 ve 7 ise Derece 2, skor 8 ve 9 ise Derece 3 olarak kabul edilir (26).

#### **2.4.7. Gen Ekspresyon Profiline Göre Alt Gruplar**

Meme kanseri yönetiminde tedavi ve prognoz tahmini açısından rutin olarak özel moleküler belirteçler kullanılmaktadır: Bunlar Östrojen, Progesteron, HER2'dir (45). Perour, Surlie ve arkadaşları (ark.) meme kanserini komplementer Deoksi Ribo Nükleik Asit (cDNA) mikroarray çalışmalarına göre beş alt gruba ayırmışlardır: Luminal A, Luminal B, Normal meme benzeri, HER2 ve Bazal benzeri meme kanseridir (46, 47). Bu sınıflama normal meme dokusunda bulunan luminal ya da bazal hücrelere dayanarak yapılmıştır; luminal hücreler ER, PR ve Sitokeratin 8/18 eksprese edebilirken, bazal hücreler Sitokeratin 5/6 ve Sitokeratin 17 pozitifdir (47) .

Luminal A: ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi düşük tümörler

Luminal B: ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 proliferasyon indeksi yüksek tümörler ile ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif tümörler

HER2 pozitif grup: ER ve PR negatif olup, HER2 aşırı eksprese olan tümörler

Bazal benzeri tümörler: ER, PR, HER2 negatif tümörlerdir (48).



## 2.5. Triple Negatif Meme Kanseri

Triple negatif meme kanserleri; meme kanserinin kendine özgü bir alt grubudur ve en sık kullanılan üç hedef reseptör olan ER, PR ve HER2 yokluğu ile karakterizedir (49). Epidemiyolojik çalışmalar TNMK'nin premenapozal ve bilhassa genç Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha fazla ortaya çıktığını göstermiştir (50). TNMK agresif tümör fenotipi, kemoterapiye parsiyel yanıt vermesi ve klinik olarak hedef tedavisi olmamasından dolayı tipik olarak kötü prognozla ilişkilidir (51, 52).

Triple negatif meme kanseri risk faktörleri hormon reseptörü eksprese eden tümörlere zıt olarak erken menarş, yüksek parite, ilk gebeliğin erken yaşta olması ve kısa süre emzirmedi (53, 54). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastaları ile kıyaslandığında TNMK hastalarında premenapozal olanlarda vücut kitle indekslerinin ve bel-kalça oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (55). Ayrıca oral kontraseptif ilaçların bir seneden fazla kullanımının 45 yaş altı kadınlarda TNMK gelişim riskini 2.7 kat artırdığı raporlanmıştır (56).

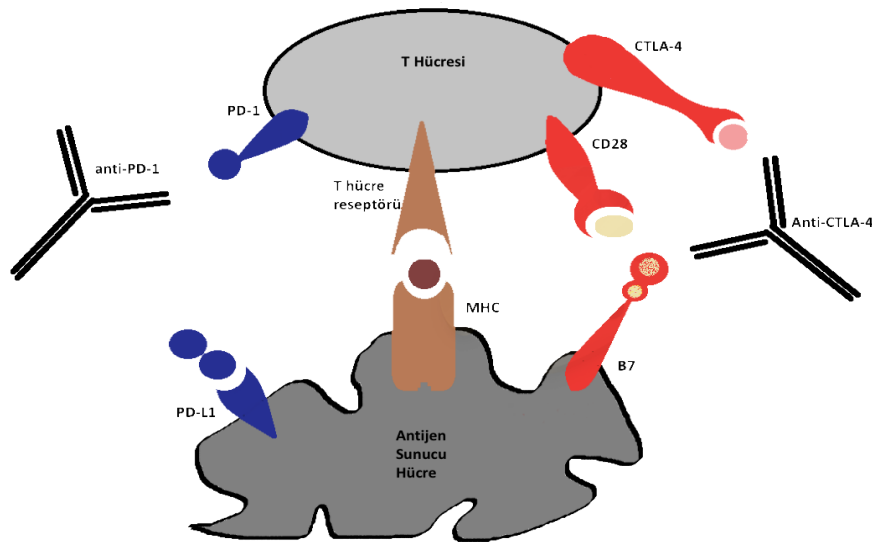
Triple negatif meme kanseri klasik olarak İDK'nın yüksek dereceli bir alt tipidir; çoğunlukla yüksek mitotik indeksli, belirgin hücresel pleomorfizmi olan ve tübül formasyonu izlenmeyen tümörlerdir (57, 58). Nükleer kromatin paterni kabadan vezikülere kadar değişkendir ve nükleol belirginliği genellikle vardır (59). Tümör boyutu genellikle büyük olup, çevre dokuyla itici sınır oluşturur ve geniş coğrafik nekroz alanları mevcuttur. Tümör çevresinde lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu ve santralinde fibrotik bir odak gözlenir. Ancak bu özellikler TNMK için spesifik değildir (60). Triple negatif meme kanserleri genellikle yüksek seviyede Ki67 ve p53 ekspresyonu gösterirler ve bu belirteçler günümüzde meme kanserli hastalarda prognostik marker olarak düşünülmektedir (61).

Triple negatif meme kanserleri diğer meme kanserlerine göre daha genç yaşta kadınlarda ortaya çıkan ve genellikle agresif seyirli tümörlerdir. Ancak triple negatif özellikteki medüller, adenoid kistik ve apokrin tipleri adjuvan kemoterapi olmadan bile iyi seyir gösterebilir (62). Perou ve ark. bazal benzeri meme kanseri olan hastaların daha kısa hastalısız sağkalım gösterdiğini raporlamışlardır. Ayrıca bazal benzeri meme kanserinin visseral metastaz eğilimi daha fazladır (63, 64). Rekürrens riski ve metastaz paterni diğer meme tümörlerinden farklıdır. Bu tümörler hematojen yayılma eğilimindedirler (65).

Triple negatif meme kanserleri kabul edilmiş hedef tedavileri olmamasından dolayı klinik olarak problem oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda TNMK hastalarında tanı sonrası bir- üç sene arasında rekürrens riskinin arttığı ve tedavi sonrası ilk beş sene içinde mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Şu anda ise kemoterapi TNMK için tek sistemik tedavi seçeneği olup, duyarlı bir grup için küratif olabilmektedir (65).

Triple negatif meme kanserleri; bazal benzeri meme kanserleri ile örtüşmesine karşın bunlar farklı antitelerdir ve aynı olarak düşünmek hatalıdır (66, 67). Triple negatif meme kanserleri iki alt tipe ayrılabilir: bunlar bazal benzeri ve bazal benzeri olmayandır (68). Bazal benzeri tümörler genellikle Sitokeratin 5/6, Sitokeratin 14 ve Sitokeratin 17 gibi bazal sitokeratinleri ve EGFR eksprese ederler. Gen ekspresyon profili bazal benzeri tümörleri tanımlamada altın standart olarak düşünülmüştür (68). Son çalışmalara göre Sitokeratin 5/6 ve/veya EGFR eksprese eden meme tümörleri uzun vadede kötü prognoz gösterir ve TNMK hastalarında prognozu tahmin etme ve tedavi stratejilerini belirlemede bu belirteçleri taramak önemlidir (69). Triple negatif meme tümörlerinin çoğu bazal benzeri tiptedir. Son zamanlarda elde edilen veriler şunu göstermiştir ki TNMK meme tümörleri arasında moleküler bir alt grup değildir, aksine içinde pek çok tümörü barındıran heterojen bir gruptur. Bu grubu alt gruplara ayırmak moleküler temele dayalı tedavi için gereklidir (70).

## 2.6. PD-L1



Şekil 4. İmmün Kontrol Noktalarından Biri Olan PD-1 ve PD-L1 Etkileşimi

Tümör hücreleri immün sistemin tanınmasından pek çok farklı mekanizmayla kaçabilir. Tümör hücreleri; yabancı tümör antijenlerini azaltması, antiinflamatuvar sitokin üretimi ile immünsupresif bir mikroçevre oluşturması ve immün sistemin negatif regülasyonu sağlaması sayesinde tümörle savaşan immün sistem hücrelerini susturmuş ve sonunda tümör hiç tanınmadan kalmaya devam etmiş olur. Kanseri ve immün sistem arasında anahtar ilişkilerden biri PD-1 ve PD-L1'in bağlanma sinyali (71). Şekil 4'te de immün kontrol noktaları ve bunlardan biri olan PD-1 ve PD-L1 görülmektedir.

T hücrelerinin aktive oluşu, yabancı antijenler üzerindeki majör histokompatibilite antijeni (MHC) ve T hücre reseptörü etkileşimi yanında kostimulatör ve koinhibitör sinyallerin eş zamanlı aktivasyonu ile sağlanır. Bu stimulatör ve inhibitör sinyaller immün kontrol noktası olarak bilinen CD28/B7 ailesini içerir (72, 73). İmmün kontrol noktaları T hücre aracılı tolerans ve aktivasyona dahildir. Fizyolojik durumlarda self toleransı ve immün homeostazı korumada önemli görevlere sahiptirler. Böylece immün sistem patojeni temizlerken dokular da gereksiz hasardan korunmuş olur (74). Örneğin gebelikte anneden bebeğe karşı olan immün tolerans kısmen immün kontrol noktalarıyla yönetilmektedir (75).

Programlı ölüm ligandı-1 immünglobulin süperailisi haplotip tip1 transmembran glikoproteinidir ve apoptoz programına dahil olduğundan bu ismi almıştır (76). Programlı ölüm ligandı-1 doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve vasküler endotelial hücrelerin yüzeyinde yaygın olarak eksprese edilir (9). Programlı ölüm 1; immün kontrol nokta inhibitörü olup T hücreler, B hücreler, doğal öldürücü hücreler, monositler ve dendritik hücrelerde eksprese olur; PD-1'in PD-L1 ile aktivasyonu sonucunda T hücre aktivitesi ve sitokin üretimi azalır, hücre lizisi gerçekleşir ve antijenlere tolerans azalır. İn vivo olarak gösterilmiştir ki; PD-L1 in artması tümör gelişimini ve tümör invazivliğini artırır (10).

PD-1 geni (CD279) kromozom 2q37.35'te lokalizedir ve rölatif moleküler ağırlığı 55 kDA olup 3 alanda yerleşmektedir: bunlar ekstraselüler, transmembran ve intraselüler alanlardır (77). PD-L1 genellikle T hücre, B hücre, makrofaj ve dendritik hücre gibi immünite ilişkili hücreler ve vasküler endotelial hücreler ve pankreatik hücreler gibi immünite ilişkisiz hücrelerde bulunurken, PD-L2 makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerle sınırlıdır (78).

Fizyolojik olarak plasental trofoblastlarda yaygın ve kuvvetli PD-L1 pozitifliği saptanmış ve PD-L1'in fetal implanta karşı immün yanıt oluşumunu engellediği düşünülmüştür (79, 80). Tonsilde ise kripte epitelinde kuvvetli, foliküler tingible body makrofajlarında daha zayıf pozitiflik saptanmıştır (81).

PD-1/PD-L1 yolağının yetersiz çalıştığı durumlarda otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır. Bu yolağın sistemik lupus eritematozus, tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (82, 83).

Bu sinyal yolağı tümör hücreleri tarafından antitümör immüniteyi yok etmek amacıyla kullanılabilir (84). Çok çeşitli malignitelerde PD-L1 ekspresyonu bulunmuştur (85, 86). Bunlar; küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (87), malign melanom (88), kolorektal karsinom (89), gastrik karsinom (90), renal hücreli karsinom (91), meme karsinomudur (10, 11, 86, 92). PD-L1 hematolojik malignitelerden özellikle B hücreli lenfomalarda pozitifdir (93).

Araştırmalar sonucunda PD-1/PD-L1 yolağına dayalı direkt tedavilerden meme kanseri hastalarının fayda görebileceği düşünülmüştür. Özellikle kendi içinde çok sayıda mutasyon barındıran neoantijen oluşturmamasından dolayı TNMK vakaları immünojenik potansiyele sahiptir. Tümör içinde çok fazla TİL bulundurması ve immünite ilişkili gen işaretleri bunun kanıtı gibidir ve bu subtipde yüksek oranda pozitiflik tespit edilebilir (8, 10).

Erken evre çalışmaları PD-1 veya PD-L1'e yönelik monoklonal antikör tedavilerinin, kemoterapi dirençli hastalarda belirgin etkili klinik cevaba yol açtığını göstermiştir (94). PD-1/PD-L1 yolağını bloke eden immunomodülatör ajanlar malign melanom, akciğer ve meme dahil diğer kanser tiplerinde etki göstermişlerdir. Ancak anti PD-1/PD-L1 tedavi yanıtı farklı hastalar arasında belirgin fark göstermektedir. Klinik çalışmalara göre tedaviye cevap oranı ileri evre TNMK'lerde %5-23 arasındadır. Yüksek oranlı cevaplar PD-L1 pozitifliği ile ilişkilidir. Oysa tüm PD-L1 pozitif tümörler herhangi bir PD-1/PD-L1 tedavisine cevap vermez (84).

8 Mart 2019 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA); lokal agresif ya da ileri evre TNMK hastalarının tedavisi için kemoterapi ile birlikte immünoterapi ilacı olan

atezolizumab için hızlandırılmış onay vermiştir. Bu kombine terapi meme kanseri için immünoterapi içeren ilk FDA onaylı rejimdir. Hızlandırılmış onaylar hastaların bir tedaviden fayda sağladığını şiddetle öneren çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Hızlandırılmış onaylar altında FDA ilaç üreticisinin tedavinin klinik bir faydası olduğunu doğrulamak için ek çalışmalar yapmasını gerektirir (95).

## 2.7. AR

Kadınlardaki majör androjenler serumdaki konsantrasyonuna göre sırayla; Dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), Dehidroepiandrosteron (DHEA), Androstenedion, Testesteron ve Dihidrotestesteron (DHT)'dir. Androjen biyosentezi hem adrenal hem de overde meydana gelmektedir (96).

Androjen agonistler (Testesteron, DHT gibi) intraselüler yerleşimli olan AR'ye bağlanarak çalışırlar. Bu reseptör; nükleer hormon reseptör süper aile üyesidir ve klasik DNA bağlayıcı, hormon bağlayıcı ve aktivasyon parçaları bulunmaktadır (97). Androjen reseptörü; epitelyal hücrelerde ER ve PR ile birlikte yerleşmektedir ancak meme stromasında ya da myoepitelde bulunmamaktadır (97). Östrojen reseptörü ve AR'nin meme epitelinde birlikte yerleşimi nedeniyle meme epitel hücrelerinin proliferasyonunda östrojen ve androjenin etkilerinin entegre olduğu düşünülmektedir (98).

Androjen reseptörü aslında kadınlarda ve erkeklerde meme, kemik, beyin ve benzeri tüm dokularda bulunurlar. Bu da androjenin ve metabolitlerinin normal dokuların homeostazında ve meme kanseri, osteoporoz, libido ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme gibi patolojik durumlarda önemli olduğunu göstermektedir (21).

Postmenapozal dönemde birçok hormon değişiklikleri olmaktadır. Bunlardan bazıları östrojen ve progesteron düzeylerinin düşüşü olmakla beraber androjendeki düşüş daha az dramatiktir. Menapozdan sonra overde azalmış üretim nedeniyle androstenedion yaklaşık %50 oranında düşer. Dolaşımdaki testesteron düzeyleri ise doğal menopozdan sonra rölatif olarak stabil kalır (99).

Premenopozal kadınlarda oofektomi östradiol düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olur ve postmenopozal kadınlardaki düzeylere düşer. Cerrahi menopozdan sonra dolaşımdaki androstenedion düzeylerinde %50, testesteron ve DHEA düzeylerinde %70'lik

bir düşüş vardır (100). Başlangıçta premenopozal olan bir kadında ooforektomiden sonra androstenedion düzeyinde çok daha fazla düşüş olması overlerin doğal menopoza sonra androjen üretmeye devam ettiklerini gösterir (101).

Postmenopozal dönemde over yerine yağ doku endojen östrojenin temel kaynağı haline gelir. Menopoz sonrasında temel olarak adrenal bezden elde edilen androjenler östrojenin üretimi için önemli hale gelir (102). Kanda dolaşan östrojen ve androjen oranı menopoz sonrası şiddetli bir değişime uğrar (103). Böylece meme kanserinde androjenlerin ya da AR'nin rolü menopoz durumu veya yaşa göre değişebilir (104).

Aromataz, androjenlerin (androstenedion ya da testesteron) östrojenlere (östron ya da östradiol) aromatisasyonunu katalize etmektedir. Aromataz mRNA düzeyleri meme kansinomlarında malign olmayan dokulara göre anlamlı olarak artmıştır. 5 $\alpha$ -Redüktaz ise testesteronun potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalizler. 5 $\alpha$ -Redüktaz aktivitesi meme kansinom dokularında tümör dışı meme dokularına kıyasla 4-8 kat artmıştır (105).

Androjenler arasında, DHT; AR'ye en yüksek afinite ile bağlanmaktadır ve testesteron ile birlikte AR transkripsiyonel aktivitesini yükseltmektedir. DHT'nin plazma konsantrasyonları normal kadında ve meme kanseri hastalarında oldukça düşüktür. Ancak, DHT konsantrasyonları meme kansinom dokularında plazmada olduğundan anlamlı olarak (3 kat) yüksektir. DHT'nin bu doku konsantrasyonu DKİS'de non-neoplastik memede olduğundan 3 kat fazladır, bu da meme kansinomlarında DHT'nin olası lokal üretimini düşündürmektedir (105).

Östrojen reseptörü prekürsör ligandlarının reseptörü olarak AR'nin meme kanserindeki rolünü 1970'in ortalarından beri bazı gruplar araştırmışlardır. Bununla beraber araştırmalar artmış olsa da AR'nin tümör supresör mü yoksa onkogen mi olduğu hala bir bilmedir (106).

Androjenler meme kanseri riskini hücre gelişimi ve proliferasyonunu direkt olarak AR yoluyla ya da indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla artırabilirler. 1960'ların sonunda Grattarola gözlemlerine dayanarak hiperandrojenik teroriyi ileri sürmüştür, buna göre meme kanseri hastaları sıklıkla yükselmiş kan androjen düzeylerine ve

artmış üriiner androjen atılımına sahiptir (107). Secreto ve ark. ise sağlıklı kadınlarda yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle ER pozitif meme kanseri riskini artırdığını gösteren “androjen fazlalığı” teorisini ileri sürmüştür (108). Başka bir görüş ise androjenlerin memeyi östrojen ile indüklenen stimülasyondan, artmış proliferasyondan ve kanser gelişiminden koruduğudur. Androjenlerin meme epitelindeki inhibitör etkisini gösteren in vivo, in vitro ve klinik kanıtlar vardır (21).

Androjen reseptörü malign meme tümörlerinde en sık saptanan seks steroid reseptörü olmakla beraber primer tümörlerde %90'a kadar, metastazlarda %75'e kadar ekprese olur (109). Yüksek AR ekspresyonu geç yaşta tanı alma, yüksek ER, PR düzeyleri, düşük nükleer derece ve küçük tümör boyutu ile ilişkilidir (22).

Son çalışmalarda TNMK'ler karşılaştırıldığında AR negatif grubun kısa hastalıksız sağkalım ve kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (20, 22, 23, 110-115). Bu çalışmalara göre AR ekspresyonu TNMK'lerde faydalı bir prognostik belirteç olabilir. Bununla beraber literatür bu konuda hemfikir olmayan çalışmalar içermektedir. Çeşitli çalışmalarda TNMK'de AR ekspresyonu artmış mortalite (116), kötü prognostik gidiş (117) ve artmış lenf nodu metastazı (118, 119) gibi parametrelerle ile ilişkili bulunmuştur.

Bicalutamid bir nonsteroid anti inflamatuvar ilaç olup androjen ve AR'nin bağlanmasını engeller (120). Lokal ileri ya da metastatik prostat kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (121). Ni ve ark. (122) yaptıkları bir çalışmada ER,PR ve HER2 negatif ancak AR pozitif meme kanseri hücre dizilerinde bicalutamidin İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 3 (HER3) ve Fosforile AKT (p-AKT) ekspresyonunu azaltarak hücre ölümünü arttırdığını göstermişlerdir.

Triple negatif meme kanserinde son zamanlarda kullanılan tek sistemik tedavi kemoterapidir. Antiandrojen tedavi bu grup hastada kemoterapi yanında, daha uzun sağkalım ve daha az toksisite açısından faydalı gibi görünmekle birlikte bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (123).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulu onayı 2018/1343 sayılı kararı ile alınmıştır. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TTF-18032) desteklenmiştir.

#### 3.1. Olguların Seçilmesi

Ocak 2013 ve Mart 2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş olan meme rezeksiyon materyalleri hastanemiz tarafından kullanılan dijital arşivleme sisteminde taranarak belirlendi. Bu olgular arasında TNMK olguları tespit edildi. Olgulara ait H&E boyalı lamalar, tanı sırasında kullanılan immünohistokimyasal boyalı lamalar ve tümörlere ait yeterli doku içeren bloklar arşivden çıkarıldı. Olgulara ait lamalar Olympus BX50 ışık mikroskobu ile tekrar değerlendirildi ve tümörü en iyi yansıtan ve immünohistokimyasal çalışma için en uygun bloklar seçildi. Hastalara ait klinik verilere (yaş, menopoz durumu, operasyon çeşidi ve metastaz varlığı) hastanemizin dijital arşivleme sisteminden ulaşıldı.

Laboratuvarımızda rutin işlemlerde meme tümörlerinin tamamı ER, PR, Cerb-B2/HER2 ekspresyon durumu, Ki67 proliferasyon indeksi Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu/Amerikan Patologlar Birliği (ASCO/CAP) meme kanseri kılavuzuna göre değerlendirilerek raporlanmaktadır (124). Buna göre tümör hücrelerinde %1 ve üzerinde nükleer boyanma varlığı ER ve PR ekspresyonu bakımından pozitif kabul edilmektedir. Cerb-B2/HER2 durumunu değerlendirirken ise skor 0 ve 1 negatif, skor 3 pozitif olarak kabul edilir, skor 2 olgular için In Situ Hibridizasyon (ISH) çalışması yapılır (124).

Tümör tipleri 2012 DSÖ sınıflamasına göre belirlendi. Farklı diferansiasyon alanları eşlik eden olgular özelleşmemiş invaziv karsinom komponenti %50 üzerinde olduğunda invaziv karsinom, NOS olarak kabul edildi.

Tüm meme karsinomu olguları arasından TNMK grubuna giren ve yeterli tümör bloğu elde edilebilen 64 olgu saptandı. Bu olguların 53'üne immünohistokimyasal olarak PD-L1 ve 64'üne immünohistokimyasal olarak AR uygulandı.



### 3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Olguların bloklarından elde edilen 3 mikron kalınlıkta kesitlere PD-L1 ve AR ekspresyonları immünohistokimyasal olarak uygulandı. İmmünohistokimya Avidin-Biotin kompleks sistemi kullanılarak yapıldı. İmmünohistokimyasal yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler (+) yüklü (MicrSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) lamlara alınarak bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi. Seçilen kesitlere immünohistokimyasal PD-L1 ve AR boyaları uygulandı.

Kullanılan Antiserumlar:

PD-L1: Anti-Programmed Death Ligand 1 [22C3] Monoclonal Mouse, Kod no: 22C3, 1/20-1/50 dilüsyon, Agilent Technologies, Santa Clara, CA

AR: Anti-Androgen Receptor antibody [AR 441] Monoclonal Mouse, Kod no: AR441, 1/25-1/50 dilüsyon, ABCAM, Cambridge, UK

### 3.3. İmmünohistokimya Cihazındaki Aşamaların Listesi

1) Her bloktan ikişer tane olmak üzere (+) yüklü lama alınan kesitler bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi.

2) DAKO PTlink cihazında retrieval solüsyonu kullanılarak (Dako Envision Flex Target retrieval solution High ph 50x) 95 °C'lik 20 dakika inkübe edildi. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.

3) Bu işlemten sonra uygulanan kaynatmanın ardından kesitler oda ısısında distile su içinde soğumaya bırakıldı.

4) Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere süper blok (Envision FLEX Peroxidase blocking reagent, 40 ml, K8000, DAKO) damlatılarak 5 dk bekletildi.

5) Tüm kesitler soğumayı takiben 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.

6) Her dokuya ait iki kesitten bir kesitin üzerine primer antikor olan AR solüsyonu diğer kesitin üzerine primer antikor olan PD-L1 solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.

7) Bağlanmamış antikorlar 5 dk PBS solüsyonunda yıkanarak kesitlerden uzaklaştırıldı.

8) Sekonder antikor (DAKO, Envision FLEX/HRP) eklenerek 10 dk bekletildi.

9) Ardından kesitler tekrar 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı.

10) Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile diaminobenzidin tetraklorid (DAB, DAKO 20 ml, K8000) damlatıldı.

11) Renk oluşunca çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

12) Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyanma yapıldı.

13) Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

14) Yıkama sonrası dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kapatıldı.

### **3.4. İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi**

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan PD-L1 ve AR boyalı kesitlerin değerlendirilmesi ışık mikroskopunda (Olympus BX50, Tokyo, Japan) 10, 20, ve 40'lık büyütmelelerde yapıldı. Değerlendirmede normal meme dokusu ve tümör alanları karşılaştırılarak yapıldı. Değerlendirilen alanların nekroz içermemesine dikkat edildi.

İmmünohistokimyasal PD-L1 boyamasında tümör hücrelerinde komplet membranöz boyanma varlığı değerlendirildi. Sitoplazmik boyanmalar ya da membranda inkomplet boyanmalar negatif kabul edildi. Olgular, tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğuna göre: skor 0 (boyanma görülmeyenler ve %1'in altında boyanma), skor 1 (%1-5 boyanma), skor 2 (%5-50 boyanma), skor 3 (%50'den fazla boyanma) olarak gruplandı. Skor 1 ve üzeri boyanma görülen olgular PD-L1 pozitif, skor 0 olgular ise PD-L1 negatif olarak kabul edildi.

İmmünohistokimyasal AR boyamasında nükleer boyanma varlığı değerlendirildi. Sitoplazmik boyanmalar negatif kabul edildi. 1000 tümör hücresinde boyanan hücrelerin yüzdesi belirlendi. %10'dan az boyanmalar negatif, %10 ve üzeri boyanmalar pozitif olarak değerlendirildi. Olağan duktus yapılarındaki AR boyanması kontrol olarak değerlendirildi.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler "SPSS 22.0 Package Program" ile gerçekleştirildi. Veri seti olarak girilen bütün parametrelerde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Bazı parametrelerde yeterli örneklem sayısı olmadığı için normal dağılım göstermeyen ikili değişkenlerde Mann Whitney U testi, çoklu değişkenlerde ise One-way ANOVA testi uygulandı. Mann Whitney U ve One-way ANOVA testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya koyan parametrelerde Box Whisker grafiği oluşturuldu. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2013 ve Mart 2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş olan meme rezeksiyon materyallerinden ER, PR ve Cerb-B2/HER2 ekspresyonu göstermeyen, parafin bloklarına ulaşılabilen 64 adet TNMK olgusu seçildi.

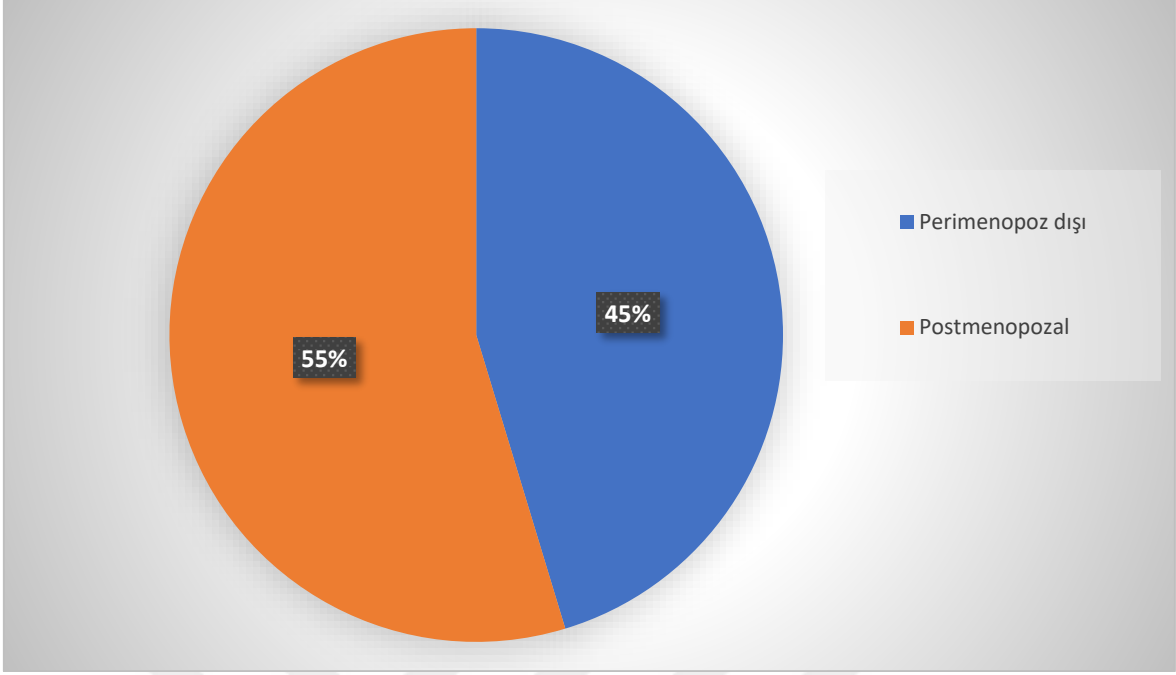
### 4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Triple negatif meme kanseri tanısı alan toplam sayısı 64 olan olgular 28-84 yaşları arasındaydı (ort.  $53,47 \pm 15,044$ ) (Tablo VIII).

Olguların 50 tanesinde (%78,1) tek odaklı tümör izlenirken, 14 olguda (%21,9) birden fazla odakta tümör izlendi. 13 olguda (%20,3) 2 odakta ve 1 olguda (%1,6) 5 odakta tümör izlendi. İzlenen tümörlerin tümör çapı bilinen 59 tanesinin en büyüğü 9 cm en küçüğü ise 0,4 cm çapındaydı (ort  $2,764 \pm 1,8635$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VIII.** Triple Negatif meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-I

	En Küçük-En Büyük Değer- Ort±SD (Min-Maks)
Yaş	28-84 ( $53,47 \pm 15,044$ )
Tümör Çapı	0,4-9 ( $2,764 \pm 1,8635$ )



**Şekil 5.** Triple Negatif Meme Kanseri Olgularının Menopoz Durumuna Göre Dağılımı

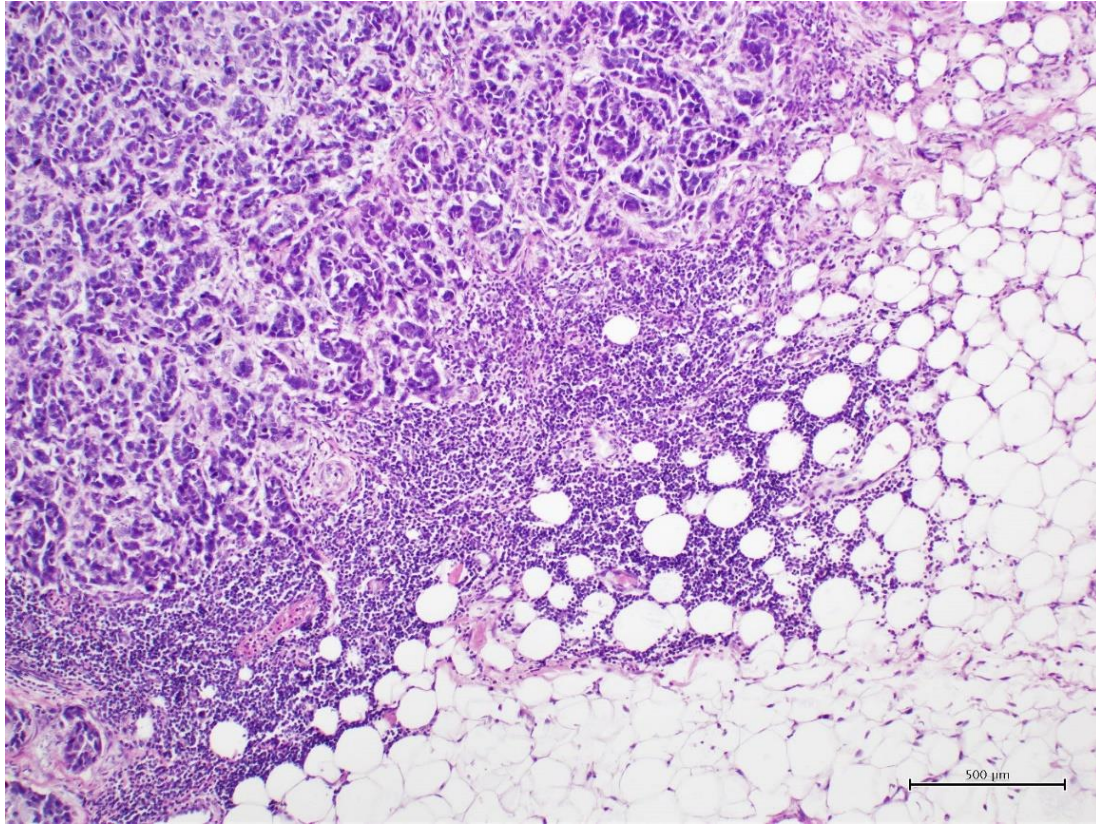
Olguların 29 tanesi (%45), tanı anında perimenopozal dönemde değildir ve 35 tanesi (%55) ise tanı anında postmenopozaldir (Şekil 5).

Triple negatif meme karsinomu tanısı alan olguların 39 tanesi İDK (%60,9), 10 tanesi DKİS alanları belirgin İDK (%15,6), 7 tanesi invaziv mikropapiller karsinom (%10,9), 5 tanesi medüller özellikler gösteren İDK (%7,8), 1 tanesi bazaloid tipte İDK (%1,6), 1 tanesi invaziv lobüler karsinom (%1,6), 1 tanesi de asinik hücre diferansiasyonu gösteren invaziv karsinom (%1,6) morfolojisindeydi (Tablo IX).

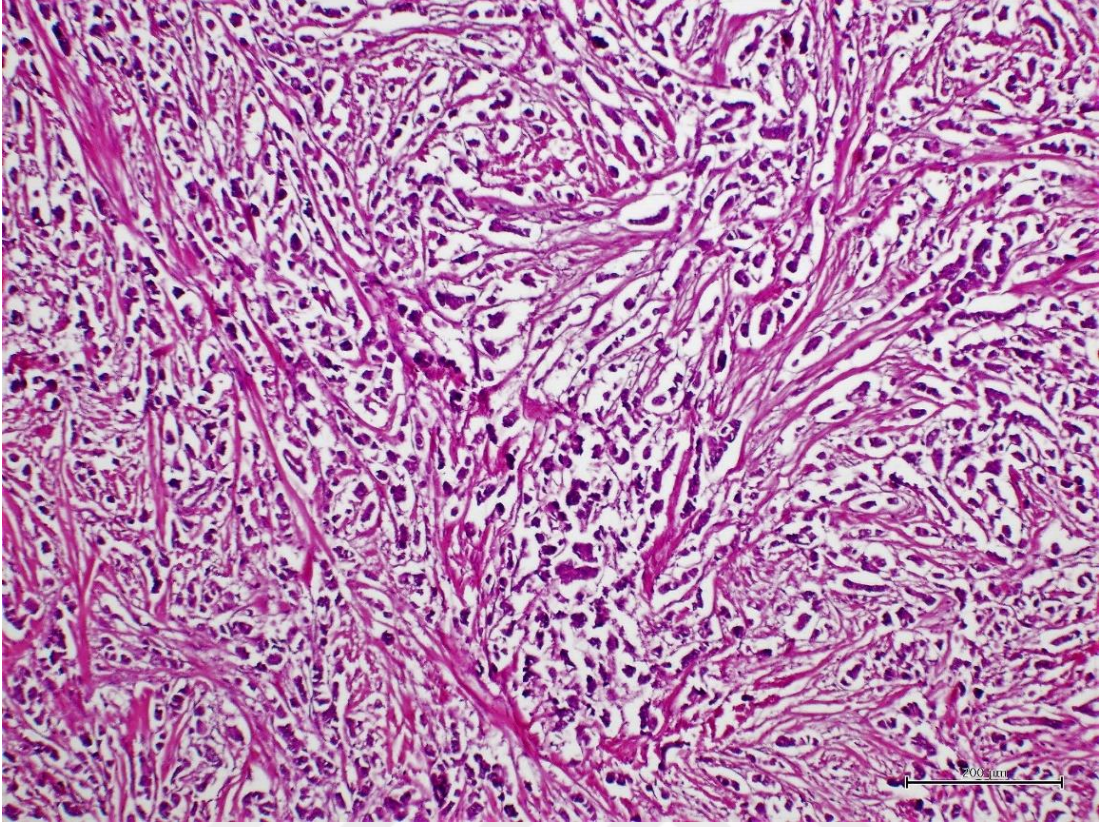
Olgularda izlenen tümörler 30'unda (%46,90) üst dış kadranda, 7'sinde (%10,93) üst iç kadranda, 5'inde (%7,81) alt dış kadranda, 4'ünde (%6,25) orta dış kadranda, 4'ünde (%6,25) üst orta kadranda, 3'ünde (%4,68) alt iç kadranda, 3'ünde (%4,68) retroareolar alanda, 2'sinde (%3,12) alt orta kadranda, 2'sinde (%3,12) orta iç kadranda yerleşmektedir. 4 olguda (%6,25) kadrana bilgisine ulaşılamadı (Tablo IX).

**Tablo IX.** Tablo: Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-II

		n	%
Operasyon Şekli	Lumpektomi	46	71,9
	Mastektomi	18	28,1
Tümör Lokalizasyonu	Retroareolar	3	4,68
	Alt dış kadran	5	7,81
	Alt iç kadran	3	4,68
	Alt orta kadran	2	3,12
	Orta dış kadran	4	6,25
	Orta iç kadran	2	3,12
	Üst dış kadran	30	46,90
	Üst iç kadran	7	10,93
	Üst orta kadran	4	6,25
	Bilinmeyen	4	6,25
Taraf	Sağ meme	35	54,69
	Sol meme	28	43,75
	Bilinmeyen	1	1,56
Tümör Tipi	İDK	39	60,9
	DCİS alanları belirgin İDK	10	15,6
	İnvaziv mikropapiller karsinom	7	10,9
	Medüller özellikler gösteren İDK	5	7,8
	İDK (bazaloid tip)	1	1,6
	İnvaziv lobüler karsinom	1	1,6
	Asinik hücre diferansiasyonu gösteren karsinom	1	1,6

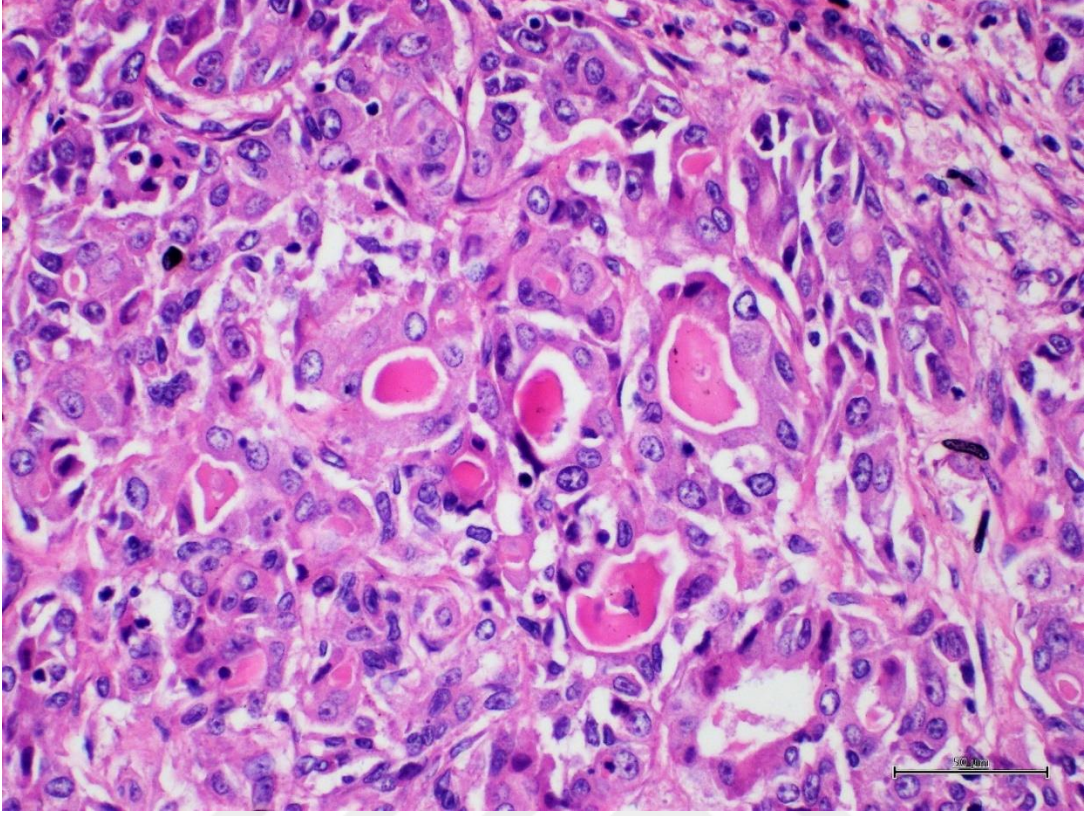


**Resim 1.** Medüller Özellikler Gösteren İDK, H&E x4 BBA

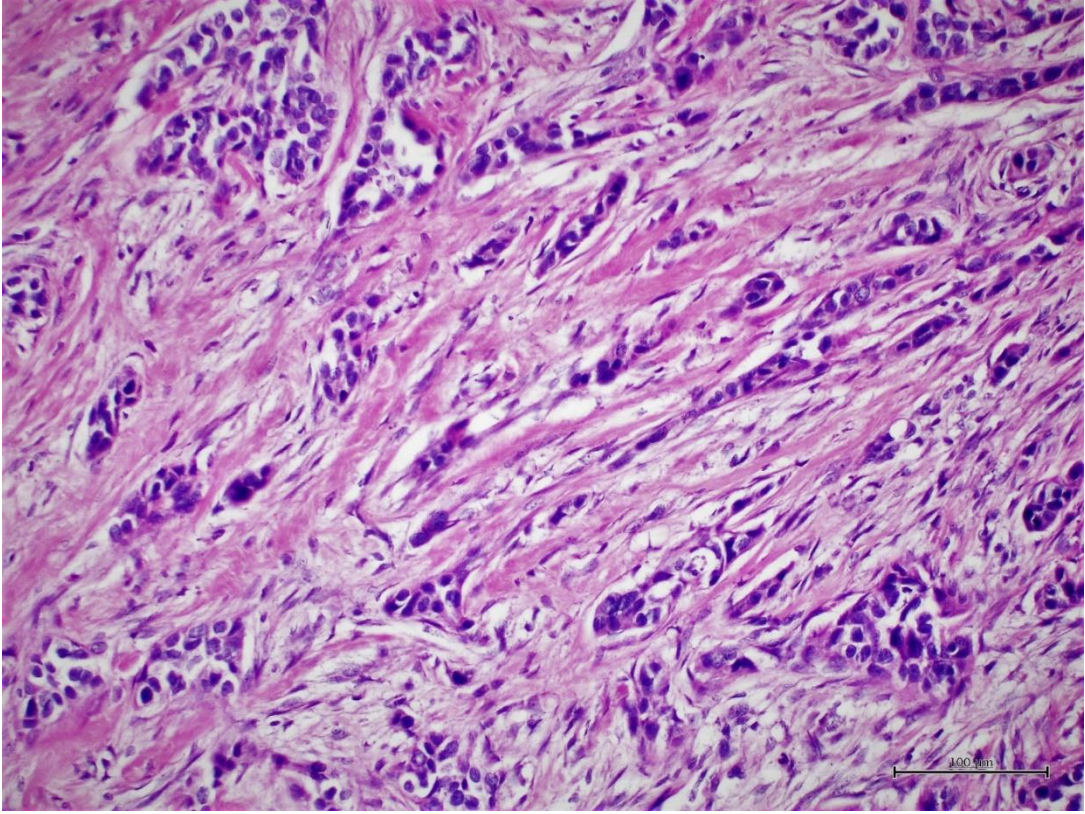


**Resim 2.** İnvaziv Mikropapiller Karsinom, H&E x 10 BBA

Sinsityal paternde, nispeten iyi sınırlı tümöral alan ve çevresinde lenfositik infiltrasyon ile karakterize olan medüller özellikler gösteren İDK Resim 1’de, boşluklar içinde fibrovasküler koru olmayan papiller yapıda tümörlerden oluşan invaziv mikropapiller Karsinom Resim 2’de görülmektedir.



**Resim 3.** Asinik Hücre Diferansiyasyonu Gösteren İnvaziv Karsinom, H&E x40 BBA

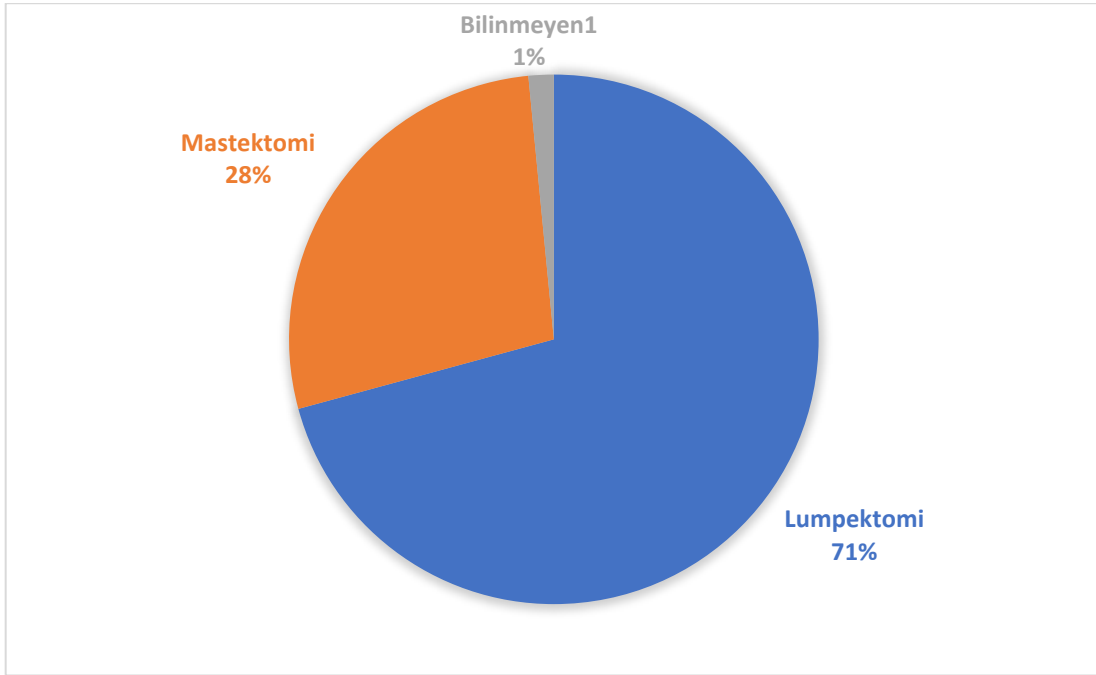


**Resim 4.** İnvaziv Karsinom, NOS, H&E x20 BBA



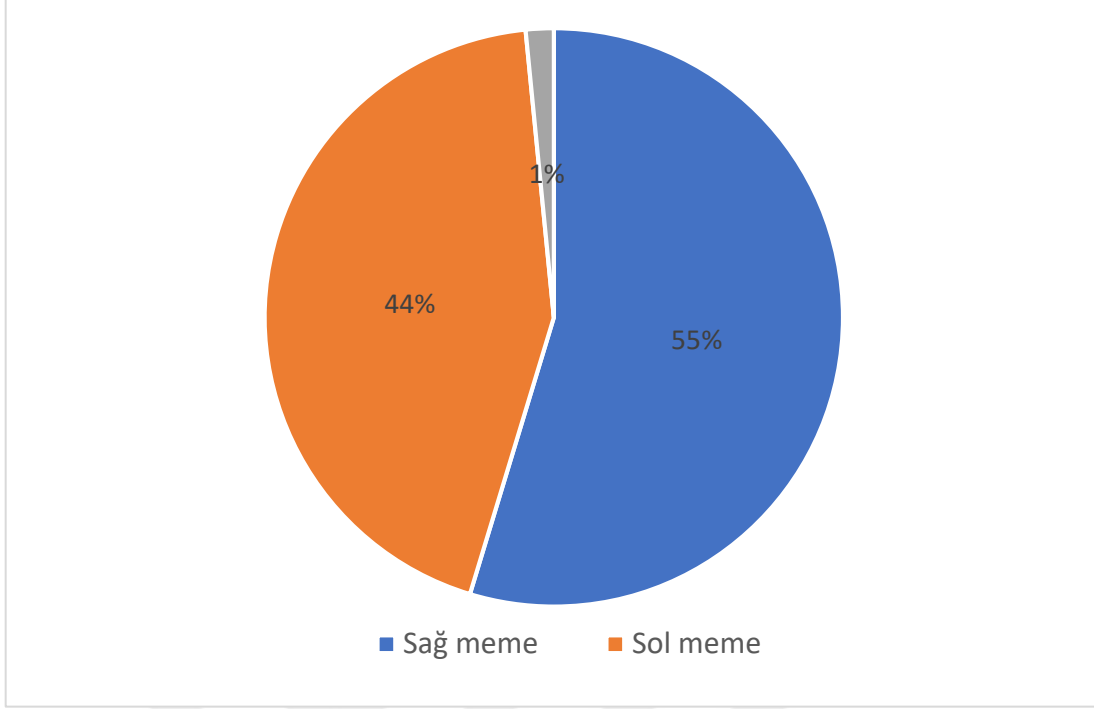
Resim 3'te tümöral nitelikteki asiner yapılar ve yer yer bunların lümeninde kolloid benzeri materyal varlığı gösteren asinik hücre diferansiasyonu gösteren karsinom, Resim 4'te ise bazı alanlarda glandüler yapılar bazı alanlarda kordonlar yapan invaziv karsinom, NST morfolojisinde tümör izlenmektedir.

Materyallerin 46'sı (%72) lumpektomi, 18'i (%28) mastektomi materyalidir (Şekil 6).



**Şekil 6.** Materyallerin Operasyon Tipine Göre Dağılımı

Materyallerin 35'inde (%54,69) tümör sağ meme, 28'inde (%43,75) sol meme yerleşimliydi. 1'i (%1,56) konsültasyon olmasından dolayı taraf bilgisine ulaşamadı (Şekil 7).



**Şekil 7.** Tümörlerin Yerleştiği Tarafa Göre Dağılımı

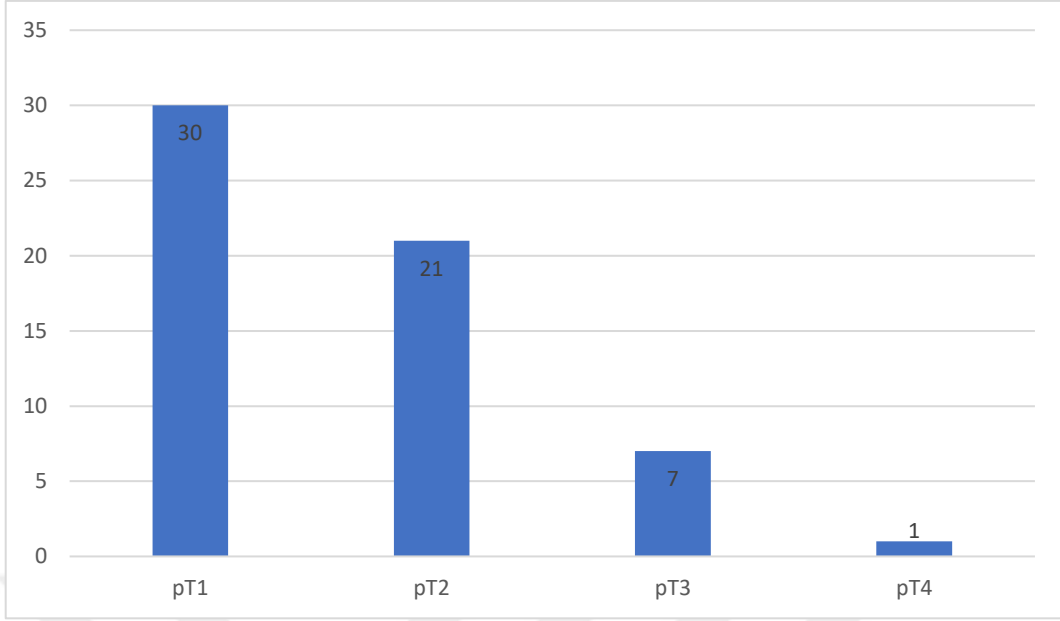
Tümörlerin Nottingham histolojik derecelemesine göre dağılımında, 1 olgu (%1,6) derece 1, 21 olgu (%32,8) derece 2, 42 olgu (%65,6) derece 3 olarak izlendi. Olguların histolojik derecelendirmesinde 18 olgu (%28,1) derece 2, 46 olgu (%71,9) derece 3; nükleer derecelendirmesinde 1 olgu (%1,6) derece 1, 29 olgu (%45,3) derece 2, 34 olgu (%53,1) derece 3 olarak saptandı (Tablo X).

**Tablo X.** Triple Negatif meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-III

		n	%
MBR Derece	1	1	1,6
	2	21	32,8
	3	42	65,6
Histolojik Derece	1	0	0
	2	18	28,1
	3	46	71,9
Nükleer Derece	1	1	1,6
	2	29	45,3
	3	34	53,1

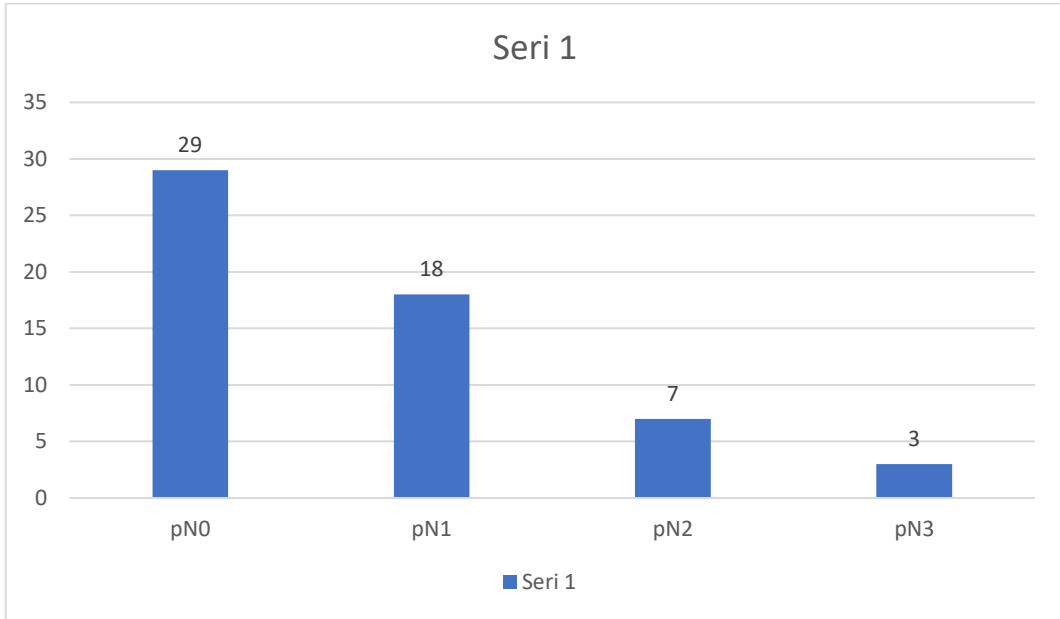
(MBR: Modifiye Bloom Richardson)

Tümör evrelerine bakıldığında tümör evresi bilinen 59 olgudan; 30 olgunun (%50,8) evre I, 21 olgunun (%35,6) evre II, 7 olgunun (%11,9) evre III ve 1 olgunun (%1,7) evre IV ile uyumlu olduğu tespit edildi (Şekil 8).



**Şekil 8.** Triple Negatif Meme Karsinomlarının Tümör Evrelerine Göre Dağılımı

Olguların 57 tanesinde beraberinde lenf nodu diseksiyonu bulunmaktaydı. Bunların 29 tanesinde (%50,89) lenf nodlarında metastaz saptanmazken, 28 tanesinde (%49,11) en az 1, en fazla 16 lenf nodunda olmak üzere metastaz saptandı. Lenf nodu evrelemesinde 29 olgu (%50,89) evre 0, 18 olgu (%31,57) evre I, 7 olgu (%12,28) evre II, 3 olgu (%5,26) evre III olarak izlendi (Şekil 9).



**Şekil 9.** Triple Negatif Meme Karsinomlarının Lenf Nodu Diseksiyonu Olan Olguların Lenf Nodu Evrelerine Göre Dağılımı

Olguların 33 tanesinde (%51,6) hafif, 16 tanesinde (%25,0) orta, 15 tanesinde (%23,4) şiddetli inflamatuvar yanıt gözlemlendi. LVI 40 olguda (%62,5) izlenirken 24 olguda (%37,5) izlenmedi.

23 olguda (%35,9) meme dokusunda tümör dışı alanlarda DKİS dikkat çekmekteyken, 41 olguda (%64,1) DKİS izlenmedi. Olguların 60 tanesinde (%93,75) cerrahi sınırlar salim izlenmekteyken, 4 tanesinde (%6,25) cerrahi sınırlarda tümör izlendi. Cerrahi sınırlarda 3 vakada invaziv tümör izlenirken 1 vakada hem invaziv tümör hem de DKİS izlendi (Tablo XI)

**Tablo XI.** Triple Negatif Meme Karsinomlarının Genel Özellikleri-IV

	n	%
Lenf nodu metastazı +	28	43,7
Lenfovasküler invazyon +	40	62,5
DKİS +	23	35,9
Ki67>%20	52	82,5
Cerrahi sınırdaki tümör +	4	6,3

İmmünohistokimyasal olarak Ki67 ekspresyonu 11 vakada (%17,5) %20'nin altındayken, 52 vakada (%82,5) %20 ve üzerindedir (Tablo XII). 1 vakada Ki67 sonucuna ulaşılamadı.

**Tablo XII.** Olguların Ki67 Değerlerine Göre Dağılımı

Ki67(%)	n	%
Bilinmeyen	1	1,56
1	5	7,81
2	2	3,12
3	2	3,12
5	1	1,56
10	1	1,56
20	14	21,90
30	6	9,37
40	6	9,37
50	1	1,56
60	5	7,81
70	4	6,25
80	9	14,08
90	6	9,37
100	1	1,56

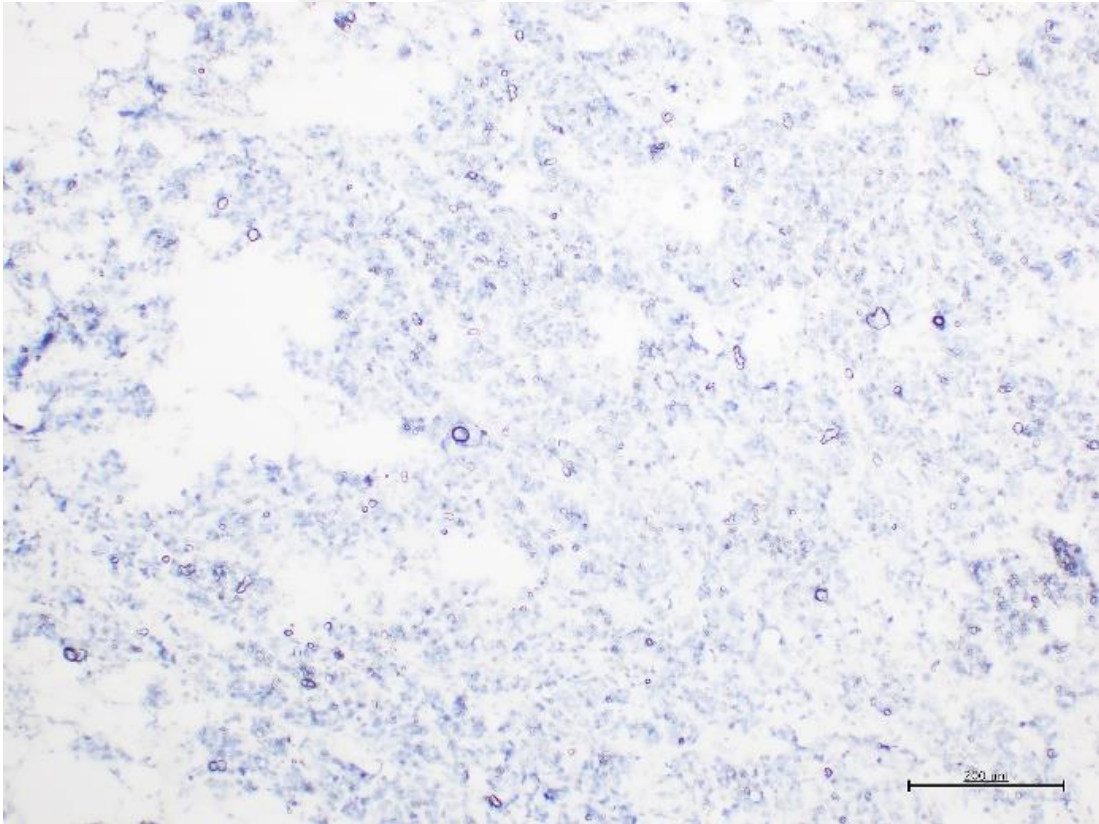
## 4.2. PD-L1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi

Triple negatif meme kanserine ait bloklardan hazırlanan kesitlerde immünohistokimyasal PD-L1 53 olguya uygulandı. Olguların 22 tanesi (%41,51) skor 0, 13 tanesi (%24,52) skor 1, 15 tanesi (%28,31) skor 2 ve 3 tanesi (%5,66) skor 3 olarak değerlendirildi (Tablo XIII) (Resim 5, Resim 6, Resim 7, Resim 8, Resim 9, Resim 10, Resim 11, Resim 12).

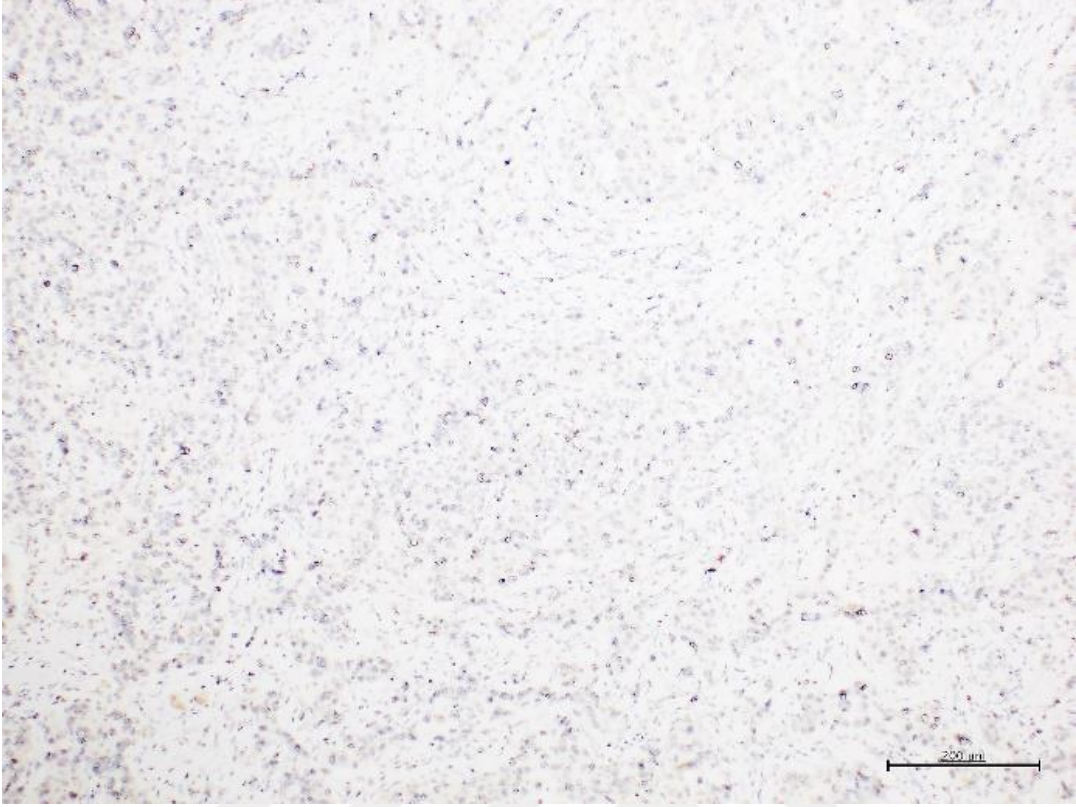
**Tablo XIII.** PD-L1 Ekspresyonu

	n	%
PD-L1 tümöral pozitiflik	31	58,49
PD-L1 tümöral skor		
0	22	41,51
1	13	24,52
2	15	28,31
3	3	5,66

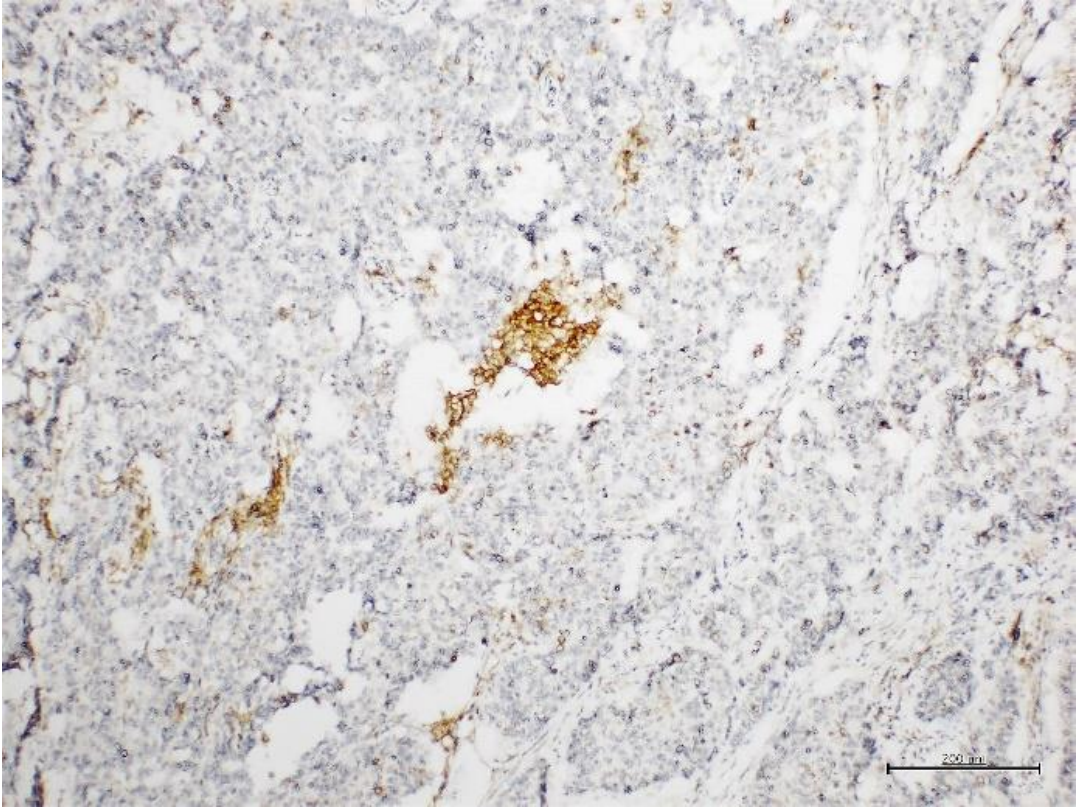
PD-L1 ekspresyonu açısından olguların 31 tanesi (%58) pozitif, 22 tanesi (%42) negatif olarak değerlendirildi (Şekil 10).



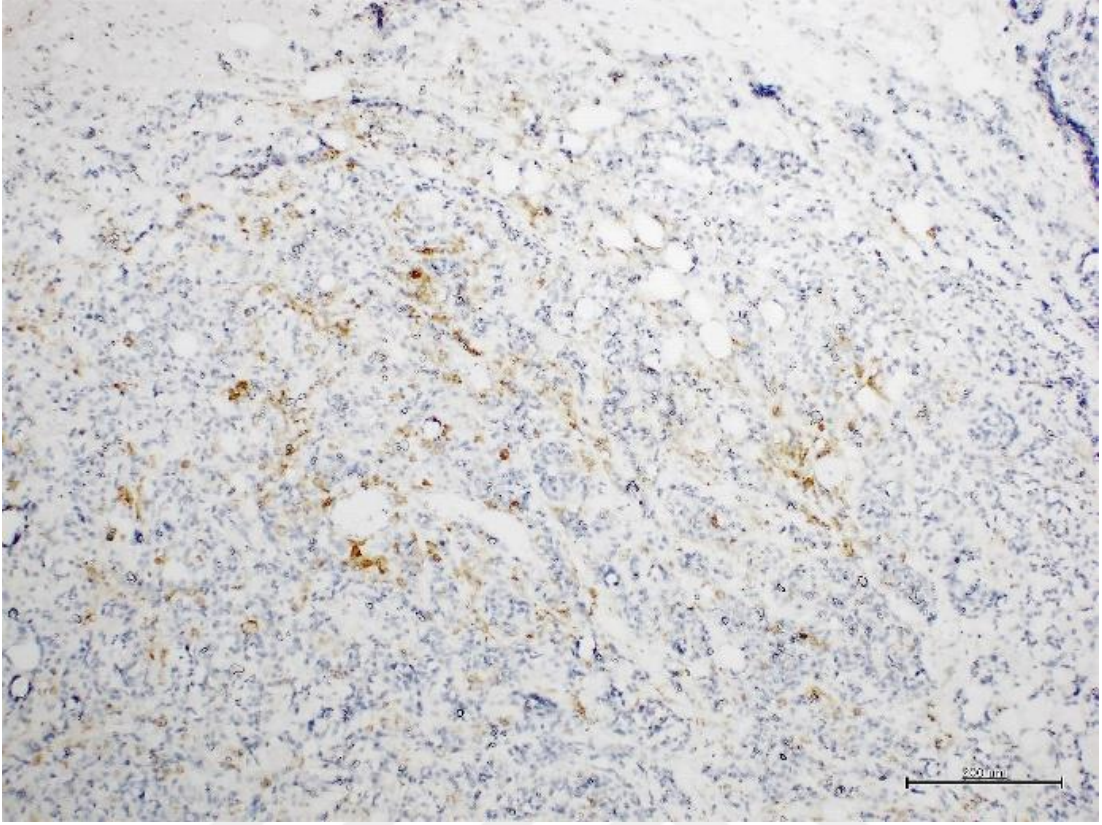
**Resim 5.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 0 (Boyanma Yok)-I



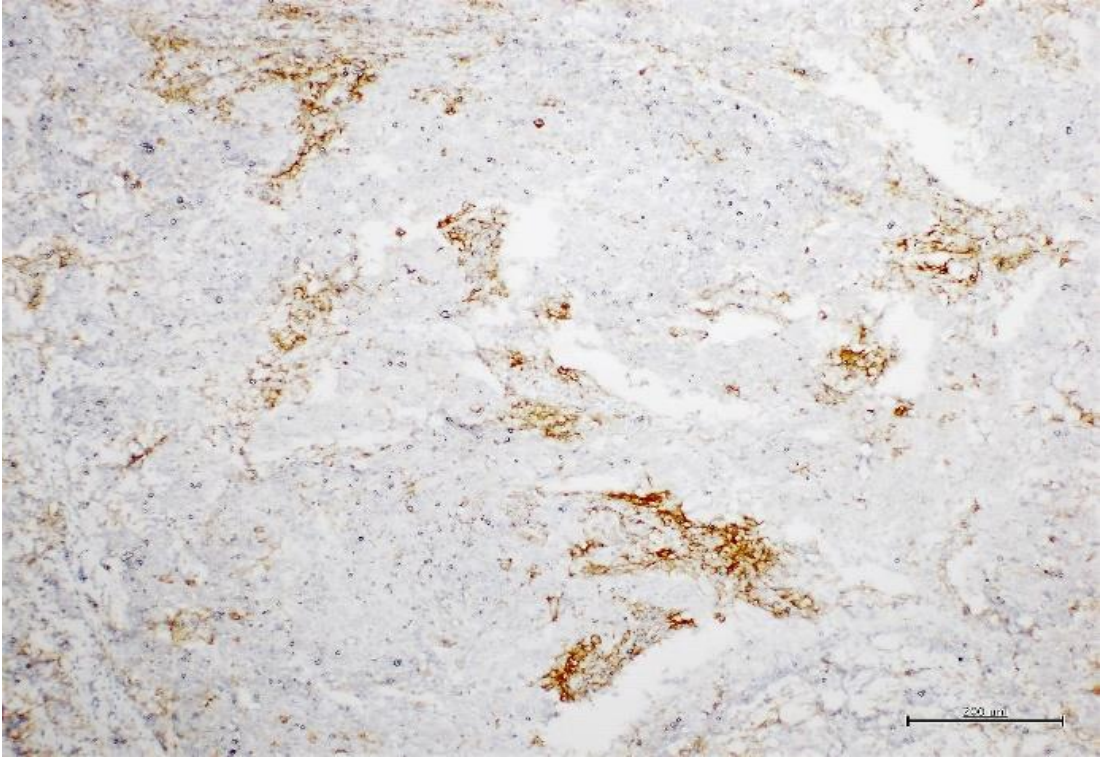
**Resim 6.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 0 (Boyanma Yok)-II



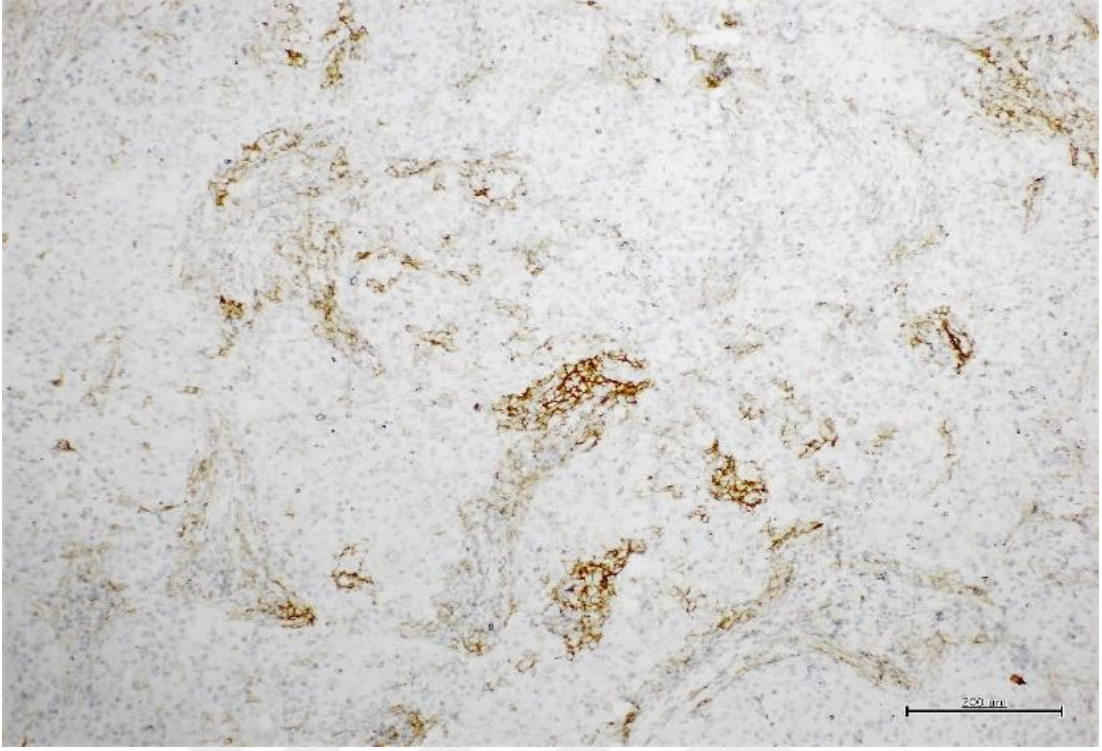
**Resim 7.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 1 (%1-5 Tümöral Boyanma)-I



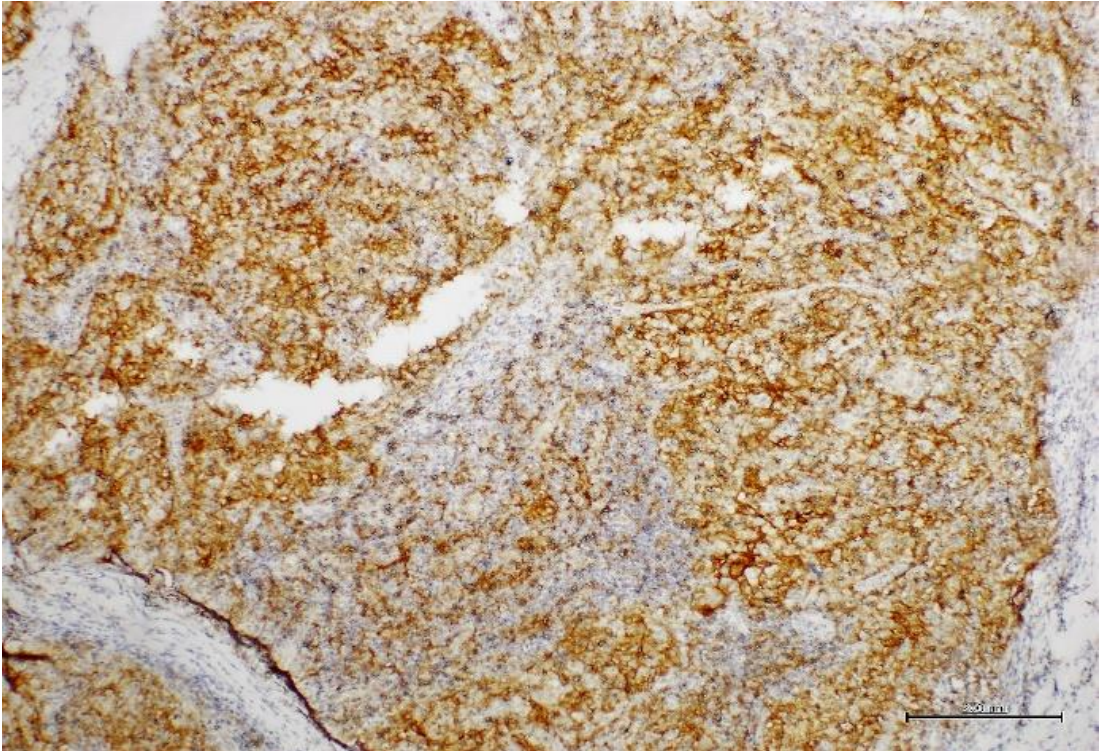
**Resim 8.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 1 (% 1-5 Tümöral Boyanma)-II



**Resim 9.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 2 (%6-50 Tümöral Boyanma)-I

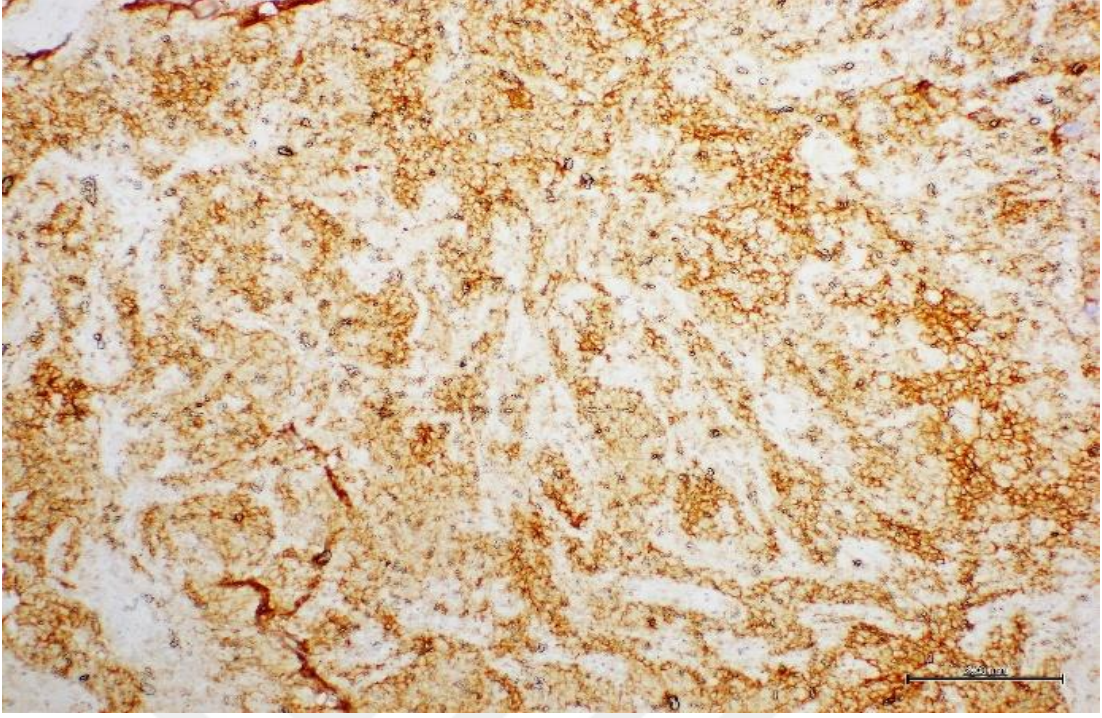


**Resim 10.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 2 (%6-50 Tümüral Boyanma)-II

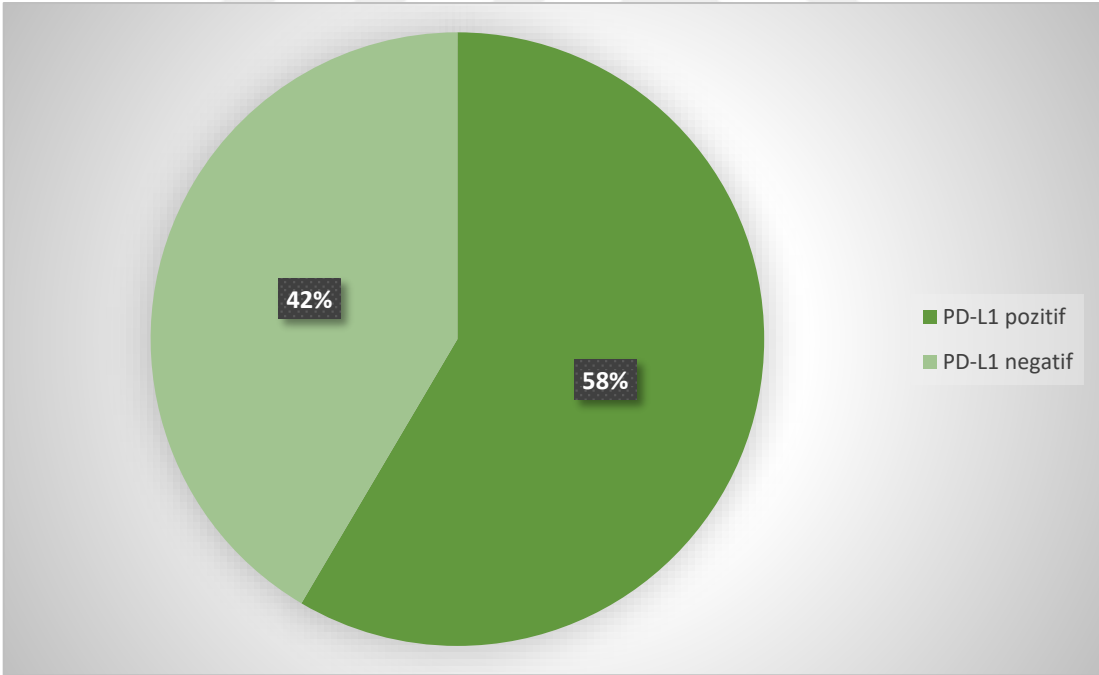


**Resim 11.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 3 (>%50 Tümüral Boyanma)-I





**Resim 12.** PD-L1 Ekspresyonu, x10 BBA, Skor 3 (>%50 Tümöral Boyanma)-II



**Şekil 10.** Tümörlerde PD-L1 Ekspresyonu

Olgularımızda PD-L1 ekspresyonu gösteren olgular sağ meme ve üst kadran yerleşimli olgularda fazlaydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.0526$  ve  $p=0.947$ ).

PD-L1 pozitifliği İDK, DKİS alanları belirgin İDK ve invaziv mikropapiller karsinom olgularında yüksek iken İLK, bazaloid tip İDK ve medüller özellikler gösteren İDK olgularında düşüktü. Ancak tümör tipi ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,727) (Tablo XIV).

PD-L1 ekspresyonu ile Nottingham histolojik derece, tümör evresi ve lenf nodu evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,589, p=0,327, p=0,648) (Tablo XIV).

**Tablo XIV.** PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-I

		PD-L1 ile boyanma				
		Pozitif Ort±SD		Negatif Ort±SD		p
Yaş		54,32±14,95		53,77±14,16		0,835
TümörÇap		3,14±2,06		2,51±1,72		0,310
		n	%	n	%	
Operasyon	MKC	21	67,7	16	72,7	0,7
	MRM	10	32,3	6	27,3	
Lokasyon	Retroareolar alan	1	3,2	2	9,5	0,947
	Alt kadran	7	22,6	4	19,0	
	Orta kadran	3	9,7	1	4,8	
	Üst kadran	20	64,5	14	66,7	
Taraf	Sağ meme	17	54,8	14	63,6	0,526
	Sol meme	14	45,2	8	36,4	
Tümör tipi	DCİS belirgin İDK	6	19,4	4	18,2	0,727
	İDK	19	61,3	13	59,1	
	Bazaloid tip İDK	-	-	1	4,5	
	İLK	1	3,2	-	-	
	İnvaziv mikropapiller ca	4	12,9	1	4,5	
	Medüller özellikler gösteren İDK	1	3,2	3	13,6	
MBR	1	1	3,2	-	-	0,589
	2	9	29,0	9	40,9	
	3	21	67,7	13	59,1	
pT	1	13	41,9	12	54,55	0,327
	2	13	41,9	5	22,73	
	3	5	16,1	2	9,09	
	4	-	-	1	4,54	
	Bilinmeyen	-	-	2	9,09	
pN	0	15	48,40	9	40,91	0,648
	1	7	22,59	8	36,37	
	2	5	16,12	2	9,09	
	3	3	9,67	-	-	
	Lenf nodu diseksiyonu yok	1	3,22	3	13,63	

(İDK: İnvaziv Duktal Karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İnvaziv mikropapiller ca: İnvaziv mikropapiller karsinom, MBR: Modifiye Bloom Richardson, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi, , Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon,)

**Tablo XV.** PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-II

PD-L1 ile boyanma					
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	p
LVİ	26	83,9	11	50,0	<b>0,009</b>
Uzak metastaz	5	16,1	3	13,6	0,805
DKİS varlığı	11	35,5	10	45,	0,469

(DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ, LVİ: Lenfovasküler İnvazyon)

Lenfovasküler invazyon olan vakaların çoğunda PD-L1 ekspresyonu olduğu dikkati çektii ve LVİ olan vakalarda PD-L1 pozitifliği istatistiksel olarak daha fazla görüldü ( $p=0,009$ ). Uzak metastaz olan 5 olguda ve diğer alanlarda DKİS olan 11 olguda PD-L1 pozitifliği olmasına karşın anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,805$  ve  $p=0,469$ ) (Tablo XV).

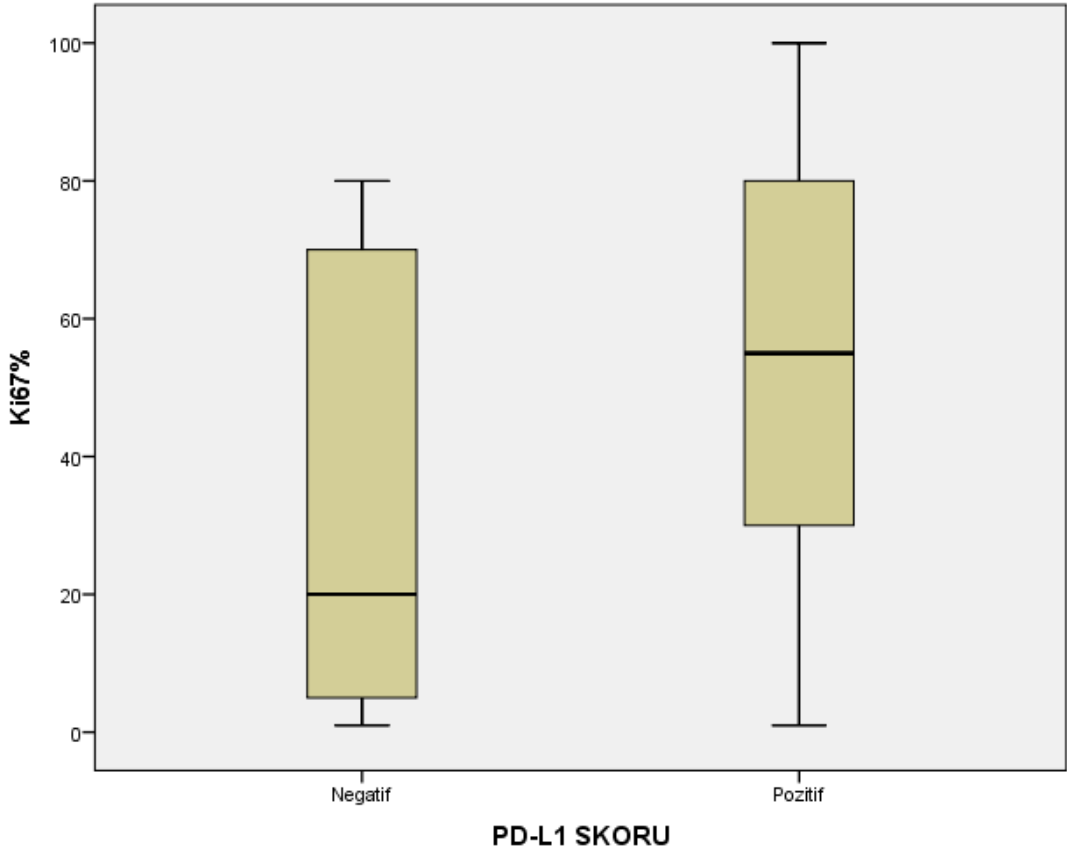
PD-L1 pozitif ve negatif olgular metastatik lenf nodu sayısı, Ki67 ve p53 açısından karşılaştırıldığında p53 ve metastatik lenf nodu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo XVI).

**Tablo XVI.** PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-III

PD-L1			
	PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	P
	Ort± SD	Ort± SD	
Metastatik Lenf Nodu	2,65±4,16	1,14±2,05	0,286
Ki67	55,43±31,30	35,14±30,14	<b>0,009</b>
P53	41,32±38,28	33,95±36,98	0,461

(Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon)

Ki67 açısından bakıldığında PD-L1 pozitif vakaların daha yüksek Ki67 proliferasyonuna sahip olduğu tespit edildi. İstatistiksel açıdan da PD-L1 ve Ki67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,009$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11.** PD-L1 Ekspresyonu ve Ki67 Değerleri Arasındaki İlişki

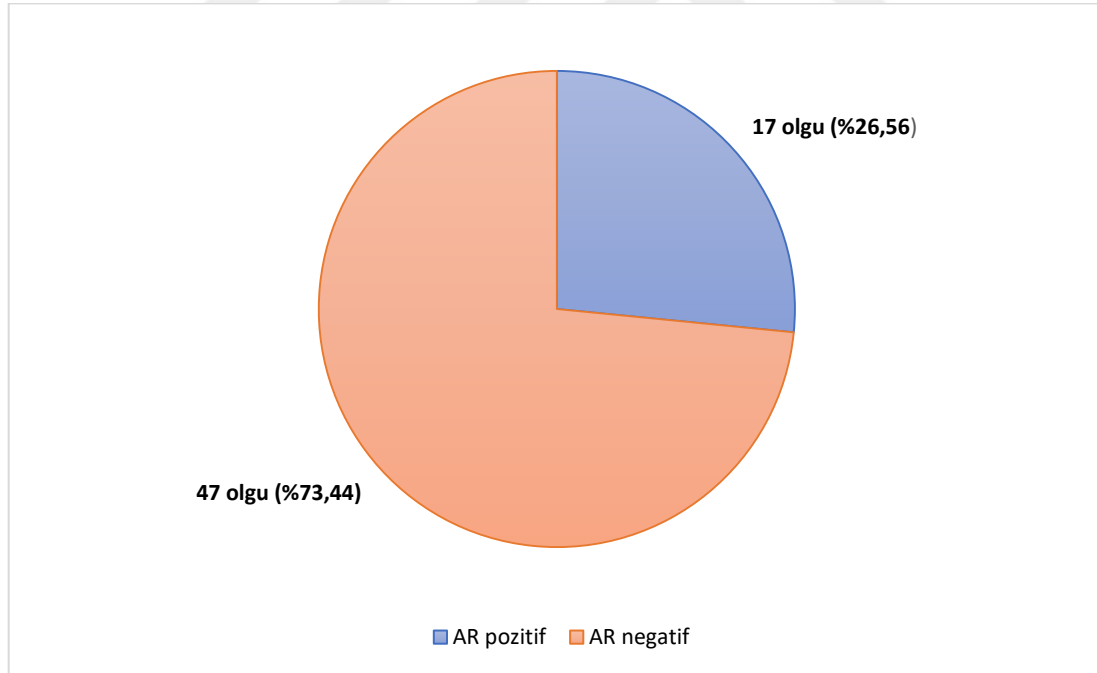
PD-L1 ekspresyonu gösteren olguların histolojik derecelendirmesinde 9'u (%29) derece 2, 22'si (%71) derece 3, nükleer derecelendirmesinde 1'i (%3,2) derece 1, 11'i (%35,5) derece 2, 19'u (%61,3) derece 3 olarak izlendi. Tümöre karşı inflamatuvar yanıt PD-L1 pozitif vakaların 15'inde (%48,4) hafif, 8'inde (%25,8) orta, 8'inde (%25,8) şiddetli olarak değerlendirildi. PD-L1 pozitif olguların histolojik ve nükleer derecesinin yüksek olduğu gözlenmekle beraber anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,829$  ve  $p=0,705$ ). İnflamatuvar yanıt ile PD-L1 ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,378$ ) (Tablo XVII).

**Tablo XVII.** PD-L1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-IV

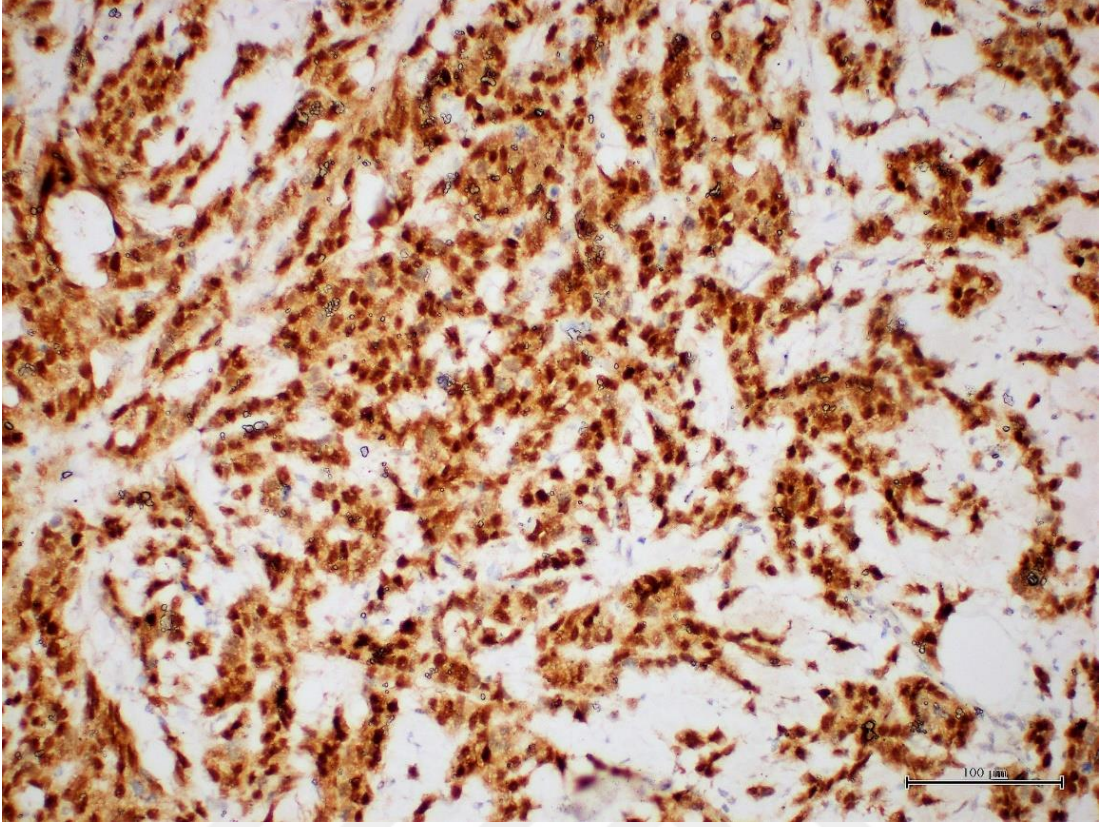
PD-L1 ile boyanma						
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Histolojik Derece	2	9	29,0	7	31,8	0,829
	3	22	71,0	15	68,2	
Nükleer Derece	1	1	3,2	-	-	0,705
	2	11	35,5	10	45,5	
	3	19	61,3	12	54,5	
İnflamatuvar Yanıt	hafif	15	48,4	14	63,6	0,378
	orta	8	25,8	3	13,6	
	şiddetli	8	25,8	5	22,7	

### 4.3. AR Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi

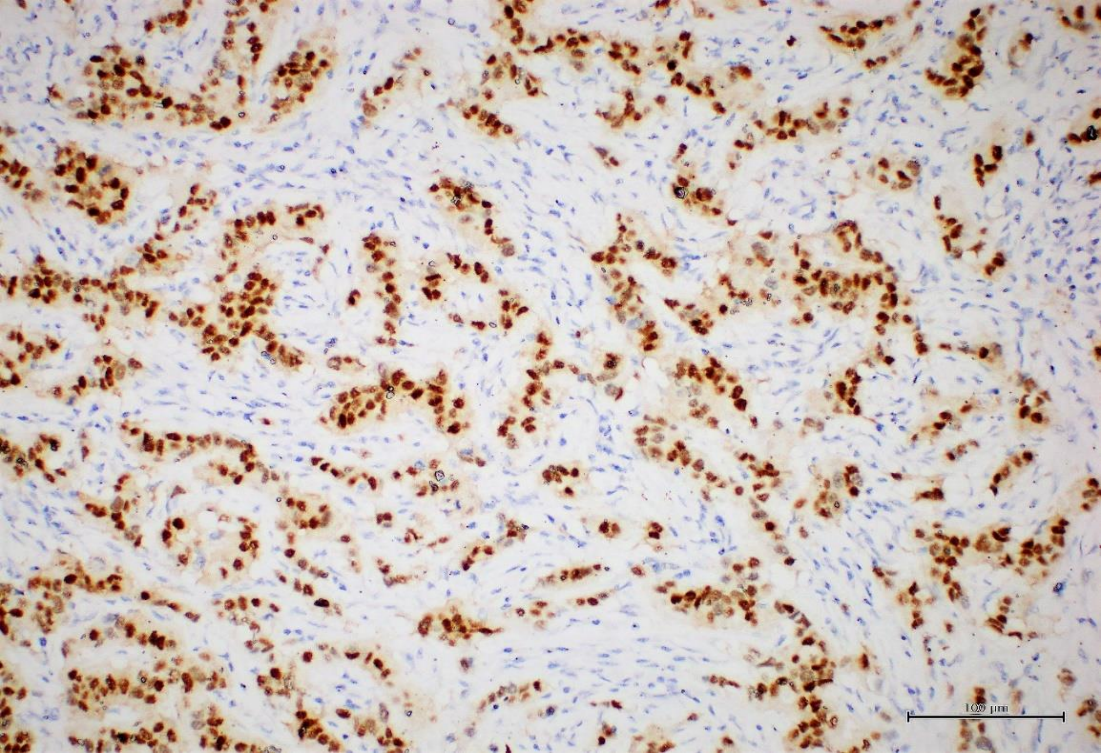
Triple negatif meme kanseri tanısı alan 64 olguya ait bloklardan hazırlanan kesitlerin tamamına immünohistokimyasal AR boyası uygulandı. Olguların 17 tanesi (%26,56) pozitif, 47 tanesi (%73,44) negatif olarak değerlendirildi (Şekil 12) (Resim 13, Resim 14, Resim 15, Resim 16, Resim 17, Resim 18, Resim 19, Resim 20, Resim 21).



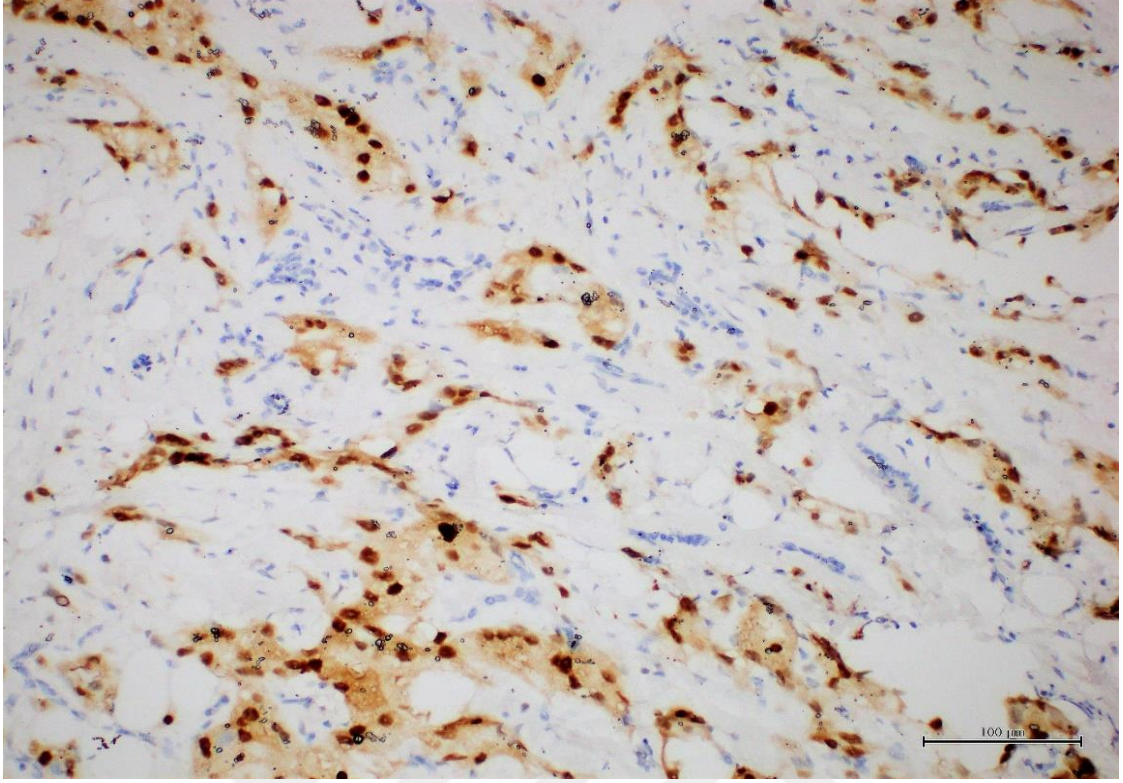
**Şekil 12.** AR ekspresyonu



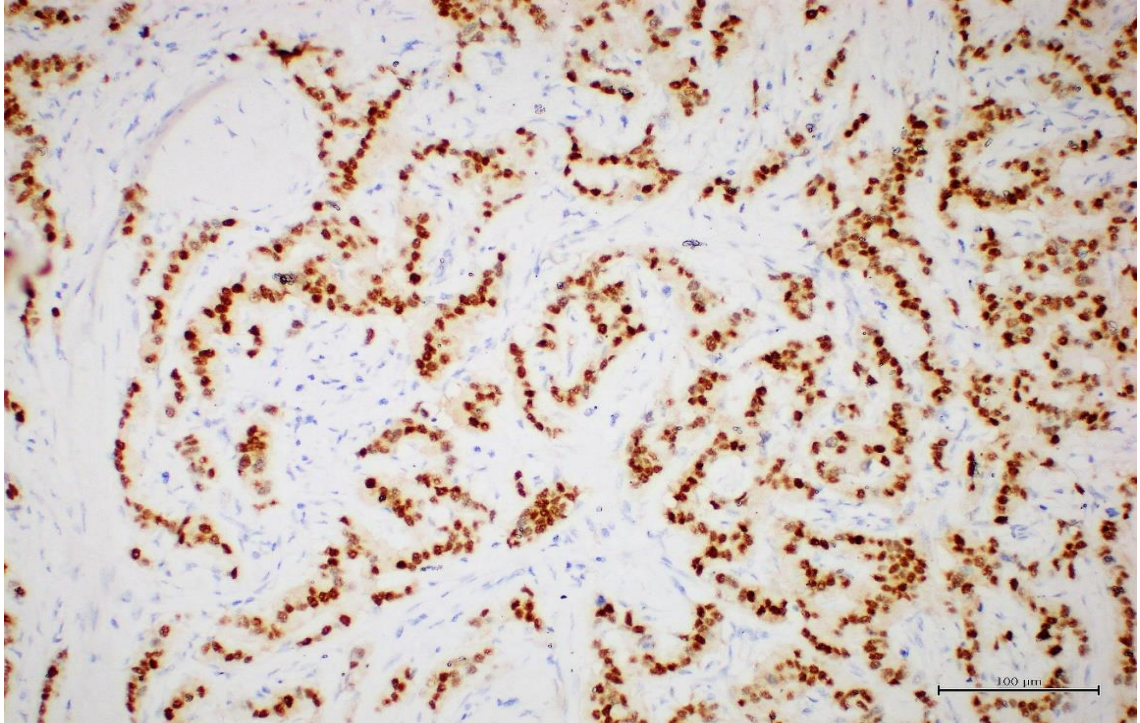
**Resim 13.** AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-I, x20 BBA



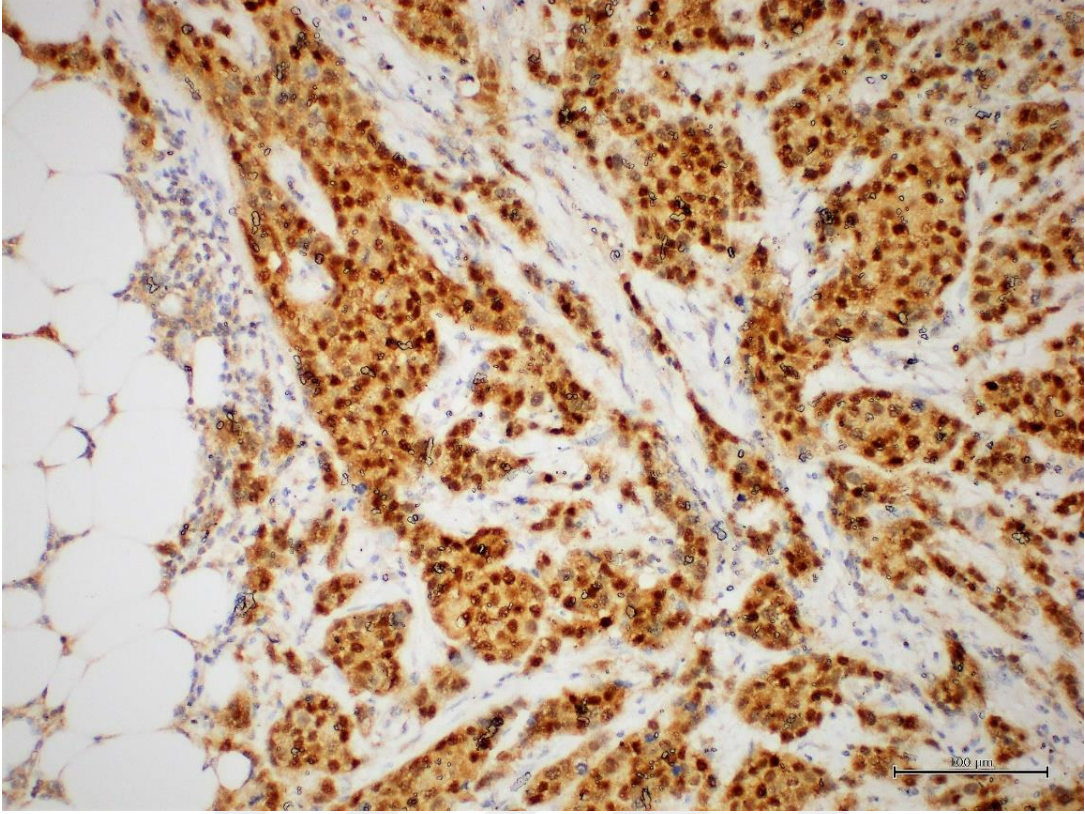
**Resim 14.** AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-II, x20 BBA



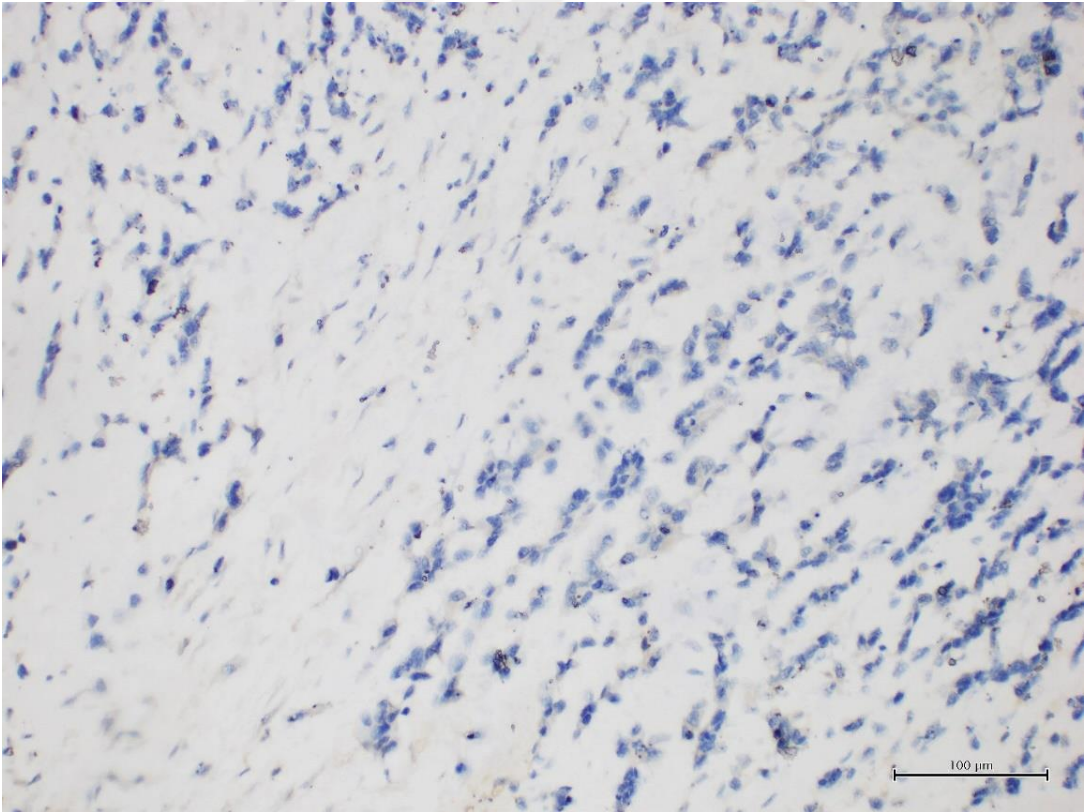
**Resim 15.** AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-III, x20 BBA



**Resim 16.** AR ile Nükleer Pozitif Boyanma-IV, x20 BBA

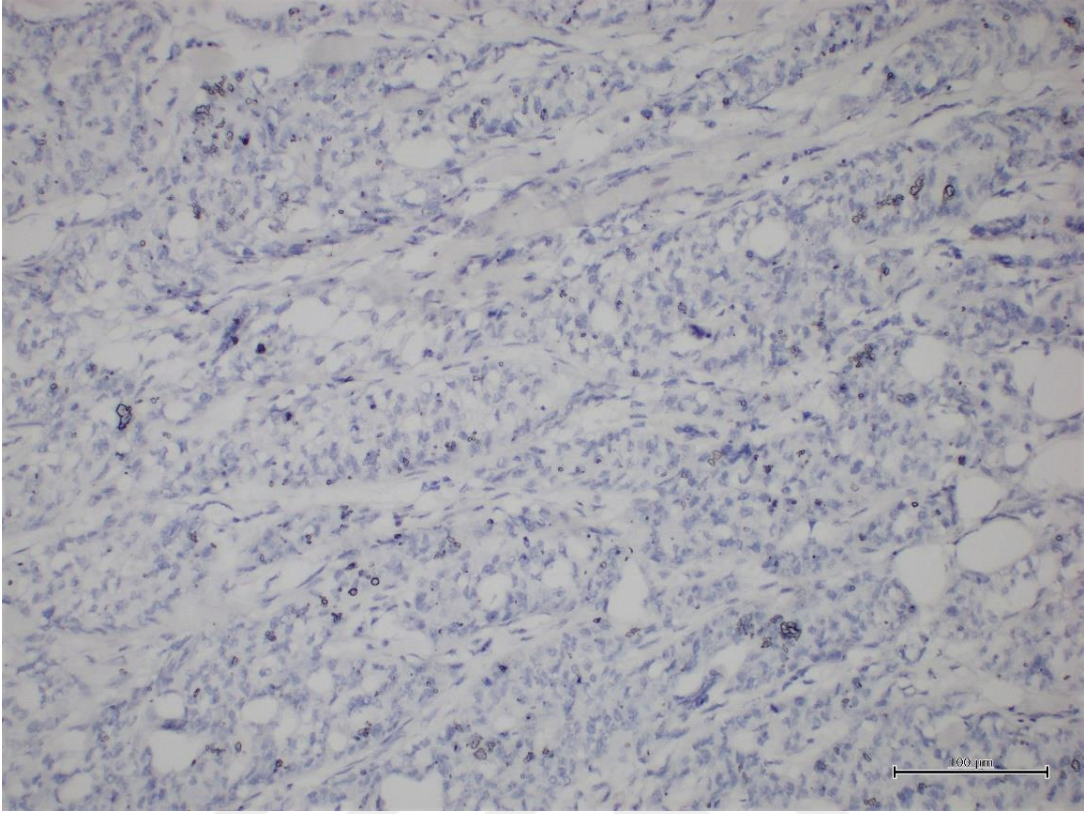


**Resim 17.** AR ile nükleer Pozitif Boyanma-V, x20 BBA

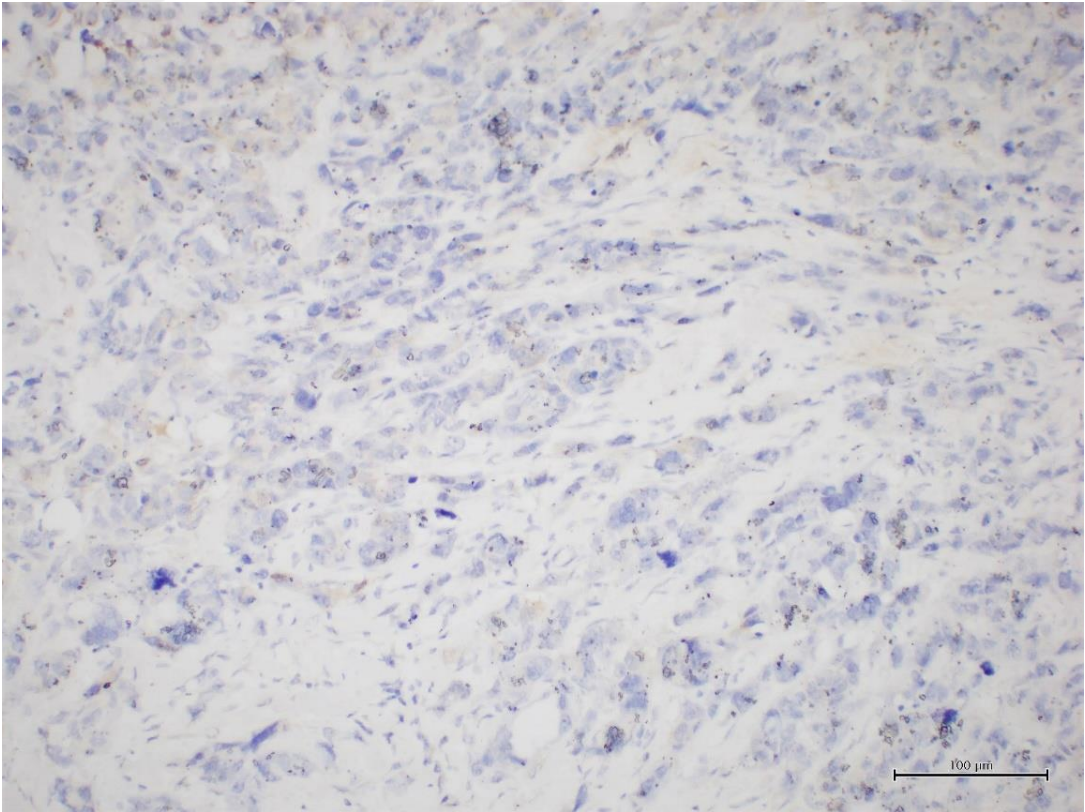


**Resim 18.** AR ile Negatif Boyanma-I, x20 BBA

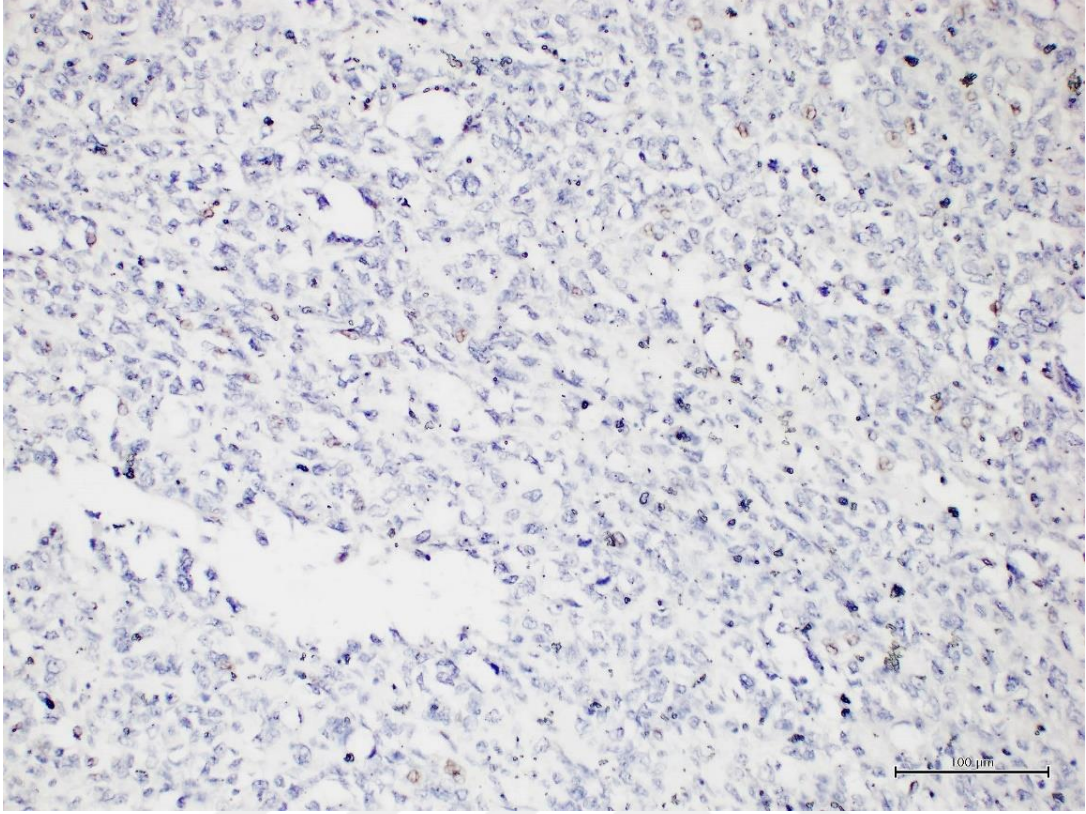




**Resim 19.** AR ile Negatif Boyanma-II, x20 BBA



**Resim 20.** AR ile Negatif Boyanma-III, x20 BBA



**Resim 21.** AR ile Negatif Boyanma-IV, x20 BBA

Olgularımızda AR ekspresyonu gösteren olgular sağ meme ve üst kadran yerleşimli olgularda fazlaydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.072$  ve  $p=0,126$ ).

AR pozitifliği İDK, DKİS alanları belirgin İDK olgularında yüksek iken invaziv mikropapiller karsinom olgularında düşüktü. İLK, bazaloid tip İDK, medüller özellikler gösteren İDK ve asinik hücre diferansiasyonu gösteren invaziv karsinom olgularında ise AR ile boyanma izlenmedi. AR ile tümör tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,202$ ) (Tablo XVIII).

Androjen reseptörü pozitif olguların Nottingham histolojik derecelemesinde 1'i (%5,9) derece 1, 6'sı (%35,3) derece 2, 10'u (%58,8) derece 3'tür. Tümör evresi bilinen olguların dağılımına göre AR pozitif olguların 10'u (%58,84) evre I, 3'ü (%17,64) evre II, 1'i (%5,88) evre III, 1'i (%5,88) evre IV bulundu. AR pozitif olguların lenf nodu evresine göre 8'i (%47,08) evre 0, 3'ü (%17,64) evre I, 3'ü (%17,64) evre II olarak izlendi. AR pozitif olguların çoğunun tümör ve lenf nodu evrelerinin düşük olduğu tespit edildi ancak AR ekspresyonu ve Nottingham histolojik derece, tümör evresi ve lenf nodu tutulumu değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo XVIII).

**Tablo XVIII.** AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-I

AR ile boyanma						
		Pozitif		Negatif		
		Ort±SD		Ort±SD		p
Yaş		52,53±15,22		53,81±15,13		0,790
TümörÇap		2,40±1,73		2,88±1,90		0,412
		n	%	n	%	
Operasyon	Lumpektomi	11	64,7	35	74,5	0,447
	Mastektomi	6	35,3	12	24,5	
Lokasyon	Retroareolar alan	1	5,88	2	4,25	0,126
	Alt kadran	-	-	10	21,28	
	Orta kadran	1	5,88	5	10,63	
	Üst kadran	13	76,48	28	59,59	
	Bilinmeyen	2	11,76	2	4,25	
Taraf	Sağ meme	12	70,60	23	48,9	0,072
	Sol meme	4	23,52	24	51,1	
	Bilinmeyen	1	5,88	-	-	
Tümör tipi	DCİS belirgin İDK	4	23,5	6	12,8	0,202
	İDK	11	64,7	28	59,6	
	Bazaloid tip İDK	-	-	1	2,1	
	İnvaziv lobüler ca	-	-	1	2,1	
	İnvaziv mikropap. ca	2	11,8	5	10,6	
	Medüller özellikler gösteren İDK	-	-	5	10,6	
	Asinik hücre dif. Göst. ca	-	-	1	2,1	
	MBR	1	1	5,9	-	
2		6	35,3	15	31,9	
3		10	58,8	32	68,1	
pT	1	10	58,84	20	42,57	0,265
	2	3	17,64	18	38,29	
	3	1	5,88	6	12,76	
	4	1	5,88	-	-	
	Bilinmeyen	2	11,76	3	6,38	
pN	0	8	47,08	21	44,69	0,723
	1	3	17,64	15	31,91	
	2	3	17,64	4	8,51	
	3	-	-	3	6,38	
	Lenf nodu diseksiyonu yok	3	17,64	4	8,51	

(Asinik Hücre Dif. Göst. Ca: Asinik Hücre Diferansiyonu Gösteren Karsinom, DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ, İDK: İnvaziv Duktal Karsinom, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon)

AR pozitif ve negatif olgular metastatik lenf nodu sayısı, Ki67 ve p53 açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo XIX).

**Tablo XIX.** AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-II

	AR		P
	AR pozitif Ort± SD	AR negatif Ort± SD	
Metastatik Lenf Nodu	1,18±2,03	1,96±3,593	0,470
Ki67	44,13±30,84	42,85±31,39	0,937
P53	48,31±35,36	36,20±37,79	0,227

Lenfovasküler invazyon, uzak metastaz ve diğer alanlarda DKİS bulunan olguların büyük çoğunluğu AR ile negatif olarak saptandı. Ancak bu parametreler ile AR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.005$ ) (Tablo XX).

**Tablo XX.** AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-III

	AR ile boyanma				p
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
LVİ	10	58,8	30	63,8	0,717
Uzak met.	3	17,6	6	12,8	0,623
DKİS varlığı	6	35,3	17	36,2	0,949

(DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ)

Androjen reseptörü pozitif olguların histolojik derecelendirmesinde 5'i (%29,4) derece 2, 12'si (%70,6) derece 3; nükleer derecelendirmesinde 1'i (%5,9) derece 1, 6'sı (%35,3) derece 2, 10'u (%58,8) derece 3 olarak bulundu. Tümöre karşı inflamatuvar yanıt bakıldığında ise 11 olguda (%64,7) hafif, 4 olguda (%23,5) orta, 2 olguda (%11,8) şiddetli yanıt olduğu gözlemlendi. AR pozitif olgular daha çok histolojik ve nükleer derece 3 olan olgular arasındaydı ancak, AR ekspresyonu ile histolojik derece, nükleer derece ve inflamatuvar yanıt parametreleri aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,891$ ,  $p=0,733$ ,  $p=0,155$ ) (Tablo XX1).

**Tablo XXI.** AR Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi-IV

AR ile boyanma						
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	p
Hist. Derece	2	5	29,4	13	27,7	0,891
	3	12	70,6	34	72,3	
Nükl. Derece	1	1	5,9	-	-	0,733
	2	6	35,3	23	48,9	
	3	10	58,8	24	51,1	
İnfl. yanıt	Hafif	11	64,7	22	46,8	0,155
	Orta	4	23,5	12	25,5	
	Şiddetli	2	11,8	13	27,7	

(Hist. Derece: Histolojik Derece, İnfl. Yanıt: İnflamatuvar Yanıt, Nükl. Derece: Nükleer Derece.)

#### 4.4. PD-L1 ve AR Ekspresyonlarının İlişkisi

PD-L1 ve AR ekspresyonu gösteren vakalar karşılaştırıldığında PD-L1 ve AR birlikte pozitif olan olguların sayısı 7 idi. PD-L1 pozitif olan 31 olgudan 24'ünde AR negatif, AR pozitif olan 17 olgudan 10'unda PD-L1 negatifti. AR ve PD-L1 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,156$ ).

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinomdur (1, 2). Meme kanseri farklı morfolojik görünümde ve klinik davranışa sahip değişken antiteleri kapsayan heterojen bir hastalıktır (2).

Meme kanserinde klinik gidişatı öngörme ve hastalığın yönetimi için spesifik moleküler belirteçler ER, PR ve HER2 durumunun belirlenmesi gerekmektedir (125). Bu spesifik moleküler belirteçlerin terapötik, prediktif ve prognostik önemleri kanıtlanmıştır (45).

Triple negatif meme kanseri; ER, PR ve HER2 reseptör ekspresyonlarının olmaması ile karakterize, histolojisi, klinik davranışı ve tedaviye yanıtı ile heterojen özellikte bir alt grubu temsil eder (126).

Epidemiyolojik çalışmalar TNMK'nin premenapozal ve bilhassa genç Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha fazla ortaya çıktığını göstermiştir (50). Triple negatif meme kanseri, agresif tümör fenotipi, kemoterapiye parsiyel yanıt vermesi ve klinik olarak hedef tedavisi olmamasından dolayı tipik olarak kötü prognozla ilişkilidir (51, 52). Triple negatif meme kanseri olguları tüm meme karsinomlarının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır (7).

Triple negatif meme kanserleri kabul edilmiş hedef tedavileri olmamasından dolayı klinik olarak problem oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda TNMK hastalarında tanı sonrası bir-üç sene arasında rekürrens riskinin arttığı ve tedavi sonrası ilk beş sene içinde mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Şu anda ise kemoterapi TNMK için tek sistemik tedavi seçeneği olup, duyarlı bir grup için küratif olabilmektedir (65).

Triple negatif meme kanseri vakaları sıklıkla 50 yaş altındadır (66). Çalışmamızda en genç hasta 28 en yaşlı hasta 84 yaşında olup ortalama yaş 53,47 ( $\pm 15,04$ ) olarak bulunmuştur. Olguların %45,3' ü 50 yaş altında olup bu oran literatüre göre biraz düşüktür.

Literatürde tüm meme tümör tipleri arasında yerleşim açısından sol memenin sağ memeye minimal üstünlüğü bulunmaktadır. Çalışmamızda ise tüm olgular TNMK'dir ve tümör yerleşimi bilinen 63 vakadan %54,7'si sağ memede yerleşmiş olup literatürle ters olarak sağ memede üstünlük saptanmıştır (34).

Çalışmamızda tümörlerin yerleştiği kadranslara göre dağılımına bakıldığında yarıya yakınının (%46,7) üst dış kadranda yerleşim gösterdiği, kalan vakaların diğer kadranslarda birbirine yakın dağılmış şekilde olduğu saptandı. Bu bağlamda çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

İnvaziv duktal karsinom; invaziv meme kanserleri arasında en geniş grubu oluşturmaktadır (1). Çalışmamızda da 39 olgu (%60,9) İDK olup, en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Diğer izlenen tipler; DKİS alanları belirgin İDK, invaziv mikropapiller karsinom, medüller özellikler gösteren İDK, bazaloid tipte İDK, İLK ve asinik hücre diferansiyasyonu gösteren invaziv meme karsinomudur. Pala ve ark. 41 TNMK olgusuyla yaptıkları bir çalışmada tümörlerin %90,2'si İDK histolojisinde bulmuştur (4). Rao ve ark. 50 TNMK ile yaptıkları çalışmada tümörlerin %88'i İDK morfolojisindedir (2). Rakha ve ark. 1944 invaziv meme kanseriyle yaptıkları çalışmada olguların 282'si (%16,3) TNMK olup, bunlarında %80,9'u İDK morfolojisindedir (127). Literatürde meme kanserleriyle yapılan çeşitli çalışmalarda tümörlerin büyük kısmının İDK morfolojisinde olması çalışmamız sonuçlarıyla uyumludur.

Meme kanseri insidansı yaşla artmaktadır ve postmenapozal kadınlarda risk daha yüksektir (1). Genç kadınlarda görülen meme kanseri genelde daha agresif özelliklere sahip olup kötü prognozludur (128). Triple negatif meme kanserinin ise Afrika kökenli kadınlarda ve premenopozal kadınlarda üç kat daha yaygın olduğu ve diğer meme kanseri türlerinden daha kötü prognoz taşıdığı bildirilmektedir (129). Paffenbarger ve ark.larının 1868 meme kanseri hastası ve 3391 kontrol hastası ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında hem postmenopozal hem de premenopozal dönemde meme kanseri için yaygın risk artışı tespit edildi (130). Lara-Medina ve ark. 2074 siyahi kadınla yaptıkları çalışmada bu kadınların meme kanseri tanı alma yaşı açısından ABD'deki ortalamaya göre 11 yaş daha düşük ortalamaya sahip olduklarını ve bu grup kadınlardaki TNMK oranının daha yüksek olduğunu keşfettiler. Ayrıca bu kadınlarda premenopozal durum TNMK ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (131). Çalışmamızda olguların %54,7'si (n=35) postmenopozal dönemdeydi. Postmenopozal vakalar daha fazla sayıda saptandı.

Son çalışmalardaki verilere göre TNMK genç yaşta tanı alma, yüksek histolojik derece ile ilişkilidir (2, 60, 65, 127). Çalışmamızda da vakaların daha büyük çoğunluğu yüksek histolojik ve yüksek nükleer derece göstermektedir. Nottingham histolojik

derecesine göre olgulardan sadece 1 tanesi derece 1 olup, diğer 63 olgu derece 2 ve derece 3 idi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç literatürle uyumludur.

Triple negatif meme kanseri, meme kanserleri içinde en yüksek metastatik potansiyele ve en kötü gidişe sahip kompleks bir gruptur. Bu grup tümörlerde moleküler tanımlamalarda ilerleme olmasından dolayı çeşitli hedef tedavilere odaklanılmıştır. Bu hedefler PARP1 inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, immün kontrol noktaları, antiandrojenler ve epigenetik hedeflerdir (8).

Bu tümörlerde yeni tedavi stratejisi olarak immünoterapiye yönelik çalışmalar da yapılmaktadır (132). Bu nedenle PD-L1 gibi birçok tümörde prognostik ve prediktif önemi bilinen bir antikorun spesifik tedavisi olmayan TNMK'lerde ekspresyonunun gösterilmesi geliştirilebilecek yeni tedavi ajanları açısından önemlidir (85).

PD-1 immün kontrol noktasında yer alan ve immün sistemin negatif düzenleyicisi olarak görev yapan, tümörde T hücre cevabını azaltan bir transmembran reseptör proteindir. PD-1 çok sayıda tümörü infiltre eden CD8 pozitif T hücresinde eksprese olur. Tümör hücreleri; PD-1 ile bağlanacak olan ligandları artırarak (PD-L1 ve PD-L2) tümöre karşı olan immün cevabı engeller. PD-L1 ekspresyonu çok çeşitli solid tümörde raporlanmıştır ve akciğer, kolon kanserleri ve melanomda iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (133). Çok sayıda çalışma göstermiştir ki PD-1/PD-L1 yolağı tümör hücreleri ile konak immün cevabı ilişkisinde anahtar rol oynar ve tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonu adaptif immün direnç olarak görev alır (134).

Erken evre çalışmalar, PD-1 veya PD-L1'e yönelik monoklonal antikor tedavilerinin kemoterapi dirençli hastalarda belirgin etkili klinik cevaba yol açtığını göstermiştir (94). Fakat farklı tümör çeşitlerindeki PD-L1 ekspresyonu ile ilgili bilgiler literatürde farklılık göstermekte ve bazen birbiriyle çelişmektedir. Bu durum farklı antikor klonlarının kullanımı ve kesinleşmiş bir skorlamanın olmamasından kaynaklanabilmektedir (134).

Meme kanserinin önceki dönemde immünojenik olmadığı kabul edilse de çok sayıda çalışma ile PD-L1'in hem tümör hücrelerinde hem de TİL'de ekspresyonu gösterilmiştir. Özellikle ER negatif meme tümörlerinin (TNMK ve HER2 pozitif tipleri)



immünojenik olduğu ve immünolojik tedaviye potansiyel olarak uygun olduğu saptanmıştır (8).

Robert ve ark. yaptığı çalışmada pembrolizumabı ileri derece melanomu olan hastalarda faydalı bulmuş olup, PD-L1'in genelleştirilebileceği ve baş boyun kanserlerinde, akciğer kanserlerinde, prostat kanserinde ve lenfomada aktivite görüldüğünü bildirmişlerdir (135). Başka yeterli tedavisi olmayan ve PD-L1 pozitif olan gastrik ya da gastroözofagial adenokarsinom olgularında Pembrolizumab tedavisi uzun sağkalım sağlamıştır. 2017 yılında, gastrik ve gastroözofagial adenokarsinomu olup rekürren, lokal ileri ya da metastatik hastalığı olan, 2 ya da daha fazla sistemik tedavi sonrasında hastalık progresyonu devam eden hastalarda pembrolizumab FDA tarafından onaylanmıştır (136).

PD-1/PD-L1 yolağını bloke eden immunomodülatör ajanlar çeşitli kanserler yanı sıra meme kanserinde de etki göstermiştir. Ancak anti PD-1/PD-L1 tedavi yanıtı farklı hastalar arasında belirgin fark göstermektedir. Klinik çalışmalara göre tedaviye cevap oranı ileri evre TNMK'lerde %5-23 arasındadır. Yüksek oranlı cevaplar PD-L1 pozitifliği ile ilişkilidir. Oysa tüm PD-L1 pozitif tümörler herhangi bir PD-1/PD-L1 tedavisine cevap vermez (84).

8 Mart 2019 tarihinde FDA; lokal agresif ya da ileri evre TNMK hastalarının tedavisi için kemoterapi ile birlikte immünoterapi ilacı olan atezolizumab için hızlandırılmış bir onay vermiştir. Bu kombine terapi meme kanseri için immünoterapi içeren ilk FDA onaylı rejimdir. Hızlandırılmış onaylar hastaların bir tedaviden fayda sağladığını şiddetle öneren çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Hızlandırılmış onaylar altında FDA ilaç üreticisinin tedavinin klinik bir faydası olduğunu doğrulamak için ek çalışmalar yapmasını gerektirir (95).

Literatürdeki çalışmalarda PD-L1 immünohistokimyasal yöntem ve değerlendirmesinde belirgin farklılıklar mevcuttur. Bir çalışmada PD-L1'in 3 farklı klonu (E1L3N, SP142, 28-8) kullanılmış ancak birbirlerine üstünlüğü belirtilmemiştir. Sun ve ark.'nın bu üç klonu kıyasladıkları 218 TNMK olgusu ile yaptıkları çalışmada her üç klonda boyanma oranları birbirinden farklı bulunmuştur. Pembrolizumab şuan çok sayıda endikasyon için lisanslıdır ve FDA; PD-L1 >%50 olan tedavi edilememiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve lokal ileri ya da metastatik olup kombine pozitif skoru  $\geq 1$  olan gastrik

ya da gastroözofagial bileşke adenokarsinomları için yalnızca immünohistokimyasal 22C3 önermektedir (137). Çalışmamızda immünohistokimyasal PD-L1 antikoruna için 22C3 klonu kullanılmıştır.

PD-L1 değerlendirilmesinde çeşitli çalışmalar arasında yöntem farklılıkları bulunmaktadır. En sık kullanılan yöntemlerden biri <math>\leq 1\%, 5\%, 10\%, 50\%</math> eşik değerlerini kullanarak boyanmayı skorlamaktır (15, 138, 139). Diğer bir yöntem öncelikle tümörün boyanma şiddetini skorlayıp bu değeri boyanma yüzdesi ile çarparak elde ettikleri H skorunu ( H skoru: boyanma yüzdesi boyanma şiddeti skoru) karşılaştırmaktır (11, 86, 139). Sadece >math>1</math> boyanmayı pozitif kabul ederek değerlendirmek de diğer bir yöntemdir. Sun ve ark.'nın 218 TNMK olgusu ile yaptıkları çalışmada 3 farklı PD-L1 klonunu (EIL3N, SP142, 28-8) kıyaslamışlar ve sonuçta >math>1</math> boyanmanın pozitif kabul edildiği durumda klonların arasındaki uyumun en yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (138). Çalışmamızda tümörde <math>\leq 1\%</math> boyanma skor 0 yani negatif; <math>1-5\%</math> boyanma skor 1, <math>5-50\%</math> boyanma skor 2, >math>50\%</math> boyanma skor 3 olarak değerlendirilmiştir. Skor 1-3 pozitif kabul edilmiştir.

Çeşitli çalışmalara göre tümörlerde PD-L1 ile boyanma yüzde ortalaması %14,09'dur. Mittendorf ve ark. meme kanserlerinde doku mikroyarray ile yaptıkları çalışmada yaklaşık %20 oranında PD-L1 pozitifliği bulmuşlardır. TNMK olan grup diğerlerine kıyasla daha yüksek oranda pozitif izlenmiştir (140). Ghebeh ve ark. çalışmalarında PD-L1'i 44 tümörün 22'sinde (%50) pozitif bulmuşlardır. 15 olguda PD-L1 epitele sınırlı iken, 18 olguda TİL'ler pozitif olarak değerlendirilmiştir (14). Guo ve ark. 183 TNMK olgusu ile yaptıkları çalışmada PD-L1'i immünohistokimyasal ve in situ mRNA hibridizasyon yöntemleri ile araştırmışlar ve %8,7 oranında boyanma tespit etmişlerdir (141).

Çalışmamızda PD-L1 uygulanan 53 TNMK olgusunun 31 'inde (%58) tümörde pozitif boyanma izlenmiştir. Bu olguların 13'ü (%24,52) skor 1, 15'i (%28,31) skor 2 ve 3'ü (%5,66) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. 22 olgu (%42) ise negatif (skor 0) olarak izlenmiştir. Literatüre göre PD-L1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuş olup bu durum kullanılan PD-L1 klonu, eksizyon materyalinde inceleme yapılması ve %1 ve üzeri boyanmaların tamamının pozitif kabul edilmesi faktörlerinden bir ya da daha fazlası ile ilişkili olabilir.

Sekiz yüz yetmiş meme kanseriyle yapılan bir çalışmada olguların %20'den fazlasında meme kanserinde PD-L1 ekspresyonu gözlenmiş ve TNMK'lerde diğer tiplere oranla yüksek oranda (%55,9) pozitiflik izlenmiştir (18). Muenst ve ark. 650 invaziv meme karsinomu olgusu ile yaptıkları çalışmada %23,4 oranında PD-L1 ekspresyonu saptamışlardır (28-8 klonu ve H skoru). Olgu serisi içerisindeki triple negatif tümör olma özelliği taşıyan bazal benzeri grup değerlendirildiğinde bu oran %30,7 olarak bildirilmiştir (11). Ali ve ark. 3916 meme vakasında immünohistokimya uygulayarak yaptıkları çalışmada tüm tümör gruplarında PD-L1 ile immün hücrelerde %6 ve tümöral hücrelerde %1,7 oranında boyanma görmüşlerdir. PD-L1 %19 ile en sık bazal-benzeri tümörlerde eksprese bulunmuştur (15). Li ve ark. 2004-2013 yılları arasında neoadjuvan tedavi almamış 136 TNMK olgusunda tümöral mikroçevredeki ve/veya tümöral PD-L1 boyanmasını H skoru ile değerlendirmişlerdir. Vakaların %51'inde zayıf ya da kuvvetli PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (139).

Tüm meme kanserleri ve TNMK'lerde yapılan çalışmalarda PD-L1 ekspresyonu oranları farklılık göstermektedir. Bu durum, çalışmalarda farklı PD-L1 klonu kullanılması, doku mikroarray gibi farklı teknik yöntem kullanılması ya da farklı eşik değerleri alınmasına bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda genel olarak TNMK'de PD-L1 pozitiflik oranı diğer meme kanserlerinden yüksek bulunmaktadır.

Karnik ve ark. 136 invaziv duktal karsinom ile yaptıkları çalışmada 3 farklı PD-L1 antikoru (Ventana SP263, Dako22C3, BioCare RbMCAL10) birbirleriyle ve klinik verilerle kıyaslamışlardır. Sonuç olarak PD-L1'i her 3 antikora tümör boyutu, tümör derecesi, LVİ, ER, PR, HER2, Ki67, moleküler tip ve triple negatif durumu ile korele bulmuş olup karşılaştırılan 3 antikorun birbiriyle yüksek uyum içinde olduğunu tespit etmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda PD-L1 pozitiflik oranı %58,49 olup, PD-L1 immünohistokimyasal yöntemle önerilen klonlardan biri olan 22C3 klonu ile uygulanmıştır.

PD-L1 değerlendirmesinde intratümöral heterojenite önemli olduğu için tümörün geniş alanını görmek kritiktir. Çalışmamızda kesitler ameliyat materyallerinden hazırlanan bloklardan en fazla tümör içerenlerden alınmıştır. Sonuçları değerlendirmede ise >%1 tüm komplet membranöz boyanmalar pozitif kabul edilmiştir.

Muenst ve ark. 650 meme kanseri vakasında yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümör boyutu, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tümör sınıflaması, tümör derecesi, lenf nodu durumu ve Ki67 yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (11). Dill ve ark. 285 meme tümör dokusunda yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerde daha sık olduğunu tespit etmişlerdir (143). Sabatier ve ark. meme kanserleriyle yaptıkları çalışmalarında PD-L1 yüksek ekspresyonu ile büyük tümör boyutu, yüksek derece ve yüksek proliferasyon arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (16). Çok sayıda çalışmada ise PD-L1 ekspresyonu ile tümör derecesinin yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (11, 16, 86, 143).

Meme tümörlerinde yapılan çeşitli araştırmalarda ise Tsang ve ark. PD-L1 boyanması ile yaş, LVİ, lenf nodu metastazı ve tümör boyutu arasında (144), Şahin ve ark. PD-L1 boyanması ile yaş, histolojik derece ve LVİ arasında (145), Bae ve ark. ise PD-L1 boyanması ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmamışlardır (86).

Çalışmamızda da yaş, tümör boyutu, histolojik ve nükleer derece, LVİ, tümör evresi, lenf nodu evresi gibi parametrelerle PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak PD-L1 ekspresyonu ile Ki67 yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmış olup PD-L1 pozitif vakaların Ki67 proliferasyon indeksinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.009$ ). Meme kanserinde tedavi kararı açısından Ki67 faydalı bilgiler vermektedir. Pek çok çalışmaya göre Ki67 hastalısız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür (146).

Çalışmamızda ayrıca PD-L1 eksprese eden vakalarda lenfovasküler invazyon varlığının daha fazla olduğu tespit edilmiş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.009$ ). Bu verilerle çalışmamız sonuçlarına göre PD-L1 pozitifliği kötü prognozla ilişkili saptanmıştır.

Çalışmamızda uzak metastaz ve diğer alanlarda DKİS varlığı ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde bazal benzeri tümör grubunda PD-L1 ekspresyonu çoğu çalışmada yüksek bulunmuştur (15, 16, 78, 144). Çalışmamızda bazal benzeri 1 vakada PD-L1

negatiftir ve medüller özellikler gösteren 4 tümörden sadece 1 tanesinde pozitiflik vardır. Literatürden farklı olarak bu tiplerde PD-L1 pozitifliği düşük olup, tümör tipleri ve PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun olgu sayısının az olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Muenst ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 ekspresyonu çok değişkenli analizlerde genel sağkalım için bağımsız negatif prognostik faktör iken tek değişkenli analizlerde luminal B HER2-, luminal B HER2+, HER2 pozitif ve bazal benzeri tiplerde daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ayrıca meme kanserlerinde PD-L1 ekspresyonunun bağımsız negatif prognostik faktör olduğunu gösteren ilk çalışmadır (11). Schalper ve ark. çalışmasında ise PD-L1 mRNA ekspresyonunun uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (17). Bertucci ve ark. çalışmalarında inflamatuvar meme kanserlerinde PD-L1'in yüksek ekspresyonunun tedaviye iyi cevapla korele olduğunu tespit etmişlerdir (147). Bazı çalışmalarda ise bazal benzeri subtipde PD-L1 pozitifliği sağkalımla ilişkili olarak tespit edilmiştir (16, 141, 148). Tsang ve ark. ise PD-L1 ekspresyonunu hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkisiz bulmuşlardır (144). Qin ve ark.'nın çalışmasında ise PD-L1 pozitif hastalar negatiflerle kıyaslandığında tümör tipine bakılmaksızın sağkalımın az olduğu görülmüştür (18).

Triple negatif meme kanseri için araştırılan tedavi seçeneklerinden biri de AR'nin rolüdür (20). Androjen ve AR'nin meme kanserindeki rolü gösterilmiş olsa da farklı meme kanseri subtiplerindeki etkileri hala belirsizdir (149).

Androjenler meme kanseri proliferasyonunu belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %20'si androjenlerle tedavi sonrasında tümörde gerileme göstermektedirler. Buna karşın meme karsinomunda androjen ve antiandrojenlerin etkisini araştıran çalışmalarda in vitro hücre kültürlerinde uzun süre sonunda meme karsinomlarının androjenler tarafından stimüle edilebildiği görülmüştür. Böylece tümör gelişimi üzerinde androjenlerin hem stimülatör hem de inhibitör olabileceği anlaşılmıştır (150).

Östrojen reseptörü negatif tümörlerde AR ekspresyonu daha iyi hastalısız sağkalımla ilişkilidir. Triple negatif meme kanserlerinde özellikle lenf nodu metastatik olanlarda; yüksek nükleer derece, rekürrens ve uzak metastaz varlığı AR ekspresyon

kaybıyla bağlantılıdır. Son çalışmalara göre TNMK'de AR ekspresyonu % 10,4-30 arasında değişmektedir (114).

Androjen reseptörü değerlendirilmesinde literatürde farklılıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda >%1 nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir (23, 151, 152). Bazı çalışmalarda >%5 nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir (25, 115). Çok sayıda çalışmada ise %10 üzeri boyanmalar pozitif kabul edilmiştir (19, 22, 114, 117, 150). Biz de çalışmamızda >%10 nükleer boyanmaları pozitif olarak kabul ettik.

Collins ve ark. 3093 adet invaziv ve in situ meme kanseri ile yaptığı çalışmada AR'yi %77 oranda pozitif saptamıştır. Luminal A ve Luminal B gruplarında daha yüksek pozitiflik izlenirken TNMK'lerde %32 oranında pozitiflik izlenmiştir. Bu çalışmada İDK'ların %71'i, İLK'ların %96,3'ü, müsinöz karsinomların %80,5'i ve tübüler karsinomların %100'ünde AR pozitifdir. DKİS olgularında %86 oranında AR pozitifliği görülmüştür (153). Park ve ark.'nın çalışmasında 931 meme kanseri vakasının %58,1'i ve TNMK olan vakaların ise %13,5'i AR ile pozitifdir. İDK tipinde AR pozitifliği %73,7 oranındadır. Androjen reseptörü pozitifliği apokrin, tübüler, lobüler ve papiller tiplerde daha yüksek; metaplastik, medüller ve müsinöz tiplerde daha düşük olarak tespit edilmiştir (117). Gasparini ve ark. 678 meme kanserini içeren çalışmalarında AR mRNA ekspresyonunu değerlendirmişler ve TNMK'lerde AR pozitifliği %24,8 iken TNMK olmayan vakalarda %81,6 olarak bulmuşlardır (25). Ogawa ve ark. 227 primer meme kanserini immünohistokimyasal AR ile değerlendirdiklerinde bunların %18,5'inin TNMK olduğunu ve bunların da %43'ünün AR pozitif olduğunu bildirmişlerdir (154). Safarpour ve ark. 50 tanesi TNMK olan 400 meme kanseri ile yaptıkları çalışmada TNMK'ler arasında %36 oranda AR pozitifliği saptamışlardır (37). Luo ve arkadaşları 137 TNMK ve 132 TNMK olmayan meme kanseri vakasıyla yaptıkları çalışmada immünohistokimyasal AR'yi TNMK olanlarda %27,7; TNMK olmayan vakalarda %83,3 bulmuşlardır (149). Loibl ve arkadaşları 673 meme kanseri ile doku mikroarray kullanarak yaptıkları çalışmada immünohistokimyasal AR'yi %53,2 oranında pozitif bulmuş olup, bu oran TNMK olanlarda %21,2'dir (155).

Pistelli ve ark. 81 TNMK'de %18,8 oranında immünohistokimyasal AR pozitifliği saptamışlardır (19). Zakaria ve ark. 77 TNMK ile yaptıkları çalışmada %27,7 oranında immünohistokimyasal AR pozitifliği saptamışlardır (22). Sutton ve ark. 120 TNMK vakasına immünohistokimyasal AR uygulayıp %31,4 oranında pozitiflik saptamışlardır (23). He ve

ark.'nın 287 TNMK doku mikroarray ile yaptıkları çalışmada %25,8 oranında immünohistokimyasal AR saptamışlardır (115).

Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal AR ile olguların 17'si (%26,56) pozitif, 47'si (%73,44) negatif olarak değerlendirilmiştir. Androjen reseptörü pozitifliğinin TNMK'lerde düşük oranda olması literatürle uyumlu bulunmuştur. Androjen reseptörü pozitif olguların 11'i (%64,7) İDK, 4'ü(%23,5) DCİS belirgin İDK ve 2'si (%11,8) invaziv mikropapiller karsinom morfolojisindedir. Androjen reseptörü pozitifliği İDK, DKİS alanları belirgin İDK olgularında yüksek iken invaziv mikropapiller karsinom olgularında düşüktü. İnvaziv lobüler karsinom, bazaloid tip İDK, medüller özellikler gösteren İDK ve asinik hücre diferansiasyonu gösteren invaziv karsinom olgularında ise AR ile boyanma izlenmedi. Literatürle uyumlu olarak AR pozitifliği daha çok İDK tipinde görülmüştür. Bazaloid tipte 1 İDK ve medüller özellikler gösteren 5 İDK morfolojili tümörlerde literatürle uyumlu olarak AR ekspresyonu gözlenmemiştir. Ancak AR ekspresyonu ve histolojik subtipler arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, bu durumun olgu sayısının az olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda AR pozitif olguların tanı anında 10'u (%58,83) postmenapozal dönemde iken, 7'si (%41,17) perimenapozal dönemde değildir. Menapozal durumla AR ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da Luo'nun (149) çalışmasıyla uyumlu olarak postmenapozal grupta AR ekspresyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Androjen reseptörünün TNMK'de ekspresyonu şunu göstermiştir ki AR; ER ve PR'den bağımsız çalışarak diğer sinyal transdüksiyon yollarıyla birlikte hücre gelişimine ve agresif fenotipe sebep olabilir (106).

Androjen reseptörü meme karsinomlarında çok sayıda tipte eksprese olmaktadır. İnvaziv ve in situ karsinomlarda, lobüler karsinomlarda, BRCA mutasyonlu tümörlerde ve memenin Paget hastalığında AR ekspresyonu izlenir. Meme kanserinde AR iyi prognozla ilişkilidir. ER durumu, tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu durumu ve Ki67 seviyesi gibi histolojik ve biyolojik parametrelerde de iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (106).

Gonzalez-Angulo ve ark.'nın çalışmasında ortalama 50 aylık takip süresinde AR ekspresyonunun genel ve hastaliksız sağkalım için anlamlı prognostik faktör olduğu

görülmüştür. Yüksek AR ekspresyonu olan TNMK'ler düşük ekspresyon olanlarla karşılaştırıldığında azalmış rekürrens riski ve azalmış ölümlerle korele bulunmuştur (156).

Luo ve ark.'nın çalışmasında TNMK'lerde AR ekspresyonu; tümör derecesi, lenf nodu durumu, 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım ile korele bulunmuştur. Triple negatif meme kanseri olmayan tümörler ise bu açıdan klinik parametrelerle ve sağkalımla ilişkisiz bulunmuştur (149). Moinfar ve ark.'nın çalışmasında DKİS ve invaziv karsinomların derece 1 olanları arasında yoğun olarak AR'nin pozitif olduğu bulunmuştur. Derece 3 olan 33 invaziv karsinom (%39) ve 17 DKİS (%68) ER negatif ancak AR pozitif bulunmuştur (150). Rakha ve ark. çalışmalarında TNMK vakalarında AR ekspresyon kaybını daha yüksek histolojik derece, rekürrens gelişimi ve uzak metastazla ilişkilendirmişlerdir (127). Tang ve ark. 127 TNMK ile yaptıkları çalışmada %12,6 hastada AR'de pozitiflik tespit etmişlerdir. AR negatif olan vakalar genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından kötü gidişlidir. AR ile tümör derecesi ve menapozal durum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (114). Loibl ve ark. çalışmasında TNMK'lerde AR ekspresyonu ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (155). Gasparini ve ark.'nın çalışmasında TNMK'lerde AR pozitifliği genel sağkalım ile korele, tümör derecesi ile ters korele bulunmuştur (25). Zakaria ve ark.'nın çalışmasında 77 TNMK vakasında %27,27 oranında immünohistokimyasal AR ekspresyonu saptanmıştır. AR ekspresyonu ile tümör boyutu büyük olanlarda, lenf nodu metastazı fazla olanlarda, yüksek dereceli tümörlerde ve Ki67 indeksi yüksek olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada izlem süresinde AR pozitif olgularda ölüm olmamıştır. Androjen reseptörü pozitif grupta 2-3 yıllık hastalıksız sağkalım %78-85 iken, genel sağkalım ise %100 olarak tespit edilmiştir (22). Sutton ve ark.'nın çalışmasında 163 TNMK olgusunda 120 vakaya immünohistokimyasal AR uygulanmıştır. Olgular uzak metastaz grubu ve lokorejyonel hastalık grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Uzak metastaz grubunda AR %25,64 oranında pozitif iken, lokorejyonel hastalık grubunda %34,15 oranında pozitif olarak saptanmıştır. Androjen reseptörü pozitif olgularda Ki67 indeksinin belirgin düşük olduğu tespit edilmiştir. P53 ya da tümör boyutu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (23).

Çalışmamızda AR ekspresyonu izlenen 17 olgunun Nottingham Histolojik Derecesine göre daha büyük kısmı derece 2 ve derece 3 tümörlerden oluşmaktadır. Literatürden farklı olarak derece yükseldikçe AR ekspresyonunda artış izlenmiştir ancak



istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki olguların çoğunluğunun yüksek dereceli tümörlerden oluşması ile ilişkili olabilir.

Tümör evrelerine bakıldığında ise evre yükseldikçe AR ekspresyonunda azalma gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda LVİ izlenen 40 olgudan 10'unda (%25) AR pozitif iken, 30'unda (%75) AR negatiftir. Anlamlı ilişki saptanmamakla beraber kötü prognostik durumlarda AR pozitifliğinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Son zamanlarda AR'nin fazla ekspresyonunun ER aktivasyonunu kolaylaştıran sinyal yollarını aktive ederek tamoksifen direncini ortaya koyabildiği gösterilmiştir. Yani tamoksifen varlığında AR ve ER birlikte hareket ederler ve ER'den sorumlu genler tarafından kompleks haline getirilirler. Bu nedenle AR meme kanserinde sadece prognozla alakalı bir belirteç olmamakla beraber, özellikle ER ve PR negatif tümörlerde hormonoterapi ve hedef tedavi için potansiyel hedefleri belirleyici bir belirteçtir (63).

Hilborn ve ark.'nın günlük 40 mg tamoksifen kullanan ve ortalama 15 yıl izlemde olan 912 kadın hastayla yaptığı çalışmada ER negatif olan vakalarda AR pozitifliği ile tamoksifen kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TNMK olan vakalarda AR pozitif olanlar tamoksifenden fayda görmüştür. Bu çalışmada AR negatif vakalar kötü prognostik gidişle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle AR'nin ER negatif tümörlerde ve TNMK'lerde tamoksifenden fayda görecektir hastaları belirleyebileceği düşünülmüştür (151).

Sonuç olarak, meme kanserleri arasında heterojen bir grup olan TNMK'ler genç yaşta görülen, agresif gidişli, erken nüks ve metastazlarla giden bir grup olmasından dolayı önemlidir. Hormon reseptörü olmaması, hedefe yönelik tedavisi olmamasına neden olmaktadır ve tek tedavisi kemoterapidir. Yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulan bu tümör tipinde PD-L1 ve AR son zamanlarda araştırılan önemli iki belirteçtir. TNMK'ler içinde PD-L1 ve/veya AR ekspresyonu olup daha az toksik olacak olan hedef tedaviler alabilecek hastalar olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu belirteçler prognozu belirlemek açısından da faydalı olabilir. Bunun için daha geniş gruplarda, tedavi sonrası etkileri de içeren çalışmalar ve değerlendirmelerde standardizasyon gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

Ocak 2013 ve Mart 2019 tarihleri arasında TNMK tanısı alan 64 olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

- Olguların tamamı kadındı ve TNMK tanılıydı.
- Olguların yaşları 28 ve 84 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş  $53,47 \pm 15,044$  idi.
- Olguların 50'sinde (%78,1) tek odaklı tümör izlenirken 14'ünde (%21,9) birden fazla tümör odağı izlendi.
- Tümör çapı bilinen 59 tümörün en büyük çapı 0,4 cm ve 9 cm arasında değişmekte olup, ortalama  $2,764 \pm 1,8635$  cm idi.
- Olguların 39 tanesi (%60,9) İDK, 10 tanesi (%15,6) DKİS alanları belirgin İDK, 7 tanesi (%10,9) invaziv mikropapiller karsinom, 5 tanesi (%7,8) medüller özellikler gösteren İDK, 1 tanesi (%1,6) bazaloid tipte İDK, 1 tanesi (%1,6) İLK, 1 tanesi (%1,6) de asinik hücre diferansiasyonu gösteren invaziv karsinom morfolojisindeydi.
- Materyallerin 46 tanesi lumpektomi ve 18 tanesi mastektomi materyaliydi.
- Nottingham histolojik derecesine göre 42 olgu (%65,6) derece 3, 21 olgu (%32,8) derece 2 ve 1 olgu (%1,6) derece 1 idi.
- Tümör evresi bilinen 59 olgudan; 30 olgu (%50,8 pT1) evre I, 21 olgu (%35,6 pT2) evre II, 7 olgu (%11,9) evre III ve 1 olgu (%1,7) evre IV idi.
- İmmünohistokimyasal Ki67 ekspresyonu 11 vakada (%17,5) %20'nin altındayken 52 vakada (%82,5) %20'nin üzerindedir. 1 vakada Ki67 sonucuna ulaşamadı.
- Lenf nodu diseksiyonu olan 57 olgunun lenf nodu evresine göre 29'u (%50,89 pN0) evre 0, 18'i (%31,57 pN1) evre I, 7'si (%12,8 pN2) evre II ve 3 olgu (%5,26 pN3) evre III olarak izlendi.
- İmmünohistokimyasal PD-L1 uygulanan 53 olgudan 31'i (%58) pozitif iken 22'si (%42) negatifti.

- PD-L1 ekspresyonu ile tümör yerleşimi ( $p=0,947$ ), operasyon tipi ( $p=0,700$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- PD-L1 ekspresyonu ve tümör histolojik subtipi arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,727$ )
- PD-L1 ekspresyonu ve Nottingham histolojik derece ( $p=0,589$ ), tümör evresi ( $p=0,327$ ) ve lenf nodu tutulumu ( $p=0,648$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- LVİ bulunan olgularda PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,009$ ).
- PD-L1 ekspresyonu ve uzak metastaz varlığı ve diğer alanlarda DKİS varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,005$ ).
- PD-L1 ekspresyonu ve Ki67 değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında PD-L1 pozitif vakaların istatistiksel açıdan daha yüksek Ki67 yüzdesine sahip olduğu tespit edildi ( $p=0,009$ ).
- PD-L1 ekspresyonu ve metastatik lenf nodu sayısı ( $p=0,286$ ) ve p53 ekspresyonu ( $p=0,461$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- PD-L1 ekspresyonu ile histolojik derece ( $p=0,829$ ), nükleer derece ( $p=0,705$ ) ve inflamatuvar yanıt ( $p=0,378$ ) parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- İmmünohistokimyasal AR uygulanan 64 olgudan 17'si (%26,56) pozitif iken 47'si (%73,44) negatifti.
- AR ekspresyonu ve tümör yerleşimi ve ( $p=0,126$ ) operasyon tipi ( $p=0,447$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- AR ekspresyonu ve tümör histolojik subtipi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,202$ ).
- AR ekspresyonu ve Nottingham histolojik derece ( $p=0,413$ ), tümör evresi ( $p=0,265$ ) ve lenf nodu tutulumu ( $p=0,723$ ) değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- AR ekspresyonu ve metastatik lenf nodu sayısı ( $p=0,470$ ), Ki67 ( $p=0,937$ ) ve p53 ( $p=0,227$ ) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

- AR ekspresyonu ve LVİ ( $p=0,717$ ), uzak metastaz varlığı ( $p=0,623$ ) ve diğer alanlarda DKİS varlığı ile ( $p=0,949$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- AR ekspresyonu ile histolojik derece ( $p=0,891$ ), nükleer derece ( $p=0,733$ ) ve inflamatuvar yanıt ( $p=0,155$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- PD-L1 ekspresyonu gösteren olgularla AR ekspresyonu gösteren olgular karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,156$ ).



## ÖZET

### TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL PD-L1 VE ANDROJEN RESEPTÖRÜ EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ

Triple negatif meme kanserleri genellikle yüksek proliferasyonlu olup, sıklıkla iç organ metastazı ve nüks yapma eğilimindedir. Spesifik bir tedavi yöntemleri yoktur ancak çeşitli hedef tedavilere odaklanılmış olup, bunlardan biri immün kontrol noktaları, bir diğeri ise androjen reseptörüdür. Programlı ölüm ligandı-1, çok sayıda normal doku hücresinde immün kontrol amaçlı bulunan, bazı tümörlerde immüniteden kaçış ile ilgili bir proteindir. Androjen reseptörü tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen seks steroid reseptörüdür ve meme kanseri üzerindeki prognostik etkileri kanıtlanmıştır

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2019 yılları arasında triple negatif meme kanseri tanısı alan 64 olgu dahil edilmiştir. Çalışmada tümörlerin prognozunda rol oynayabileceği düşünülen bazı parametreler ve immünhistokimyasal PD-L1 ve AR ekspresyonları değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerin sonucunda PD-L1 ekspresyonu ve tümör tipi, tümör çapı, tanı anındaki yaş, Nottingham histolojik derece, evre ya da diğer alanlarda duktal karsinoma in situ varlığı ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır. PD-L1 ekspresyonu olan olgularda Ki67 indeksinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ve aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon arasında da anlamlı ilişki gözlenmiştir. PD-L1 ve p53 ekspresyonu, uzak metastaz varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, histolojik ve nükleer dereceler, inflamatuvar yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. AR ekspresyonu ve tümör tipi, tümör çapı, tanı anındaki yaş, Nottingham histolojik derece, evre, metastatik lenf nodu sayısı, Ki67 ve p53 ekspresyonları, lenfovasküler invazyon, uzak metastaz varlığı, diğer alanlarda duktal karsinoma in situ varlığı, histolojik ve nükleer dereceler, inflamatuvar yanıt arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. PD-L1 ve AR ekspresyonları arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Triple negatif meme kanserinde PD-L1 ve AR son zamanlarda araştırılan önemli iki belirteçtir ve bu heterojen grup içinde bazı hasta gruplarında anahtar rol oynamaktadırlar.

Tedavide rutin kullanıma dahil etmek için daha geniş gruplarda bir kısmı tedavi sonrası aşamaları da içeren çalışmalar ve değerlendirmelerde standardizasyon gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Triple negatif meme kanseri, PD-L1, Androjen Reseptörü

**İletişim Adresi:** busraekinci16@gmail.com



## **SUMMARY**

### **CLINICOPATHOLOGICAL IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL PD-L1 AND ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSIONS IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCERS**

Triple negative breast cancers are usually highly proliferated and often tend to have internal organ metastasis and recurrence. There are no specific treatment modalities, but focus is on various target therapies, one of which is immune control points and the other is androgen receptor. Programmed death ligand-1 is a protein related to immune escape in some tumors, which is intended for immune control in multiple normal tissue cells. The androgen receptor is the most commonly expressed sex steroid receptor in all breast cancer types and has proven prognostic effects on breast cancer.

The study included 64 patients diagnosed with triple negative breast cancer between 2013 and 2019 at Adnan Menderes University Faculty of Medicine Department of Pathology. In this study, some parameters and immunohistochemical PD-L1 and AR expressions which may play a role in the prognosis of tumors were evaluated. As a result of statistical analysis, PD-L1 expression and tumor type, tumor diameter, age at diagnosis, Nottingham histological grade, tumor stage or presence of ductal carcinoma in situ were not found to be significantly related. Ki67 index was found to be higher in PD-L1 expressed patients and a significant correlation was found between them. A significant correlation was also observed between PD-L1 expression and lymphovascular invasion. Between PD-L1 and p53 expression, the presence of distant metastases, the number of metastatic lymph nodes, histological and nuclear grades, inflammatory response was no significant correlation. AR expression and tumor type, tumor diameter, age at diagnosis, Nottingham histologic grade, tumor stage, number of metastatic lymph nodes, Ki67 and p53 expressions, lymphovascular invasion, presence of distant metastasis, presence of ductal carcinoma in situ in other areas, histological and nuclear grades, inflammatory response have no significant relationship. There was no significant relationship between PD-L1 and AR expressions.

In triple negative breast cancer, PD-L1 and AR are two important markers recently investigated and play a key role in some patient groups within this heterogeneous group.

Standardization is required in studies and assessments, including some post-treatment stages, in larger groups to include them in routine use in treatment.

**Key words: Triple negative breast cancer, PD-L1, Androgen receptor**

**İletişim Adresi:** busraekinci16@gmail.com





## KAYNAKLAR

1. Lakhani SR. WHO Classification of Tumours of the Breast: International Agency for Research on Cancer; 2012.
2. Rao C, Shetty J, Prasad KH. Immunohistochemical profile and morphology in triple–negative breast cancers. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(7):1361.
3. Sencan İ, Keskinliç B. Türkiye kanser istatistikleri. Ankara; 2017.
4. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. *Turkish Journal of Pathology*. 2012; 28(3).
5. Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, Tsongalis GJ. Triple-negative breast cancer: next-generation sequencing for target identification. *Am J Clin Pathol* 2017;187(10):2133-8.
6. Jiao Q, Wu A, Shao G, Peng H, Wang M, Ji S, et al. The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *J Thorac Dis* 2014;6(9):1329.
7. Oakman C, Moretti E, Pacini G, Santarpia L, Di Leo A. Triple negative breast cancer: a heterogeneous subgroup denned by what it is not. *Eur Jr Cancer* 2011;47:S370-S2.
8. Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci* 2019; 19(3): 227-233.
9. Li F, Ren Y, Wang Z. Programmed death 1 Ligand 1 expression in breast cancer and its association with patients' clinical parameters. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(1):150-154.
10. Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, von Au A, Domschke C, Sohn C. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer. *Oncol Res Treat* 2017;40(5):294-7.
11. Muenst S, Schaerli A, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser R, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 146(1):15-24.

12. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15):5094-100.
13. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20(19):5064-74.
14. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, Qattant A, Lehe C, Al-Qudaihi G, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* 2006; 8(3):190-8.
15. Ali HR, Glont S-E, Blows F, Provenzano E, Dawson S-J, Liu B, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol* 2015; 26(7):1488-93.
16. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(7):5449.
17. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014; 20(10):2773-82.
18. Qin T, Zeng Y-d, Qin G, Xu F, Lu J-b, Fang W-f, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(32):33972.
19. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, Santinelli A, Pagliacci A, De Lisa M, et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers* 2014; 6(3):1351-62.
20. Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *The Cancer* 2010; 16(1):62-5.
21. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009; 11(5):212.

22. Zakaria F, El-Mashad N, Mohamed D. Androgen receptor expression as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer patients. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016;52(2):131–40.
23. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor–expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012; 138(4):511-6.
24. Kayahan M, İdiz UO, Guçin Z, Erözgen F, Memmi N, Müslümanoğlu M. Clinical Significance of Androgen Receptor, CK-5/6, KI-67 and Molecular Subtypes in Breast Cancer. *J Breast Health* 2014; 10(4):201.
25. Gasparini P, Cascione L, Fassan M, Lovat F, Guler G, Balci S, et al. microRNA expression profiling identifies a four microRNA signature as a novel diagnostic and prognostic biomarker in triple negative breast cancers. *Oncotarget* 2014; 5(5):1174.
26. Dabbs DJ. *Breast pathology*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, 2016.
27. Collins L, Schnitt S, Mills SE. *Histology for pathologists*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
28. Hoda SA, Brogi E, Koerner F, Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology* 4<sup>th</sup> edition. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
29. Collin T, Cox J, Susan S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone/Elsevier. 2008.
30. O'Rahilly R, Müller F, Carpenter S, Swenson R. *Basic Human Anatomy [Internet]*. WB Saunders Co; 1982.
31. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(1):91-5.
32. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 9<sup>th</sup> edition Elsevier. 2015.
33. Tavassoli FA, Schnitt SJ. *Pathology of the Breast*. 2<sup>nd</sup> edition. Appleton & Lange Stamford: McGraw-Hill Professional Publishing. 1999.

34. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11<sup>th</sup> edition. Philadelphia. 2018.
35. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Krumu. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017;43.
36. Anderson WF, Rosenberg PS, Menashe I, Mitani A, Pfeiffer RM. Age-related crossover in breast cancer incidence rates between black and white ethnic groups. JNCI: J Natl Cancer Inst 2008; 100(24):1804-14.
37. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology. Cell Biochem Biophys 2015; 72(2):333-8.
38. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. Int J Cancer 2015; 136(9):2204-9.
39. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. Mod Pathol 2010; 23(S2):S46.
40. Degnim AC, Dupont WD, Radisky DC, Vierkant RA, Frank RD, Frost MH, et al. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. Cancer 2016; 122(19):2971-8.
41. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, Hippe DS, Rendi MH, Kalish G, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. JNCI: Journal of the Natl Cancer Inst 2016; 108(3).
42. Sanati S. Morphologic and Molecular Features of Breast Ductal Carcinoma In Situ. The Am J Pathol 2018; 189(5): 946-955.
43. Asjoe FT, Altintas S, Huizing MT, Colpaert C, Marck EV, Vermorcken JB, et al. The value of the Van Nuys Prognostic Index in ductal carcinoma in situ of the breast: a retrospective analysis. Breast J. 2007; 13(4):359-67.
44. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. Ann Surg Oncol 2011; 18(2):459-62.
45. Choccalingam C, Rao L, Rao S. Clinico-pathological characteristics of triple negative and non triple negative high grade breast carcinomas with and without basal marker

- (CK5/6 and EGFR) expression at a rural tertiary hospital in India. *Breast Cancer (Auckl)* 2012; 6:BCBCR. S8611.
46. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16):5367-74.
  47. Krishnamurthy S, Poornima R, Challa VR, Goud YB. Triple negative breast cancer-our experience and review. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3(1):12-6.
  48. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010; 23(S2):S60.
  49. Herold CI, Anders CK. New targets for triple-negative breast cancer. *Oncology* 2013; 27(9):846-.
  50. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama* 2006; 295(21):2492-502.
  51. Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol* 2010; 4(3):209-29.
  52. Brady-West DC, McGrowder DA. Triple negative breast cancer: therapeutic and prognostic implications. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(8):2139-43.
  53. Lin N, Vanderplas A, Hughes M, Theriault R, Edge S, Wong Y, et al. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J of Clin Oncol* 2009; 27(15\_suppl):543-.
  54. Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt SJ, Cowan D, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6):R66.
  55. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, Moorman PG, Conway K, Smith LV, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1):123-39.

56. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(4):1157-66.
57. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2568-81.
58. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19(2):264.
59. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR. Basal-like breast carcinoma: a phenotypically distinct entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(1):130-3.
60. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2010; 23(1):123.
61. Hanby A. Aspects of molecular phenotype and its correlations with breast cancer behaviour and taxonomy. *Br J Cancer* 2005; 92(4):613.
62. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea A-M, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist* 2012; 17(9):1135-45.
63. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436(7050):518.
64. Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12(5):1533-9.
65. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15):4429-34.
66. Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett CE, et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol* 2013; 26(7):955.

67. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22(11):1233.
68. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(6):860-8.
69. Tischkowitz M, Brunet J-S, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC cancer* 2007; 7(1):134.
70. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7):2750-67.
71. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol* 2015; 67(2):4-17.
72. Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. *Trends Immunol* 2013; 34(11):556-63.
73. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer cell* 2015; 27(4):450-61.
74. Jung K, Choi I. Emerging co-signaling networks in T cell immune regulation. *Immune Netw* 2013; 13(5):184-93.
75. Tripathi S, Guleria I. Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. *Biomed J.* 2015;38(1):25-31.
76. Grenda A, Krawczyk P. New Dancing Couple: PD-L1 and Micro RNA. *Scand J Immunol* 2017; 86(3):130-4.
77. Giancchetti E, Delfino DV, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013; 12(11):1091-100.
78. Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PloS One* 2014; 9(2):e88557.
79. Keir ME, Francisco LM, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in T-cell immunity. *Cur Opin in Immunol* 2007; 19(3):309-14.

80. Holets LM, Hunt JS, Petroff MG. Trophoblast CD274 (B7-H1) is differentially expressed across gestation: influence of oxygen concentration. *Biol Reprod* 2006; 74(2):352-8.
81. Tsigotou P, Savani BN, Nagler A. Programmed death-1 immune checkpoint blockade in the treatment of hematological malignancies. *Ann Med* 2016; 48(6):428-39.
82. Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 2003; 198(1):63-9.
83. Pizarro C, García-Díaz DF, Codner E, Salas-Pérez F, Carrasco E, Pérez-Bravo F. PD-L1 gene polymorphisms and low serum level of PD-L1 protein are associated to type 1 diabetes in Chile. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(8):761-6.
84. Sobral-Leite M, Van de Vijver K, Michaut M, van der Linden R, Hooijer GK, Horlings HM, et al. Assessment of PD-L1 expression across breast cancer molecular subtypes, in relation to mutation rate, BRCA1-like status, tumor-infiltrating immune cells and survival. *Oncoimmunology* 2018; 7(12):e1509820.
85. Guan J, Lim KS, Mekhail T, Chang C-C. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade: a key player against various cancers. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(6):851-61.
86. Bae SB, Cho HD, Oh M-H, Lee J-H, Jang S-H, Hong SA, et al. Expression of programmed death receptor ligand 1 with high tumor-infiltrating lymphocytes is associated with better prognosis in breast cancer. *J Breast Cancer* 2016; 19(3):242-51.
87. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest* 2014; 94(1):107.
88. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4(127):127ra37-ra37.



89. Droeser RA, Hirt C, Viehl CT, Frey DM, Nebiker C, Huber X, et al. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(9):2233-42.
90. Eto S, Yoshikawa K, Nishi M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, et al. Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection. *Gastric cancer* 2016; 19(2):466-71.
91. Shin S-J, Jeon YK, Kim P-J, Cho YM, Koh J, Chung DH, et al. Clinicopathologic analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in renal cell carcinoma: association with oncogenic proteins status. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2):694-702.
92. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SF, Pinto GA, Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Hum Pathol* 2016; 47(1):78-84.
93. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Mottok A, Tan KL, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123(13):2062-5.
94. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
95. Institute NC. Atezolizumab Approved for Some Patients with Triple-Negative Breast Cancer. In Staff N, editor. 2019.
96. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77:3-5.
97. Zhou J, Anderson K, Bievre M, Ng S, Bondy CA. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids. *J Invest Med* 2001; 49(1):47-55.
98. Avila D, Zoppi S, McPhaul M. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76(1-5):135-42.
99. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39(6):1020-4.

100. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(6):361-76.
101. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19(4):775-88.
102. Campagnoli C, Pasanisi P, Castellano I, Abba C, Brucato T, Berrino F. Postmenopausal breast cancer, androgens, and aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1):1-11.
103. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, Wang C, Swerdloff R, Lee P, et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Steroids* 2011; 76(1-2):177-82.
104. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Taketani K, Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, et al. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor–positive breast cancer. *Cancer Med* 2013; 2(6):763-73.
105. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N, et al. Androgens in human breast carcinoma. *Medical Mol Morphol* 2010; 43(2):75-81.
106. Iacopetta D, Rechoum Y, Fuqua SA. The role of androgen receptor in breast cancer. *Drug Discov Today Dis Mech* 2012; 9(1-2):e19-e27.
107. Grattarola R. Androgens in breast cancer. I. Atypical endometrial hyperplasia and breast cancer in married premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116(3):423-8.
108. Secreto G, Toniolo P, Pisani P, Recchione C, Cavalleri A, Fariselli G, et al. Androgens and breast cancer in premenopausal women. *Cancer Res* 1989; 49(2):471-6.
109. Hickey T, Robinson J, Carroll J, Tilley W. Minireview: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol* 2012; 26(8):1252-67.
110. McNamara K, Yoda T, Takagi K, Miki Y, Suzuki T, Sasano H. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 133:66-76.

111. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: an uncharted territory. *Future Oncol* 2008; 4(1): 15-21.
112. Thike AA, Chong LY-Z, Cheok PY, Li HH, Yip GW-C, Bay BH, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27(3):352.
113. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Chanplakorn N, Wongwaisayawan S, Incharoen P, et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci* 2013; 104(5):639-46.
114. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2012; 29(2):526-33.
115. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol* 2012; 29(2):406-10.
116. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011; 17(7):1867-74.
117. Park S, Koo J, Kim M, Park H, Lee J, Lee J, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1755-62.
118. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Annals Surg Oncol* 2015; 22(1):82-9.
119. McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA, Dueck AC, Lee JJ, Nunez-Nateras R, et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(2):361-7.
120. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51(2):306-14.

121. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91(5):455-61.
122. Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer cell* 2011; 20(1):119-31.
123. Arce-Salinas C, Riesco-Martinez MC, Hanna W, Bedard P, Warner E. Complete response of metastatic androgen receptor-positive breast cancer to bicalutamide: case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2014; 34(4):e21-e4.
124. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(7):e48-e72.
125. Cetin I, Topcul M. Triple negative breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(6):2427-31.
126. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health* 2012; 4:511.
127. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109(1):25-32.
128. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(1):3-6.
129. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl\_6):vi7-vi12.
130. Paffenbarger JR, Kampert JB, Chang H-G. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *American Journal of Epidemiology.* 1980;112(2):258-68.
131. Lara-Medina F, Perez-Sanchez V, Saavedra-Perez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011; 117(16):3658-69.

132. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist* 2011; 16(Supplement 1):1-11.
133. García-Tejido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2016; 10:CMO. S34540.
134. Scognamiglio G, De Chiara A, Di Bonito M, Tatangelo F, Losito N, Anniciello A, et al. Variability in immunohistochemical detection of programmed death ligand 1 (PD-L1) in cancer tissue types. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5):790.
135. Burki TK. Pembrolizumab for patients with advanced melanoma. *The Lancet Oncol* 2015;16(6):e264.
136. Fashoyin-Aje L, Donoghue M, Chen H, He K, Veeraraghavan J, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing PD-L1. *Oncologist*. 2019;24(1):103-9.
137. Udall M, Rizzo M, Kenny J, Doherty J, Dahm S, Robbins P, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol* 2018; 13(1):12.
138. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med*. 2016;14(1):173.
139. Li X, Wetherilt CS, Krishnamurti U, Yang J, Ma Y, Styblo TM, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2016; 146(4):496-502.
140. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(4):361-70.
141. Guo L, Li W, Zhu X, Ling Y, Qiu T, Dong L, et al. PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker. *Springerplus* 2016; 5(1):805.

142. Karnik T, Kimler BF, Fan F, Tawfik O. PD-L1 in breast cancer: comparative analysis of 3 different antibodies. *Hum Pathol* 2018;72:28-34.
143. Dill EA, Gru AA, Atkins KA, Friedman LA, Moore ME, Bullock TN, et al. PD-L1 expression and intratumoral heterogeneity across breast cancer subtypes and stages. *The Am J of Surg Pathol* 2017; 41(3):334-42.
144. Tsang JY, Au W-L, Lo K-Y, Ni Y-B, Hlaing T, Hu J, et al. PD-L1 expression and tumor infiltrating PD-1+ lymphocytes associated with outcome in HER2+ breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(1):19-30.
145. Sahin H, Ercetin S, Ugurlu U, Gulluoglu B, Aribal E, Kaya H, editors. Triple negative breast cancers: PDL1 expression in neoplastic and inflammatory cells. *Virchows Archive*; 2017.
146. Luporsi E, André F, Spyrtatos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3):895-915.
147. Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, Mamessier E, Parizel M, Dirix L, et al. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy. *Oncotarget* 2015; 6(15):13506.
148. Wang Z-Q, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH. PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(31):51641.
149. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer* 2010; 29(6):585-90.
150. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98(4):703-11.
151. Hilborn E, Gacic J, Fornander T, Nordenskjöld B, Stål O, Jansson A. Androgen receptor expression predicts beneficial tamoxifen response in oestrogen receptor- $\alpha$ -negative breast cancer. *Br J Cancer* 2016; 114(3):248.

152. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res* 2014; 4(4):353.
153. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol* 2011; 24(7):924-31.
154. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(5):431-5.
155. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2):477.
156. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(7):2472-8.