



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ**

**MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖR
TOMURCUKLANMASININ PROGNOTİK PARAMETRELER VE
E-CADHERİN, CD44 VE CTLA-4 EKSPRESYONU İLE
İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğe Bölme Şavlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖR
TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK PARAMETRELER VE
E-CADHERİN, CD44 VE CTLA-4 EKSPRESYONU İLE
İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğe Bölme şavlı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüsniye Esra Paşaoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MEME KARSİNOMU	4
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	4
2.1.2. Meme Karsinomunun Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.1.3. Meme Karsinomunun Klinik Özellikleri.....	7
2.1.4. Meme Karsinomlarının Histopatolojik Sınıflaması	8
2.1.5. Meme Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi.....	15
2.1.6. Meme Karsinomlarının Patolojik Evrelemesi	17
2.1.7. Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Biyobelirteçler	19
2.1.8. Meme Karsinomlarında Klinikopatolojik Prognostik Parametreler	20
2.1.9. Meme Karsinomunun Moleküler Sınıflaması	24
2.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI.....	25
2.3. E-KADERİN	27
2.4. CD44.....	28
2.5. SİTOTOKSİK T LENFOSİT ANTİJENİ-4.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	32
3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	32

3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM	33
3.3.1. E-kaderin	34
3.3.2 CD44	34
3.3.3 CTLA-4	35
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR	37
4.2. HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI.....	38
4.2.1 Tümör Tomurcuklanması Görülen ve Görülmeyen Olgulardaki Bulgular	40
4.2.2. Tümör Tomurcuk Sayısı Düşük ve Yüksek Olarak Ayrılan Olgulardaki Bulgular	46
4.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	53
4.3.1. E-kaderin	53
4.3.2. CD44	54
4.3.3. CTLA-4	55
5. RESİMLER	56
6. TARTIŞMA.....	62
7. SONUÇLAR.....	73
KAYNAKLAR.....	76
ÖZGEÇMİŞ	91

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimin her aşamasında bilgi, beceri ve deneyimleriyle bana yardımcı olan ve destek veren değerli hocam klinik eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. H. Esra Paşaoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde bana patolojiyi sevdiren, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmeme katkıda bulunan eski klinik eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Ümit Seza Tetikkurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları olan değerli Uzm. Dr. T. Bilgen Özcan, Uzm. Dr. Ali Muhammedoğlu, Uzm. Dr. Funda Emre, Uzm. Dr. Şule Özsoy, Uzm. Dr. Tuğçe Çay, Uzm. Dr. Neslihan Berker, Uzm. Dr. Nilfen Erdoğan, Uzm. Dr. Selva Kabul, Uzm. Dr. Aysel Çağlar, Uzm. Dr. Atay Uludokumacı'ya,

Yollarımız kesiştiği için kendimi şanslı hissettiğim, asistanlık sürecimi unutulmaz anılarla dolduran sevgili arkadaşlarım Dr. Hazal Taş Solak, Dr. Evrim Erel Aktürk, Dr. Emel Cengiz Ceylan, Dr. İrem Demir ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Çiğdem Öztürk ve Uzm. Dr. Yazgı Köy'e,

Rotasyon eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve bana yardımcı olan asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistik danışmanlığını yapan Doç. Dr. Serdar Balcı'ya,

Tezimin hazırlanmasında teknik aşamalarda yardımcı olan Damla Bulut'a,

Hayatımın her anında yanımda olup tüm kararlarımda beni destekleyen, en değerli varlıklarım annem Ayşe Bölme, babam Muzaffer Bölme ve en yakın arkadaşım olan canım ablam Gözde Bölme Erdoğan'a,

Öğrencilikten TUS'a, patoloji asistanlığından tez yazım sürecine kadar her süreci birlikte geçirdiğimiz, hayattaki en büyük şansım, sevgili eşim Dr. Taha Cumhan Şavlı'ya sevgisi, desteği ve sabrı ile her zaman yanımda olduğu için,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe Bölme Şavlı, İstanbul, 2020

KISALTMALAR

BKİ: Beden kitle indeksi

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4

DKİS: Duktal karsinoma in situ

EMG: Epitelyal mezenkimal geçiş

ER: Estrogen receptor

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

H&E: Hematoksilen &Eozin

İHK: İmmünhistokimya

LVİ: Lenfovasküler invazyon

NAT2: N-asetiltransferaz 2

PNİ: Perinöral invazyon

PR: Progesterone receptor

TİL: Tümörü infiltre eden lenfosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ memenin epitelyal tümörleri sınıflaması 2019.....	9
Tablo 2. Modifiye Bloom-Richardson histolojik derecelendirmesi.....	16
Tablo 3. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi: Primer tümör.....	17
Tablo 4. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi: Bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesi.....	18
Tablo 5. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi: Uzak metastaz.....	19
Tablo 6. Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması.....	19
Tablo 7. İmmünohistokimyasal olarak HER2 değerlendirilmesi.....	20
Tablo 8. Miller Payne derecelendirme sistemi.....	23
Tablo 9. İnvaziv meme karsinomlarında immünohistokimya temelli moleküler sınıflama.....	25
Tablo 10. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler.....	35
Tablo 11. Olguların AJCC'ye göre T, N ve TNM evre grupları dağılımı.....	37
Tablo 12. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların T, N, TNM evrelerine ve İHK temelli moleküler sınıflamaya göre dağılımı.....	43
Tablo 13. Düşük ve yüksek tomurcuk gruplarına göre; yaş, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu sayısı ortalamalarının dağılımı.....	48
Tablo 14. Düşük ve yüksek tümör tomurcuğuna sahip olguların hormon reseptörleri, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre dağılımı.....	49
Tablo 15. Düşük ve yüksek tümör tomurcuğuna sahip olguların klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.....	51
Tablo 16. Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların genel sağkalım analizi.....	52

Tablo 17. Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların tümör ve tümör tomurcuklarında E-kaderin boyanması.....	53
Tablo 18. Tümör ve tomurcukta CD44 boyanma durumu.....	54
Tablo 19. Düşük ve yüksek tomurcuk sayısına göre tümör ve tomurcukta CD44 boyanma durumu.....	54
Tablo 20. CTLA-4 boyanma yoğunluğu değerlendirilmesi.....	55



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Olguların İHK temelli moleküler gruplara göre dağılımı.....39
- Şekil 2:** Olguların lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, duktal karsinoma in situ ve nekroza göre dağılımı.....40
- Şekil 3:** Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı.....41
- Şekil 4:** Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı.....41
- Şekil 5:** Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların tümörü infiltr eden lenfosit gruplarına göre dağılımı.....45
- Şekil 6:** Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların genel sağkalım ile ilişkisi.....46
- Şekil 7:** Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların genel sağkalım ile ilişkisi52
- Şekil 8:** Tümör ve tomurcukta E-kaderin boyanma durumu53

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Tümörün invaziv kenarında yer alan yüksek dereceli tümör tomurcuklanması (H&E x200).....	56
Resim 2: Tümörün invaziv kenarında yer alan düşük dereceli tümör tomurcuklanması (H&Ex200).....	56
Resim 3: Tümörün invaziv kenarında en yüksek tümör tomurcuğunun izlendiği alan (H&E x100).....	57
Resim 4: Tümörün invaziv kenarında yer alan en yüksek tümör tomurcuğunun izlendiği alan (H&E x200).....	57
Resim 5: İnvaziv kenarında tümör tomurcuklanması görülmeyen tümör örneği (H&E x200).....	58
Resim 6: Tümör tomurcuklarında E-kaderin'in komplet boyanması (E-kaderin x100).....	58
Resim 7: Tümör tomurcuklarında E-kaderin'in komplet boyanmasında kayıp (E-kaderin x200).....	59
Resim 8: Tümörde E-kaderin komplet boyanmasında kayıp (E-kaderin x200).....	59
Resim 9: Tümör ve tomurcuk alanında CD44 ile immünreaksiyon görülen olgu (CD44 x200).....	60
Resim 10: Tümör ve tomurcuk alanında CD44 ile immünreaksiyon görülmeyen olgu (CD44 x200).....	60
Resim 11: CTLA-4 immünreaktivite yoğunluk skorlaması.....	61
Resim 12: Lenfositlerin %5'inde +3 boyanma, tomurcukların %100'ünde +1 boyanma gösteren CTLA-4 immünreaktivitesi (CTLA-4 x400).....	62
Resim 13: Lenfositlerin %13'ünde +3 boyanma, tomurcukların %100'ünde +3 boyanma gösteren CTLA-4 immünreaktivitesi (CTLA-4 x400).....	63

**MEME KARSİNOMLARINDA TÜRÖR TOMURCUKLANMASININ
ÖNEMİ VE E-CADHERİN, CD44 VE CTLA-4 EKSPRESYONLARI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Amaç: Tumor tomurcuklanması tumorün invaziv kenarından ayrılan izole tumor hücreleri ya da 5'ten az hücreden oluşan tumor grupları olarak tanımlanmaktadır. Tumor tomurcuklanmasının meme karsinomlarında prognostik bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda tumor tomurcuklanmasının klinikopatolojik faktörler ve hasta sağkalımları ile ilişkisini araştırmayı ve tumor tomurcuklarında hücre-hücre etkileşimini sağlayan E-kaderin, epitel mezankimal geçiş ve kök hücre belirteci olan CD44, immün aktivasyonun negatif düzenleyicilerinden olan immün kontrol noktası molekülü CTLA-4 ekspresyon durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Toplam 179 meme karsinomlu (172 özellik göstermeyen, 7 metaplastik karsinom) hasta çalışmaya dahil edildi. Tümörlerin invaziv kenarları x40'luk büyütmede değerlendirildi. Tomurcuk görülen alanlar x200'lük büyütmede sayılarak en yüksek tomurcuk skoru belirlendi. Olgular median tomurcuk sayısına göre düşük (≤ 5) ve yüksek (> 5) tomurcuk gruplarına ayrıldı. Tümörde ve tomurcukta E-kaderin'in %90'ın altında boyanması kayıp olarak değerlendirildi. CD44 için ise %10 ve üzerindeki boyanma pozitif kabul edildi. CTLA-4 boyanması, tomurcuk ve çevresindeki lenfositlerde x400'lük büyütmede görsel bir skala oluşturularak boyanma yoğunluğuna göre 4 gruba ayrıldı. Ayrıca boyanma yüzdesi değerlendirildi.

Bulgular: Yüksek tomurcuklu tümörlerde düşük tomurcuklulara göre, tomurcuk görülen tümörlerde tomurcuk görülmeyenlere göre lenfovasküler ve perinöral invazyon anlamlı olarak daha fazla görülmüş, patolojik evre anlamlı olarak daha ileri saptanmıştır ($p < 0,05$). Yüksek tomurcuklu tümörlerde ve tomurcuk saptanan tümörlerde metastatik lenf nodu sayısı anlamlı olarak daha fazla görülmüş, pNevresi anlamlı olarak daha ileri saptanmıştır ($p < 0,05$). Tomurcuk sayısı ile tümörü infiltre eden lenfositler, immünohistokimya temelli moleküler sınıflama, E-kaderin ve CD44 boyaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tumor tomurcuklarında E-kaderin boyanması tümöre göre anlamlı olarak azalmış ($p < 0,05$), CD44 boyanmasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Yüksek tomurcuklu tümörlerde, tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 ortalama boyanma yüzdesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tümör tomurcuğu sayısındaki her artışın genel sağkalım riskini 1,07 kat arttırdığı saptanmıştır (1,01-1,12, % 95 CI, $p<0,05$).

Sonuç:Tümör tomurcuklanması meme karsinomlarında kötü prognozu öngörebilir. CTLA-4 artışı antitümör yanıtı engelleyerek tomurcuk sayısında artışa neden olabilir. Yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklendiği takdirde anti-CTLA-4 immünoterapilerinin, yüksek tomurcuk tespit edilen meme karsinomlu hastalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: CD44, CTLA-4, E-cadherin, Meme karsinomu, Tümör tomurcuklanması

**THE SIGNIFICANCE OF TUMOR BUDDING IN BREAST CARCINOMAS
AND ITS RELATIONSHIP WITH E-CADHERIN, CD44, CTLA-4
EXPRESSIONS
ABSTRACT**

Aim:Tumor budding (TB) is isolated tumor cells or tumor groups consisting of less than 5 cells separated from invasive edge of the tumor.Tumor budding are thought to be effective for prognosis in breast carcinomas. We aimed to investigate the relationship between tumor budding and clinicopathological factors and patients' survival. Additionally we aimed to investigate the relationship between tumor budding and E-cadherin that provides cell-cell interaction, CD44 as an epithelial mesenchymal transition and stem cell marker, and CTLA-4 receptor as a self-tolerance marker.

Materials and methods:One hundred seventy nine patients with invasive breast carcinoma no special type and metaplastic carcinoma were re-evaluated.The invasive edges of the tumors were evaluated at x40 magnification.The areas with buds were counted at x200 magnification and the highest bud score was determined.Tumors were separated into low (≤ 5) and high (>5) bud groups according to median bud number. Ninety percent for E-Cadherin and 10% for CD44 were regarded as positive staining cut-offs. CTLA-4 staining was divided into 4 groups

according to staining intensity at x400 magnification in bud and bud microenvironment lymphocytes. Also staining percentage of CTLA-4 in bud and bud microenvironment lymphocytes were evaluated.

Results: High bud tumors were likely to have lymphovascular, perineural invasion, higher metastatic lymph node number, pTNM and pN stage ($p < 0,05$). Similar results were seen in tumors with bud compared to tumors without bud ($p < 0,05$). No significant relation was found between number of buds and peritumoral lymphocytic reaction, immunohistochemistry based molecular subtyping, E-cadherin, and CD44 staining ($p > 0,05$ for all). E-cadherin was significantly lost in buds in regard to corresponding tumor ($p < 0,05$), while CD44 staining pattern is preserved ($p > 0,05$).

In high bud tumors, CTLA-4 staining percentage of lymphocytes in bud microenvironment was found to be significantly higher ($p < 0,05$). Every increase in tumor bud number, increases overall survival risk 1,07 times (1,01-1,12 95% CI, $p < 0,05$).

Conclusion: Tumor bud is a poor prognostic factor in breast carcinomas. Increased CTLA-4 can block antitumor response, causing an increase in the number of buds. It is thought that anti-CTLA-4 immunotherapies may be beneficial in patients with high bud detected breast carcinoma if supported by extensive studies.

Keywords: Breast carcinoma, CD44, CTLA-4, E-cadherin, Tumor budding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme karsinomu memenin glandüler elementlerinden oluşan malign epitelyal neoplazidir (1). Kadında en sık tanı alan ve ölüme neden olan kanserdir(2).

2018 yılında dünyada 2,1 milyon yeni vaka tanımlanmış olup meme karsinomuna bağlı 627000 ölüm bildirilmiştir(2). Türkiye’de ise tüm yaş grubundaki kadınlar arasında kanserli olguların %24,7’sinin meme karsinomları oluşturmaktadır(3). Bu sayılar meme kanseri insidansının büyüklüğünü, toplumlar üzerine etkisini, tanı ve tedavi yöntemlerine verilmesi gereken önemi açıkça göstermektedir.

Meme karsinomları için risk faktörleri üzerine dünya çapında çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Risk faktörleri birbirleriyle etkileşir ve kanserlerin menopozdan önce veya sonra olmasına, histolojik, biyolojik (reseptör) veya moleküler subtiplerine bağlı olarak değişir, bu nedenle kapsamlı bir değerlendirme yapmak zordur(4). BRCA2 mutasyonları, erken menarş, geç menopoz, menopoz sonrası hormon replasman kullanımı, nulliparite, ilk doğumun ileri yaşta olması, postmenopozal kadında beden kitle indeksinin (BKİ) yüksek oluşu hormon reseptör pozitif meme karsinomları için risk faktörüken; BRCA1 mutasyonları, premenopozal kadında BKİ’nin yüksek oluşu üçlü negatif karsinomlar için risk faktörüdür(5, 6).

Meme karsinomları moleküler düzeyde heterojen olarak izlenir ve farklı gen ekspresyonları farklı davranış ve prognozla ilişkilidir(7). Zaman ve maliyet kısıtlamaları nedeniyle immünohistokimyasal biyobelirteçler (ER, PR, HER2, Ki-67) ile temsil edilen moleküler meme kanseri sınıflaması uygulanmaktadır(1). Bu sınıflama Luminal A benzeri, Luminal B benzeri (HER2- ve HER2+), HER2+ ve üçlü negatif olarak 4 gruptan oluşmaktadır.

İyi tanımlanmış klinikopatolojik prognostik faktörler hasta yaşı, hastalığın evresi, tümör derecesi, tümör tipi, cerrahi sınır durumu ve lenfovasküler invazyondur (1). Hormon reseptör ve HER2 durumu önemli prediktif ve prognostik faktörlerdendir (8). Tümörü infiltre eden lenfosit (TİL) sayısının yüksek olması üçlü negatif ve HER2 pozitif karsinomlarda neoadjuvan tedaviye iyi yanıtı ve iyi davranışı gösteren prognostik bir belirteç olarak son yıllarda önem kazanmıştır (9).

Hastaların yetersiz ya da gereğinden fazla tedavi almalarını engellemek ve hastalara kişiselleştirilmiş tedavi oluşturabilmek için ek prognostik parametrelere ihtiyaç vardır. Meme karsinomlarına ait morfolojik özelliklerin prognostik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır(10).

Tümör tomurcuklanması ana tümör kitlesinin invaziv kenarından ayrılan izole tümör hücreleri ya da 5'ten az hücreden oluşan tümör grupları olarak tanımlanmaktadır. Kolorektal karsinomda tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve hastanın sağkalımını öngören prognostik bir faktör olduğu bildirilmektedir(11-14). Tümör tomurcuklanması akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, pankreatik ve endometrial adenokarsinomlar gibi birçok solid karsinomda progresyonun ve beklenen yaşam süresinin önemli bir belirleyicisi olarak görülmektedir(15-17). Meme karsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognoz üzerinde etkili olabileceği düşünülmele birlikte bu konuda yeterince çalışma yoktur. Tümör tomurcuklanması meme karsinomundaki histopatolojik prognostik faktörleri tamamlamak için kullanılabilir.

Tümör tomurcuklanmasının moleküler düzeyde epitelyal mezenkimal geçişi(EMG) gösterdiğine yönelik kanıtlar mevcut olup tümör tomurcukları EMG'nin histolojik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(12, 14-18). EMG matür epitelyal hücrelerin görünümünün değiştiği, hücreler arası bağlantılarını kaybettikleri ve aynı zamanda mezenkimal hücre özellikleri kazandıkları bir süreçtir(14, 18). EMG'ye uğrayan hücreler kök hücre benzeri özellik kazanmaktadır(19).

Hücre-hücre etkileşiminde rol oynayan kalsiyum bağımlı bir transmembran proteini olan E-kaderin kaybı tümör hücrelerinin stromaya yayılımına ve ekstraselüler matriks ile bağlantısına neden olur(20). Tipik olarak EMG alanında vimentin gibi mezenkimal belirteçlerde ekspresyon artışı görülürken E-kaderin ve sitokeratinler gibi epitelyal belirteçlerde ise ekspresyon kaybı saptanır(21).

Bir hücre yüzey transmembran glikoproteini olan CD44, tümör hücrelerinin endotel ve fibronektin açısından zenginleştirilmiş matrikslere yapışmasına katkıda bulunarak tümör invazyonunda ve metastaz gelişmesinde önemli rol oynar(22). Kapsamlı çalışmalar CD44'ün kanser kök hücre karakteri için anahtar

biyobelirteçlerden biri olduğunu ve epitelyal mezenkimal geçişte kritik rolü olduğunu ortaya koymuştur(23).

Bütün bu bilgiler ışığında tümör tomurcuklanma alanında immünohistokimyasal (İHK'sal) olarak E-kaderin kaybı ve CD44 boyanma artışı beklenmektedir.

Tümör immün mikroçevresi son dönemlerde önem kazanan, farklı bireylerde aynı organ ve dokudaki tümörler arasında önemli ölçüde değişiklik gösteren bu nedenle prognostik önemi araştırılan bir konudur. Tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücreleri tümör büyümesini destekleyebilir veya engelleyebilir(24). Meme kanseri hücrelerinden kaynaklanan immüno-supresif mikroçevre, antitümör bağışıklığı engelleyen sitokinler ve bağışıklık kontrol noktası moleküllerinden oluşur(25). Bu immün kontrol noktası moleküllerinden olan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) immün aktivasyonun negatif düzenleyicilerindendir. T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde ve kendi kendine toleransın korunmasında önemli rol oynayan bir reseptördür(26). Tümör mikroçevresindeki hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen CTLA-4 immün efektör hücrelerde anergi veya apoptozu başlatma ile tümöre karşı immün yanıtı baskılayarak immün gözetimden kaçışa katkıda bulunur. Bu da epitelyal mezenkimal değişimi dolayısıyla tümör tomurcuklanmasını kolaylaştırıcı etki gösterebilir.

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda meme kanserlerinde tümör tomurcuklanmasının kötü prognoz ile ilişkili olmasını ve tomurcuklanma alanında E-kaderin kaybı, CD44 ekspresyon artışı ve tümör tomurcuklanma alanı mikroçevresinde CTLA-4 ekspresyon artışı beklemekteyiz. Çalışmamızda meme kanserlerinde tümör tomurcuklanması varlığını araştırmak, tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik prognostik faktörlerle, E-kaderin, CD44 ve CTLA-4 ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Akciğer kanserleri ve malign melanomda başarılı sonuçlar veren anti-CTLA-4 gibi immün kontrol noktalarını hedefleyen tedaviler meme kanserli hastalar için de bir umut olabilir.

Çalışmamızda sağkalım ve tedavi öyküsü bilinen 179 meme kanserli olguda Hematoksilin & Eozin (H&E) boyalı kesitlerde morfolojik olarak tümör tomurcuklanması değerlendirilmiş ve tümör tomurcuk sayısının klinikopatolojik parametreler ve hasta sağkalım süreleri ile ilişkileri araştırılmıştır.

Ayrıca İHK'sal yöntem ile tomurcuklanma alanında E-kaderin, CD44 ve CTLA-4 ekspresyonları değerlendirilmiştir. CTLA-4 ekspresyonu tümör tomurcuklarının yanı sıra tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerde araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MEME KARSİNOMU

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Memenin glandüler elementlerine ait malign epitelyal neoplaziler invaziv meme karsinomu olarak tanımlanır (1). Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan (kadınlarda görülen tüm kanserlerin %24'ü) ve dünyada kadın ölümlerine en sık neden olan kanserdir(2). Akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser olup her iki cinsiyetteki kanserlerin %11,6'sını oluşturmaktadır (2).Görülme sıklığı coğrafi olarak değişmektedir. İnsidansının en yüksek olduğu ülkeler Avustralya, İngiltere ve Belçika gibi gelişmiş ülkeler olsa da son dekatlarda gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı artmaktadır(2). Gelişmiş ülkelerde tanı alma sıklığının 2000'li yılların başlangıcında azalmış olmasının postmenopozal hormon replasman tedavisinin kullanımındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir(27). Bu bölgelerde kadınların %8-9'u 75 yaşından önce meme kanseri tanısı almaktadır.

Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden nüfus üzerinde yapılan çalışmalarda, göçmen nüfusun meme kanseri riskinin bir veya iki kuşak içinde ev sahibi ülkedeki nüfusun riskine yaklaştığı gösterilmiştir. Bu, meme kanserinin etyolojisinde çevresel faktörlerinin önemli rol aldığını düşündürmektedir (1). Dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle meme kanseri görülme sıklığındaki artış global bir yük haline gelmektedir.2018 yılında tüm dünyada 2,1 milyon yeni meme kanseri tanısı konmuş olup meme kanserine bağlı 627 000 ölüm görülmüştür (2).

Türkiye'de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tüm yaş grubundaki kadınlar arasında kanserli olguların %24,7'sini meme kanseri oluşturmaktadır. İnsidans oranı 43,8/100 000 olup ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69, %49,6'sı 25-49 yaş aralığındadır(3). Son yıllarda özellikle Türkiye'nin batısında meme kanseri sıklığında belirgin artış olduğu

gözenmiştir. Bu artış, “Batı tarzı yaşam” ile (erken menarş, geç doğum, daha kısa emzirme süresi) açıklanmaktadır (28).

Erkeklerde görülen meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %1’inden daha az oranda iken Amerika’da kansere bağlı erkek ölümlerinin %0,5’inden daha azını oluşturur (29). Kadınlarda görülen meme karsinomlarına benzer şekilde İngiltere, Amerika, Kanada ve Avustralya gibi ülkelerde insidansı yüksek olarak izlenmektedir (30).BRCA2 mutasyontaşıyıcılarında, artmış östrojen dengesine bağlı olarak karaciğer sirozu olan hastalarda ve Klinefelter sendromlularında meme kanseri riski belirgin olarak artar(31, 32).

2.1.2.Meme Karsinomunun Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimine zemin hazırlayan çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir. Kadın cinsiyet ve ileri yaş meme kanserinin majör risk faktörleridir (33). Görülme sıklığı menopoz öncesi kadınlarda her yıl yaklaşık %8 oranında, menopoz sonrası her yıl %2 oranında artmaktadır (34). Çoğu çalışmada genel risk faktörleri hormonlar, beslenme, reproduktif faktörler ve genetik olarak belirlenmiştir.Epidemiyolojik veriler meme kanserinin daha çok varlıklı toplumların hastalığı olduğunu göstermiştir. Hayvansal yağ ve proteinden zengin, yüksek kalorili beslenme, obezite ve fiziksel egzersizden yoksun yaşam tarzı, ilk doğumun ileri yaşta olması,az sayıda doğum yapmış olmak ve emzirme süresinin kısa olması“Batı tarzı yaşam” olarak tanımlanmakta veönemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir(1).

Erken menarş ve geç menopoz gibi menstruasyon ilişkili faktörler, ilk doğumun ileri yaşta olması, az sayıda doğum yapmak ya da hiç doğum yapmamış olmak gibi reproduktif faktörler meme kanseri görülme riskini arttırmaktadır(35).

Epidemiyolojik çalışmalar egzojensteroid kullanımının (östrojen ve progesteron) meme kanseri gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (36).

Devamlı alkol tüketimi özellikle hormon reseptör pozitif kanser riskinde ılımlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir (37, 38). Genç ya da ileri yaş fark etmeksizin uzun süre alkol kullanımının risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir (37).

Genç yaştan itibaren sigara kullanımınınmeme kanseri riskinde yaklaşık %20 oranında artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bu risk N asetiltransferaz 2 (NAT2) genindeki polimorfizmle yüksek ilişkili bulunmuştur. Pasif sigara içiciliği ile ilgili

risk henüz netlik kazanmamış olsa da bazı çalışmalar sigara içmeyen premenopozal genç kadınların sürekli sigara maruziyetinin kanser riskini arttırdığını göstermektedir(37).

Santral obezitenin postmenopozal meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(37). Aşırı kilo meme kanseri nüksüyle de yakından ilişkili bulunmuştur (39).

Meme epitelinin ve stromasının yağ dokusuna göre belirgin olarak baskın olduğu durumlarda (meme yoğunluğunun %75'in üzerinde olduğu durumlarda) meme kanseri riski 4, 5 kat kadar artmaktadır. Meme yoğunluğu üzerinde yaş, parite, BKİ, menopozal durum ve genetik faktörler rol oynamaktadır(37).

Hastaya ait önceki meme biyopsilerinde atipik hiperplazi görüldüğünde meme karsinomu gelişme riski 4,5 kat kadar artarken, atipik olmayan proliferatif meme hastalıklarında risk 1,5-2 kat kadar artmaktadır. Meme kanseri tanısı almış hastanın her iki memesinde de ikinci kanser gelişme riski 10 kat fazladır. Antihormon tedavisi sonrası bu risk azalır (37).

Meme kanseri diğer neoplazilere göre daha yüksek oranda ailesel geçiş ile ilişkilidir. Ailesel meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (33, 37). Bunların en yaygın olanı, meme karsinomu riskini büyük oranda arttıran DNA onarımında yer alan BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardır(40). Bu iki gen tüm ailesel tümörlerin %20 ile %50'sinden sorumludur (37). BRCA1 veya BRCA2'deki mutasyonlar otozomal dominant kalıtım göstermektedir ve taşıyıcılar, yaşam boyu özellikle over kanseri gibi diğer kanserler açısından da önemli ölçüde artmış risk altındadır(37).

BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında meme ve over kanserleri yanı sıra tuba, endometrium, mide ve kolorektal kanser insidansı yüksektir. Erkek taşıyıcılarda prostat kanseri yaygındır. Histolojik olarak meme karsinomlarında daha yüksek nükleer derece, daha belirgin lenfoplazmatik infiltrat izlenir. Bu tümörlerde sıklıkla İHK'sal olarak hormon reseptörleri ve HER2 negatiftir(37, 41).

BRCA2 mutasyonları taşıyanlarda meme ve over kanseri yanı sıra tuba, pankreas, serviks kanserleri ve cilt melanomları insidansı da artar. BRCA2 mutasyonlarının erkek taşıyıcıları meme ve prostat kanseri için risk altındadır (41). Histolojik olarak meme karsinomlarında düşük nükleer derece izlenir.

İmmünohistokimyasal olarak sıklıkla hormon reseptörleri pozitif olup HER2 negatiftir(41).

Meme kanseri ile ilişkili olan ve daha seyrek izlenen genetik hastalıklar arasında Li-Fraumeni sendromu, Cowden hastalığı ve Ataksi-Telenjiktazi geni taşıyıcılığı yer almaktadır(42).

Göğüse uygulanan iyonizan radyasyon meme kanseri riskini arttırmaktadır. Uygulanan doza, uygulamadan sonra geçen süreye ve yaşa bağlı olarak risk boyutu değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ergenliklerinde ve 20'li yaşlarında Hodgkin lenfoma nedeniyle radyasyon uygulanan kadınların %20-30'unda meme kanseri geliştiği saptanmıştır. Ancak daha ileri yaşlardaki uygulamalarda risk artışı saptanmamıştır. Meme gelişimi dönemlerinde maruz kalınan radyasyonun, kanser gelişimini arttırdığı düşünülmektedir (37, 43).

“International Agency for Research on Cancer”(IARC) tarafından fiziksel aktivite ve meme kanseri riski değerlendirildiğinde ağır fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir (44).

Farklı etyolojik faktörler farklı klinik subtipler için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir(45). BRCA2 mutasyonları, erken menarş, geç menopoz, menopoz sonrası hormon replasman tedavisi almak, hiç doğum yapmamış olmak, ilk doğumun ileri yaşta olması, postmenopozal kadında BKİ'nin yüksek oluşu hormon reseptör pozitif meme karsinomları için risk faktörüken; BRCA1 mutasyonları, premenopozal kadında BKİ'nin yüksek oluşu üçlü negatif karsinomlar için risk faktörüdür (5, 6, 46). Uzun süreli emzirme tüm subtipler için riski azaltmaktadır. Bazı çalışmalarda alkol, sigara kullanımı ve fiziksel aktivite yokluğunun hormon reseptör pozitif meme karsinomları için riskli olduğundan bahsedilmektedir (47). Bu risk faktörleri etnik kökenlere göre değişkenlik gösterebilmektedir(46).

2.1.3.Meme Karsinomunun Klinik Özellikleri

Meme karsinomları için tarama yapılmayan toplumlarda en sık klinik bulgu ele gelen kitle varlığıdır. Cilt çekintileri, meme başı değişiklikleri ve daha az sıklıkla memenin boyutunda veya derisinde renk değişikliği de görülebilir. Nadir vakalarda deri ülserine rastlanabilir. Bütün bu bulgular benign meme hastalıklarında

görülebilir. Bu nedenle kesin tanı için görüntülemelerle birlikte değerlendirme ve biyopsi yapılması gereklidir(1).

Taranan toplumlarda klasik kanser görünümü kalsifikasyon izlenebilen spiküle kitle olsa da iyi sınırlı kitleler ya da yalnızca kalsifikasyon görülebilir. Palpabl kanserlerin%5-15'i mammografide görülemez ve bu vakaların çoğu ultrasonda tanı alır. 40 yaş altı kadınlara yapılan görüntüleme yöntemi ultrasondur ve mammografide dens izlenen memeler ultrasonla değerlendirilerek duyarlılık artırılabilir.Ayrıca ultrason kistik lezyonları solid lezyonlardan ayırt etmede faydalıdır(48). Mammografi ve ultrason birlikte değerlendirildiğinde yanlış negatiflik oranı çok düşüktür (%0-3) (49).

Manyetik rezonans ile meme tümörlerinin artmış vaskülaritesi ve artmış kontrast madde alımı saptanır.Meme kanserini tanımada duyarlılığı en yüksek yöntemdir ve yüksek risk taşıyan kadınlarda tarama amaçlı (örneğin BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyan) kullanılır (1).Ayrıca meme kanserinin evrelemesinde ve konservatif olarak tedavi edilmiş meme karsinomlu hastalarda gelişen tümör rekürrensi ile cerrahi sonrası oluşan skar dokusunu ayırt etmede yardımcı olabilir(48).

Fizik muayene, görüntüleme ve iğne biyopsisi/sitoloji benign ve birbiriyle uyumlu ise kanser kaçırma riski çok düşüktür. Ancak herhangi bir aşamada uyumsuzluk varsa biyopsi tekrarı gerekir (1).

2.1.4.Meme Karsinomlarının Histopatolojik Sınıflaması

İnvaziv meme karsinomlarının sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından yapılmaktadır. Bu sınıflandırmanın temelini histopatolojik görünüm oluşturmaktadır.

IARC tarafından 2019 yılında 5. Baskısı yayımlanan DSÖ Meme tümörleri sınıflaması kitabında memenin epitelyal tümörleri sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir.

2.1.4.1. Mikroinvaziv karsinom: İnvaziv karsinom boyutunun 1mm veya daha küçük olması durumunda tanımlanır. Sıklıkla belirgin karsinoma in situ alanında tanınan erken evre karsinomdur. Tanı koymadan önce derin kesitler alınarak

daha büyük bir invazyon alanının olmadığından emin olunmalıdır (50). pT1 mi olarak evrelenir (51). Dokuz yüz altmış sekiz mikroinvaziv karsinom vakası ile yapılan son meta-analizlerde sentinel lenf nodunda %3.2 oranda makrometastaz, %4 oranda mikrometastaz saptanmıştır (52).

Tablo 1. DSÖ memenin epitelyal tümörleri sınıflaması2019(53)

-Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler	-Non-invaziv lobüler neoplazi
Olağan duktal hiperplazi	Atipik lobüler hiperplazi
Kolumnar hücreli lezyonlar	Lobüler karsinoma in situ
Atipik duktal hiperplazi	-İnvaziv meme karsinomları
-Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar	Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu
Sklerozan adenozis	Mikroinvaziv meme karsinomu
Apokrin adenom ve adenozis	İnvaziv lobüler karsinom
Mikroglandüler adenozis	Tübüler karsinom
Radial skar / kompleks sklerozan lezyon	Kribriform karsinom
-Adenomlar	Müsinöz karsinom
Tübüler adenom	Müsinöz kistadenokarsinom
Laktasyon adenomu	İnvaziv mikropapiller karsinom
Duktal adenom	Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
-Epitelyal-myoepitelyal tümörler	Metaplastik karsinom
Pleomorfik adenom	-Nadir tümörler ve tükürük bezi tümörleri
Adenomyoepitelyoma	Asinik hücreli karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom	Adenoid kistik karsinom
-Papiller neoplaziler	Sekretuar karsinom
İntraduktal papillom	Mukoepidermoid karsinom
Papiller duktal karsinoma in situ	Polimorföz karsinom
Enkapsüle papiller karsinom	Ters polarite gösteren Tall cell karsinom
Solid papiller karsinoma in situ	-Nöroendokrin neoplaziler
İnvazyon içeren solid papiller karsinom	Nöroendokrin tümör
İnvaziv papiller karsinom	Nöroendokrin karsinom
-Duktal karsinoma in situ	

2.1.4.2.Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu:Meme karsinomlarının yaklaşık %47-70'ni oluşturan karakteristik özellik barındırmayan geniş ve heterojen bir gruptur (37, 54). Makroskopik olarak düzensiz, yıldızsı veya nodüler sert kitleler oluştururlar(37).Histopatolojik özellikler vakadan vakaya hatta aynı vaka içinde bile farklılık gösterebilir. Tümör hücreleri kord, küme, trabekül oluşturabilir. Bazı tümörlerde belirgin solid ya da sinsityal patern görülebilir. Santralinde lümen bulunan tübüler yapılanma ya da tek hücre infiltrasyonu, targetoid (hedef tahtası) özellikler gösterebilir. Tek hücre infiltrasyonu ve targetoid özellikler gösteren vakalarda invaziv lobüler karsinomun sitomorfolojik özellikleri görülmez. Hücreler daha pleomorfiktir. Tipik olarak membranöz E-kaderin boyanması görülür (54, 55). Mitoz değişkenlik gösterir. Tümörü çevreleyen stroma, yoğun fibrotik veya hücresel olabilir. Yoğunluğu değişkenlik gösterebilmektedir. Nekroz görülebilir. Tümörlerin bir kısmında lenfoplazmasitoid infiltrat tanımlanmıştır (37, 54).

Vakaların %80'inde duktal karsinoma in situ (DKİS) komponenti görülür. Bazı vakalarda DKİS yaygın olarak izlenebilir. Sıklıkla eşlik eden DKİS, invaziv karsinom ile aynı nükleer derecededir. Vakaların yaklaşık % 20-30'u lenfovasküler ve perinöral invazyon gösterir. Lenfovasküler emboli sıklıkla lenfatik boşluklarda ve damarlarda görülür. Vasküler tümör embolisi tümör boyunca görülebilir; ancak lenfovasküler invazyon rutinde tümör dışı alanda değerlendirilir (54).

Tümörün spesifik subtip ile birliktelik gösterdiği durumlarda; eğer özel tip karsinom,karsinomun %10-90'ını oluşturuyorsa “mikst özellik göstermeyen invaziv karsinom ve özel subtip karsinom“ tanısı verilir. Özel tip tüm kanserin %10'undan azını oluşturuyorsa tanı “özellik göstermeyen invaziv karsinom” olur. Özel tip yorumda belirtilir. Eğer tümörün %90'ından fazlası özel tip ise bahsedilen özel tip karsinom olarak tanı alır(54).

Onkositik, lipitten zengin, glikojenden zengin, berrak hücreli ve sebasöz karsinomlar nadir tümörler olup spesifik subtip olarak yeterli klinik kanıt bulunmadığı için özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu spektrumunun bir parçası olarak görülmektedir. Benzer şekilde medüller patern, pleomorfik ve koryokarsinomatöz patern gösteren, melanotik patern,nöroendokrin farklılaşma gösteren tümörlerde bu spektrumun bir parçasıdır. Bu tümörler için %90 kuralı uygulanmaz(54).

Medüller patern gösteren invaziv karsinomlar, eskiden medüller karsinom, atipik medüller karsinom ve medüller özellikler gösteren karsinom olarak tanımlanan, iyi sınırlı, histolojik derecesi yüksek olan itici tarzda büyüme ve sınırsız yapılanma gösteren karsinomlardır. Tümörü infiltre eden lenfositler belirgindir ve diğer yüksek dereceli karsinoma göre iyi klinik gidiş ile karakterizedir. Sıklıkla hormon reseptörleri ve HER2 negatiftir ve değişken oranda CK5/6, EGFR, CK14 ve p63 gibi bazal belirteçlerle boyanma görülür(54).

Nöroendokrin farklılaşma gösteren invaziv karsinom, özellik göstermeyen invaziv karsinomların yaklaşık %10-30'unu oluşturur (56). Daha sık olarak müsinöz karsinom ve solid papiller karsinomlarda nöroendokrin farklılaşma görülmektedir. İyi diferansiyasyon nöroendokrin tümörden ve nöroendokrin karsinomdan ayrımı önemlidir. Memede çok nadir görülen nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom tanıları tartışmasız bir şekilde üniform bir nöroendokrin morfoloji gösteren ve nöroendokrin belirteçleri diffüz ve güçlü bir şekilde eksprese eden tümörler için kullanılmalıdır. Morfolojik olarak nöroendokrin özellik göstermeyen tümörlerde klinik olarak ilişkili olmaması nedeniyle rutinde nöroendokrin belirteçler uygulanmaz. Bu tümörler tipik olarak hormon reseptörleri pozitif, HER2 negatiftir (57).

Osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinomda, osteoklast benzeri dev hücrelerin yanı sıra sıklıkla damar dışına çıkmış eritrosit, lenfosit ve monositler ile birlikte damardan zengin stroma görülür. Bazen hemosiderin de izlenir (58). Tümörün karsinomatöz kısmı sıklıkla iyi ya da orta diferansiyasyon invaziv meme karsinomudur ve en sık kribriform karsinom olmak üzere diğer histolojik subtipler de görülebilir (58). Dev hücrelerde CD68 boyanması görülürken keratin boyanması görülmez.

Pleomorfik patern gösteren invaziv karsinom, adenokarsinomda veya metaplastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinomda, pleomorfik ve bizzat görümlü tümör dev hücrelerinin tümörün %50'sinden fazlasını oluşturduğudurumlarda tanımlanır(59). Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomunun dediferansiyasyonunun en uç noktası ya da metaplastik işlevli hücreli karsinoma diferansiyasyonunun bir parçası olarak düşünülür. Sıklıkla hormon reseptörleri negatiftir(59).

Olguların yaklaşık %60 kadarında hCG-pozitif hücreler görülebilir(60). Bu durum hastaların serum hCG düzeyinde artışa neden olabilir. Ancak histolojik olarak koryokarsinomatöz diferansiyasyon son derece nadirdir(61).

Melanotik patern, meme parankiminde duktal karsinom ve melanomun bir arada olduğu az sayıda olguda tanımlanan bir paterndir. Bu paternin bir hücre tipinden diğerine geçiş sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (62).

Onkositik patern gösteren invaziv karsinom, çok sayıda mitokondri barındıran eozinofilik ve geniş sitoplazmalı onkositik diferansiyasyon gösteren neoplastik hücrelerden oluşmaktadır(63).

Lipitten zengin paternde sitoplazmik vakuollere neden olan çok sayıda sitoplazmik nötral lipit içeren tümör hücreleri izlenmektedir. Bu vakuoller Sudan III veya Oil Red O sitoplazmik boyanma gösterir. Çoğu vakada östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) negatiftir, HER2 pozitif olabilir (64).

Glikojenden zengin paternde, tümör hücrelerinin sitoplazmasında glikojen birikimine bağlı berraklaşma görülür. ER %35-50 vakada pozitif izlenir. PR çoğu vakada negatiftir(65). HER2 durumu ise değişkendir(66).

Sebasöz patern, meme gland parankiminden köken alan belirgin sebasöz farklılaşma gösteren nadir bir paterndir(67). Tümör hücreleri geniş berrak ve vakuole sitoplazma içerir. Frozen kesitlerde ya da taze dokuda Oil Red O pozitifliği görülür. Tümörde ayrıca ikinci bir komponent olan küçük, ovoidden iğsi görünüme değişen vakuole olmayan eozinofilik/bazofilik sitoplazmalı hücreler görülür. Bu hücreler sıklıkla lobülün periferinde izlenir(54).

Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomları tüm meme karsinomlarının büyük kısmını oluşturur, prognozları tüm meme karsinomları ile karşılaştırıldığında hafifçe kötüdür. On yıllık yaşam beklentisi %65-78'dir(68).

2.1.4.3. İnvaziv lobüler karsinom: Tüm meme karsinomlarının %5-15'idir (68). Sıklıkla makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle olarak görülse de diffüz büyüme paterni nedeniyle belirgin bir kitle oluşturmayabilir. Sitolojik ve büyüme özelliklerine göre klasik, solid, alveoler, pleomorfik, tübülolobüler ve mikst paternler görülür. En sık görülen klasik paternde histolojik olarak bağ doku içerisinde kordlar şeklinde tek tek dizilim gösteren, diskoheziv, küçük malign

hücrelerden oluşan infiltrasyon izlenir(37). Neoplastik hücreler yuvarlak-oval nükleuslu, ince rim şeklinde sitoplazmaya sahip olup sıklıkla normal duktuslar çevresinde konsantrik dizilim gösterir. Bazen intrasitoplazmik lümen izlenebilir(69).

İnvaziv lobüler karsinomlar ER pozitifdir, %60-70 oranında PR pozitifliği görülür. HER2 aşırı ekspresyonu nadir olarak görülür(70). E-kaderin ile tümör hücrelerinde kayıp beklenir. Ancak vakaların %15'inde E-kaderin boyanması görülmektedir(71). Ki-67 proliferasyon indeksi genelde düşük olmakla birlikte pleomorfik paternde daha yüksek beklenir (72).

2.1.4.4. Tübüler karsinom: Myoepitelyal hücre içermeyen tek sıra epitel hücre tabakası ile döşeli, açık lümeni bulunan iyi diferansiye tübül yapılarının proliferasyonu ile karakterizedir. Prognozları oldukça iyidir. Diffüz ve güçlü ER pozitifliği, sıklıkla PR pozitifliği izlenir, HER2 negatiftir (37).

2.1.4.5.Kribriform karsinom: Oldukça iyi prognoza sahip olan, iyi diferansiye ve nadir görülen bir tümördür. Tübüler karsinomla bir arada bulunabilir. Elek benzeri görünüme sahip yuvarlak boşlukları bulunan kribriform tip DKİS'ye benzeyen ve stromal invazyon gösteren hücre adalarından oluşur(73). Tipik olarak ER, PR pozitif olup HER2 negatiftir (74).

2.1.4.6.Müsinöz karsinom: Hücre dışı müsin içinde kapiller kan damarları içeren ince fibröz septalarla ayrılmış küçük gruplar halinde bulunurlar. Nükleer atipi genelde azdır. Tip A hücre dışı müsinden zengin olup hiposelülerdir. Tip B müsinöz karsinomda ise sıklıkla nöroendokrin diferansiyasyon gösteren daha geniş epitelyal tümör grupları izlenir(75). ER ve PR genelde pozitifdir, HER2 pozitifliği nadirdir (37).

2.1.4.7. Müsinöz kistadenokarsinom: İntrasitoplazmik müsin içeren atipik kolumnar hücrelerle döşeli geniş kistik boşluklardan oluşan invaziv meme karsinomudur. Müsin ayrıca kistik boşluklar içinde de izlenir. Pankreatobiliyer veya overin müsinöz kistadenokarsinomuna benzer. Eşlik eden DKİS varlığı metastazdan ayırım için yardımcıdır. Çoğu vakada ER, PR ve HER2 negatiftir (76).

2.1.4.8. İnvaziv mikropapiller karsinom: Çevrelerinde berrak stromal boşluklar bulunan, küçük, çukur veya morula benzeri tümör hücre kümelerinden oluşur. EMA ile periferik hücre membranı boyanması görülür(37). Sıklıkla ER ve PR pozitifdir, HER2 değişkendir (37).

2.1.4.9. Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom: Apokrin ter bezlerine benzeyen geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleolü bulunan tümör hücreleri ile karakterizedir. ER, PR negatif olup androjen reseptörü pozitif izlenir (77).

2.1.4.10. Metaplastik karsinom: Neoplastik epitelin skuamöz hücreler ve/veya içsi, kondroid, osseöz gibi mezenkimal görünümlü elemanlara benzediği tümörlerdir. Sadece metaplastik elemanlardan oluşabileceği gibi karsinom ve metaplastik alanların her ikisini de içerebilirler(37). Meme karsinomlarının yaklaşık %0,2-1'ini oluştururlar (78). Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomlarına göre daha büyük boyutta kitlelerdir. DKİS içermezler. Vakaların %90'dan fazlasında ER, PR, HER2 negatiftir (78, 79). Çoğunda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler, p63 ve EGFR pozitifdir (78, 79). Günümüzde 6 tane alt tipi tanımlanmaktadır:

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom: Küçük glandüler yapılar ve skuamöz hücre/keratin inci veya skuamöz kist oluşumu görülebilen epitelyal solid kordonlardan oluşur. Tümör hücreleri sıklıkla normal meme yapısının arasından infiltrasyon gösterir. Bu vakaların iyi prognozu nedeniyle yüksek dereceli adenoskuamöz karsinomdan ayrımı önemlidir(80).

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom:%95'inden fazlası değişken derecede kollajenize stroma içinde sakin içsi hücrelerden oluşan tümör ile karakterizedir. Neoplastik hücreler soluk eozinofilik sitoplazmalı, ince kromatinli koni şeklinde nükleusa sahiptir. Bu hücrelerde hafif nükleer atipi izlenir. Keratinler ve p63 neredeyse her zaman pozitifdir(81).

İçsi hücreli karsinom:Atipik içsi hücrelerden oluşan nadir görülen tümörlerdir. Uzun fasiküller halinde balıksırtı ya da birbirine karışan patern gösterebildiği gibi kısa fasiküller oluşturarak storiform patern de yapabilir (82). Sıklıkla farklı paternler bir arada görülür. Nükleer pleomorfizm sıklıkla belirgindir.

Skumöz hücreli karsinom:Saf skuamöz hücreli karsinom sıklıkla değişken derecede nükleer atipi ve pleomorfizm içeren skuamöz hücrelerle çevrili kistik lezyon ile karakterizedir. Çevresindeki stromaya kordon, tabaka ya da yuvalar halinde infiltre olan değişken derecede skuamöz diferansiyasyon gösteren neoplastik hücreler bulunur.Primer skuamöz hücreli karsinom tanısı vermeden önce metastatik skuamöz hücreli karsinomlar dışlanmalıdır(83).

Heterolog mezenkimal diferansiyasyonlu metaplastik karsinom: Sıklıkla mezenkimal komponent ve karsinomatöz alanlardan meydana gelir. Mezenkimal komponent minimal atipiden, yumuşak dokuların gerçek sarkomlarındaki belirgin atipiyeye kadar değişen özellikler içerebilir. Tarihsel olarak, "matriks üreten karsinomlar" terimi, arada iğsi hücre geçiş alanları olmadan epitelden mezenkimal bileşenlere ani bir geçişin bulunduğu mezenkimal elementlere sahip bir metaplastik karsinom alt grubuna tanımlanmıştır. Ancak bazı vakalarda az sayıda iğsi hücre geçiş alanları bu tanıyı dışlamaz. Bu tümörlerde, kondroid veya osteoid matriks ile gerçek kondroid veya osteoid / osseöz farklılaşmanın varlığı önemlidir(84).

Mikst metaplastik karsinom: Bol örnekleme sonucu metaplastik meme kanserlerinin büyük bir kısmının, farklı metaplastik elementlerin yanı sıra metaplastik ve konvansiyonel adenokarsinomatöz elementlerin karışımını sergilediği görülmüştür.Bu olgulara metaplastik karsinom olarak tanı verilir. Farklı elementlerden raporda bahsedilir(84).

Benzer boyut ve dereceye sahip özellik göstermeyen invaziv meme karsinomları ile karşılaştırıldığında lenf nodu metastazları metaplastik karsinomda daha nadir görülmektedir(85). Diğer üçlü negatif karsinomlarda olduğu gibi metaplastik karsinomlarda da lenf nodu metastazı olmaksızın özellikle beyin ve akciğere uzak metastaz görülebilir. Beş yıllık sağkalımları yaklaşık %62'dir. Adjuvan kemoterapiye cevapları diğer üçlü negatif tümörlere göre daha az olup radyoterapiden fayda görmektedirler (78).

2.1.5. Meme Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

Meme tümörlerinde derecelendirme tübül formasyonu, nükleer boyut ve mitoz sayısına göre Modifiye Bloom-Richardson metodu ile yapılır (Tablo2). Her bir faktöre 1 ile 3 arası skor verilerek değerlendirilir(86, 87).

Tablo 2. Modifiye Bloom-Richardson histolojik derecelendirmesi(86)

Özellikler	Skor
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün büyük çoğunluğunda (>%75)	1
Orta derecede (% 10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<%10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, üniform hücreler	1
Orta dereceli şekil ve boyut farkı	2
Belirgin şekil ve boyut farkı	3
Mitoz sayısı	
Mikroskop alanına bağlı olarak	1-3
Toplam Skor	Derece
3-5	Derece 1
6-7	Derece 2
8-9	Derece 3

Tübül formasyonu tüm tümör alanları dikkate alınarak küçük büyütmede incelenir. Tübül ve glandüler yapılar, ortası boş bir lümen etrafında dizelenen neoplastik hücreler olarak değerlendirilmelidir. Açık lümenli tübül yapıları tümörün%75'inden fazla ise 1 puan, 10-75 arası ise 2 puan, tümörün %10'undan az ise 3 puan verilir (1).

Nükleer pleomorfizm en belirgin nükleer pleomorfizmin izlendiği alan seçilip çevre meme dokusundaki normal epitelyal hücreler ile boyut ve şekilleri x40'luk büyütmede karşılaştırılarak değerlendirilir. Tümör hücrelerinin nükleus boyutu normal meme epitel hücrelerinin nükleusuna benzer boyutta olduğunda (< 1,5 kat) 1 puan verilir. Hafif pleomorfizm gösteren tümör hücrelerinin nükleusu normal epitel hücrelerinin nükleusundan 2 kattan daha büyükse 2 puan, çok değişken boyut ve şekle sahip nükleus, sıklıkla belirgin nükleol bulunduran tümör hücreleri olduğunda 3 puan verilir (1).

Değerlendirme yapılan mikroskop farklılıklarından kaynaklanan görüntü alanı farkı nedeniyle mitoz sayısı için belirlenen ve kabul edilmiş değerler mevcuttur(88). Bu değerlere göre mitoz sayısı 1, 2 ve 3 olarak skorlanır. En yüksek sayıda mitoz olan ilk alan seçilip bu alan çevresinde, x40'luk büyütmede toplam 10 alan sayılır (1).

Toplam skor 3 ile 9 arasında değişmektedir ve 3-5 puan alan tümör iyi diferansiye olup derece 1 olarak değerlendirilir. 6-7 puan alan tümör orta diferansiye olup derece 2 ve 8-9 puan alan tümör kötü diferansiye olup derece 3 olarak değerlendirilir (Tablo 2).

2.1.6.Meme Karsinomlarının Patolojik Evrelemesi

Meme karsinomu evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem TNM sistemidir (51, 89). Bu sistem tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastaz (M) bilgilerini kapsar (Tablo 3, 4, 5). Elde edilen verilere göre evre belirlenir (Tablo 6).

Tablo 3.Meme Kanseri Evrelemesi: Primer tümör(51, 89)

(T)	Tümör Boyutu	
Tx	Primer tümör saptanamamaktadır	
T0	Primer tümöre ait bulgu yok	
Tis	Tis (Duktal karsinoma in situ)	
	Tis (Lobüler karsinoma in situ)	
	Tis (Paget hastalığı)	Altındaki meme parankimindeki invaziv karsinom ya da DKİS ile ilişkisi olmayan meme başının paget hastalığı.
T1	2 cm veya daha küçük boyutlu tümör	T1mi (mikroinvazyon $\leq 0,1$ cm)
		T1a ($>0,1$ cm - $\leq 0,5$ cm)
		T1b ($>0,5$ cm - ≤ 1 cm)
		T1c (> 1 cm - ≤ 2 cm)
T2	2 cm'den büyük, 5 cm'yi geçmeyen tümör	
T3	5cm'den büyük tümör	
T4	Herhangi boyuttaki tümörün cilde veya göğüs duvarına direkt yayılımı veya inflamatuvar karsinom	T4a (göğüs duvarına yayılım)
		T4b (ödem, ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri)
		T4c (T4a+T4b)
		T4d (inflamatuvar karsinom)

Tablo 4. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi: Bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesi (51, 89)

(N) Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil
	<p>N0 (i-) histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil, immünohistokimyasal boyama ile negatif</p> <p>N0 (i+) bölgesel lenf nodunda çapı 0,2 mm'den daha küçük olan malign hücre ya da hücre grupları (H&E veya İHK ile saptanan)</p> <p>N0 (mol-) histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil negatif moleküler bulgular (RT-PCR)</p> <p>N0 (mol+) histolojik olarak veya İHK ile bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)</p>
N1	Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik olarak saptanmayan sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal mamarian lenf nodu metastazı
	<p>N1mi mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve/veya hiçbiri 2 mm'den büyük olmayan 200'den fazla hücre)</p> <p>N1a 1-3 aksiller lenf nodu metastazı (2mm'den daha büyük olan en az bir adet lenf nodu metastazı)</p> <p>N1b internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmamış lenf nodu metastazı</p> <p>N1c 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak saptanmamış internal mamarian lenf nodu metastazı</p>
N2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük) veya aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak saptanan internal mamarian lenf nodu metastazı
	<p>N2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük)</p> <p>N2b aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mamarian lenf nodu metastazı</p>
N3	10 veya daha fazla ipsilateral aksiller lenf nodu veya infraklavikuler (level 3) lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak saptanmamış sentinel lenf nodu ile saptanmış mikroskobik veya makroskopik internal mamarian lenf nodu metastazı
	<p>N3a 10 veya daha fazla ipsilateral aksiller lenf nodu (2 mm'den büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikuler (level 3) lenf nodu metastazı</p> <p>N3b aksiller lenf nodu metastazı varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı veya 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak saptanmamış sentinel lenf nodu ile saptanmış mikroskobik veya makroskopik internal mamarian lenf nodu metastazı</p> <p>N3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p>

Tablo 5. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi: Uzak metastaz(51, 89)

(M)	Uzak Metastaz
M1	Mikroskopik olarak doğrulanmış uzak metastaz varlığı
M0 ve Mx	Güncel kullanımı yoktur.

Tablo 6. Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması(51, 89)

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

2.1.7. Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal

Biyobelirteçler

İnvaziv meme karsinomu hücreleri genel olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (CK7, CK8/18, CK19), EMA, E-kaderin, BCL2 ve GATA3 ile boyanırlar. Özellikle iyi diferansiye karsinomlar GCDFP-15, mammaglobin, laktalbümin ve CEA ile boyanma gösterir. Yaklaşık %30 meme karsinomunda EGFR ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri (CK5/6, CK14, CK17) de içeren bazal biyobelirteçlerle boyanma görülür. Bazal biyobelirteçlerin boyanması genelde ER negatif karsinomlarda görülür(1).

Östrojen ve progesteron reseptörleri, hormon reseptörleri olup ilgili ligandlarını (östrojen ve progesteron) bağlar ve hücre büyümesini uyarır (37). Hastaların endokrin tedaviden fayda görme potansiyelleri nedeniyle tümör hücrelerinin %1'inde zayıf nükleer ER ve PR boyanmasının dahi pozitif olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Ancak tümörün %1-10'unun ER boyanması düşük pozitif olarak kabul edilmeli ve raporda belirtilmelidir(90, 91).

Büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesi olan HER2 normal hücre proliferasyonunu, gelişimini ve hayatta kalmasını düzenler. Normal meme epitelinde hücre yüzeyinde düşük seviyede bulunur. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %10-20'unda HER2 geni amplifiyedir ve hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonuna neden olur. Kemoterapiye ek olarak HER2 hedefli tedaviden faydalanma olasılıkları nedeniyle her yeni vakada İHK'sal olarak HER2 proteininin aşırı ekspresyonu değerlendirilir. Çoğu merkezde +2 boyanma durumunda refleks olarak in situ hibridizasyonla ERBB2 amplifikasyonuna bakılır(1). İmmünohistokimyasal HER2 değerlendirilmesi Tablo 7'te verilmiştir.

Tablo 7. İmmünohistokimyasal olarak HER2 değerlendirilmesi(92)

Raporlanan kategori	Skorlama kriteri
Pozitif	+3 Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasının sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen kuvvetli boyanması
Şüpheli	+2 Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasının sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen zayıf/orta şiddette boyanması
Negatif	+1 Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasının sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf güçle algılanabilen boyanması 0 Boyanma olmaması ya da tümör hücrelerinin %10 ve daha azında sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf güçle algılanabilen boyanması

2.1.8. Meme Karsinomlarında Klinikopatolojik Prognostik

Parametreler

Yaş: Meme karsinomu insidansı ve ölüm oranları genel olarak yaşla artmaktadır. Tanı alan kadınların %5'inden azı 35 yaş altındadır. Bu grup hastalarda tümörün agresif gidiş potansiyelinin yüksek olduğu düşünülür. Ancak yapılan bir

çalışmada tanı anında ileri yaşta olan hastalarda hastalığa bağlı ölüm oranının %17 daha yüksek olduğu görülmüştür(93).

Cinsiyet: Kadın olmak başlıca risk faktörüdür. Erkeklerde görülen meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %1'inden, Amerika'daki kansere bağlı erkek ölümlerinin %0,5'inden daha azını oluşturur (29). Erkekler için risk faktörleri BRCA gen mutasyonları, testiküler bozukluklar, aile hikayesi ve obezitedir. Ayrıca artmış östrojen dengesine bağlı olarak karaciğer sirozu olan hastalarda ve Klinefelter sendromlularında meme kanseri riski belirgin olarak artar (31, 32).

Histolojik tip: Tübüler karsinom, kribriform karsinom, müsinöz karsinom gibi meme karsinomları daha düşük dereceli ve daha iyi prognoza sahiptir(37, 73, 75). Yüksek dereceli işsi hücreli, skuamöz hücreli karsinomlar agresif davranışlı metaplastik karsinom alt tipleridir (94). Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomunun prognozu tüm meme karsinomları ile karşılaştırıldığında hafifçe daha kötüdür. Özellik göstermeyen meme karsinomlu hastalarda 10 yıllık sağkalım %65-78 iken, tüm meme karsinomları birlikte değerlendirildiğinde 10 yıllık sağkalım yaklaşık %80'dir(68).

Histolojik derece: Modifiye Bloom-Richardson-Elston sistemi (Nottingham derecelendirme sistemi) ile invaziv duktal karsinomlar tübül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı esas alınarak derecelendirilir(86). On yıllık yaşam süresi derece 1 tümörlü kadınlarda %85, derece 2'de %60, derece 3'te %15 dir(95).

Tümör boyutu: Aksiller lenf nodu metastazı riski tümör boyutu ile doğru orantılı olarak artar. Tümör boyutu 1 cm'nin altında olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken, 2 cm'den büyük tümöre sahip hastalarda bu oran %77'ye düşer (96).

Lenf nodu metastazı: Tutulum yoksa 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %70-80'e yakındır; bu oran 1-3 adet lenf nodu tutulduğunda %35-%40'a, 10 veya daha fazla lenf nodu tutulduğunda %10-15'e düşer (95). Sağkalım oranları aynı zamanda aksiller lenf nodu tutulum düzeyine, tutulan lenf nodu sayısına, metastatik tümör miktarına, ektranodal yayılım olup olmamasına da bağlıdır. Mikrometastazların ve izole tümör hücrelerinin varlığının prognostik önemi

tartışmalıdır (97). Yapılan son çalışmalarda adjuvan tedavi almamış erken evre hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalımda azalma görülmüştür (98).

Uzak metastaz: Uzak metastaz bölgesi, vakaların % 25'inde kemiktir ve hastalığa bağlı kaybedilen kadınların % 70'inde kemik metastazı saptanmıştır. Alta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da dolaşımdaki kanser hücreleri tarafından paratiroid hormon ekspresyonunun artırılması ve tümör hücreleri ile EMG'yi destekleyen kemik iliğindeki stromal hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler kemik metastazından sorumlu tutulmaktadır. Diğer sık metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemidir(37).

Evre: Meme karsinomlarının evrelemesinde "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) 2017 sistemi kullanılmaktadır (89). Bu sistemde tümör boyutuna, lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz varlığına göre sınıflandırma yapılır (Tablo6). Meme kanseri lokalize olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %95'in üzerindeyken, lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran %85'e düşmektedir. Metastatik hastalığı olanlarda ise 5 yıllık sağkalım yaklaşık %25'tir(1).

Lenfovasküler invazyon (LVİ):Lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterir. Hastaların %15'inde lenf nodu metastazı olmaksızın lenfovasküler invazyon görülür. Bu grup hastada LVİ varlığı çok daha önemli bir prognostik faktör olup lokal rekürrens ve uzak metastaz ile ilişkilidir(37, 99)

Cerrahi sınır durumu: Cerrahi sınırdaki tümör hücresi görülmesinin lokal rekürrens üzerine anlamlı etkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle boyalı sınırdaki invaziv tümör olmaması ve DKİS'nin cerrahi sınırdan en az 2mm uzakta olması yeterli görülmektedir (100).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Hormon reseptörleri meme karsinomları için en önemli prediktif ve prognostik faktörlerdir. Meme karsinomlarının %70-80'inde pozitif olarak izlenirler. ER ve PR negatif tümörleri olan hastaların endokrin tedavilere yanıt vermeleri olası değildir(37). Yüksek oranda ER pozitifliği gösteren tümörler ER boyanması düşük olanlara (% 1-10 boyanma) göre daha iyi gidişlidir. PR boyanması yüksek olan tümörler de PR boyanması düşük olan tümörlere göre daha iyi gidişli olsa da hasta her iki durumdada endokrin tedaviden fayda görebilmektedir(101, 102).

HER2 durumu: Prediktif ve prognostik faktörlerdendir. HER2 pozitifliğinde tedaviye HER2'yi hedef alan kemoterapi eklenir (1). HER2'nin aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu, yeni teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde görülür ve lenf nodu durumundan bağımsız olarak kötü prognostik faktördür(37).

Ki-67:Meme kanserinde proliferasyon indeksi, hastalığın agresifliğinin değerlendirilmesinde ve dolayısıyla özellikle kemoterapi ile ilgili karar vermede dikkate alınması gereken önemli bir parametredir.Ki-67 sayısı ve sınır değeri, uluslararası fikir birliği eksikliği ve tekrarlanabilirlik oranının az olması nedeniyle evrensel olarak kullanılmaz(103). Daha agresif luminal B moleküler alt tip ile daha az agresif bir alt tip olan luminal A arasında ayırım yapmaya yardımcı olması için%14 veya%15 eşiği önerilmiştir(104, 105). Ki-67, proliferasyonun ucuz fakat prediktif olmayan bir belirteci olarak kullanılır ve tümörün derecesi, ER ve HER2 durumu gibi diğer bulgularla birlikte kanserin biyolojisini doğru bir şekilde karakterize etmek için yararlı olabilir (1).

Androjen reseptörü: Yapılan çalışmalarda İHK'sal olarak androjen reseptör ekspresyonunun ve androjen reseptör mRNA seviyelerinin yüksek olmasının erken evre meme karsinomlarında hastalısız sağkalım ve daha iyi gidiş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106, 107).

Neoadjuvan tedaviye cevabın değerlendirilmesi: HER2 pozitif ve üçlü negatif meme karsinomlarında neoadjuvan sonrası patolojik tam yanıt prognostik değer taşımaktadır (108). Rezidüel hastalık kalması durumunda rezidüel hastalık yükü nüks riski için sınıflandırılabilir. Miller Payne derecelendirme sistemi bu amaçla kullanılan sistemlerden biridir (Tablo 8)(109).

Tablo 8. Miller Payne derecelendirme sistemi (109)

Derece	Tümör oranı
Derece 1	Tümör hücrelerinde önemli bir azalma ya da değişiklik yok
Derece 2	Tümör hücrelerinde az kayıp (%30 veya daha az)
Derece 3	Tümör hücrelerinde %30-90 kayıp
Derece 4	Tümör hücrelerinde %90'dan fazla kayıp
Derece 5	Tümör hücresi yok

Tümörü infiltrate eden lenfositler: Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı öngörmede TİL'lerin prognostik değeri, özellikle üçlü negatif ve HER2 pozitif meme kanserinde artmaktadır. Daha yüksek TİL seviyeleri, bu alt tiplerde hem erken hem de ileri evrelerde iyi prognoz ve neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt elde etme olasılığı ile ilişkilidir(9). Neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalıkta TİL'lerin analizi de prognostik değere sahiptir ve TİL'ler bağışıklık kontrol noktası blokajına yanıtı öngörmede rol oynayabilir(37).

Gen ekspresyon imzaları:Gen ekspresyonu imzası, hücrede tanımlanmışları, prognoz ve tedavi yanıtının öngörülmesi açısındanincelenen benzersiz gen grubudur. Meme karsinomu tedavisinde prognostik ve prediktif bilgi sağlamak için çok genli imzalar incelenmektedir. Erken evre östrojen reseptörü (ER) pozitif, HER2 negatif meme kanseri olan hastalarda nüks riskini tahmin etmeyi öngörmektedir ve gen ekspresyon imzalarına göre düşük riskli hastalarda kemoterapi verilmezken, gen ekspresyon imzalarına göre yüksek riskli hastalarda kemoterapi önerilmektedir (110). Bu imzaların gerçek değeri ancak devam etmekte olan çalışmalar tamamlandığında belirgin hale gelecektir (111).

2.1.9.Meme Karsinomunun Moleküler Sınıflaması

Meme karsinomları gen ekspresyonlarının farklı olması nedeniyle moleküler düzeyde heterojendir. Son yıllarda daha etkili tedavi geliştirebilmek için meme karsinomları moleküler olarak sınıflandırmaya çalışılmıştır. Ancak zaman ve maliyet kısıtlamaları nedeniyle merkezlerde genel olarak İHK'sal biyobelirteçlerle temsil edilen bir moleküler sınıflama kullanılmaktadır (ER, PR, HER2 ve Ki-67 ile). Gen ekspresyon analizlerinde paternlerin incelenmesi sonucu intrinsik alt tipler tanımlanmıştır. Tanımlanan intrinsik alt tipler prognoz ve tedaviye yanıt açısından klinik, biyolojik olarak birbirleriyle örtüşmektedir(1).

Yapılan çalışmalarda çok sayıda gen ekspresyonuna göre meme kanserleri luminal A, luminal B, HER2'den zengin ve bazal benzeri olmak üzere dört ana intrinsik alt tipe ayrılmıştır. Normal benzeri alt tip de tanımlanmıştır, ancak bu alt tipin önemi ve beraberinde getireceği sonuçlar belirsizdir. Çünkü bu grup,tümör hücre içeriği az, normal doku komponenti fazla olan örnekleri temsil etmektedir(7). Düşük-claudin daha çok üçlü negatif karsinomlarda görülen kötü prognozla

ilişkilendirilmiş nadir bir alt tip olarak tanımlanmıştır. Meme kansinmaları genetik analizlerin pahalı olması ve yaygın olarak kullanılmaması nedeniyle İHK'sal biyobelirteçlerle beş ana alt gruba ayrılmıştır (Tablo 9)(112).

Tablo 9. İnvaziv meme kansinomlarında immünhistokimya temelli moleküler sınıflama (112)

Luminal A benzeri	Luminal B benzeri (HER2 negatif)	Luminal B benzeri (HER2 pozitif)	HER2 pozitif (Luminal olmayan)	Üçlü negatif
ER pozitif	ER pozitif	ER pozitif	ER negatif	ER negatif
PR pozitif	HER2 negatif	PR pozitif/negatif	PR negatif	PR negatif
HER2 negatif	En azından biri olacak şekilde; -Ki-67 yüksek -PR negatif/düşük pozitif	HER2 aşırı ekspresyon/ amplifiye	HER2 aşırı ekspresyon/ amplifiye	HER2 negatif
Ki-67 proliferasyon indeksi düşük		Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek/düşük		

2.2.TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

Tümör tomurcuklanması literatürde ilk kez 1954 yılında Imai tarafından tümör filizlenmesi adıyla, tümörün invaziv kenarında morfolojik bir özellik olarak tanımlanmıştır (113).

Gabbert ve arkadaşları 1985'te tümör tomurcuklanmasını invaziv kenarda tümör dediferansiyasyonu olarak tanımlarken, 1989 yılında Morodomi, tübüler bir yapıya sahip olan veya olmayan beş veya daha fazla hücreden oluşan grupların ana tümör kitlesinden ayrıldığı alanları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirmiştir(114, 115).

Ueno ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tümör tomurcuklanması, günümüzde tüm dünyada yaygın kullanılan tanımı ile izole tümör hücreleri ve 5 hücreyi geçmeyen tümör hücre grupları olarak ifade edilmektedir (116).

Tümör tomurcuklanması,2016 yılı nisan ayında onbir farklı ülkeden katılımcılarla gerçekleştirilen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı'nda kolorektal kanserler için izole tümör hücreleri veya 4 hücreyi geçmeyen tümör hücre grupları olarak tanımlanmıştır (117).

Biyolojik olarak, tümör tomurcuklanmasının peritümöral bağ dokusundaki invaziv hücrelerin göçü, konağın savunma mekanizmalarından kaçışı, lenfatik ve kan damarların invazyonu sonucu lokal ve uzak metastazlara yol açtığı düşünülmektedir (118). Yapılan çalışmalarda kolorektal karsinomda tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve hastanın sağkalımını öngören prognostik bir faktör olduğu bildirilmektedir (11-14). Kolorektal karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik önemine dikkat çeken yayınlar, diğer kanser türlerinde tümör tomurcuklanması araştırmalarına yol göstermiştir. En kapsamlı çalışılan kanser bölgeleri arasında özefagus, pankreas ve akciğer gelmektedir(16, 17, 119). Memede tümör tomurcuğu ilgili çalışmalar sınırlıdır(120, 121).

Epitelyal-mezenkimal geçiş, epitel hücrelerinin hücre-hücre adezyonunu kaybettiği ve mezenkimal hücrelere özgü göç kabiliyeti ve invaziv özellikler kazandığı çok aşamalı dinamik bir süreçtir. Embriyogenez ve yara iyileşmesi için son derece önemli olan EMG, malign epitelyal hücrelerin oluşumunda kritik bir mekanizma olarak kabul edilmektedir(122). EMG, farklı bir fenotip ve doku fonksiyonuna sahip hücreler üretmek, hücrelerin hareketini kolaylaştırmak ve kanser hücrelerinin, lokal ve sistemik yayılımını kolaylaştırmak için mezenkimal bir fenotip elde etmesini sağlamaktadır(123). EMG'nin tamamlanması, bazal membranın bozulması ve mezenkimal hücre oluşumu ile ifade edilir. Tümör tomurcuklanması metastatik süreçte ilk adım olarak görülmektedir ve tümör tomurcuklanmasının EMG'nin histolojik bir yansıması olduğu düşünülmektedir(124).

Memede prognostik belirteçlerin tanımlanması daha agresif tedavi edilmesi gereken kötü prognozlu meme karsinomlarını belirlemek açısından önemlidir. Biyobelirteç durumu, hasta yaşı, lenf nodu metastazı ve tümör boyutu gibi pek çok prognostik belirteç tanımlanmış olsa da morfolojik olarak önemli özellikler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu amaçla meme kanserlerinde tümör tomurcuklanması araştırılmaktadır. Tümör tomurcuklanmasının meme

kanserinde metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündüren yayınlar olsa da prognostik rolünü değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Meme karsinomlarında tümör tomurcukları sayılırken ortak bir değerlendirme kriteri bulunmamaktadır. Xiaoxian Li ve arkadaşları tümör tomurcuklanmasını tümörün invaziv kenarındaki tümör tomurcuğunun en fazla olduğu 1 büyük büyütme alanı (x200) ve 5 büyük büyütme alanında karşılaştırmış, Bodour Salhia ve arkadaşları 10 büyük büyütme alanında değerlendirmiştir(10, 125).

Tümör tomurcuklanması değerlendirilirken belirgin inflamasyon bulunan tümörlerde tümör tomurcukları gözden kaçabilir, stromal hücreler tümör tomurcuklarını taklit edebilir. Bu nedenle, İHK'sal olarak pansitokeratin kullanımı tomurcukları vurgulamak ve onları stromal hücrelerden ayırmak için önerilmiştir(126). Ancak yapılan çalışmalarda İHK kullanımı, tümör tomurcuklanmasının tespit edilmesini artırsa da prognostik değer olarak ve gözlemciler arası uyum bakımından H&E ile değerlendirme arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (11). Ayrıca pansitokeratin apoptotik cisimleri ve tomurcuk olmayan hücre kalıntıları da boyayabildiğinden tomurcuk değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. 2016 yılında Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı'nda H&E ile tümör tomurcuk değerlendirilmesinde şüphede kalınan durumlarda, İHK ile sayılan tümör tomurcuklarının doğruluğunun değerlendirilebileceği vurgulanmıştır(117).

2.3.E-KADERİN

Kaderinler, hücre-hücre adezyonuna aracılık eden kalsiyum bağımlı transmembran glikoproteinleridir(127). 1970'li yılların sonlarında tanımlanan E-kaderin bu ailenin başlıca üyesidir (127). Diğer klasik üyeler P-kaderin ve N-kaderindir(128).

E-kaderin, epitelyal hücreler arasındaki adezyondan sorumlu temel bileşendir. Hücre dışındaki parçası, diğer hücrelerdeki E-kaderin'lere bağlanarak adezyonu sağlar(129). Hücre içindeki parçası ise, bir dizi proteinle etkileşime girerek hücre iskeletini oluşturur. Ayrıca hücre proliferasyonu, migrasyonu, apoptozis de dahil olmak üzere temel hücre içi işlevleri sağlayan sinyal iletim yolu meydana getirir(130). Böylece hücrelerin birbirini tanınması, etkileşimleri ve epitelyal

hücrelerin polaritesinin sağlanmasında kritik rol oynar(131). Ayrıca, embriyogenez sürecinde diğer kaderinler ile birlikte değişen ekspresyon düzeyleri sayesinde doku gelişimi ve organ oluşumunda da önemli role sahiptir(132).

Epitel hücrelerinin yeniden programlandığı, azalmış adezyon, artmış göç veya invazyon ile sonuçlanan bir süreç olan EMG, spesifik transkripsiyon faktörleri tarafından uyarılır (128). EMG'yi uyaran transkripsiyon faktörleri arasında Snail, Slug, ZEB ve Twist ailesi bulunmakta olup bu faktörlerin ana hedeflerinden biri E-kaderin ekspresyonunu düzenlemektir(127). Snail, Slug, ZEB1 ve ZEB2'nin, doğrudan E-kaderin promotörünün E-box dizilerine bağlanarak transkripsiyonu baskıladığı gösterilmiştir (127). Bu durum EMG'nin E-kaderin kaybıyla olan ilişkisini açıklamaktadır. Ekzon atlanması ve hipermetilasyon yoluyla E-kaderin'i inaktive eden mutasyonlar da EMG ile sonuçlanır(128, 133). Bütün bunların sonucunda E-kaderin'in epitelyal hücrelerden fonksiyonel kaybı veya azalması EMG'nin karakteristik özelliği olarak kabul edilir (134).

Meme karsinomlarında yapılan çalışmalarda azalmış E-kaderin ekspresyonunun, genel ve hastalısız sağkalım süresinde kısılmanın yanı sıra tümör boyutunda artış, lenf nodu metastazı ve tümörde yüksek histolojik dereceyi içeren klinikopatolojik özelliklerle de ilişkili olduğu saptanmıştır (135).

Pankreatik, kolorektal, akciğer ve meme karsinomlarının invaziv kenarında tümör tomurcuklanmasının kantitatif üç boyutlu değerlendirmesinde tomurcuklanan tümör hücrelerinde E-kaderin ekspresyonunda azalma saptanmıştır (136). EMG'nin histolojik karşılığı olarak kabul edilen tümör tomurcuklanma alanında saptanan E-kaderin azalması ve kaybının tümörün invazyon potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir (14). E-kaderin kaybı sonucu hücre-hücre bağlantılarının bozulması tümör hücrelerinin ana tümör kitlesinden ayrılıp yayılmasına yol açmakta ve metastazı kolaylaştırmaktadır.

2.4. CD44

CD44 hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks arası adezyonda rol oynayan çok fonksiyonlu bir hücre yüzey reseptörüdür (137). CD44 hücre motilitesi, migrasyonu, diferansiyasyonu, hücre sinyalizasyonu ve gen transkripsiyonundan

sorumlu olup inflamasyon, yara iyileşmesi, embriyonal gelişim ve apoptozis gibi biyolojik süreçlerde rol oynar(137).

CD44 11. kromozomda yer alır ve genomik yapısında 20 ekzon bulunur(138, 139). İlk 5 ve son 5 ekzonu sabit olup bu bölgeler arasındaki 10 ekzon değişken bölgeyi meydana getirir(139). Değişken bölge ekzonları varyant olarak, değişken bölge içermeyen en küçük CD44 molekülü standart CD44 olarak tanımlanır(138).

CD44 tek zincirli bir molekülden meydana gelir. Bu molekül ligand bağlayan distal hücre dışı bölüm, membran yerleşimli proksimal bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik uzantıdan oluşur(140). CD44'ün hücre dışı bölümünde, hücre dışı matriks komponentleri özellikle de hyalüronik asit için bağlanma bölgesi bulunur ve bu etkileşim hücre-hücre, hücre-matriks adezyonunu sağlar(140).

Normal biyolojik süreçlerde önemli rolü bulunan CD44, tümör hücrelerinin diferansiyasyonu, invazyonu ve metastazında önemlidir(137). Tümör hücrelerinden salınan CD44'ün hyalüronik asite bağlanması sonucu büyüme faktörleri aktivasyonu, hücre dışı matriks bozulması, anjiogenez ve metastaz gelişim süreci başlar (141). CD44, hyalüronik aside ek olarak fibronektin, major histokompatibilite kompleksi klas II, yüksek molekül ağırlıklı proteoglikanlar gibi görevli proteinlere bağlanarak genomu etkiler (142).

Yapılan çalışmalar, kanser kök hücreleri olarak adlandırılan, tümörler içinde kendi kendini yenileyen, kök hücre benzeri hücrelerin varlığını ortaya koymuştur. Kanser kök hücreleri, tümör içinde küçük bir neoplastik hücre grubunu oluşturur ve yeni tümörler oluşturma yetenekleri ile tanımlanır (143). Bu popülasyon, farklı hücre fenotipleri arasında geçiş yapmalarına izin vererek yeniden çoğalmalarını ve farklılaşmalarını sağlayan hücresel plastisiteye sahiptir. Bu durum tümörde heterojeniteye neden olur ve tümörün metastaz ve nüksüne katkıda bulunur(144-146). Hematopoyetik ve solid malignitelerde kanser kök hücreleri tanımlanmış ve farklı hücre yüzeyi belirteçleri kullanılarak sınıflandırılmıştır(147). Meme karsinomlarında kanser kök hücre belirteçleri arasında CD44 ekspresyon artışı ve CD24 kaybı önemli yer tutmaktadır(147).

CD44, meme karsinomlarında ve bazı karsinomlardakanser kök hücre belirteci olarak kabul edilmektedir(148). Matriks metalloproteinazları, ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibronektin

gibi proteinlerin yanı sıra CD44 artışı,EMG sürecinde mezenkimal geçişte hücre dışı matriks yıkımı, anjiyogenez ve migrasyonun gerçekleşmesini sağlar(14, 149). EMG ile ilişkilendirilen tümör metastazı sürecinde yayılan kanser hücrelerinde görülen kök hücre fenotipi kazanımında da CD44 önemli role sahiptir (150).

Meme kansinomlarında CD44 ekspresyonu, yüksek histolojik derece ve lenf nodu metastazları gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur (151, 152). CD44v6 izoformu gibi varyant izoformlar meme kansinomlarında tanımlanmış olmasına karşın prognostik değerleri henüz net değildir (153).Ayrıca plevral effüzyonlarda tespit edilen meme kansinom hücrelerinde yüksek CD44, düşük CD24 ekspresyonu açısından zengin bir popülasyon izlenmesi, metastatik kanser hücrelerinin kanser kök hücre fenotipi sergilediğini göstermektedir (147).

2.5.SİTOTOKSİK T LENFOSİT ANTİJENİ-4

Tümör ve vücudun savunma mekanizmaları arasında karmaşık bir etkileşim mevcuttur. Son yirmi yılda immün sistemin malignite ile ilişkisi daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar immün sistemin, kanser immüno-gözetimi olarak bilinen bir işlemle kanser hücrelerini tanıyıp yok ederek anti-tümör yanıtta önemli rol oynadığını göstermiştir (25, 154).

Meme kanseri mikroçevresindedaptanmış bağışıklık hücreleri esas olarak T lenfositlerden (%70-80) oluşur. Geri kalan kısmı B lenfositler, makrofajlar,doğal öldürücü hücreler ve antijen sunan hücrelerden meydana gelmektedir (155). T hücreleri antijen sunan hücreler tarafından sunulan tümör antijenlerini tanıyarak aktive olur(156).

Tümöre ait mikroçevredeanti-tümör bağışıklığı engelleyen sitokinler ve bağışıklık kontrol noktası molekülleri bulunur (25). Bu bağışıklık kontrol noktası molekülleriProgramlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) ve Sitotoksik T lenfosit antijeni 4'tür (CTLA-4; CD152).

İlk keşfedilen bağışıklık kontrol noktası molekülü olan CTLA-4, 1987'de immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır(157). Daha sonra farelerde yapılan çalışmalarda CTLA-4'ün T hücresi aktivasyonunun negatif düzenleyicisi olduğu saptanmış olup T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde ve kendi kendine toleransın korunmasında önemli rol oynadığı

gösterilmiştir(26).CTLA-4 eksikliği veya bozukluğunun otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

T hücresi aktivasyonu için iki sinyal yolu gereklidir. İlk sinyal, T hücre reseptörleri tarafından antijenin tanınması ve ikinci sinyal, B7 ve CD28'i uyaran moleküler kombinasyondur. CTLA-4, bir CD28 homologudur. CD28 ile yarışarak CD28'den daha yüksek bir afinite ile B7'ye bağlanır ve CD28'in fonksiyonunu ve T hücrelerinin ikinci bir sinyal alımını önler (158). CTLA-4, T hücresi aktivasyonundan sonra upregüle edilir ve T hücre aktivasyonunu ve antitümör yanıtı inhibe eder. CTLA-4 inhibe edildiğinde antitümör bağışıklık artar (159).

CTLA-4, T hücrelerinde eksprese edilse de yapılan çalışmalar CTLA-4'ün solid tümörlerde de eksprese edilebileceğini göstermiştir (160, 161).Gastrik karsinomlu hastalarda CTLA-4 ekspresyonunun daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirilirken meme karsinomlarında CTLA-4 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (160, 161).

Epitelyal mezenkimal geçişte, mezenkimal özellikler kazanmış tümör hücreleri tarafından antitümör bağışıklık yanıtı inhibe edilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yapılan bir çalışmada EMG belirteçlerine ait gen imzalarına göre gruplandırılmış tümörde, mezenkimal benzeri kanser hücrelerinde,epitel benzeri kanser hücrelerine kıyasla CTLA-4 ve PD-L1 gibi immün kontrol noktası moleküllerinde ekspresyon artışı gösterilmiştir (162). Bu bulgular ile birlikte meme karsinomlarında epitelyal mezenkimal geçişi gösteren tümör tomurcuklanma alanında, CTLA-4 ekspresyonunda artış beklenmektedir.

Son dönemde malign melanom, renal hücreli karsinom gibi kanserlerde kullanılan bağışıklık kontrol noktasını bloke eden anti-CTLA-4 tedavilerinin, meme kanserlerindeki bağışıklık mekanizmalarının ortaya konması ile meme kanserli hastalar için de fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (24).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hastane bilgi kayıt sisteminde, 1 Ocak 2011-1 Haziran 2018 tarihleri arasında, Tıbbi Patoloji Kliniği'nde değerlendirilmiş, “invaziv duktal karsinom, spesifik olmayan tip” veya “metaplastik karsinom” tanısı almış, meme rezeksiyonu uygulanmış 195 olgu çalışma kapsamına alındı. Takip bilgilerine ulaşılamayan 9 olgu, parafin blokları arşivde bulunamayan 7 olgu çalışma dışına alındı. 179 olguya ait arşivden çıkarılan H&E boyalı preparatların tümü retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

Hastalara ait demografik verilere (yaş, cinsiyet) patoloji raporlarından; patolojik verilere (tümör boyutu, aksiller lenfnodu durumu, hormon reseptörleri ve HER2 durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi) patoloji raporları ile birlikte preparat değerlendirilmesinden; klinik bilgilere (toplam takip süresi, nüks varlığı, tanı anındaki ve takipteki metastaz varlığı, neoadjuvan ve adjuvan durumu, hastaliksız ve genel sağkalım süreleri, hastalığa bağlı ölüm) ise hastaların onkoloji dosyalarından, hasta ve hasta yakınlarıyla telefonla görüşülerek elde edildi.

Projemiz, 18 Ocak 2019 tarihli toplantının 2019.01.2.01.005 numaralı kararında belirtilen yazı ile Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Bkz Ek 1).

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hematoksilen & Eozin ve İHK boyalı preparatların değerlendirilmesi iki patolog (TB, EP) tarafından hasta bilgileri ve önceki patoloji raporları bilinmeksizin Olympus marka U-MDOB3 model 8H16329 seri nolu mikroskopta yapıldı.

Histolojik derecelendirme Modifiye Bloom-Richardson metodu ile derece 1, 2 ve 3 olarak gruplara ayrıldı. Histolojik derecelendirmede mitoz sayısı değerlendirilirken kullanılan mikroskopun büyük büyütme alan çapı 0,55 mm olması nedeniyle 8 ve altı mitoz 1, 9 ve 17 arası mitoz 2, 18 ve üstü mitoz 3 olarak skorlandı (88).

Lenfovasküler invazyon, PNI, tümör nekrozu, DKİS parametreleri var/yok şeklinde belirtildi.

Evreleme için AJCC'nin 2017'de revize ettiği TNM evreleme sistemi kullanıldı (51).

Uluslararası TİL Çalışma Grubu 2014 yılı verilerine göre meme kanserlerinde önerilen TİL değerlendirilmesi uygulandı (163). Tümör sınırları içindeki stromal alanda bulunan ve invaziv kenardaki stromada bulunan tümörü infiltre eden lenfositler stromal TİL olarak değerlendirildi. TİL değerlendirilmesi için; tümör içeren tüm H&E kesitler x200'lük büyütmede incelendi. Her alanda lenfositler ve plazma hücreleri dahil tüm mononükleer hücrelerin stroma içinde kapladığı alan, yüzde üzerinden değerlendirilip ortalaması hesaplandı. Nekroz, ezilme artefaktları, DKİS ve normal lobül etrafındaki infiltrasyonlar ve nötrofilik infiltrasyon değerlendirilmeye dahil edilmedi. Uluslararası TİL Çalışma Grubu önerilerine göre; TİL oranı %10'un altında ise düşük TİL, %10 ve %40 arası ise orta düzeyde TİL, %40'ın üzerinde ise yüksek TİL olarak gruplandırıldı (163).

Tümör tomurcuklanması için "izole tek kanser hücresi veya 5 kanser hücresinden az küme" tanımı kabul edilerek değerlendirildi(118, 125). Olguların tüm tümör içeren kesitlerinde x40'lık büyütmede tümörün invaziv kenarı belirlendi. Tümör tomurcuğu değerlendirilmesi x200'lük büyütmedeyapıldı. En yüksek tümör tomurcuğuna sahip alanda tomurcuk sayısı kaydedildi. Tümör tomurcuğu görülmeyen 17 olgu "tümör tomurcuğu izlenmedi" olarak raporlandı. Lenfositik infiltrasyondan zengin 3 olguda tümör tomurcuklanma alanı İHK'sal olarak pansitokeratin ile değerlendirildi. En yüksek tomurcuk görülen alana karşılık gelen H&E kesitte tomurcuk skorlaması yapıldı.

3.3. İMMÜNİSTOKİMYASAL YÖNTEM

ER ve PR için İHK'sal yöntem ile %1'in üzerindeki nükleer ekspresyon pozitif kabul edildi(90).

HER2 değerlendirilmesi ASCO/CAP kılavuzuna göre yapıldı(92).

Ki-67 proliferasyon indeksi 14'ten düşük olan vakalar düşük, 14 ve daha yüksek olan vakalar yüksek Ki-67 olarak gruplandırıldı (105).

İmmünohistokimya temelli moleküler sınıflama için; ER ve PR ekspresyonu gösteren Ki-67 proliferasyon indeksi 14'ten düşük olan vakalar Luminal A grubuna alındı(105). ER pozitif ancak PR negatif ve/veya HER2 pozitif olan ve/veya Ki-67

proliferasyon indeksi 14 ve üzeri olan vakalar Luminal B grubuna alındı(105). Yalnızca HER2 pozitif olan vakalar HER2 pozitif gruba, hormon reseptörleri ve HER2 negatif olan vakalar üçlü negatif gruba alındı. Ayrıca luminal A ve luminal B luminal gruplar olarak, HER2+ ve üçlü negatif tümörler nonluminal grup olarak değerlendirilmiştir.

Tümör tomurcuklanması tespit edilen 162 olguda tümör tomurcuğu en yüksek olarak skorlanan bloklar arşivden çıkarıldı.Bu bloklardan mikrotom ile 2 mikron kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden alınan kesitler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana BenchMark XT otomatik boyama cihazında (Roche, Indianapolis, ABD)multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolü ile boyandı. Primer antikorlar olarak E-kaderin, CD44ve CTLA-4 kullanıldı (Tablo 10). Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika sabunlu suda yıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar, otomatik film kapama cihazında (Sakura, Tissue-Tek Film) kapatıldı.

3.3.1. E-kaderin

E-kaderin tümörde ve tomurcuklanma alanında x200'lük büyütmede değerlendirildi. Tümörde ve tümör tomurcuklanma alanında %90 ve üzerindeki kuvvetli komplet membranöz boyanma pozitif, %90'ın altındaki boyanma negatif kabul edildi (164). Hedef alanlarda E-kaderin'in komplet boyanma kaybı, sitoplazmik ve inkomplet boyanması negatif olarak değerlendirildi (165). Pozitif kontrol olarak çevre meme dokusu kullanıldı.

3.3.2 CD44

CD44, tümörde ve tümör tomurcuklanma alanında x200'lük büyütmede değerlendirildi. CD44'ün %10 ve üzerindeki membranöz boyanması pozitif, %10'un altındaki boyanması negatif olarak kabul edildi (166). Kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.

Tablo 10. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler

Antikor	Klon	Marka	Dilüsyon	İ.S.	Kontrol dokusu
E-kaderin	NCH-38 Mouse Monoclonal Antibody	DAKO (Kaliforniya, ABD)	Kullanıma hazır	35dk	Çevre meme dokusu
CD44	MRQ-13 Mouse Monoclonal Antibody	Cell Marque (Kaliforniya, ABD)	1/100	40 dk	Tonsil dokusu
CTLA-4	F-8 Mouse Monoclonal Antibody	Santa Cruz (Teksas, ABD)	1/100	45 dk	Appendiks dokusu

İ.S: inkübasyon süresi

3.3.3 CTLA-4

CTLA-4, tomurcuk ve tomurcuk alanı çevresindeki lenfositlerde x400'lük büyütmede değerlendirildi. CTLA-4 boyanma yoğunluğuna göre sitoplazmik-membranöz boyanma yoksa 0, boyanma zayıf ise 1, orta düzeyde boyanma var ise 2 ve kuvvetli boyanma var ise 3 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. CTLA-4 boyanan hücrelerde boyanma yüzdeleri değerlendirildi.

Boyanma yoğunluklarına göre; tümör tomurcukları ve tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 boyanmayan ve zayıf boyananlar (skor 0 ve 1) negatif gruba, orta düzeyde ve kuvvetli CTLA-4 boyananlar (skor 2 ve 3) pozitif gruba alındı (167).

Kontrol dokusu olarak appendiks kullanıldı.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Finalfit paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya median ile çeyreklikler arası genişlik olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği görüldü. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, çapraz tablolarda ise Fisher's Exact testi kullanıldı. Tümör ve tomurcuk arasındaki immünohistokimyasal boyama farklılıkları kategorik gruplamalar ve McNemar testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. Yaşam analizinde Kaplan Meier Analizi, sağkalım eğrisi karşılaştırılmasında log rank testi kullanıldı.

Tomurcuk sayısının eşik noktasının belirlenmesi için genel sağkalım fonksiyonu, sağkalım varlığı ve lenf nodu metastaz varlığı ile inceleme yapılmış; ROC eğrileri ve LogRank istatistiğinin en yüksek değeri ile eşik noktaları belirlenmiş olup Survminer, Maxstat, ve pROC paketleri kullanılmıştır. Ancak bu eşik noktalarından sağkalım için ayırım yapan bir sonuç alınamadığından median değer eşik noktası olarak belirlenmiştir. İstatistik analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİKVE KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya alınan 179 hastanın 1'i (%0,6) erkek, 178'i (%99,4) kadındır.Hastaların yaşları 25-85 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı $52\pm 12,1$ olarak saptanmıştır.

Tümör boyutları 0,3 cm ile 14 cm arasında değişmekle birlikte ortalama tümör boyutu $3\pm 2,1$ cm'dir. T evrelemesine göre 64 hasta (%35,7) T1, 93 hasta (%52) T2, 22 hasta (%12,3) T3 olarak dağılım göstermiştir (Tablo 11).Olgularımızda tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazlarında artış görülmüştür ($\rho= 0,30$, $p<0,001$).

Metastatik lenf nodu sayıları olgularda 0 ile 59 arasında değişmektedir. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı $3\pm 6,3$ 'tür. 71 hastada (%39,7) lenf nodu metastazı görülmemiştir. N evrelemesine göre 53 hasta (%29,6) N1, 33 hasta (%18,4) N2 ve 22 hasta (%12,3) N3 olarak evrelenmiştir (Tablo 11).

Tanı anında hastaların 34'ü (%19) evre I, 81'i (%45,2) evre II, 57'si (%31,8) evre III ve 7'si (%4) evre IV'tür (Tablo 11). Evre IV olan 7 olgunun 6'sında (%3,4) tanı anında kemik, 1'inde (%0,6) akciğer metastazı saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. OlgularınAJCC'ye göre T, N ve TNM evre grupları dağılımı

T Evresi	T1	64	%35,7
	T2	93	%52
	T3	22	%12,3
	T4	0	%0
N Evresi	N0	71	%39,7
	N1	53	%29,6
	N2	33	%18,4
	N3	22	%12,3
TNM Evresi	Evre I	34	%19
	Evre II	81	%45,2
	Evre III	57	%31,8
	Evre IV	7	%4

Olguların 51'i (%28,5) neoadjuvan tedavi almış olup 128'i (%71,5) neoadjuvan tedavi almamıştır. Neoadjuvan tedavi alan olguların Miller Payne

derecelendirme sistemine göre; 11'i (%6,1) derece 1, 10'u (%5,6) derece 2, 22'si (%12,3) derece 3 ve 8'i (%4,5) derece 4 olarak gruplandırılmıştır. Olguların 172'si (%96,1) adjuvan tedavi almış; 7'si (%3,9) adjuvan tedavi almamıştır.

Olguların 35'inde (%19,6) progresyon görülmüştür. Progresyon görülen hastaların 3'ünde nüks, 12'sinde karaciğer metastazı, 6'sında akciğer metastazı, 6'sında kemik metastazı, 3'ünde sürrenal metastazı, 3'ünde beyin metastazı, 1'inde aksilla metastazı görülmüştür. Bir hastada karaciğer ve kemik metastazı birlikte saptanmıştır. Progresyon görülen 35 hastanın 19'ühastalıktan kaybedilmiştir. Progresyon görülen olguların 16'sı nüks veya metastaz ile yaşamaktadır. Olguların 144'ünde (%80,4) ise progresyon izlenmemiştir.

Hastalısız sağkalım 1 ile 123 ay arasında değişmektedir ve ortalama $45 \pm 25,1$ aydır. Genel sağkalım ise 4 ile 123 ay arasında değişmekte olup ortalama $49 \pm 23,3$ aydır. Olguların 137'si (%76,5) nüks veya metastaz görülmeksizin hayattadır. Olguların 7'si (%3,9) hastalık dışı nedenlerle, 19'u (%10,5) hastalığa bağlı olmak üzere 26'sı (%14,5) kaybedilmiştir.

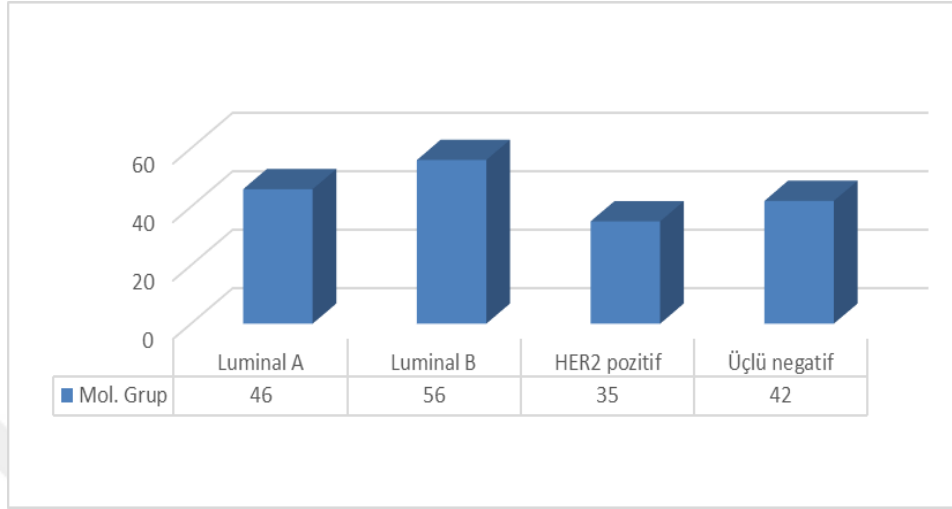
4.2. HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI

Çalışmamızdaki olguların 172'si (%96,1) invaziv duktal karsinom, 7'si (%3,9) metaplastik karsinom tanılıdır. Tümörlerin histolojik dereceye göre dağılımı incelendiğinde; 13'ü (%7,3) histolojik derece 1, 66'sı (%36,9) derece 2 ve 100'ü (%55,8) derece 3 olarak saptanmıştır. Derece 1 olan tümörlerin beklenen 5 yıllık genel sağkalımı %100 (%100-100), derece 2 olan tümörlerin %90 (%82-99) ve derece 3 olan tümörlerin %76 (%67-86) olup histolojik derece arttıkça genel sağkalım anlamlı şekilde azalmıştır ($p=0,041$).

İmmünohistokimya temelli moleküler gruplara göre incelendiğinde; olguların 46'sı (%25,7) luminal A, 56'sı (%31,3) luminal B, 35'i (%19,5) HER2 pozitif, 42'si (%23,5) üçlü negatif gruptadır (Şekil 1). Olguların 102'si (%57) luminal, 77'si (%43) nonluminal'dir.

Tümörlerdeki LVİ ve PNI dağılımı incelendiğinde; olguların 102'sinde (%57) LVİ görülürken 77'sinde (%43) LVİ görülmemiştir (Şekil 2). Olguların 57'sinde (%31,8) PNI saptanmış olup 122'sinde (%68,2) PNI görülmemiştir (Şekil 2). Tümörlerdeki hormon reseptör durumu ve HER2 durumu incelendiğinde;

olguların 102'sinde (%57) ER pozitif, 77'sinde (%43) ER negatif bulunmuştur. Olguların 97'sinde (%54,2) PR pozitif, 82'sinde (%45,8) PR negatiftir. 64 olguda (%35,8) HER2 pozitif, 115 olguda (%64,2) HER2 negatiftir.



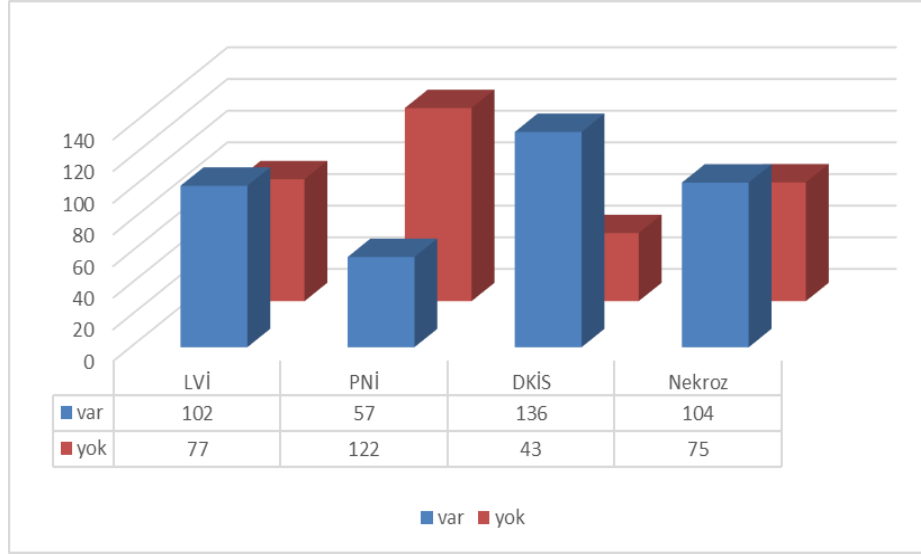
Şekil 1. Olguların İHK temelli moleküler gruplara göre dağılımı

Ki-67 proliferasyon indeksi %3 ile %90 arasında değişim göstermekle birlikte ortalama $29,9 \pm 24,5$ 'tir. Olguların 110'u (%61,5) Ki-67 yüksek, 69'u (%38,5) Ki-67 düşük gruptadır.

Olgularda incelenen TİL değerlendirmesinde, TİL oranı %0 ile %80 arasında değişim göstermiş olup ortalama $16,5 \pm 20$ olarak saptanmıştır. Düşük TİL grubunda 107 (%59,8), orta düzeyde TİL grubunda 43 (%24) ve yüksek TİL grubunda ise 29 (%16,2) olgu bulunmaktadır.

Olguların 136'sında (%76) DKİS görülürken 43'ünde (%24) DKİS görülmemiştir (Şekil 2).

Olguların 104'ünde (%58,1) nekroz görülmüş olup 75'inde (%41,9) nekroz görülmemiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, duktal karsinoma in situ ve nekroza göre dağılımı

4.2.1 Tümör Tomurcuklanması Görülen ve Görülmeyen

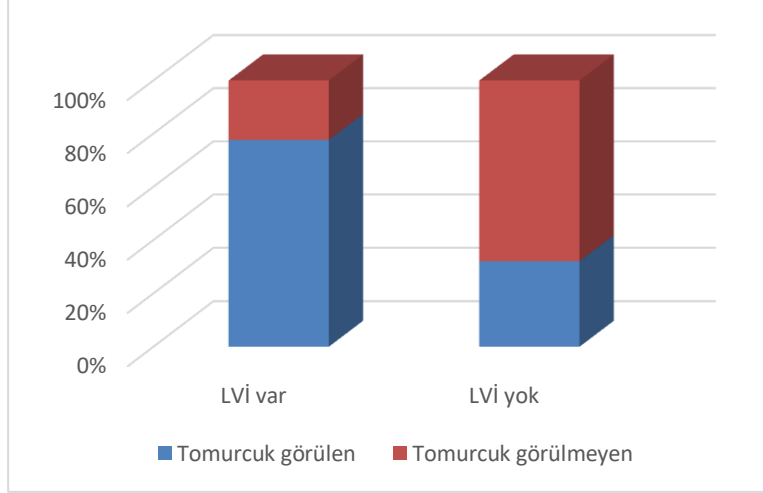
Olgulardaki Bulgular

Çalışmamızdaki olguların 162'sinde (%90,5) tümör tomurcuğu izlenmiştir. Olguların 17'sinde (%9,5) tümör tomurcuğu görülmemiştir.

Tümör tomurcuğu görülen hastalarda ortalama yaş $52,7 \pm 12,1$ iken tümör tomurcuğu görülmeyen hastalarda ortalama yaş $53,1 \pm 13,4$ olarak izlenmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,892$).

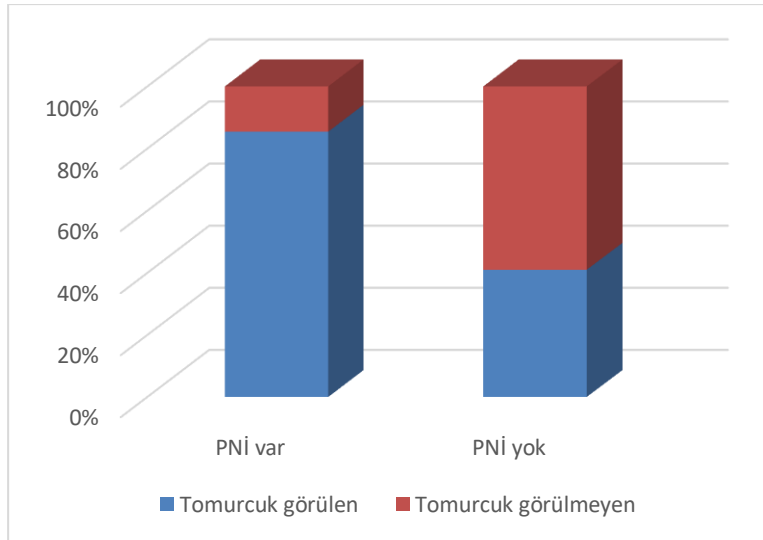
Histolojik derece 1 olan 3 olgu (%17,65), derece 2 olan 4 olgu (%23,52), derece 3 olan 10 olgu (%58,83) tümör tomurcuğu izlenmeyen grupta yer alırken; derece 1 olan 10 olgu (%6,2), derece 2 olan 62 olgu (%38,3), derece 3 olan 90 olgu (%55,5) tümör tomurcuğu izlenen grupta yer almıştır.

Tümör tomurcuğu saptanan 99 olguda (%61,1) LVI görülürken, 63 olguda (%38,9) LVI görülmemiştir. Tümör tomurcuğu izlenmeyen 3 olguda (%17,6) LVI görülmüş olup 14 olguda (%82,4) LVI görülmemiştir. Tümör tomurcuğu görülen olgularda LVI varlığı tümör tomurcuklanması görülmeyen olgulara göre daha yüksek oranda saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 3).



Şekil 3. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı

Perinöral invazyon, tümör tomurcuğu saptanan 56 olguda (%34,6) görülürken, 106 olguda (%65,4) görülmemiştir. Tümör tomurcuğu izlenmeyen 1 olguda (%5,9) PNİ görülmüş olup 16 olguda (%94,1) PNİ görülmemiştir. Tümör tomurcuğu görülen olgularda PNİ varlığı tümör tomurcuklanması görülmeyen olgulara göre daha yüksek oranda saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$) (Şekil 4).



Şekil 4. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı

Tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama tümör boyutu $3,1\pm 2,2$ cm iken tümör tomurcuğu görülmeyen olgularda ortalama tümör boyutu $2,1\pm 1,8$ cm olarak hesaplanmıştır. Tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama tümör boyutu daha büyük olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,075$).

T1 evresindeki 54 olguda (%33,3), T2 evresindeki 88 olguda (%54,3), T3 evresindeki 20 olguda (%12,4) tümör tomurcuğu görülürken, T1 evresindeki 10 olguda (%58,8), T2 evresindeki 5 olguda (%29,4), T3 evresindeki 2 olguda (%11,8) tümör tomurcuğu görülmemiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,098$) (Tablo 12).

Metastatik lenf nodu sayısı tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama $3,9\pm 6,6$ iken tümör tomurcuğu görülmeyen olgularda $0,3\pm 0,6$ olarak bulunmuştur. Tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama metastatik lenf nodu sayısı, tümör tomurcuğu görülmeyen olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$).

N evrelemesine göre tümör tomurcuğu görülen olguların 58'i N0 (%35,8), 49'u N1 (%30,2), 33'ü N2 (%20,4) ve 22'si N3 (%13,6) olarak dağılım gösterirken, tomurcuğu görülmeyenlerin 13'ü N0 (%76,5), 4'ü N1 (%23,5) evresindedir. Tomurcuğu görülmeyenlerde N2 ve N3 evresinde olgu saptanmamıştır. Tümör tomurcuğu görülenlerde daha ileri N evresi görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$) (Tablo 12).

Tümör tomurcuğu saptanan olgulardan 26'sı (%16,0) TNM evrelemesine göre evre I, 74'ü (%45,7) evre II, 56'sı (%34,6) evre III ve 6'sı (%3,7) evre IV olarak gruplanmıştır. Tümör tomurcuğu görülmeyen olguların 8'i (%47,0) evre I, 7'si (%41,2) evre II, 1'i (%5,9) evre III ve 1'i (%5,9) evre IV olarak gruplanmıştır. Tümör tomurcuğu izlenen olgularda evre II ve III daha yüksek oranda görülmüş, izlenmeyen olgularda ise evre I daha yüksek oranda görülmüştür. Tomurcuğu görülen olgularda TNM evreleri daha yüksek saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$) (Tablo 12).

İmmünohistokimya temelli moleküler sınıflamaya göre tümör tomurcuğu görülen olguların 42'si (%26) luminal A, 55'i (%34) luminal B, 28'i (%17) HER2 pozitif ve 37'si (%23) üçlü negatif gruptadır. Tümör tomurcuğu görülmeyen olguların 4'ü (%23,5) luminal A, 1'i (%5,9) luminal

B, 7'si (%41,2) HER2 pozitif ve 5'i (%29,4) üçlü negatif gruptadır. Tümör tomurcuklanması görülen olgularda luminal A ve B daha yüksek oranda görülmüştür. Tomurcuk görülmeyen olgularda HER2 pozitif ve üçlü negatif daha yüksek oranda görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,034) (Tablo 12). Luminal gruplara göre değerlendirildiğinde de tomurcuk görülen vakaların 97'si (%59,9) luminal 65'i (%40,1) nonluminal grupta, tomurcuk görülmeyen vakaların 5'i (%29,4) luminal, 12'si (%70,6) nonluminal grupta görülmüş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,031).

Tablo 12. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların T, N, TNM evrelerine ve İHK temelli moleküler sınıflamaya göre dağılımı

		Tümör tomurcuklanması				p değeri
		Var (n=162)		Yok (n=17)		
T Evresi	T1	54	%33,3	10	%58,8	0,098
	T2	88	%54,3	5	%29,4	
	T3	20	%12,4	2	%11,8	
	T4	0	%0	0	%0	
N Evresi	N0	58	%35,8	13	%76,5	0,006
	N1	49	%30,2	4	%23,5	
	N2	33	%20,4	0	%0	
	N3	22	%13,6	0	%0	
TNM Evresi	Evre I	26	%16	8	%47	0,007
	Evre II	74	%45,7	7	%41,2	
	Evre III	56	%34,6	1	%5,9	
	Evre IV	6	%3,7	1	%5,9	
Moleküler Sınıflama	Luminal A	42	%26	4	%23,5	0,034
	Luminal B	55	%34	1	%5,9	
	HER2 pozitif	28	%17	7	%41,2	
	Üçlü negatif	37	%23	5	%29,4	

Tümör tomurcuklanması görülen 157 olgu (%96,9) özellik göstermeyen invaziv karsinom, 5'i (%3,1) metaplastik karsinom tanılıdır. Tomurcuk görülmeyenlerin ise 15'i (%88,2) özellik göstermeyen invaziv karsinom, 2'si (%11,8) metaplastik karsinom tanılıdır. Özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu ve metaplastik karsinomun dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,272$).

Östrojen reseptörü ile boyanma, tümör tomurcuğu görülen olguların 97'sinde (%59,9) görülürken 65'inde (%40,1) görülmemiştir. Tümör tomurcuğu görülmeyen olguların 5'inde (%29,4) ER boyanması görülürken 12'sinde (%70,6) görülmemiştir. Tomurcuklanma görülen tümörlerde ER boyanması daha fazladır. İstatistiksel olarak bu farklılık anlamlıdır ($p=0,031$).

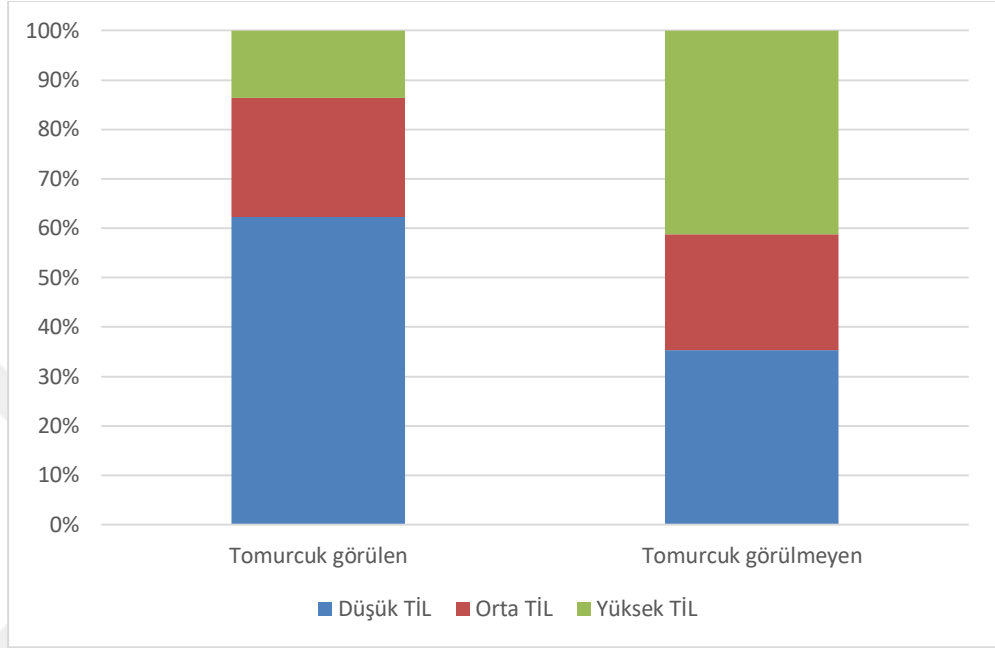
Tümör tomurcuklanması görülen 92 olgu (%56,8) PR pozitif, 70 olgu (%43,2) PR negatiftir. Tomurcuk görülmeyenlerin ise 5'i (%29,4) PR pozitif, 12'si (%70,6) PR negatiftir. Tümör tomurcuklanması ve PR boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisaptanmamıştır ($p=0,057$).

Tümör tomurcuklanması görülen 56 olgu (%34,6)HER2 pozitif, 106 olgu (%65,4) HER2 negatiftir. Tomurcuk görülmeyenlerin ise 8'i (%47,1) HER2 pozitif, 9'u (%52,9) HER2 negatiftir. Tümör tomurcuklanması ve HER2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisaptanmamıştır ($p=0,449$).

Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesi tomurcuk izlenen tümörlerde ortalama $29,4\pm 24,1$, tomurcuk olmayan tümörlerde ortalama $34,9\pm 29,1$ olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,382$). Tümör tomurcuklanması görülen olguların 99'unda (%61,1) Ki-67 yüksek, 63'ünde (%38,9) düşük saptanmıştır. Tomurcuklanma görülmeyen olguların ise 11'inde (%64,7) Ki-67 yüksek, 6'sında (%35,3) düşük saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,978$).

Tümörü infiltre eden lenfositler, tomurcuk görülen tümörlerde ortalama $\%14,7\pm 17,8$ oranında, tomurcuk görülmeyen tümörlerde ise ortalama $\%33,9\pm 30,8$ oranında görülmüştür. Tomurcuk izlenmeyen tümörlerde tümörü infiltre eden lenfositler daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup olarak değerlendirildiğinde tomurcuk görülen tümörlerin 22'sinde (%13,6) yüksek TİL, 39'unda (%24,1) orta derecede TİL ve

101’inde (%62,3) düşük TİL değeri saptanmıştır. Tomurcuk görülmeyen tümörlerin 7’sinde (%41,2) yüksek, 4’ünde (%23,5) orta ve 6’sında (%35,3) düşük TİL değeri görülmüştür. Tomurcuk görülmeyen tümörlerde TİL değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,01$) (Şekil 5).



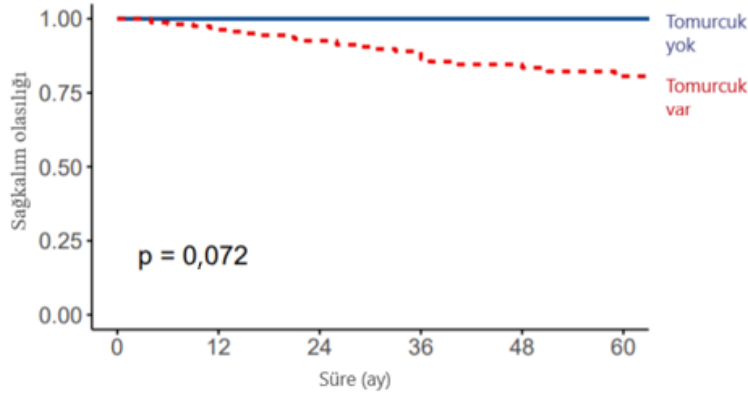
Şekil 5. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların tümörü infitre eden lenfosit gruplarına göre dağılımı

Nekroz, tümör tomurcuğu görülen tümörlerin 98’inde (%60,5) görülürken 64’ünde (%39,5) görülmemiştir. Tomurcuk görülmeyen tümörlerin 6’sında (%35,3) nekroz görülürken 11’inde (%64,7) görülmemiştir. İstatistiksel olarak nekroz açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,081$).

Tümör tomurcuğu görülen olguların 123’ünde (%75,9) DKİS görülmüştür. Otuz dokuz olguda (%24,1) DKİS saptanmamıştır. Tomurcuk görülmeyen olguların 13’ünde (%76,5) DKİS görülmemiş, 4’ünde (%23,5) görülmüştür. İstatistiksel olarak DKİS değerlendirmesinde her iki grupta anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=1,000$).

Adjuvan tedavi tomurcuk görülmeyen hastaların tamamına verilirken, tomurcuk görülen hastaların 155’ine (%95,7) verilirken 7’sine (%4,3) verilmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,828$) Neoadjuvan tedavi, tomurcuk görülen olguların 42’sinde (%25,9) verilmiş, 120’sinde (%74,1) verilmemiştir. Tomurcuk görülmeyen olguların 9’unda (%52,9) verilmiş, 8’inde

(%47,1) verilmemiştir. Tomurcuk görülmeyen olgularda neoadjuvan tedavi alma oranı daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p=0,039$).



Şekil 6. Tomurcuk görülen ve görülmeyen olguların genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier)

Tomurcuk görülmeyen ve görülen vakalarda 5 yıllık beklenen hastalısız yaşam süreleri sırası ile %94 (%84-100), %76 (%70-84) olarak saptanmıştır. İki grupta hastalısız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,13$). Tomurcuk görülmeyen ve görülen olguların 5 yıllık beklenen genel yaşam süreleri sırası ile %100 (%100-100), %81 (%74-88) olarak saptanmıştır. Tomurcuk görülen ve görülmeyen vakalarda genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,072$) (Şekil 6).

4.2.2. Tümör Tomurcuk Sayısı Düşük ve Yüksek Olarak Ayrılan Olgulardaki Bulgular

Tümörün invaziv kenarında değerlendirilen tümör tomurcuk sayısı 0 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama tomurcuk sayısı $6\pm 5,1$ olarak saptanmıştır. Tomurcuk sayılarının medianı olan “5” eşik noktası olarak belirlenmiştir. Tomurcuk sayısı ≤ 5 olan 96 olgu (%53,6) düşük, tomurcuk sayısı >5 olan 83 olgu (%46,4) yüksek tomurcuk olarak iki gruba ayrılmıştır.

Yüksek tomurcuk sayısı saptanan olgularda ortalama tanı yaşı $51,8 \pm 11,7$, tomurcuk sayısı düşük olan olgularda $53,6 \pm 12,5$ 'tir. İki grup arasında ortalama tanı yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,323$) (Tablo 13).

Tümör tomurcuklanmasının histolojik dereceye göre dağılımı incelendiğinde;yüksek tümör tomurcuğu görülen 5 olguda (%6) derece 1, 32 olguda (%38,6) derece 2, 46 olguda (%55,4) derece 3 tümör görülmüştür. Düşük tümör tomurcuğu görülen 8 olguda (%8,3) derece 1, 34 olguda (%35,4) derece 2, 54 olguda (%56,30,) derece 3 tümör görülmüştür. Tümör tomurcuğu sayısı ile histolojik derece arasında istatikselsel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,798$) (Tablo 15).

Lenfovasküler invazyon, yüksek tümör tomurcuğu görülen 59 olguda (%71,1) saptanırken 24 olguda (%28,9)saptanmamıştır. Düşük tümör tomurcuğu görülen 43 vakada (%44,8) LVİ görülürken 53 vakada (%55,2) görülmemiştir. Tümör tomurcuğu sayısı yüksek olan olgularda LVİ anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 15).

Perinöral invazyon, yüksek tümör tomurcuğu görülen 38 olguda (%31,8) saptanırken 45 olguda (%68,2) saptanmamıştır. Düşük tümör tomurcuğu görülen 19 vakada (%19,8) PNİ görülürken 77 vakada (%80,2) görülmemiştir. Tomurcuk sayısı yüksek olan olgularda PNİ anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15).

Yüksek sayıda tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama tümör boyutu $3,3 \pm 2,2$ cm iken düşük sayıda tümör tomurcuğu görülen olgularda ortalama tümör boyutu $2,8 \pm 2,1$ cm olarak saptanmıştır. İki grup arasında ortalama tümör boyutu açısından istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,133$) (Tablo 13). İki grup arasında anlamlı farklılık görülmemesine rağmen tomurcuk sayısı ile tümör boyutu arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görülmüştür ($\rho= 0,23$, $p=0,042$).

Yüksek tomurcuk görülen 21 olgu (%25,3) T1, 50 olgu (%60,2) T2, 12olgu (%14,5) T3 evresinde iken, düşük tomurcuk görülen 43olgu T1 (%44,8), 43olgu T2 (%44,8), 10olgu T3 (%10,4) evresindedir. Tümör tomurcuğu yüksek olan olgularda T evresi anlamlı olarak daha ileri saptanmıştır ($p=0,025$) (Tablo 15).

Metastatik lenf nodu sayısı yüksek tümör tomurcuğuna sahip olgularda ortalama $4,8 \pm 7,9$ iken düşük tomurcuklu olgularda $2,6 \pm 4,4$ olarak bulunmuştur. Tümör tomurcuğu yüksek olan olgularda ortalama metastatik lenf nodu sayısı, düşük

tomurcuklu olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019) (Tablo 13). Ayrıca tomurcuk sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında yüksek oranda pozitif korelasyon görülmüştür (rho=0,33, p=0,001)

Tablo 13. Düşük ve yüksek tomurcuk gruplarına göre; yaş, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu sayısı ortalamalarının dağılımı

	Tümör tomurcuklanması		p değeri
	Düşük derece (n=96)	Yüksek derece (n=83)	
Yaş	53,6±12,5	51,8±11,7	0,323
Tümör boyutu	2,8±2,1	3,3±2,2	0,133
Metastatik lenf nodu sayısı	2,6±4,4	4,8±7,9	0,019

Tümör tomurcuğu yüksek olan olguların N evresine göre 23'ü (%27,7) N0, 26'sı (%31,3) N1, 22'si (%26,5) N2 ve 12'si (%14,5) N3 olarak gruplanmıştır. Tümör tomurcuğu düşük olan olguların 48'i (%50) N0, 27'si (%28,1) N1 11'i (%11,5) N2 ve 10'u (%10,4) N3 evresindedir. Tomurcuk sayısı yüksek olan olgularda N2 ve N3 evresi daha fazlasaptanırken tomurcuk sayısı düşük olan olgularda N0 evresi daha fazla görülmüştür. Tomurcuk sayısı yüksek olan olgularda N evreleri daha ileri saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008) (Tablo 15).

Tümör tomurcuğu yüksek olarak saptanan olgulardan 9'u (%10,8) TNM evrelemesine göre evre I, 34'ü (%41) evre II, 35'i (%42,2) evre III ve 5'si (%6) evre IV olarak gruplanmıştır. Tümör tomurcuğu düşük olarak saptanan olguların 25'i (%26) evre I, 47'si (%49) evre II, 22'si (%22,9) evre III ve 2'si (%2,1) evre IV olarak gruplanmıştır. Tümör tomurcuğu yüksek olanlarda evre III ve evre IV oranları, tümör tomurcuğu düşük olanlarda evre I ve evre II oranları daha yüksek saptanmıştır. TNM evresi yüksek olanlarda tomurcuk sayısı daha fazla görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005) (Tablo 15).

Tomurcuk sayısı ile İHK temelli moleküler sınıflama arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,114) (Tablo 15). Benzer şekilde luminal ve nonluminal gruplar arasında da anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,203) (Tablo 15).

Tümör tomurcuğu sayısı yüksek olan olguların 82'si (%98,8) özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu, 1'i (%1,2) metaplastik karsinom tanısı almıştır. Tomurcuk sayısı düşük olan olguların ise 90'ı (%93,8) özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu, 6'sı (%6,2) metaplastik karsinom tanısı almıştır. Düşük ve yüksek tomurcuk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,177).

Hormon reseptörleri durumuna göre değerlendirildiğinde; yüksek tomurcuk sayısı ile ERpozitifliği arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,203) (Tablo 14). Benzer şekilde PR pozitifliği ile düşük ve yüksek tomurcuk grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,448) (Tablo 14).

Tomurcuk sayısı yüksek olanlarda HER2 pozitifliği 34 vakada (%41) görülürken, negatifliği 49 vakada (%59) görülmüştür. Tomurcuk sayısı düşük olanlarda ise HER2 pozitifliği 30 olguda (%31,2), negatifliği 66 olguda (%68,8) izlenmiştir. HER2 bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,232) (Tablo 14).

Tablo 14. Düşük ve yüksek tümör tomurcuğuna sahip olguların hormon reseptörleri, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre dağılımı

		Tümör tomurcuklanması		p değeri
		Düşük derece (n=96)	Yüksek derece (n=83)	
ER	pozitif	50	%52,1	0,203
	negatif	46	%47,9	
PR	pozitif	49	%51	0,448
	negatif	47	%49	
HER2	pozitif	30	%31,2	0,232
	negatif	66	%68,8	
Ki-67	<14	38	%39,6	0,879
	≥14	58	%60,4	

Yüksek tümör tomurcuğu görülen tümörlerde ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi $28,6 \pm 22,8$ iken düşük tümör tomurcuğu görülenlerde $31,1 \pm 26,1$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ortalama Ki-67 proliferasyon indeksleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,500$). Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksi düşük ve yüksek olarak gruplandırıldığında düşük ve yüksek tümör tomurcuğu gruplarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,879$) (Tablo 14).

Tümörü infiltre eden lenfositler, yüksek sayıda tomurcuk görülen tümörlerde ortalama $13,7 \pm 16,1$ oranında, düşük sayıda tomurcuk görülen tümörlerde ise ortalama $19 \pm 22,8$ oranında görülmüştür. Yüksek ve düşük tomurcuk grupları ile ortalama TİL arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,081$). TİL grupları arasında değerlendirildiğinde; yüksek sayıda tomurcuk görülen tümörlerin 10'unda (%12) yüksek TİL, 20'sinde (%24,1) orta derecede TİL ve 53'ünde (%63,9) düşük TİL değeri saptanmıştır. Düşük sayıda tomurcuk görülen tümörlerin 19'unda (%19,8) yüksek, 23'ünde (%24) orta ve 54'sinde (%56,2) düşük TİL değeri görülmüştür. TİL değeri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,354$).

Neoadjuvan tedavi, tomurcuk sayısı yüksek olan olguların 22'sinde (%26,5) verilirken 61'inde (%73,5) verilmemiştir. Tomurcuk sayısı düşük olguların 29'unda (%30,2) verilirken 67'sinde (%69,8) neoadjuvan tedavi verilmemiştir. Neoadjuvan tedavi durumu açısından her iki grupta anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,703$).

Adjuvan tedavi, tomurcuk sayısı yüksek olanların tamamı olan 83 vakaya (%100) verilmiş olup tomurcuk sayısı düşük olanların 89'una (%92,7) verilmiş, 7'sine (%7,3) verilmemiştir. Adjuvan tedavi tomurcuk sayısı yüksek olan olgularda daha fazla verilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$).

Duktal karsinoma in situ, yüksek tomurcuk sayısına sahip olguların 67'sinde (%80,7) görülürken 16'sında (%19,3) görülmemiştir. Düşük tomurcuk sayısına sahip olguların 69'unda (%71,9) görülürken 27'sinde (%28,1) görülmemiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,228$).

Nekroz, tomurcuk sayısı yüksek olan 53 vakada (%63,9) saptanmış 30 vakada (%36,1) saptanmamıştır. Düşük tomurcuk sayısı olan vakaların 51'inde (%53,1) nekroz görülmüş, 45'inde (%46,9) görülmemiştir. Nekroz varlığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,194$).

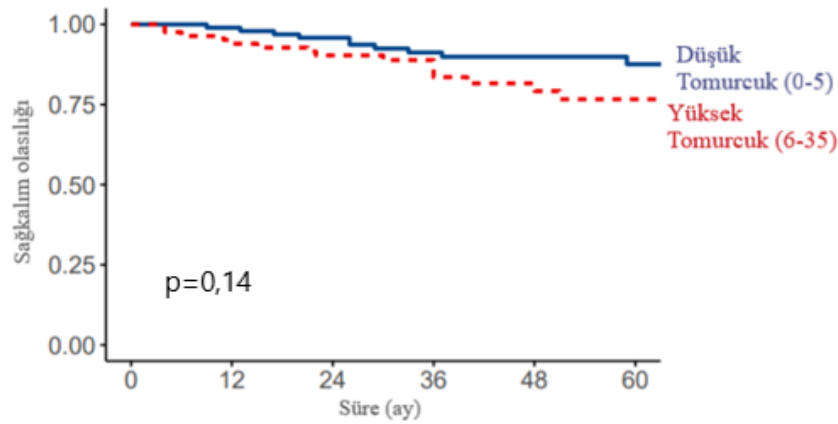
Tablo 15. Düşük ve yüksek tümör tomurcuğuna sahip olguların klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı

		Tümör tomurcuklanması				p değeri
		Düşük derece (n=96)		Yüksek derece (n=83)		
Histolojik derece	Derece 1	8	%8,3	5	%6	0,798
	Derece 2	34	%35,4	32	%38,6	
	Derece 3	54	%56,3	46	%55,4	
Lenfovasküler invazyon	yok	53	%55,2	24	%28,9	0,001
	var	43	%44,8	59	%71,1	
Perinöral invazyon	yok	77	%80,2	45	%68,2	<0,001
	var	19	%19,8	38	%31,8	
T evresi	T1	43	%44,8	21	%25,3	0,025
	T2	43	%44,8	50	%60,2	
	T3	10	%10,4	12	%14,5	
	T4	0	%0	0	%0	
N evresi	N0	48	%50	23	%27,7	0,008
	N1	27	%28,1	26	%31,3	
	N2	11	%11,5	22	%26,5	
	N3	10	%10,4	12	%14,5	
TNM evresi	Evre I	25	%26	9	%10,8	0,005
	Evre II	47	%49	34	%41	
	Evre III	22	%22,9	35	%42,2	
	Evre IV	2	%2,1	5	%6	
Moleküler sınıflama	Luminal A	27	%28,1	19	%22,9	0,114
	Luminal B	23	%24	33	%39,8	
	HER2 pozitif	19	%19,8	16	%19,3	
	Üçlü negatif	27	%28,1	15	%18	
Luminal/nonluminal	Luminal	50	%52,1	52	%62,7	0,203
	Nonluminal	46	%47,9	31	%37,3	

Düşük ve yüksek tomurcuklu vakalarda 5 yıllık beklenen hastalısız sağkalım süreleri sırası ile %79,49 (%71,27-88,67), %77,12 (%67,79-87,73)'dir. İki grupta hastalısız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır (p=0,57). Tomurcuk sayısı, tümör boyutu, Ki-67 grupları, pT, pN, moleküler gruplar, PR, nekroz, LVI, PNI ve neoadjuvan tedavinin dahil edildiği çok değişkenli analizde tomurcuk sayısının hastaliksız sağkalımı bağımsız olarak etkilediği görülmüştür. Tomurcuk sayısındaki 1 birim artış, progresyon riskini 1.06 kat arttırmaktadır (1.00-1.13, p=0.048).

Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların 5 yıllık beklenen genel yaşam süreleri sıra ile 87,6 (%80,3-95,51), %76,6 (%66,4-88,46)'dır. Düşük ve yüksek tomurcuklu vakalarda genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,14) (Şekil 7). Ancak tomurcuk sayısındaki 1 birim artış, genel sağkalım riskini 1,07 kez arttırmaktadır (1,01-1,12, p=0,013). Tomurcuk sayısı, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, Ki-67 grupları, pT, pN, moleküler gruplar, progesteron reseptörü, tümör E-kaderin boyanması, tomurcuk CTLA-4 boyanması ve nekrozun dahil edildiği çok değişkenli analizde tomurcuk sayısının genel sağkalımı bağımsız olarak etkilemediği görülmüştür. Yıllara göre beklenen yaşam süresi tablo 16'deki gibidir.



Şekil 7. Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier)

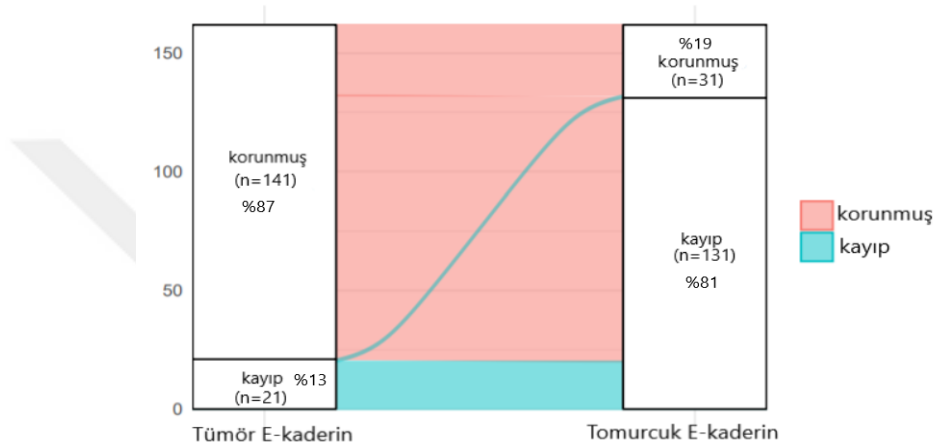
Tablo 16. Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların genel sağkalım analizi (%95 CI)

Genel Sağkalım	Düşük Tomurcuklu Olgular	Yüksek Tomurcuklu Olgular
1 yıl	%99,0 (%96,9-100)	%94,0 (%89-99,24)
3 yıl	%91,2 (%85,6-97,25)	%83,5 (%75,3-92,73)
5 yıl	%87,6 (%80,3-95,51)	%76,6 (%66,4-88,46)

4.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.3.1. E-kaderin

Tümör tomurcuklanması görülen 162 olguda uygulanan İHK'sal çalışmada; tümörlerin 141'inde (%87) E-kaderin ile boyanma görülmüştür. Tümör hücrelerinin 21'inde (%13) E-kaderin ile boyanma kaybı saptanmıştır. Tümör tomurcuklarının ise 31'inde (%19) E-kaderin korunmuş olarak izlenirken 131'inde (%81) E-kaderin ile boyanma kaybı görülmüştür (Şekil 8).



Şekil 8. Tümör ve tomurcukta E-kaderin boyanma durumu

Düşük ve yüksek tomurcuklu tümörlerin E-kaderin boyanması değerlendirildiğinde; yüksek ve düşük tomurcuklu tümörlerde tümör E-kaderin boyanmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,7$) (Tablo 17). Yüksek ve düşük tomurcuklanma gösteren olguların tümör tomurcuklarında da E-kaderin boyanması ile anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,9$) (Tablo 17).

Tablo 17. Düşük ve yüksek tomurcuklu olguların tümör ve tümör tomurcuklarında E-kaderin boyanması

		Tümör tomurcuklanması				p değeri
		Düşük derece (1-5) n=79		Yüksek derece (6-35) n=83		
Tümör E-kaderin boyanması	pozitif	70	%88,7	71	%85,6	0,7
	negatif	9	%11,3	12	%14,4	
Tomurcuk E-kaderin boyanması	pozitif	15	%19	16	%19,7	>0,9
	negatif	64	%81	67	%80,3	

4.3.2. CD44

Tümör tomurcuklanması görülen 162 olguda uygulanan İHK'sal çalışmada; tümörlerin 87'sinde (%53,7) CD44 boyanması görülmüş olup 75'inde (%46,3) tümörde CD44 boyanması görülmemiştir. Tümör tomurcuklarının %88'inde (%54,3) CD44 boyanması görülmüş olup 74'ünde (%45,7) CD44 boyanması görülmemiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Tümör ve tomurcukta CD44 boyanma durumu

		Tomurcuk CD44 boyanması		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Tümör CD44 boyanması	Pozitif	82 (%93,2)	5 (%6,7)	87
	Negatif	6 (%6,8)	69 (%93,3)	75
Toplam		88 (%100)	74 (%100)	162

Düşük ve yüksek tomurcuklu tümörlerde CD44 boyanması değerlendirildiğinde; düşük tomurcuklu olanların CD44 boyanmasının, yüksek tomurcuklu olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p=0,026$) (Tablo 19). Her iki grup arasında tümör tomurcuklarının CD44 boyanması açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,3$) (Tablo 19).

Tablo 19. Düşük ve yüksek tomurcuk sayısına göre tümör ve tomurcukta CD44 boyanma durumu

		Tümör Tomurcuklanması				P değeri
		Düşük derece (1-5) n=79		Yüksek derece (6-35) n=83		
Tümör CD44 boyanması	pozitif	50	%63	37	%45	0,026
	negatif	29	%37	46	%55	
Tomurcuk CD44 boyanması	pozitif	47	%59	41	%49	0,3
	negatif	32	%41	42	%51	

4.3.3. CTLA-4

Boyanma yoğunluğu skoruna göre 0 ve 1 boyanmanın negatif, 2 ve 3 boyanma skorunun pozitif olarak değerlendirildiği CTLA-4 ile tomurcukların 62'sinde (%38,3) boyanma görülmüş; 100'ünde (%61,7) boyanma görülmemiştir. Tümör tomurcuklarında boyanma görülen tümörlerin tamamında homojen boyanma görüldüğünden boyanma yüzdeleri %100 olarak kabul edilmiştir. Yüksek tomurcuklu tümörlerde tomurcukta CTLA-4 boyanma yoğunluğu daha fazla saptanmış olmasına karşın düşük tomurcuklu tümörlerle aralarında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,064) (Tablo 20).

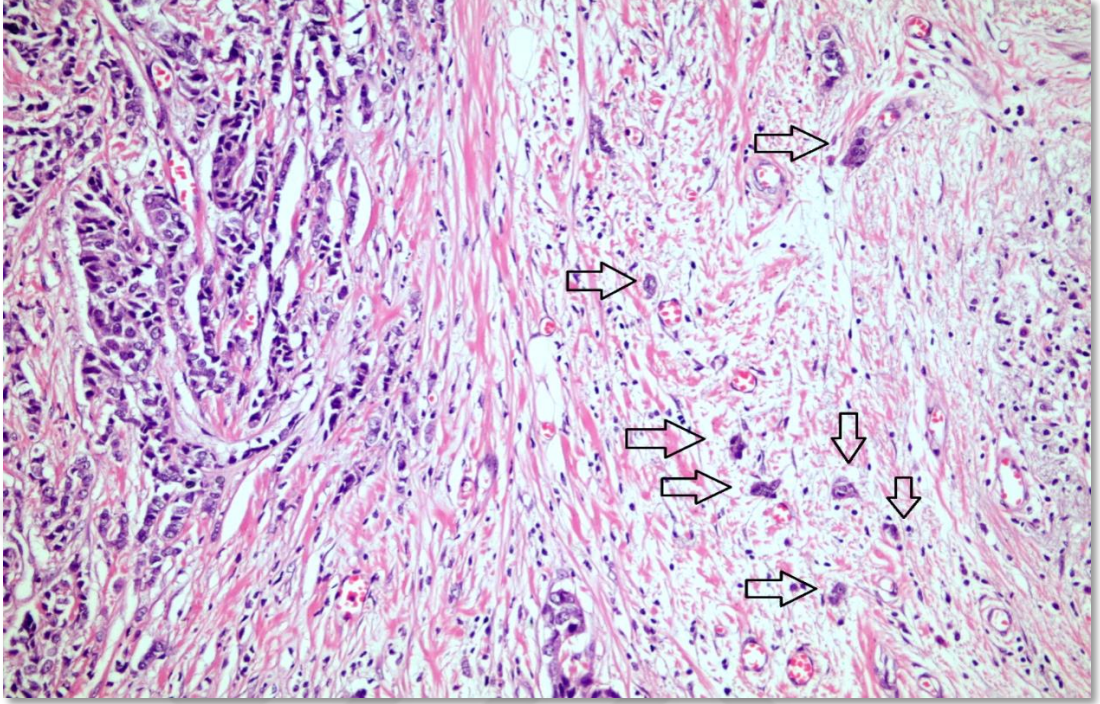
Yüksek ve düşük dereceli tomurcuk grupları ile tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerin CTLA-4 boyanma yoğunluğu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,10) (Tablo 20).

Tablo 20. CTLA-4 boyanma yoğunluğu değerlendirilmesi

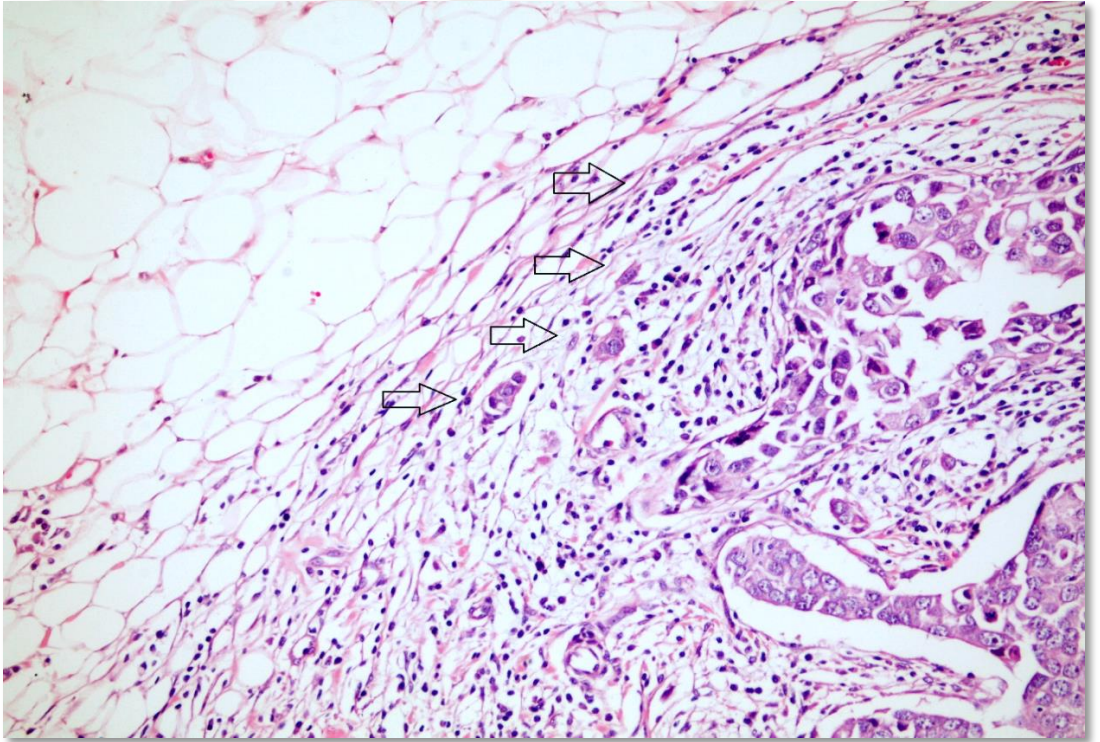
		Tümör tomurcuklanması		p değeri
		Düşük derece (1-5) n=79	Yüksek derece (6-35) n=83	
Tomurcuk CTLA-4 boyanma yoğunluğu	Negatif (0-1)	55 (%70)	45 (%54)	0,064
	Pozitif (2-3)	24 (%30)	38 (%46)	
Lenfosit CTLA-4 boyanma yoğunluğu	Negatif (0-1)	25 (%32)	16 (%19)	0,10
	Pozitif (2-3)	54 (%68)	67 (%81)	

Tümör tomurcuklarının mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 boyanma yüzdesi 0 ile 100 arasında değişmekte olup ortalama $12 \pm 12,643$ olarak görülmüştür. Yüksek tomurcuk görülen olguların mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 yüzdesi ortalama %13,82 olarak saptanırken, düşük tomurcuklularda ise ortalama %10,48 olarak görülmüştür. Tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerdeki CTLA-4 yüzdesi yüksek tomurcuklu grupta düşük tomurcuklu gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,026). Tomurcuk sayısı artışı ile tomurcuk mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 boyanma yüzdesinde artış görülmüştür (rho=0,17, p=0,034)

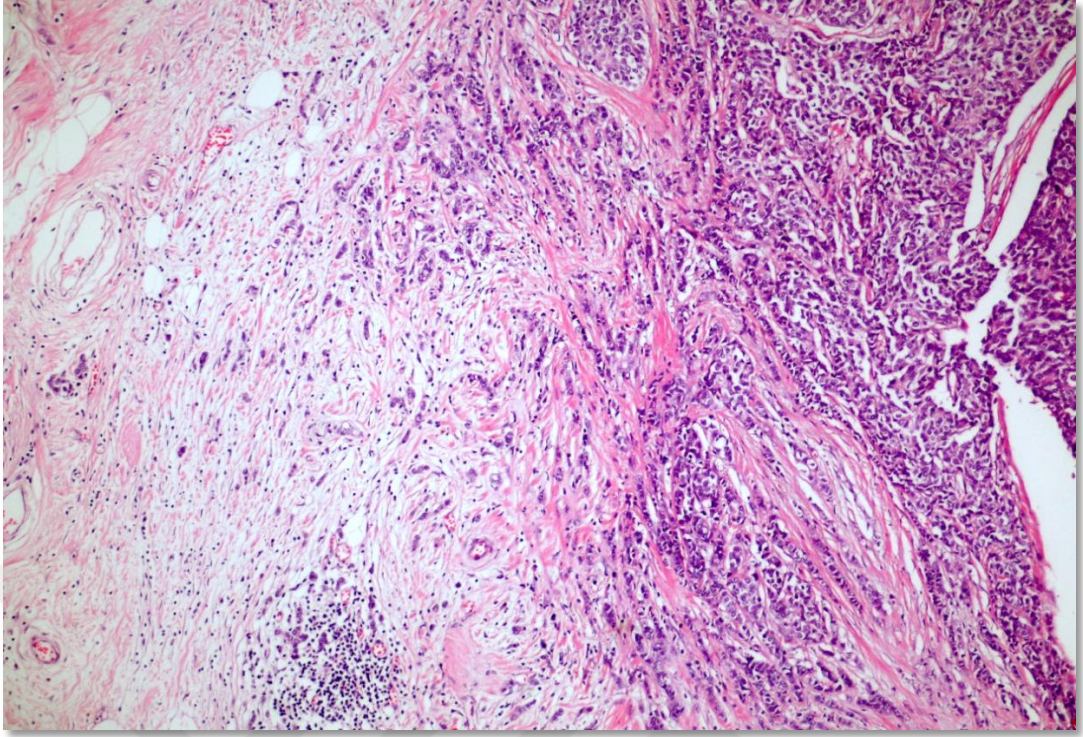
5. RESİMLER



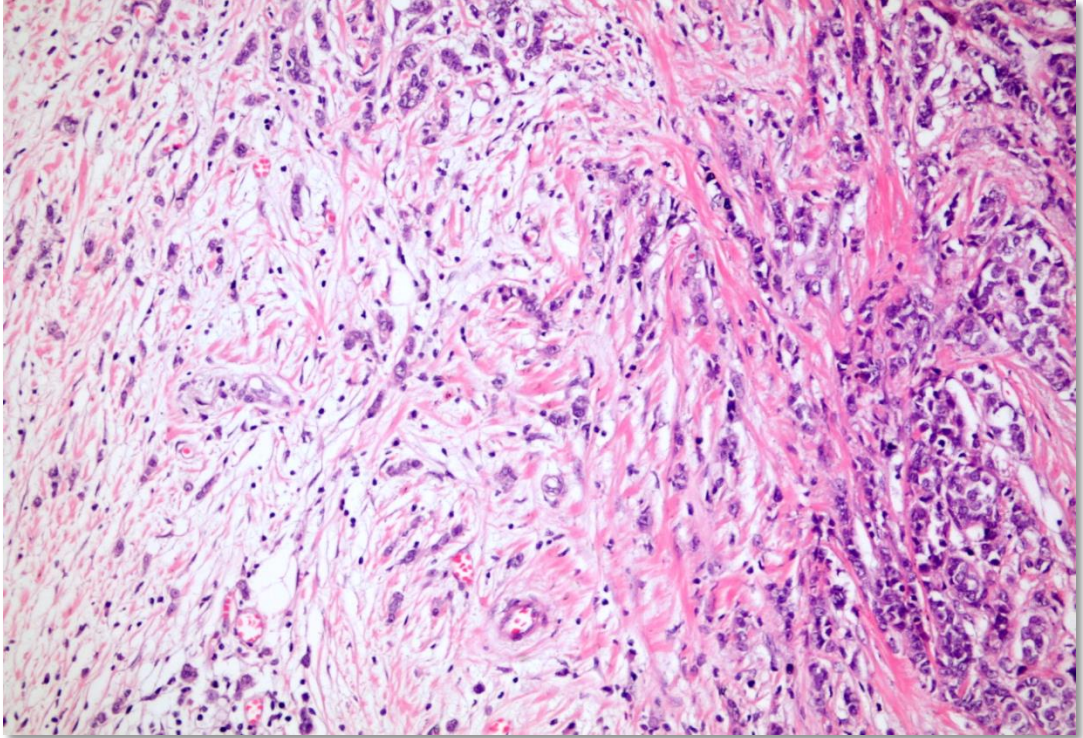
Resim 1: Tümörün invaziv kenarında yer alan yüksek dereceli tümör tomurcuklanması (H&E x200)



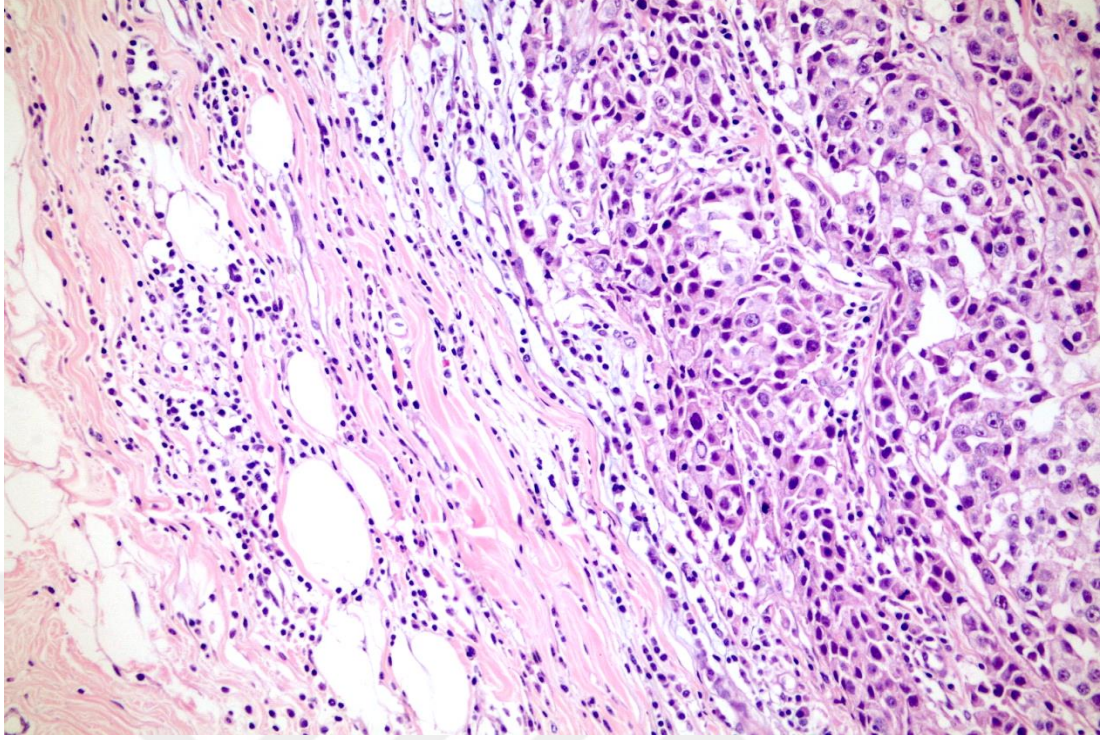
Resim 2: Tümörün invaziv kenarında yer alan düşük dereceli tümör tomurcuklanması (H&Ex200)



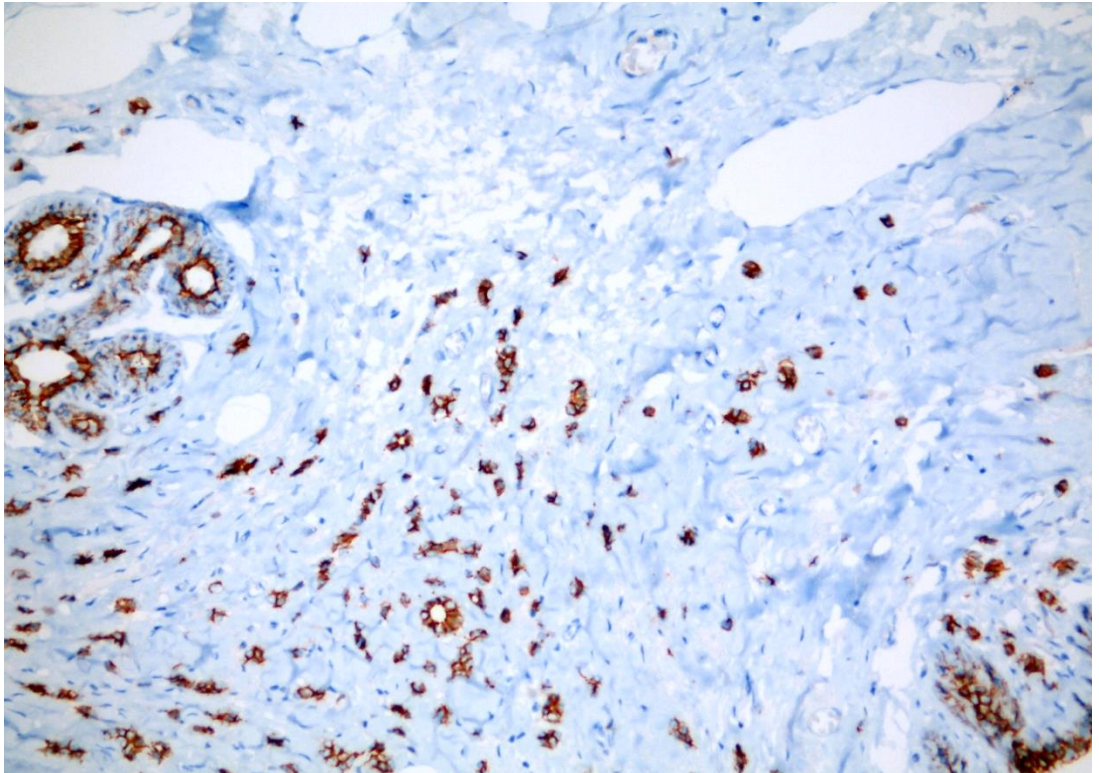
Resim 3: Tümörün invaziv kenarında en yüksek tümör tomurcuğunun izlendiği alan (H&E x100)



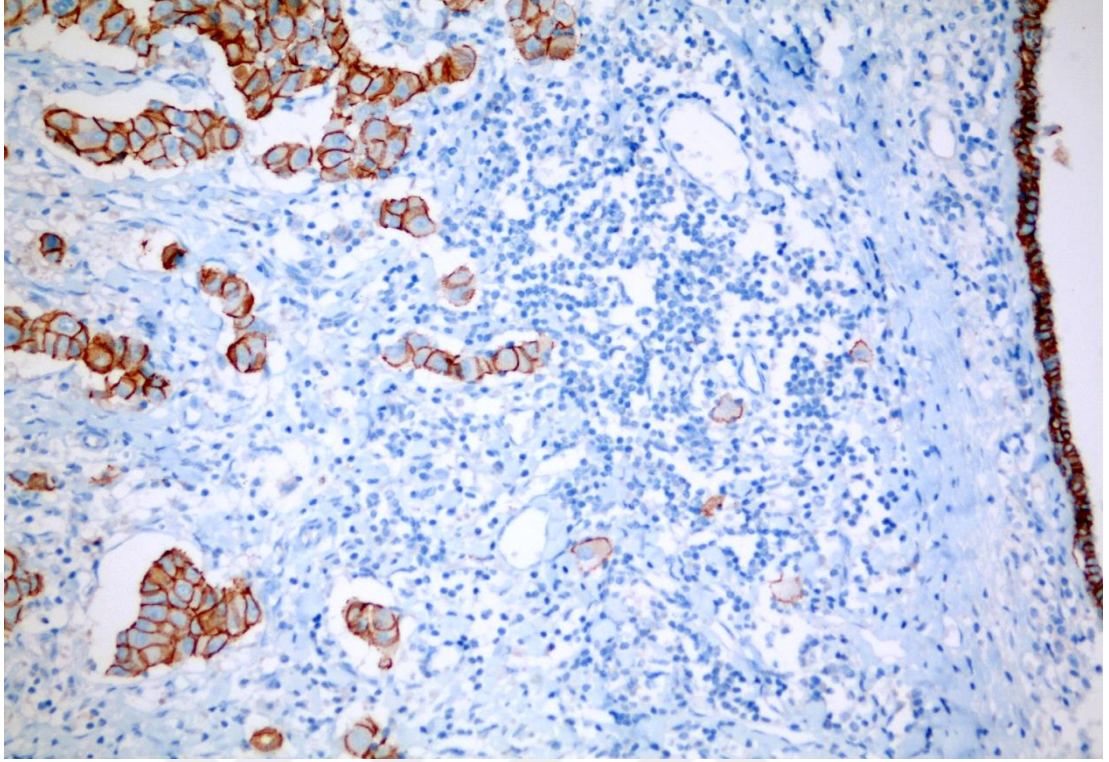
Resim 4: Tümörün invaziv kenarında yer alan en yüksek tümör tomurcuğunun izlendiği alan (H&E x200)



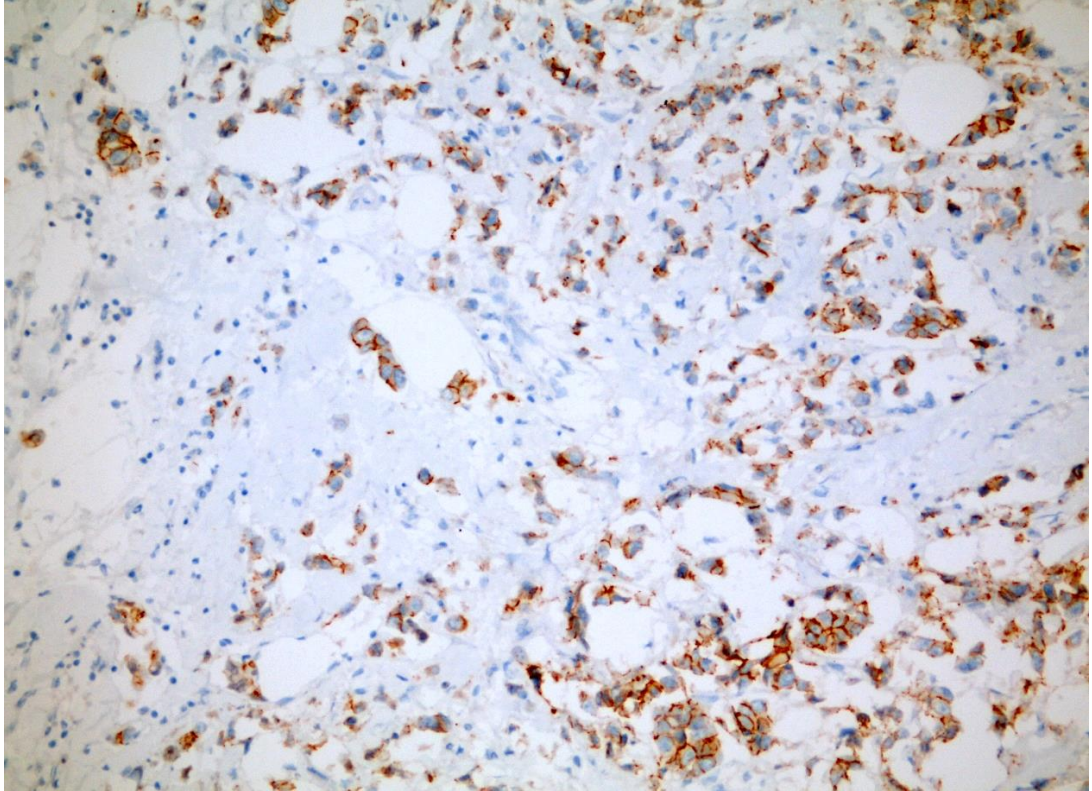
Resim 5: İnvaziv kenarında tümör tomurcuklanması görülmeyen tümör örneği (H&Ex200)



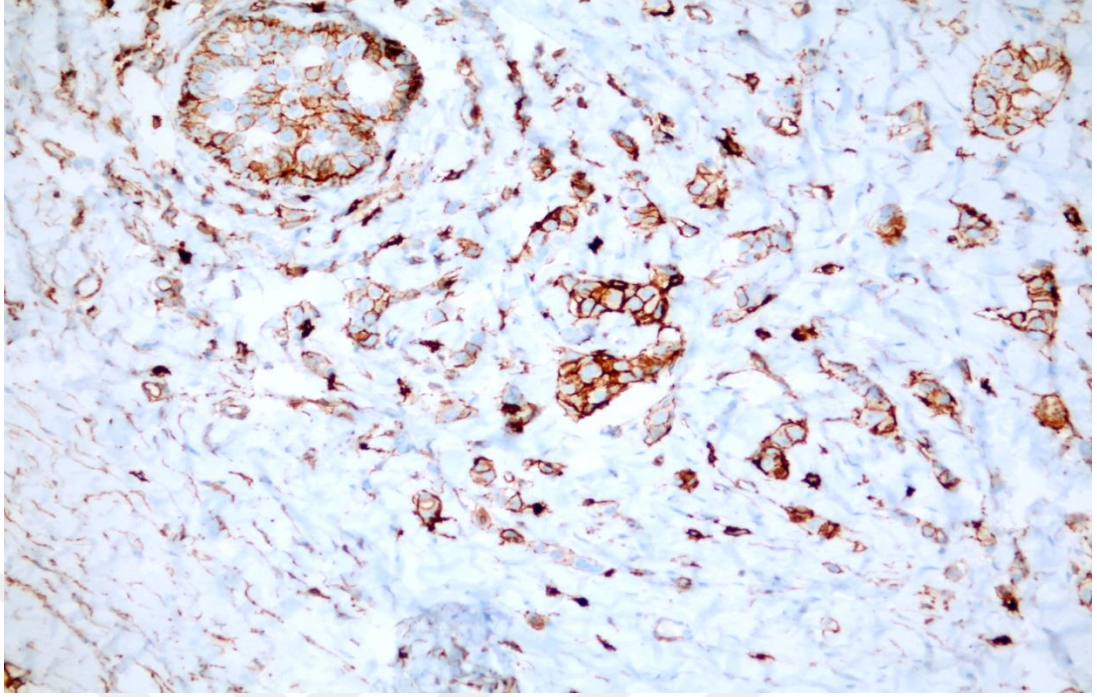
Resim 6: Tümör tomurcuklarında E-kaderin'in komplet boyanması (E-kaderin x100)



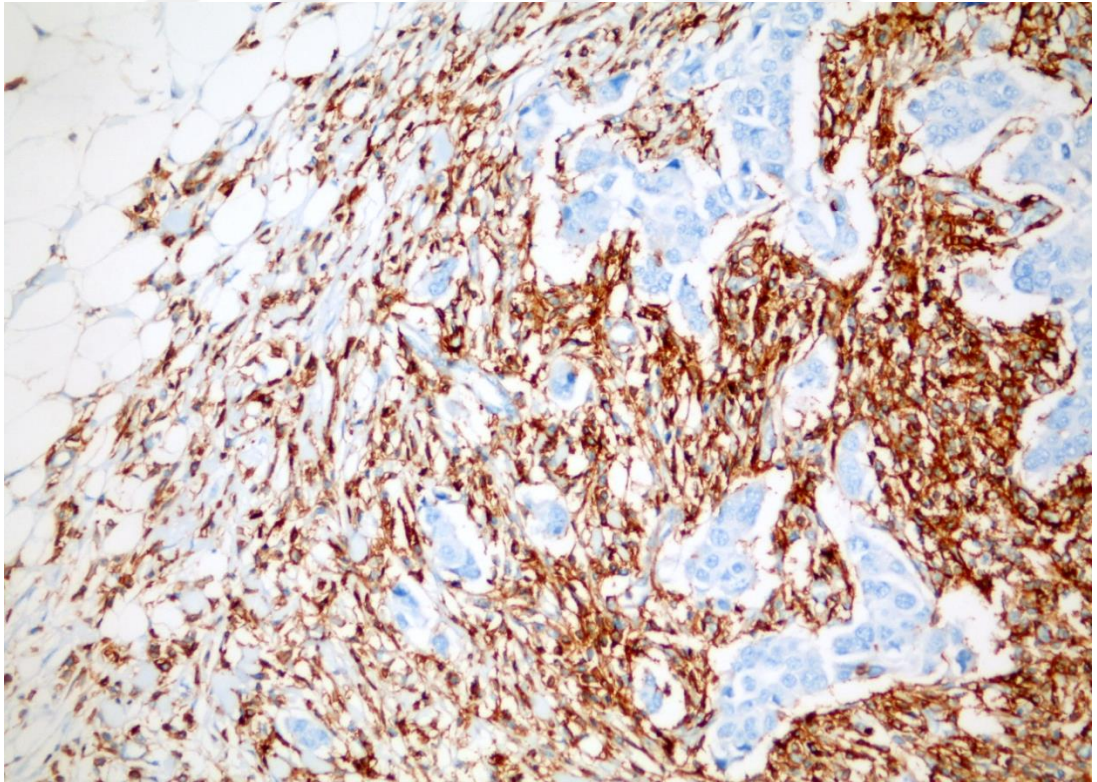
Resim 7: Tümör tomurcuklarında E-kaderin'in komplet boyanmasında kayıp (E-kaderin x200)



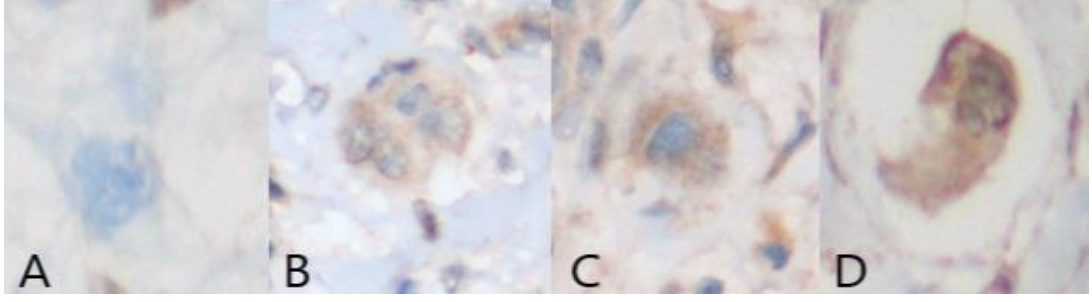
Resim 8: Tümörde E-kaderin komplet boyanmasında kayıp (E-kaderin x200)



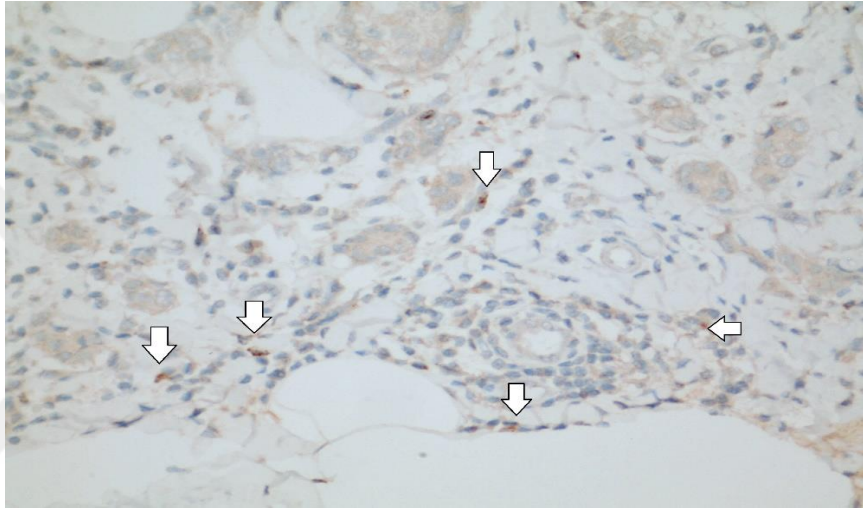
Resim 9: Tümör ve tomurcuk alanında CD44 ile immünreaksiyon görülen olgu (CD44 x200)



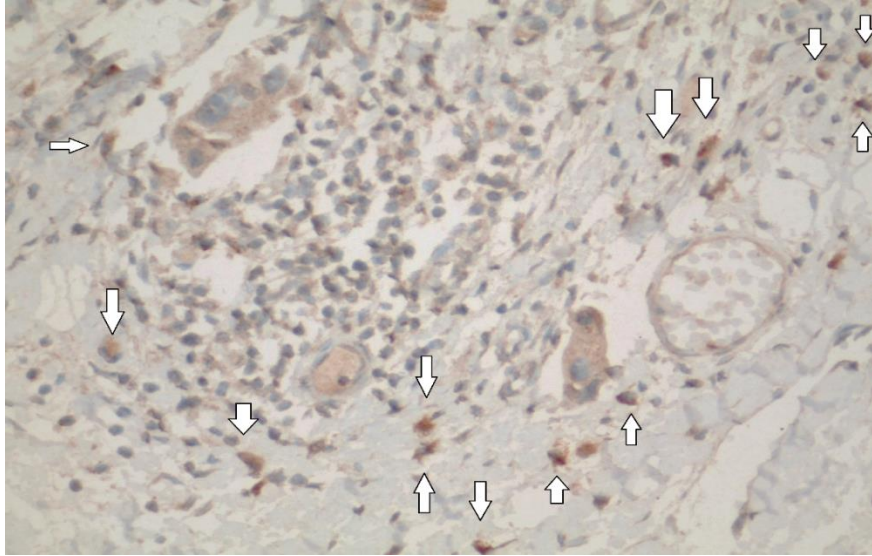
Resim 10: Tümör ve tomurcuk alanında CD44 ile immünreaksiyon görülmeyen olgu (CD44 x200)



Resim 11: CTLA-4 immünreaktivite yoğunluk skorlaması(A. Boyanma yoğunluğu 0, B. Boyanma yoğunluğu +1, C. Boyanma yoğunluğu +2, D. Boyanma yoğunluğu +3) (CTLA-4 x400)



Resim 12: Lenfositlerin %5'inde +3 boyanma, tomurcukların %100'ünde +1 boyanma gösteren CTLA-4 immünreaktivitesi (CTLA-4 x400)



Resim 13: Lenfositlerin %13'ünde +3 boyanma, tomurcukların %100'ünde +3 boyanma gösteren CTLA-4 immünreaktivitesi (CTLA-4 x400)

6.TARTIŞMA

Meme karsinomları kadınlarda görülen en sık kanserdir. Her iki cinsiyette 2. en sık görülen kanser olup tüm kanserler içinde görülme oranı %11,6'dır (221). Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %1'i erkeklerde görülmektedir. Çalışmamızdaki olguların 1'i (%0,6) erkek 178'i (%99,4) kadındır. Hormonal faktörler nedeniyle literatüre benzer şekilde çalışmamızdaki olgular da belirgin olarak kadın baskınlığı göstermektedir.

Meme karsinomu görülme riski menopoz öncesi her yıl %8, menopoz sonrası her yıl %2 artmakta olup Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre meme karsinom tanısı sıklıkla 55-64 yaşları arasında konmaktadır(34, 168). Hastalarımızda ortalama tanı yaşı $52 \pm 12,1$ olarak saptanmış olup olgularımız meme karsinomu tanısını literatüre kıyasla daha erken yaşta almıştır. Bu durum, etnik ve genetik faktörlerden, yaşam tarzı farklılıklarından, menstruasyon ilişkili faktörlerden ya da reproduktif faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın insidans veya prevalans saptamaya yönelik epidemiyolojik bir çalışma olarak planlanmayıp retrospektif olarak, tek merkeze başvuran hastalar üzerinde yapılması da bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Histolojik derece meme karsinomlarında prognozu belirlemede kritik öneme sahip parametrelerden biridir. Histolojik derecesi 1 olan tümörler, derece 2 ve 3 tümörlere göre anlamlı olarak daha uzun sağkalıma sahiptir (37). Bizim olgularımızda da derece 1 olan tümörlerin beklenen 5 yıllık genel sağkalım oranı %100, derece 2 olan tümörlerin %90 ve derece 3 olan tümörlerin %76 olup histolojik derece arttıkça genel sağkalım anlamlı şekilde azalmıştır.

Meme karsinomlarında tümör boyutundaki artışın ve lenf nodu metastaz durumunun birbirlerinden bağımsız olarak sağkalımı azalttığı bilinmektedir(169). Ayrıca literatürde tümör boyutunun artışı ile lenf nodu metastazı arasında doğrusal ilişki olduğu bildirilmektedir(170). Iqbal ve arkadaşlarının 452 215 hasta ile yapmış olduğu çalışmada T1 evresindeki hastaların %19'unda lenf nodu metastazı görülürken T3 evresindeki hastaların %40'unda lenf nodu metastazı saptanmıştır (171) Olgularımızda literatürle uyumlu şekilde tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazlarında artış görülmüştür.

Meme karsinomlarında histolojik derece, hormon reseptör durumu, evre gibi iyi tanımlanmış prognostik parametrelerin benzer olduğu durumlarda bile tümör davranışında farklılıklar görülebilmektedir. Bu durum yeni prognostik parametrelerin ihtiyacını doğurmaktadır. Tümör tomurcuklanması ana tümör kitlesinin invaziv kenarından ayrılan izole tümör hücreleri ya da 5'ten az hücreden oluşan tümör grupları olarak tanımlanmaktadır. Tümör tomurcuklanmasının epitelyal mezenkimal geçişin bir yansıması olduğu ve tomurcukların tümörün invaziv potansiyelinin göstergesi olduğu düşünülmektedir. Kolorektal karsinomlarda prognoz ile ilişkisi iyi bilinen tümör tomurcuklanmasını meme karsinomlarında araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Literatürde meme karsinomlarında tümör tomurcuklanması; 5 ve 10 büyük büyütme alanında bakılmış olup, tomurcuk sayımı yalnız H&E kesitlerde, yalnız İHK'sal çalışma ile ya da H&E ve İHK'sal çalışma bir arada değerlendirilmiştir. Değerlendirilmede kullanılan büyütme alanı çalışmalarda x200'lük ve x400'lük olarak değişmektedir. Çalışmalarda en yüksek tümör tomurcuk alanı skorlaması yapılırken Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem ortalama tümör tomurcuğu hem de en yüksek tümör tomurcuğu skoru değerlendirilmiştir(10).Bu çalışmaya göre ortalama tümör tomurcuğu skorunun en yüksek tümör tomurcuğu skoruna göre avantajı görülmemiş olup en yüksek tümör tomurcuğunun skorlanması yeterli bulunmuştur.Çalışmamızda tümör tomurcuğunun önemini doğru olarak gösterebilmek için x200'lük büyütmede tüm tümör içeren H&E kesitlerde tümör tomurcuk skorlaması yaptık. Ancak günlük pratikte uygulama zorluğu nedeniyle x200'lük büyütmede 10 alanda değerlendirmenin yeterli olacağını düşünüyoruz. Salhia ve arkadaşlarının çalışmalarında tümör tomurcukları İHK'sal yöntem ile değerlendirilmiş olup H&E ile yapılan çalışmalara göre sonuçlar arasında belirgin fark görülmemiştir(121, 125).Biz tümör tomurcuğunun fibroblast ya da lenfatik invazyondan şüphelenilen alanlarda İHK'sal yöntemin uygulanmasını önermekteyiz.

Liang ve arkadaşlarının meme karsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini araştırdıkları çalışmada hasta yaşları 35 yaş altı ve üstü olarak değerlendirilmiş, yüksek tomurcuk görülen hastaların %90,6'sının 35 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır(121). Düşük tomurcuk görülen hastalarda ise bu oran %93,5

olarak görülmüştür. Gujam ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak değerlendirilmiş; yüksek tomurcuk görülen hastaların %75,4'ü, düşük tomurcuk görülen hastaların %67,7'si 50 yaş üzerinde saptanmıştır, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(120). Literatürle uyumlu olarak bizim olgularımızda da tomurcuk grupları ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(120, 121, 172-174).

Salhia ve arkadaşlarının 148 olgudan oluşan çalışmasında;olguların %33,1'inde tomurcuk saptanmamış olup bizim olgularımızın sadece %9,5'inde tomurcuk görülmemiştir(125). Olgularımızda tomurcuk görülmeyen tümör oranının daha az olması Salhia ve arkadaşlarının 10 büyük büyütme alanında değerlendirme yapmasına karşın bizim tüm tümör alanlarında tomurcuk değerlendirmesi yaparak az sayıda olan tomurcukları da saptayabilmemiz nedeniyle olabilir.

Salhia ve arkadaşlarının iki patoloj tarafından tomurcuk değerlendirmesinin yapıldığı çalışmasında bir patoloj tomurcukların %79,7'sini yüksek, diğer patoloj %88,5'ini yüksek tomurcuk olarak değerlendirmiştir(125).Gujam ve arkadaşları yüksek tomurcuk görülen 5 alanda tomurcuk değerlendirmesi yaparak olgularının %35'ini yüksek tomurcuklu olarak skorlamıştır(120).Biz çalışmamızda tümör tomurcuklarını tüm tümör içeren H&E kesitlerde değerlendirerek tümörlerin %46,4'ünde yüksek tomurcuk saptadık.Salhia ve arkadaşlarının tomurcuk değerlendirmesini İHK'sal yöntem ile birlikte yapması olgularda tomurcuk sayısının daha yüksek olmasını sağlamış olabilir. Gujam ve arkadaşlarının H&E kesitlerin tüm alanlarında tomurcuk skorlaması yapmamış olması yüksek tomurcuk oranını sınırlamış olabilir.

Meme karsinomlarında tümör tomurcuklanması üzerine yapılan çalışmalardahistolojik derece ile tomurcuklanma arasında ilişki saptanmamıştır (120, 121, 125, 173-176). Gabal ve arkadaşlarının çalışmasında derece 1 ve 2 bir grup, derece 3 ise ayrı bir grup olarak değerlendirilmiş ve literatüre benzer şekilde bu gruplar arasında tomurcuklanma açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(172). Bizim çalışmamızda da histolojik derece ile tomurcuklanma arasında ilişki görülmedi.

İlk kez 1993 yılında Hase ve arkadaşlarının663 kolorektal karsinomlu hasta ile yaptığı çalışmada tümör tomurcuklanmasının sağkalımı azalttığı ileri sürülmüştür

(177). Günümüzde kolorektal karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının LVİ ve lenf nodu metastazını öngören bağımsız prognostik faktör olduğu bilinmektedir(116, 118, 178-180). Meme karsinomlarında ise Salhia ve arkadaşlarının tümör tomurcuklarının metastaz ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada tomurcuklanmayı ayrı ayrı değerlendiren iki patolog da lenfatik invazyon ve N evresi ile yüksek tomurcuk arasında anlamlı ilişki saptamıştır(125). Benzer şekilde literatürdeki çoğu çalışmadaLVİ ve hastaların N evresi ile tomurcuk arasında ilişki görülmüştür(120, 121, 173-175).Gabal ve arkadaşlarının meme karsinomlu 61 olgudayüksek ve düşük tomurcuk içeren tümör gruplarını karşılaştırdıklarıçalışmada LVİ ve N evreleri ile tomurcuk arasında ilişki saptamamıştır(172). Agarwal ve arkadaşlarının 40 meme karsinomlu hasta ile yaptıkları çalışmada tümör tomurcuklanması ile LVİ arasında anlamlı ilişki görülmesine karşın tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmamıştır(176). Her iki çalışmanınhasta gruplarının küçük olması literatürdeki diğer sonuçlarlaolan çelişkiyi açıklayabilir. Çalışmamızda hem tomurcuklu ve tomurcuksuz olgular arasında hem de yüksek ve düşük tomurcuklu olgular arasında LVİ, metastatik lenf nodu sayısı ve N evresi ile anlamlı ilişki saptanmıştır.Bu durum tümör tomurcuklanmasının tümörün yayılma ve metastaz yapma potansiyelinin arttığı dinamik bir sürecin histolojik karşılığı olduğunu desteklemektedir (14). Tomurcuklanan hücrelerin artan göç ve invazyon kapasitesi lenfatiklere ve lenf nodlarına yayılımı kolaylaştırmaktadır. Bu sonuçlar meme karsinomlarında tümör tomurcuklanmasının olası lenf nodu metastazını öngörmede bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yüksek tomurcuk derecesi saptanan tümörlere sahip hastalar lenf nodu metastazı riski açısından daha yakından takip edilebilir.

Literatürde kolorektal, özofageal ve pankreatik duktal karsinomlarda tümör tomurcuğu ile perinöral invazyon ilişkisi gösterilmiştir (177, 181, 182).Meme karsinomlarında tümör tomurcuklanmasının PNİ ile ilişkisi yalnızca iki çalışmada araştırılmış; her iki çalışmada da anlamlı ilişki saptanamamıştır (125, 174). Bizim çalışmamızda tomurcuk görülen tümörlerde görülmeyenlere kıyasla ve yüksek tomurcuklu tümörlerde düşük tomurcuklulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda PNİ saptanmıştır. Bu sonuçlar ile tomurcuklanan hücrelerin artan hareket kabiliyetinin sinir hücrelerine invazyonu kolaylaştırdığı düşünülebilir.

Literatürde kolorektal karsinomlarda, özofagus ve akciğer karsinomlarında tümör boyutu ile tomurcuk arasında anlamlı ilişki bahsedilmiş olmasına karşın meme karsinomlarında yapılan çalışmaların çoğunda tümör tomurcuğu ile tümör boyutu arasında ilişki saptanmamıştır (120, 125, 172, 173, 175). Agarwal ve arkadaşları meme karsinomlarında tümör boyutlarını 5 cm ve 5 cm'den küçük, 5 cm'den büyük olarak gruplandırmış olup yüksek tomurcuk sayısı olanlarda anlamlı olarak daha büyük tümör boyutu saptamışlardır(176). Liang ve arkadaşlarının 160 meme karsinomlu olguda tomurcuk değerlendirdikleri çalışmada yüksek tomurcuklu tümörlerde T evresinin daha ileri olduğu görülmüştür(121). Çalışmamızda tomurcuk görülen ve görülmeyen tümörlere sahip olgular karşılaştırdığımızda tümör boyutu ve T evresi ile ilişki görülmedi. Ancak Liang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde yüksek tomurcuklu olgularda T evresinin daha ileri olduğu saptandı. Ayrıca tümörlerdeki tomurcuk sayısı ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon görüldü. Literatürde patolojik evre ile tomurcuklanmayı araştıran tek çalışma olan Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek tomurcuk sayısı ile patolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(176). Çalışmamızda tomurcuk görülen ve tomurcuk görülmeyen olguların yanı sıra yüksek ve düşük tomurcuklu olguları karşılaştırdığımızda tomurcuk görülen olgularda ve yüksek tomurcuklu olgularda daha ileri TNM evreleri görülmüştür. Tümör tomurcuklarının artan yayılma ve metastaz yapma potansiyeli ile lenf nodu metastazı ve uzak metastaz görülme olasılığını arttırdığı düşünülebilir.

Li ve arkadaşlarının 244 ER pozitif, HER2 negatif ve 131 üçlü negatif meme karsinomlu hastada tomurcuk sayısı ile klinikopatolojik özellikleri değerlendirildiği çalışmada üçlü negatif tümörlerde luminal gruplara göre yüksek tomurcuk sayısı anlamlı olarak daha fazla görülmüştür(10). Çalışmamızda tomurcuklu ve tomurcuksuz tümörlere sahip olgularda yapılan İHK temelli moleküler alt grup karşılaştırmasında HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerde tomurcuk görülme oranı luminal A ve B gruba göre anlamlı olarak daha fazladır. Ancak tomurcuk sayısı ile moleküler gruplar arasında fark saptanmamıştır. Salazar ve arkadaşlarının meme karsinomlarında östradiolün EMG ile ilişkili mekanizmalara etkisini incelediği çalışmalarında östrojenin hücreler arasındaki sıkı bağlantının bozulmasında rol olarak EMG'yi dolayısıyla hücre motilitesini arttırdığını göstermişlerdir(183). Buna

bağlı olarak luminal tümörlerde ERpozitif olduğundan tümör tomurcuklanmasının daha fazla görülebileceği düşünülebilir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında HER2 pozitif moleküler alt grup bulunmaması değerlendirmeyi sınırlamış olabilir. Ayrıca HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerde tümör tomurcuğunun görülmemesinin nedeni bu tümörlerde solid büyüme paterninin ve yükseklenfositik yanıtın diğer moleküler alt gruplara göre daha fazla saptanması olabilir(1, 184). Moleküler gruplar ile tümör tomurcuğu ilişkisini değerlendirecek daha geniş kapsamlı çalışmalar tomurcuk ve moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi aydınlatacaktır.

Literatürde meme karsinomlarındaki tümör tomurcuğu ile ilgili çalışmalar çoğunlukla özellik göstermeyen invaziv duktal karsinomlarda yapılmıştır (10, 120, 121, 125) Agarwal ve arkadaşları 35 özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu, 4 metaplastik karsinom ve 1 invaziv papiller karsinom olgusu ile yaptığı tomurcuk değerlendirmesinde histolojik tip ile tomurcuk arasında ilişki saptamamıştır(176). Çalışmamızda meme karsinomu olgularının büyük kısmını oluşturan özellik göstermeyen invaziv karsinomlar ve EMG ile ilişkilendirilen, kanser kök hücre özellikleri gösterdiği düşünülen metaplastik karsinomlar değerlendirilmiştir (185). Histolojik tipler arasında tomurcuk varlığı ya da sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İki histolojik tip arasında fark görülmeişinin nedeni metaplastik karsinom tanı olgularımızın daha küçük bir grup olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda tümör tomurcuklanması ile hormon reseptör durumu arasında anlamlı bir ilişkiden bahsedilmemiştir(121, 172, 175, 176). Gujam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek tomurcuk saptanan meme karsinomlarında anlamlı olarak ER pozitifliğini daha fazla görmüştür (120). Salhia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tomurcuklanmayı ayrı ayrı değerlendiren iki patolojtan biri ER pozitif tümörlerde, yüksek tomurcuk sayısı ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon saptamıştır (125). Çalışmamızda tomurcuk görülen tümörlerde tomurcuk görülmeyenlere kıyasla ER boyanması anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Ancak ER boyanması ile tomurcuk sayısı arasında ilişki bulunamamıştır. Moleküler alt tipler ile tümör tomurcuğu değerlendirilmesinde tartışıldığı gibi Salazar ve arkadaşlarının çalışmalarında östrojenin EMG'yi kolaylaştırıcı etkisinin ortaya konması ER pozitif tümörlerde tümör tomurcuklanmasının daha fazla görülebileceğini düşündürebilir (183). Ayrıca bu

sonuç hormon reseptörlerinin negatif izlendiği HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerde yüksek lenfositik yanıt ve solid büyüme paternine bağlı olarak tomurcuk görülmemesi ile ilişkili olabilir. Literatüre benzer olarak çalışmamızda PR boyanması ile tümör tomurcuklanması varlığı ve sayısı arasında anlamlı ilişki görülmedi (120, 121, 172, 175, 176).

Masilamani ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek tomurcuk saptanan meme karsinomlarında HER2 boyanması anlamlı olarak daha fazla görülmüştür(175). Büyüme faktörü reseptörü ailesi üyelerinden HER2, hücre proliferasyonunu, gelişimini ve sağkalımını düzenler. HER2'nin aşırı ekspresyonu kanser proliferasyonunu, hücre motilitesini ve anjiogenezisi arttırarak daha agresif kanser davranışına yol açabilir (1). Buna bağlı olarak HER2 aşırı ekspresyonu görülen tümörlerde tomurcuk sayısı daha yüksek beklenebilir. Ancak bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmaların çoğunda olduğu gibi HER2 boyanması ile tümör tomurcuklanması varlığı ve sayısı arasında anlamlı ilişki görülmedi (120, 121, 172, 176).

Marangon Junior ve arkadaşlarının oral skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının hücre proliferasyonu ile ilişkisini araştırdığı çalışmasında yüksek tomurcuk görülen tümörlerde hücre proliferasyon indeksi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada yüksek tomurcuklanma görülen tümörlerde tomurcuklanma bölgesinde diğer bölgelere kıyasla daha yüksek proliferasyon indeksi görülmüştür(186). Literatürde meme karsinomlarında tümör tomurcuklarındaki proliferasyon indeksleri ile ilgili bir çalışma yapılmamış olup tümördeki Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümör tomurcuğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(120, 175). Benzer şekilde çalışmamızda tümördeki Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümör tomurcuklanması varlığı ya da sayısı ile anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu durum tümör tomurcuklanmasının tümörün çoğalma kapasitesinden çok tümör hücrelerinin hareket kapasitesindeki artış ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bağışıklık hücreleri tümör hücrelerini ortadan kaldırabilen bağışıklık tepkilerini indükler. İmmün gözetim teorisi ile açıklanan bağışıklık yanıtı-tümör ilişkisinde maligniteye progresyon; eliminasyon, denge ve kaçış olarak 3 fazda tanımlanır(163). Eliminasyonun eksik olduğu durumlarda hücrelerin neoplastik

dönüşümü bağışıklık kontrolünden kaçabilir. Meme karsinomlarındaki antijenlere yönelik güçlü antitümör immün yanıtın, primer tümörleri ya da ortaya çıkan metastazları kontrol etme olasılığını arttırdığı düşünülmektedir(163). Meme karsinomlarında yüksek TİL değerinin özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerde daha iyi tedavi yanıtı ve daha iyi prognoz ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur(154, 163, 187). Çalışmamızda tomurcuk görülmeyen tümörlerde ortalama TİL değeri $33,9 \pm 30,8$, tomurcuk görülenlerde ortalama TİL değeri $14,7 \pm 17,8$ olarak saptanmış olup tomurcuk görülmeyen tümörlerde TİL anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Tümör stromasındaki yüksek bağışıklık yanıtının, tümörün invaziv potansiyelindeki artışa neden olduğu düşünülebilir. Gujam ve arkadaşları meme karsinomlarında tomurcuklardaki TİL yanıtını; inflamatuvar yanıtın olmadığı 0, hafif ve yamalı inflamatuvar yanıtın 1, belirgin bant benzeri inflamatuvar yanıtın 2 ve yaygın inflamatuvar yanıtın 3 olarak skorlandığı Klintrup-Makinen derecesine göre değerlendirmişlerdir(120). Buna göre yüksek tomurcuk sayısını düşük inflamatuvar yanıt ile ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda yüksek sayıda tomurcuk görülen tümörlerde daha az (ortalama $13,7 \pm 16,1$) oranda, düşük sayıda tomurcuk görülen tümörlerde ise daha yüksek oranda (ortalama $19 \pm 22,8$) TİL saptanmasına karşın aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Biz Uluslararası TİL Çalışma Grubu'nun meme kanserlerinde önerilen TİL değerlendirilmesine göre; tümör sınırları içindeki stromal alanda bulunan ve invaziv kenardaki stromada bulunan tümörü infiltre eden lenfositleri bir arada değerlendirdik. Ancak Klintrup-Makinen derecelendirmesinde yalnızca invaziv kenardaki stromanın değerlendirilmesi, bu çalışmada tümör tomurcuğu ile TİL ilişkisini daha net olarak ortaya koymuş olabilir.

Tümör tomurcuklanmasının sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde; tomurcuksuz grupların beklenen sağkalım süreleri tomurcuklu gruplara göre daha uzun, düşük tomurcuklu grupların beklenen sağkalım süreleri yüksek tomurcuklu gruplara göre daha uzun olsa da gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak tomurcuk sayısı arttıkça genel sağkalımın anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Ayrıca çok değişkenli analizde tomurcuk sayısı arttıkça hastalısız sağkalımdan anlamlı bir azalma saptanmıştır. Buna göre tümör tomurcuklanması meme karsinomlarında tek başına kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalar da tümör tomurcuklanmasının diğer prognostik parametrelerden bağımsız olarak sağkalım için kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir(10, 120, 121, 188). Tomurcuk grupları arasında sağkalım ile ilişki saptamayışımız tomurcukları düşük ve yüksek olarak grupladığımız eşik değer ile ilgili olabilir.Literatürde tomurcuk grupları 4, 5, 7, 10, 20 gibi farklı eşik değerler üzerinden düşük ve yüksek tomurcuk olarak ayrılmıştır (120, 121, 125, 172, 175, 176, 188).

1977 yılında Takeichi tarafından tanımlanan kalsiyum bağımlı bir transmembran glikoproteini olan E-kaderin epitelyal hücreler arasındaki adezyondan sorumludur(189). E-kaderin, epitelyal fenotipin korunmasında ve doku dengesinin sürdürülmesinde önemlidir (127). Adezyon kaybı, artmış göç ve invazyon kapasitesine neden olan EMG gerçekleşirken sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri etkileşimleri ile E-kaderin kaybı veya azalması ardından N-kaderin kazanımı beklenir. Tümör tomurcuklarının hücreler arasındaki bağlantıların kaybı, artmış hareket kabiliyeti ve invazyon kapasitesi ile ana tümör kitlesinden ayrılmasının epitelyal mezankimal geçişi temsil ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle tümör tomurcuklanma alanında E-kaderin boyanmasında azalma veya kayıp beklenir. Literatürde E-kaderin'in komplet membranöz kaybı yanı sıra; hücre membranlarındaki devamlılığını kaybetmesi, sitoplazmik boyanması da adezyonu engelleyeceğinden negatif olarak kabul edilmiştir (165). Sriwidyani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tümör tomurcuklanma derecesi ile E-kaderin boyanma kaybı arasında ilişki saptamamıştır (188). Çalışmamızda tümörlerin 141'inde (%87) E-kaderin boyanması saptanırken 131 tümördeki (%81) tomurcuk alanında E-kaderin kaybı saptanmıştır. Hem yüksek hem de düşük tomurcuk alanında tomurcuk E-kaderin boyanma kaybının %81 olarak saptanmış olması E-kaderin'in kaybının tomurcuk sayısına bağlı olmaksızın tomurcuk alanında azaldığını göstermektedir. Sonuç olarak meme kansinomlarında tomurcuk alanlarında görülen E-kaderin kaybı EMG'yi desteklemektedir.

Bir transmembran glikoproteini olan CD44 inflamasyon, yara iyileşmesi, embriyonal gelişim ve apoptozis gibi biyolojik süreçlerde görev alır(137). Moleküler çalışmalar yüksek CD44 ekspresyonunun kanser kök hücre özellikleri ve EMG ile ilişkili olduğunu; tümör invazyonuna, metastazına, rekürrens ve ilaç

direncine katkıda bulunduğunu göstermiştir(145, 146, 190).Bu nedenle EMG'nin histolojik yansıması olduğu düşünülen ve kök hücre özellikleri gösteren tümör tomurcuklanma alanında CD44 boyanmasında artış beklenmektedir. Gurzu ve arkadaşları kolorektal karsinomlarda yaptıkları çalışmadaEMG ilişkili olarak mezenkimal fenotip gösteren tomurcuk alanında CD44 boyanmasında artış saptamıştır(191). Benzer şekilde Masaki ve arkadaşlarının çalışmasında tomurcuklanma alanındaCD44v6 ekspresyonunda artış görülmüştür(192). Ancak literatürde tümör tomurcuğu ve EMG ilişkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar da mevcuttur. Yamada ve arkadaşlarının çalışmalarında tomurcuk alanında E-kaderin ekspresyon kaybı saptanmış olsa da EMG ile ilişkili olan ZEB1, TWIST, SNAIL ve SLUG proteinlerinde artış görülmemiştir (165). Ayrıca Dan ve arkadaşlarının meme karsinomlu hastalarda CD44 ekspresyonunun genel sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmasında 25 yıllık takip sonucunda CD44 ekspresyonu görülen tümörlere sahip hastaların genel sağkalımının anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir(193). CD44 pozitif ve CD24 negatif hücreler kök hücre benzeri fenotip olarak bilinmektedir(143, 194). Kök hücre özellikleri gösteren tümörlerde her ne kadar agresif davranış beklense de Ahmed ve arkadaşlarının çalışmasında CD44 negatif, CD24 pozitif tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir(195). Çalışmamızda düşük tomurcuklu tümörlerin 50'sinde (%63) CD44 boyanması görülürken yüksek tomurcuklu tümörlerin 37'sinde (%45) CD44 boyanması görülmüştür. Düşük tomurcuklu tümörlerde anlamlı olarak daha fazla görülen tümör CD44 boyanması literatürdeki tümörlerde CD44 boyanmasının iyi prognozu gösterdiği çalışmaları desteklese de tomurcuk alanında CD44 boyanması ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum temel hücre biyolojisi ile klinik davranış arasındaki ilişkinin sanıldığından daha karmaşık olduğunu, tümörlerde ve tomurcuklarda CD44 ekspresyonu açısından moleküler ve İHK'sal olarak yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

1987'de immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olarak tanımlanan CTLA-4 T hücre aktivasyonunun düzenlenmesi ve kendi kendine toleransın korunmasında önemli rol oynayan bağışıklık kontrol noktası molekülüdür(157). CD28 homologue olan CTLA-4 yüksek affinitesi ile T hücre aktivasyonunu inhibe eder(158). Literatürde CTLA-4 eksprese edildiği solid tümörlerde farklı sonuçlarla

ilişkilendirilmiştir. Paulsen ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında lenf nodu metastazlarındaki tümöral hücrelerde ve ana tümörün mikroçevresinde CTLA-4 ekspresyonunu değerlendirmiştir(196). Yoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu stromal alanda; yüksek stromal CTLA-4 ekspresyonu daha uzun hastalıklı sağkalım ile ilişkili iken metastatik lenf nodlarındaki tümöral hücrelerdeki CTLA-4 ekspresyonu kısa hastalıklı sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Meme karsinomlarında ise normal meme dokusuna göre moleküler ve İHK'sal olarak CTLA-4 anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(167, 197). Ayrıca akım sitometrisi ile değerlendirilen CD3 pozitif lenfositlerde tümörlü hastalarda CTLA-4 anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (197). Yu ve arkadaşlarının çalışmasında tümör çevresindeki interstisyel alandaki lenfositlerde yüksek CTLA-4 ekspresyonu düşük tümör CTLA-4 ekspresyonu iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir(161). Literatürde CTLA-4 ekspresyonu için birbirinden farklı sonuçlar yer alsa da akciğer adenokarsinomları ve skuamöz hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada EMG belirteçlerine ait gen imzalarına göre gruplandırılmış tümörlerde; mezankimal benzeri kanser hücrelerinde, epitel benzeri kanser hücrelerine kıyasla CTLA-4 ve PD-L1 gibi immün kontrol noktası moleküllerinde ekspresyon artışı gösterilmesi; EMG'nin antitümör bağışıklık yanıtı baskılandığını düşündürmektedir. Çalışmamızda tomurcuk grupları arasında CTLA-4 boyanmasında anlamlı ilişki görmedik. Ayrıca tomurcuk çevresindeki lenfositlerde CTLA-4 boyanma yoğunluğu arasında anlamlı farklılık saptamadık. Ancak bu çalışmayı destekler şekilde çalışmamızda EMG'yi yansıtan yüksek tomurcuklanma alanındaki lenfositlerde ortalama CTLA-4 yüzdesi, düşük tomurcuklanma alanındaki lenfositlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuçlara göre yüksek tomurcuklu alandaki lenfositlerde CTLA-4 boyanma yüzdesinin yüksek olması gerçekleşen EMG ile ilişkili olarak tümör hücrelerinin immünogözetimden kaçışını kolaylaştırıcı etkisine bağlı olabilir. Yüksek tomurcuklu tümörlere sahip hastaların anti CTLA-4 antikorlarından yüksek fayda görebileceğini düşünülebilir. Literatürde CTLA-4 ile yapılan çalışmaların büyük kısmında boyanma yüzdesi değerlendirilmiş, boyanma yoğunluğu değerlendirmeye katılmamış veya çarpım skoru olarak değerlendirilmiştir(198-200). Meme karsinomlarında tümör ve

mikroçevresindeki lenfositlerde CTLA-4 boyanma yoğunluğu ve yüzdesi ile ilgili yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarbu konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Tümör tomurcukları,konağın savunma mekanizmalarından kaçırperitümöral bağ dokusu yoluyla göç ederek lenfatik ve kan damarlarını invaze eder; lenf nodu ve uzak metastazlara neden olur(118). Çalışmamızda tümör tomurcuklarında E-kaderin kaybı görülürken CD44 ile ilişki saptanmamıştır. Yüksek tomurcuk çevresindeki lenfositlerde daha yüksek CTLA-4 yüzdesi saptanmıştır. EMG ve Tümör tomurcuğu mikroçevresindeki özellikler ile ilgili açıklanmayı bekleyen çok fazla soru olsa da tümör tomurcuğunun meme karsinomlarındaki önemi literatürler eşliğinde gösterilmiştir.

Tomurcuk değerlendirmesi için meme karsinomlarında standardize edilmiş bir yöntem bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmasına rağmen birçok çalışmada tümör tomurcuklanmasının bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunun gösterilmesi nedeniyle tümör tomurcuklanmasının raporlamada yer alması gerektiğini düşünürüz.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda özellik göstermeyen invaziv meme karsinomu ve metaplastik karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik parametrelerle ve hastaların sağkalımları ile ilişkisi ve tümör tomurcuğu ile E-kaderin, CD44 ve CTLA-4 ekspresyonunun ilişkisi araştırılmıştır.

řu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastaların yaşı ortalama 52'dir. Hastalarımız literatüre göre daha erken yaşta tanı almaktadır
2. Hastalarımızın kadın baskınlığında görülme oranı literatürle uyumludur.
3. Tümör boyutu ortalama 3 cm'dir. Olguların büyük çoğunluğu pT2 evresinde kümelenmiştir.
4. Lenf nodu metastazı sayısı ortalama 3'tür. Olguların büyük çoğunluğu N0 evresindedir.
5. Tomurcuk gruplarıarasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

6. Tomurcuk grupları arasında histolojik derece açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
7. Tümör tomurcuğu görülen tümörlerde görülmeyenlere kıyasla ve yüksek tomurcuk görülen tümörlerde düşük tomurcuklulara kıyasla LVI ve PNI anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir.
8. Tomurcuk grupları arasında tümör boyutu açısından anlamlı farklılık görülmemiş; ancak yüksek tomurcuklularda düşük tomurcuklulara göre pT evresi anlamlı olarak daha ileri izlenmiştir.
9. Tümör tomurcuğu görülen tümörlerde görülmeyenlere kıyasla ve yüksek tomurcuk görülen tümörlerde düşük tomurcuklulara kıyasla lenf nodu metastazı anlamlı olarak daha fazla, hastaların pN evresi anlamlı olarak daha ileri izlenmiştir.
10. Tümör tomurcuğu görülen tümörlere sahip hastaların tomurcuk görülmeyenlere kıyasla ve yüksek tomurcuklu tümörlere sahip hastaların düşük tomurcuklulara kıyasla TNM evresi daha ileri izlenmiştir.
11. HER2 pozitif ve üçlü negatif moleküler gruplarda luminal gruplara göre tümör tomurcuğu görülme oranı anlamlı olarak daha fazladır.
12. Histolojik tip ile tomurcuk grupları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.
13. Tomurcuk görülmeyen tümörlerde ER negatifliği anlamlı olarak daha fazladır. Yüksek ve düşük tomurcuk grupları arasında ER boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
14. Tomurcuk grupları arasında PR, HER2, Ki-67 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
15. Tomurcuk görülmeyen tümörlerde TIL oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup yüksek ve düşük tomurcuklu tümörler arasında TIL açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
16. Tomurcuk grupları arasında nekroz ve DKIS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
17. Tomurcuk grupları arasında genel ve hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak tomurcuk sayısındaki bir birim artışın progresyon riskini anlamlı olarak artırıp genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

18. Tomurcuk sayısı, tümör boyutu, Ki-67 grupları, pT, pN, İHK temelli moleküler gruplar, PR, nekroz, LVİ, PNI ve neoadjuvan tedavinin dahil edildiği çok değişkenli analizde tomurcuk sayısının hastaliksız sağkalımı bağımsız olarak etkilediği görülmüştür.
19. Tomurcuk sayısı, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, Ki-67 grupları, pT, pN, İHK temelli moleküler gruplar, progesteron reseptörü, tümör E-kaderin boyanması, tomurcuk CTLA-4 boyanması ve nekrozun dahil edildiği çok değişkenli analizde tomurcuk sayısının genel sağkalımı bağımsız olarak etkilemediği görülmüştür.
20. Tümör tomurcuklarında büyük oranda E-kaderin kaybı görülmesine karşın yüksek ve düşük tomurcuk grupları arasında E-kaderin boyanması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
21. Düşük tomurcuk saptanan tümörlerde anlamlı olarak CD44 boyanması daha fazla görülmüş olup tomurcuktaki CD44 boyanmaları ile yüksek ve düşük tomurcuk grupları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
22. Tomurcuk çevresindeki lenfositlerde ortalama CTLA-4 boyanma yüzdesi yüksek tomurcuk çevresinde düşük tomurcuk çevresindekilere göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Ancak lenfositlerdeki CTLA-4 boyanma yoğunluğu ile tomurcuk grupları arasında ilişki saptanmamıştır. Tomurcuk grupları ile CTLA-4 boyanması arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.

Tümör tomurcuklanması meme karsinomlu hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi oluşturulmasına yardımcı olacak morfolojik bir özellik olabilir. Çalışmamızda tümör tomurcuklarındaki E-kaderin kaybı literatürle desteklenmiştir. Bir transmembran proteini olan CD44'ün hem tümör davranışı hem de EMG ile olan ilişkisinde çözülmeyi bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile tümör tomurcuklanması ve immün kontrol noktası inhibitörü olan CTLA-4 ilişkisini anlayabilmememe karsinomlarında anti CTLA-4 tedavilerinden faydalanabilecek hasta grubunu saptayabilir. Meme karsinomlarında uzun takip süreleri ve daha geniş vaka serileri ile yapılacak tümör tomurcukları ile ilgili çalışmaların raporlamada kullanılabilecek prognostik bir belirteç sunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Rakha EA, Allison KH, Ellis IO, Horii R, Masuda S, Penault-Llorca F, et al. Invasive breast carcinoma: General overview. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Breast Tumours, WHO Classification of Tumours*. 5 ed. Lyon: IARC; 2019. p. 82-101.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Türkylmaz M, Hacıkamiloğlu E, Baran Deniz E, Boztaş G, Dünder S, Kavak Ergün A ve ark. Türkiye kanser istatistikleri 2015. Kara F, İlter H, Keskinçilç B, editors. Ankara: Türk Halk Sağlığı Kurumu; 2018.
4. Sancho-Garnier H, Colonna M. Breast cancer epidemiology. *Presse Med*. 2019;48(10):1076-84.
5. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
6. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):1-10.
7. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
8. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
9. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.
10. Li X, Wei B, Sonmez C, Li Z, Peng L. High tumor budding count is associated with adverse clinicopathologic features and poor prognosis in breast carcinoma. *Hum Pathol*. 2017;66:222-9.
11. Puppa G, Senore C, Sheahan K, Vieth M, Lugli A, Zlobec I, et al. Diagnostic reproducibility of tumour budding in colorectal cancer: a multicentre, multinational study using virtual microscopy. *Histopathology*. 2012;61(4):562-75.
12. Shinto E, Mochizuki H, Ueno H, Matsubara O, Jass JR. A novel classification of tumour budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic pseudo-fragments around budding foci. *Histopathology*. 2005;47(1):25-31.

13. Ueno H, Shinto E, Kajiwara Y, Fukazawa S, Shimazaki H, Yamamoto J, et al. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2082-90.
14. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 2010;1(7):651-61.
15. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B, Olgan S, Akin M, Saygili U. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):208-13.
16. Masugi Y, Yamazaki K, Hibi T, Aiura K, Kitagawa Y, Sakamoto M. Solitary cell infiltration is a novel indicator of poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Hum Pathol*. 2010;41(8):1061-8.
17. Taira T, Ishii G, Nagai K, Yoh K, Takahashi Y, Matsumura Y, et al. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2012;76(3):423-30.
18. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology*. 2007;50(1):151-62.
19. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704-15.
20. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science*. 1991;251(5000):1451-5.
21. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1429-37.
22. McFarlane S, McFarlane C, Montgomery N, Hill A, Waugh DJ. CD44-mediated activation of alpha5beta1-integrin, cortactin and paxillin signaling underpins adhesion of basal-like breast cancer cells to endothelium and fibronectin-enriched matrices. *Oncotarget*. 2015;6(34):36762-73.
23. Wu K, Ning Z, Zeng J, Fan J, Zhou J, Zhang T, et al. Silibinin inhibits beta-catenin/ZEB1 signaling and suppresses bladder cancer metastasis via dual-blocking epithelial-mesenchymal transition and stemness. *Cell Signal*. 2013;25(12):2625-33.
24. Gingras I, Azim HA, Jr., Ignatiadis M, Sotiriou C. Immunology and breast cancer: toward a new way of understanding breast cancer and developing novel therapeutic strategies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(6):372-82.
25. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(12):1597-611.
26. Abbas AK. The control of T cell activation vs. tolerance. *Autoimmun Rev*. 2003;2(3):115-8.
27. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):229-39.
28. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health*. 2008;4:6-12.

29. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e997-e1002.
30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
31. Li N, Wang X, Zhang H, Wang H. Young male breast cancer, a small crowd, the survival, and prognosis?: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12686.
32. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):15.
33. Colditz G, Chia KS. Invasive breast carcinoma: Introduction and general features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4 ed. Lyon: IARC; 2012. p. 14-31.
34. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(10):950-64.
35. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V, Million Women Study C. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(3):538-44.
36. Iarc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt A):1-401.
37. Mulligan AM, O'Malley F. The Breast. In: Rubin E, Saffitz JE, Strayer DS, editors. *Rubin's Pathology Mechanisms of Human Disease*. 8 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 1074-102.
38. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1832-41.
39. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11220.
40. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-57.
41. Shaaban AM, Cheung AN, Fox SB, Jones JL, Khoo US. BRCA1/2-associated hereditary breast and ovarian cancer syndrome. In: Lokuhetty D, White VA, R. W, Cree IA, editors. *Breast tumours, WHO Classification of tumours*. 5 ed. Lyon: IARS; 2019. p. 270-4.
42. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-6.
43. Lester SC. The breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1043-70.

44. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11 Suppl 2:S94-100.
45. Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, et al. Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(9):1297-304.
46. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(4):143-51.
47. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartaker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case-Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1736-44.
48. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology.* 2001;220(1):13-30.
49. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology.* 2002;225(1):176-81.
50. Prasad ML, Osborne MP, Giri DD, Hoda SA. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):422-8.
51. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
52. Gojon H, Fawunmi D, Valachis A. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(1):5-11.
53. Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, et al. Epithelial tumours of the breast. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Breast Tumours, WHO Classification of Tumours.* 5 ed. Lyon: IARC; 2019. p. 9-161.
54. Rakha EA, Allison KH, Masuda S, Penault-Llorca F, Schnitt SJ, Ellis IO, et al. Invasive breast carcinoma of no special type. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Breast tumours, WHO classification of tumours.* 5 ed. Lyon: IARC; 2019.
55. Berx G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, et al. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene.* 1996;13(9):1919-25.
56. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-86.

57. Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M, Fuhrmann L, Bonneau C, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol*. 2018;31(1):68-82.
58. Herrington CS, Tarin D, Buley I, Athanasou N. Osteosarcomatous differentiation in carcinoma of the breast: a case of 'metaplastic' carcinoma with osteoclasts and osteoclast-like giant cells. *Histopathology*. 1994;24(3):282-5.
59. Silver SA, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology*. 2000;36(6):505-14.
60. Horne CH, Reid IN, Milne GD. Prognostic significance of inappropriate production of pregnancy proteins by breast cancers. *Lancet*. 1976;2(7980):279-82.
61. Sung HJ, Maeng YI, Kim MK, Lee SJ, Kang SM, Bong JG, et al. Breast carcinoma with choriocarcinomatous features: a case report. *J Breast Cancer*. 2013;16(3):349-53.
62. Nobukawa B, Fujii H, Hirai S, Kumasaka T, Shimizu H, Matsumoto T, et al. Breast carcinoma diverging to aberrant melanocytic differentiation: a case report with histopathologic and loss of heterozygosity analyses. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(10):1280-7.
63. Geyer FC, de Biase D, Lambros MB, Ragazzi M, Lopez-Garcia MA, Natrajan R, et al. Genomic profiling of mitochondrion-rich breast carcinoma: chromosomal changes may be relevant for mitochondria accumulation and tumour biology. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(1):15-28.
64. Shi P, Wang M, Zhang Q, Sun J. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathological study of 49 cases. *Tumori*. 2008;94(3):342-6.
65. Rosen's breast pathology. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
66. Kim SE, Koo JS, Jung WH. Immunophenotypes of glycogen rich clear cell carcinoma. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1142-6.
67. Hisaoka M, Takamatsu Y, Hirano Y, Maeda H, Hamada T. Sebaceous carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2006;449(4):484-8.
68. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-89.
69. Quincey C, Raitt N, Bell J, Ellis IO. Intracytoplasmic lumina--a useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology*. 1991;19(1):83-7.
70. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):73-83.
71. Da Silva L, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(5):773-83.
72. Nishizaki T, Chew K, Chu L, Isola J, Kallioniemi A, Weidner N, et al. Genetic alterations in lobular breast cancer by comparative genomic hybridization. *Int J Cancer*. 1997;74(5):513-7.

73. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1983;7(4):525-36.
74. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Invasive Cribriform Carcinoma of Breast: A SEER Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1309.
75. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1980;4(6):613-30.
76. Koenig C, Tavassoli FA. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(6):698-703.
77. Gatalica Z. Immunohistochemical analysis of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ. *Pathol Res Pract*. 1997;193(11-12):753-8.
78. Schroeder MC, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Miller LD, Thomas A. Early and Locally Advanced Metaplastic Breast Cancer: Presentation and Survival by Receptor Status in Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2010-2014. *Oncologist*. 2018;23(4):481-8.
79. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006;49(1):10-21.
80. Van Hoeven KH, Drudis T, Cranor ML, Erlandson RA, Rosen PP. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(3):248-58.
81. Sneige N, Yaziji H, Mandavilli SR, Perez ER, Ordonez NG, Gown AM, et al. Low-grade (fibromatosis-like) spindle cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1009-16.
82. Carter MR, Hornick JL, Lester S, Fletcher CD. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(3):300-9.
83. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer*. 1990;65(2):272-6.
84. Reis-Filho JS, Shin SJ, Gobbi H, Sotiriou C, McCart Reed AE, Vincent-Salomon A, et al. Metaplastic carcinoma. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Breast tumours, WHO classification of tumours*. 5 ed. Lyon: IARC; 2019. p. 134-8.
85. Paul Wright G, Davis AT, Koehler TJ, Melnik MK, Chung MH. Hormone receptor status does not affect prognosis in metaplastic breast cancer: a population-based analysis with comparison to infiltrating ductal and lobular carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3497-503.
86. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.

87. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.
88. Tan PH, Ellis IO. Introduction to tumours of the breast. In: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Breast Tumours, WHO Classification of Tumours.* 5. ed. Lyon: IARC; 2019. p. 6-7.
89. TNM classification of malignant tumours. In: Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. 8 ed. Oxford (UK): Wiley Blackwell; 2017.
90. Hammond ME, 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):e48-72.
91. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1474-81.
92. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-82.
93. Tao L, Schwab RB, San Miguel Y, Gomez SL, Canchola AJ, Gago-Dominguez M, et al. Breast Cancer Mortality in Older and Younger Patients in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):303-10.
94. Rakha EA, Tan PH, Varga Z, Tse GM, Shaaban AM, Climent F, et al. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. *Br J Cancer.* 2015;112(2):283-9.
95. Lester SC. The breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p. 1120-54.
96. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1043-70.
97. Rivera M, Merlin S, Hoda RS, Gopalan A, Hoda SA. Controversies in surgical pathology: minimal involvement of sentinel lymph node in breast carcinoma: prevailing concepts and challenging problems. *Int J Surg Pathol.* 2004;12(4):301-6.
98. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(7):653-63.
99. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670-80.

100. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4040-6.
101. Knoop AS, Laenkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, et al. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1412-21.
102. Nordenskjold A, Fohlin H, Fornander T, Lofdahl B, Skoog L, Stal O. Progesterone receptor positivity is a predictor of long-term benefit from adjuvant tamoxifen treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(2):313-22.
103. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
104. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):496-504.
105. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
106. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohee S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2702-12.
107. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt319.
108. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):487-503.
109. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320-7.
110. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Hayes DF. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2016;12(4):384-9.
111. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
112. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen

- International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
113. Imai T. The growth of human carcinoma: A morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1954(45):72-102.
114. Gabbert H. Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations. *Cancer Metastasis Rev.* 1985;4(4):293-309.
115. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer.* 1989;63(3):539-43.
116. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology.* 2002;40(2):127-32.
117. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1299-311.
118. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1713-7.
119. Koike M, Kodera Y, Itoh Y, Nakayama G, Fujiwara M, Hamajima N, et al. Multivariate analysis of the pathologic features of esophageal squamous cell cancer: tumor budding is a significant independent prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1977-82.
120. Gujam FJ, McMillan DC, Mohammed ZM, Edwards J, Going JJ. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(7):1066-74.
121. Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z. The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathol Res Pract.* 2013;209(5):269-75.
122. Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Hiendlmeyer E, Jung A, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin. *Cells Tissues Organs.* 2005;179(1-2):56-65.
123. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1417-9.
124. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med.* 2016;5(5).
125. Salhia B, Trippel M, Pfaltz K, Cihoric N, Grogg A, Ladrach C, et al. High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):363-71.
126. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Arch.* 2016;468(4):397-408.
127. Van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(23):3756-88.

128. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;116:317-36.
129. Leckband D, Prakasam A. Mechanism and dynamics of cadherin adhesion. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:259-87.
130. Mege RM, Gavard J, Lambert M. Regulation of cell-cell junctions by the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol.* 2006;18(5):541-8.
131. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene.* 2008;27(55):6920-9.
132. Taneyhill LA, Schiffmacher AT. Should I stay or should I go? Cadherin function and regulation in the neural crest. *Genesis.* 2017;55(6).
133. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Huang HH, Nekarda H, Siewert JR, et al. Exon skipping in the E-cadherin gene transcript in metastatic human gastric carcinomas. *Hum Mol Genet.* 1993;2(6):803-4.
134. Demirkan B. The Roles of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) and Mesenchymal-to-Epithelial Transition (MET) in Breast Cancer Bone Metastasis: Potential Targets for Prevention and Treatment. *J Clin Med.* 2013;2(4):264-82.
135. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(10):16445-55.
136. Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, Timme S, Kuehs M, Csanadi A, et al. Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface. *J Pathol.* 2014;234(3):410-22.
137. Bankfalvi A, Terpe HJ, Breukelmann D, Bier B, Rempe D, Pschadka G, et al. Gains and losses of CD44 expression during breast carcinogenesis and tumour progression. *Histopathology.* 1998;33(2):107-16.
138. Screaton GR, Bell MV, Bell JI, Jackson DG. The identification of a new alternative exon with highly restricted tissue expression in transcripts encoding the mouse Pgp-1 (CD44) homing receptor. Comparison of all 10 variable exons between mouse, human, and rat. *J Biol Chem.* 1993;268(17):12235-8.
139. Screaton GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(24):12160-4.
140. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res.* 1997;71:241-319.
141. Marhaba R, Zoller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation. *J Mol Histol.* 2004;35(3):211-31.
142. Huet S, Groux H, Caillou B, Valentin H, Prieur AM, Bernard A. CD44 contributes to T cell activation. *J Immunol.* 1989;143(3):798-801.
143. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001;414(6859):105-11.

144. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2007;67(3):1030-7.
145. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med.* 2007;356(3):217-26.
146. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):265-73.
147. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(7):3983-8.
148. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):973-8.
149. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology.* 2007;39(3):305-18.
150. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15(6):740-6.
151. Joensuu H, Klemi PJ, Toikkanen S, Jalkanen S. Glycoprotein CD44 expression and its association with survival in breast cancer. *Am J Pathol.* 1993;143(3):867-74.
152. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet.* 1992;340(8827):1053-8.
153. Guriec N, Marcellin L, Gairard B, Calderoli H, Wilk A, Renaud R, et al. CD44 exon 6 expression as a possible early prognostic factor in primary node negative breast carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 1996;14(5):434-9.
154. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1544-50.
155. Coventry BJ, Weightman MJ, Bradley J, Skinner JM. Immune profiling in human breast cancer using high-sensitivity detection and analysis techniques. *JRSM Open.* 2015;6(9):2054270415603909.
156. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
157. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. *Nature.* 1987;328(6127):267-70.
158. Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity.* 1994;1(9):793-801.
159. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271(5256):1734-6.

160. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):42-52.
161. Yu H, Yang J, Jiao S, Li Y, Zhang W, Wang J. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 expression in human breast cancer: implications for prognosis. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(7):853-60.
162. Chae YK, Chang S, Ko T, Anker J, Agte S, Iams W, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) signature is inversely associated with T-cell infiltration in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Sci Rep*. 2018;8(1):2918.
163. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.
164. Lee SJ, Choi SY, Kim WJ, Ji M, Lee TG, Son BR, et al. Combined aberrant expression of E-cadherin and S100A4, but not beta-catenin is associated with disease-free survival and overall survival in colorectal cancer patients. *Diagn Pathol*. 2013;8:99.
165. Yamada N, Sugai T, Eizuka M, Tsuchida K, Sugimoto R, Mue Y, et al. Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be associated with the epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol*. 2017;60:151-9.
166. Kapucuoglu N, Bozkurt KK, Baspinar S, Kocer M, Eroglu HE, Akdeniz R ve ark. The clinicopathological and prognostic significance of CD24, CD44, CD133, ALDH1 expressions in invasive ductal carcinoma of the breast: CD44/CD24 expression in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2015;211(10):740-7.
167. Kassardjian A, Shintaku PI, Moatamed NA. Expression of immune checkpoint regulators, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed death-ligand 1 (PD-L1), in female breast carcinomas. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195958.
168. Howlander N, Noone AM, M. K. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda: National Cancer Institute; 2016.
169. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2012;19(5):249-53.
170. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
171. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA*. 2015;313(2):165-73.
172. Gabal SM, Bassam AM, Sedqi ME, Allam RM. Tumour budding and MMP-2 expression in breast invasive ductal carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(5):25-9.

173. Renuka IV, Madhavi K, Premalatha P, Krishnamacharyulu PAV, Vaishnavi R. Tumor budding in invasive carcinoma of breast of no special type: Value as a prognostic factor. *IP Journal of Diagnostic Pathology and Oncology*. 2019;4(2):125-9.
174. Kumarguru BN, Ramaswamy AS, Shaik S, Karri A, Srinivas VS, Prashant BM. Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020;63(Supplement):S117-S22.
175. Masilamani S, Kanmani P. Evaluation of clinicopathologic significance of tumor budding in breast carcinoma. *International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology*. 2019;2(1):171-3.
176. Agarwal R, Khurana N, Singh T, Agarwal PN. Tumor budding in infiltrating breast carcinoma: Correlation with known clinicopathological parameters and hormone receptor status. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(2):222-5.
177. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(7):627-35.
178. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19.
179. Oh BY, Park YA, Huh JW, Yun SH, Kim HC, Chun HK, et al. Prognostic Impact of Tumor-Budding Grade in Stages 1-3 Colon Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):204-11.
180. van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, Horgan P, Foulis A, McMillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):151-9.
181. O'Connor K, Li-Chang HH, Kalloger SE, Peixoto RD, Webber DL, Owen DA, et al. Tumor budding is an independent adverse prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(4):472-8.
182. Roh MS, Lee JI, Choi PJ. Tumor budding as a useful prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2004;17(4):333-7.
183. Jimenez-Salazar JE, Posadas-Rodriguez P, Lazzarini-Lechuga RC, Luna-Lopez A, Zentella-Dehesa A, Gomez-Quiroz LE, et al. Membrane-initiated estradiol signaling of epithelial-mesenchymal transition-associated mechanisms through regulation of tight junctions in human breast cancer cells. *Horm Cancer*. 2014;5(3):161-73.
184. Kotoula V, Chatzopoulos K, Lakis S, Alexopoulou Z, Timotheadou E, Zagouri F, et al. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget*. 2016;7(4):5074-87.
185. Cooper CL, Karim RZ, Selinger C, Carmalt H, Lee CS, O'Toole SA. Molecular alterations in metaplastic breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 2013;66(6):522-8.

186. Marangon Junior H, Leao PLR, Melo VVM, Caixeta AB, Souza PEA, de Aguiar MCF, et al. Cell proliferation is associated with intensity of tumor budding in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(2):128-35.
187. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2959-66.
188. Sriwidayani NP, Artha IGA, Astawa INM, W. MIBT. Tumor budding in breast carcinoma: relation to E-Cadherin, MMP-9 expression and metastasis risk. *Bali Medical Journal* 2016;5(3):497-501.
189. Takeichi M. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol.* 1977;75(2 Pt 1):464-74.
190. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):64.
191. Gurzu S, Baniyas L, Kovacs Z, Jung I. Epithelial-mesenchymal transition of tumor budding in colorectal cancer: the mystery of CD44-positive stromal cells. *Hum Pathol.* 2018;71:168-9.
192. Masaki T, Goto A, Sugiyama M, Matsuoka H, Abe N, Sakamoto A, et al. Possible contribution of CD44 variant 6 and nuclear beta-catenin expression to the formation of budding tumor cells in patients with T1 colorectal carcinoma. *Cancer.* 2001;92(10):2539-46.
193. Dan T, Hewitt SM, Ohri N, Ly D, Soule BP, Smith SL, et al. CD44 is prognostic for overall survival in the NCI randomized trial on breast conservation with 25 year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(1):11-8.
194. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med.* 2007;58:267-84.
195. Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, Moustafa RZ, Benhasouna A, Nolan C, et al. A CD44(-)/CD24(+) phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):979-95.
196. Paulsen EE, Kilvaer TK, Rakaee M, Richardsen E, Hald SM, Andersen S, et al. CTLA-4 expression in the non-small cell lung cancer patient tumor microenvironment: diverging prognostic impact in primary tumors and lymph node metastases. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(11):1449-61.
197. Mao H, Zhang L, Yang Y, Zuo W, Bi Y, Gao W, et al. New insights of CTLA-4 into its biological function in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010;10(7):728-36.
198. Karpathiou G, Chauleur C, Mobarki M, Peoc'h M. The immune checkpoints CTLA-4 and PD-L1 in carcinomas of the uterine cervix. *Pathol Res Pract.* 2020;216(1):152782.
199. Lim YJ, Koh J, Kim K, Chie EK, Kim S, Lee KB, et al. Clinical Implications of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Expression on Tumor Cells and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Extrahepatic Bile Duct Cancer Patients Undergoing Surgery Plus Adjuvant Chemoradiotherapy. *Target Oncol.* 2017;12(2):211-8.

200. Salvi S, Fontana V, Boccardo S, Merlo DF, Margallo E, Laurent S, et al. Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(9):1463-72.



ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tuğçe Bölme Şavlı

Doğum yeri ve tarihi: Bakırköy, 08.03.1991

Telefon numarası: 0537 425 63 84

E-mail adresi: tugcebolme@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II. Öğrenim Durumu

SBÜ Bağcılar SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği (2016-2020)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi (2005-2009)

Muhittin Üstündağ İlkokulu (1998-2005)

III. Meslek Deneyimi:

2016-2020 Tıpta Uzmanlık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar SUAM,
Tıbbi Patoloji Kliniği

2015-2016 Pratisyen hekim, Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi

IV. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

European Society of Pathology

Türk Patoloji Derneği

Türk Patoloji Derneği Federasyonu

V. Katıldığı Kurslar, Kongreler ve Toplantılar

Akciğer Kanseri Kursu, İstanbul, 16-17 Kasım 2019

Akciğer Patolojisi Kursu, İstanbul, 22-23 Haziran 2019

28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara, 27-30 Ekim 2018

Mikozis Fungoides ve Ayırıcı Tanı Kursu, İstanbul, 06-07 Ekim 2018

Kemik Tümörlerine Yaklaşım, İstanbul, 11 Mayıs 2018

7. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 14-15 Nisan 2018

Yumuşak Doku Tümörlerine Yaklaşım, İstanbul, 23 Mart 2018

7. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 17-18 Şubat 2018

Jinekoloji Dışı Sitoloji Kursu, İstanbul, 25 Şubat 2017

6. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 18-19 Şubat 2017

Böbrek ve Mesane Tümörlerine Bakış, İstanbul, 2016

Baş-boyun Patolojisi Kursu, İstanbul, 11-12 Haziran 2016

Sıvı Bazlı Jinekolojik Sitoloji Kursu, İstanbul, 23-24 Nisan 2016

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VI.I Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler

Tugce Bolme Savlı, Husniye Esra Pasaoglu, Taha Cumhan Savli, Funda Emre“Incidental detected papillary fibroelastoma case”2019, Nice, 31. European Congress of Pathology

Taha Cumhan Savli, Oguzhan Okcu, **Tugce Bolme Savlı**, Begum Yeni, Kemal Behzatoglu “Plasmacytoid and nested variant invasive urothelial carcinoma: case report”2019, Nice, 31. European Congress of Pathology

Taha Cumhan Savli, Nevra Dursun, Begum Yeni, **Tugce Bolme Savlı**“Mixed acinar endocrine carcinoma presenting as a polyp in stomach” 2019, Nice, 31. European Congress of Pathology

Tugce Bolme Savli, Umit Seza Tetikkurt, Taha Cumhan Savli, Begum
Yeni“Unusual presentation of non-leukemic myeloid sarcoma in the Breast”2018,
Bilbao, 30. European Congress of Pathology

VI.II Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Tuğçe Bölme Şavlı, Tevhide Bilgen Özcan, Hüsniye Esra Paşaoğlu “Enteropati ilişkili T hücreli Lenfoma Olgusu” 2019, Trabzon, 29. Ulusal patoloji kongresi

Tuğçe Bölme Şavlı, Hüsniye Paşaoğlu Esra, Hazal Taş Solak, Neslihan Berker
“Nadir görülen olgu: kordoid meningiomun anaplastik meningioma transformasyonu”2019, Trabzon, 29. Ulusal patoloji kongresi

Nilsen Erdoğan, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Hüsniye Esra Paşaoğlu “Torakal vertebra yerleşimli diffüz tip tenosinovyal dev hücreli tümör” 2019, Trabzon, 29. Ulusal patoloji kongresi

Hüsniye Esra Paşaoğlu, Tevhide Bilgen Özcan, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Nilsen Erdoğan
“Midede lokalize hepatoid adenokarsinom” 2019, Trabzon, 29. Ulusal patoloji kongresi

Tuğçe Bölme Şavlı, Şule Özsoy, Funda Emre, Ümit Seza Tetikkurt, Emrah
Yürük“P63 pozitif prostatik asiner adenokarsinom olgusu” 2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Taha Cumhan Şavlı, Nevra Dursun, **Tuğçe Bölme Şavlı** “Midede polip olarak presente olan mikst asiner endokrin karsinoma” 2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Hüsniye Esra Paşaoğlu, Tevhide Bilgen Özcan, Çiğdem Öztürk, **Tuğçe Bölme Şavlı**,
Elif Çelik, Ümit Seza Tetikkurt “Sleeve gastrektomi materyallerinde histopatolojik bulgularımız” 2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Hazal Taş, Funda Emre, Ümit Seza Tetikkurt, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Mehmet Faruk Oktay “Mukormikoz olgu sunumu” 2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Hüsniye Esra Paşaoğlu, Evrim Erel, Neslihan Berker, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Hazal Taş, Ebru Doruk, Ümit Seza Tetikkurt “Çocukluk çağında intraparankimal yerleşimli subependimom olgusu” 2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Hazal Taş, Hüsniye Esra Paşaoğlu, Tevhide Bilgen Özcan, Ümit Seza Tetikkurt, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Hakan Yiğitbaş “Karaciğer, ve hiler lenf nodları tutulumu ile prezente olan sarkoidoz olgusu”2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Taha Cumhan Şavlı, Canan Kelten Talu, Didem Can Trabulus, Umar Gürsu, **Tuğçe Bölme Şavlı**“Adenomyoepitelyoma ve adenomyoepitelyoma ile ilişkili malignite gelişimi” ”2018, Ankara, 28. Ulusal patoloji kongresi

Aysel Çağlar, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Elif Çelik, Serhat Meriç “Aksilla yerleşimli pıllar leiomyom olgusu” 2017, Antalya, 27. Ulusal patoloji kongresi

Elif Çelik, Hüsniye Esra Paşaoğlu, **Tuğçe Bölme Şavlı**, Ümit Seza Tetikkurt, Nuri Okkabaz “Peutz Jeghers polipleri gerçekten masum mu? Peutz Jeghers polipleri zemininde multiple intramukozal karsinom” 2017, Antalya, 27. Ulusal patoloji kongresi

Tuğçe Bölme Şavlı, Funda Emre, Ümit Seza Tetikkurt, Şule Özsoy, Şenay Yalçın, Hüsniye Esra Paşaoğlu, Salih Onur Basat “Taşlı yüzük hücreli kolon karsinomunun deri metastazı” 2016, Antalya, 26. Ulusal patoloji kongresi

