



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE BİYOPSİ VE CERRAHİ
MATERYALLERİNİN HİSTOLOJİK TİP, GRADE, HORMON
RESEPTÖRLERİ, HER2 VE KI-67 EKSPRESYONU AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kerim ÇAYIRÖZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2025



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE BİYOPSİ VE CERRAHİ
MATERYALLERİNİN HİSTOLOJİK TİP, GRADE, HORMON
RESEPTÖRLERİ, HER2 VE KI-67 EKSPRESYONU AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kerim ÇAYIRÖZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Sercan AKSOY**

**ANKARA
2025**

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin başından itibaren desteğini esirgemeyen, bu süreçte bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Sercan Aksoy'a, değerli görüşleri ve katkıları için Patoloji Anabilim Dalı'ndan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşegül Üner'e ve çalışma boyunca gösterdiği yardım ve katkıları için Uzm. Dr. Taha Koray Şahin'e,

Eğitim sürecim boyunca verdikleri destek, gösterdikleri sabır ve özveriyle bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan kıymetli annem ve babama,

Bu süreçte ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Sümeyra Çayıröz'e ve canparem oğlum Kıvanç Kerem'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kerim Çayıröz

Ankara, 2025

ÖZET

Çayıröz K. Erken Evre Meme Kanserinde Biyopsi ve Cerrahi Materyallerinin Histolojik Tip, Grade, Hormon Reseptörleri, HER2 ve Ki-67 Ekspresyonu Açısından Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2025. Amaç: Meme kanserinde biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki histolojik ve immünohistokimyasal (İHK) uyumu değerlendirilerek, klinik olarak önemli olabilecek uyumsuzluk sebeplerini araştırmaktır. Ayrıca, primer ve nüks tümörler arasındaki moleküler profil değişikliklerinin klinik önemine dikkat çekilmiştir. Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmada, Hacettepe Üniversitesi'nde biyopsi ve cerrahi eksizyon yapılan erken evre meme kanseri tanılı 635 hastanın materyalleri incelendi. Histolojik tip, grade, östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), Ki-67 parametreleri değerlendirildi. Ayrıca 29 nüks olgunun primer ve nüks tümörler arasındaki reseptör değişiklikleri karşılaştırıldı. Bulgular: Histolojik tip, grade, ER, PR, HER2 İHK, HER2 nihai durumu (İHK+FISH) ve Ki-67 uyum oranları sırasıyla %84 ($\kappa=0,676$), %69 ($\kappa=0,497$), %96 ($\kappa=0,834$), %91 ($\kappa=0,722$), %70 ($\kappa=0,444$), %99 ($\kappa=0,976$), %77 ($\kappa=0,541$) saptanmıştır. En yüksek histolojik tip uyumsuzluğu mikst tip karsinomlarda (%22,2) gözlenmiştir. Biyopside tümör grade'inin %28 daha düşük raporlandığı saptanmıştır. Grade I olguların %54'ü (%46 grade II, %8 grade III), Grade II olguların %36'sı eksizyonda grade artışı göstermiştir. Biyopside ER negatiflerin %14'ünde, PR negatiflerin ise %23'ünde eksizyonda pozitiflik saptanmıştır. HER2 İHK'de en yüksek uyumsuzluk skor 1+ (%84,9) ve 2+ (%68,9) olgularda görülmüştür. Ki-67 $< \%20$ ve $\geq \%20$ gruplarında sırasıyla %30 ve %16 uyumsuzluk saptanmış olup, bu bulgu Ki-67 yüksekliğinde biyopsi verilerinin daha güvenilir olduğunu gösterebilir. Nüks tümörlerde, moleküler alt tipte %13,8 oranında değişiklik gözlenmiştir. ER pozitiflerin %19'unda, PR pozitiflerin %73,7'sinde nüks tümörde reseptör kaybı görülmüştür. HER2-pozitif olguların tümünde nükste HER2 pozitifliği korunmuştur. HER2-düşük (skor 1+, 2+/FISH-) ve ultra düşük (skor 0) ekspresyonlu gruplar arasında da geçişler dikkat çekicidir. Sonuç: Çalışmamızda özellikle grade I ve II olan hastaların cerrahi materyallerinde grade'in daha yüksek olarak rapor edildiği görülmektedir. Biyopsi materyalinde grade'in sıklıkla düşük

saptanması, neoadjuvan tedavi kararının yalnızca grade değil, diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilerek verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. ER negatif olarak değerlendirilen hastaların %14'ünde eksizyonda pozitiflik saptanmıştır. Bu hasta grubunun gerçekte hormon pozitif olmalarına karşın yanlışlıkla triple-negatif meme kanseri gibi değerlendirilebileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyomarker, Biyopsi, İmmünohistokimya, Meme neoplazmları

ABSTRACT

Cayiroz K. Comparison of Histological Type, Grade, Hormone Receptors, HER2, and Ki-67 Expression in Biopsy and Surgical Materials in Early-Stage Breast Cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, ANKARA, 2025. Objective: To evaluate the histologic and immunohistochemical (IHC) concordance between biopsy and excision materials in breast cancer and to investigate clinically important reasons for discordance. Additionally, the clinical significance of molecular profile changes between primary and recurrent tumors is highlighted. Materials and Methods: In this retrospective study, the materials of 635 early-stage breast cancer patients who underwent biopsy and surgical excision at Hacettepe University were analyzed. Histological type, grade, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Ki-67 parameters were evaluated. Furthermore, receptor changes between primary and recurrent tumors were compared in 29 cases of recurrence. Results: Concordance rates for histological type, grade, ER, PR, HER2 IHC, HER2 final status (IHC+FISH), and Ki-67 were found to be 84% ($\kappa=0.676$), 69% ($\kappa=0.497$), 96% ($\kappa=0.834$), 91% ($\kappa=0.722$), 70% ($\kappa=0.444$), 99% ($\kappa=0.976$), and 77% ($\kappa=0.541$), respectively. The highest histological type discordance was observed in mixed-type carcinomas (22.2%). It was determined that the tumor grade was reported 28% lower in biopsy specimens. Among Grade I cases, 54% showed an increase in grade (46% to Grade II, 8% to Grade III) upon excision, while 36% of grade II cases exhibited a higher grade in excision. ER negativity in biopsy was followed by a positive result in excision in 14% of cases, and PR negativity was followed by positivity in 23% of cases. The highest discordance in HER2 IHC was observed in 1+ (84.9%) and 2+ (68.9%) cases. Discordance rates for Ki-67 were 30% in the <20% group and 16% in the $\geq 20\%$ group, suggesting that biopsy data may be more reliable for high Ki-67 tumors. Molecular subtype changes were observed in 13.8% of recurrent tumors. Receptor loss in recurrent tumors was noted in 19% of ER-positive and 73.7% of PR-positive cases. HER2 positivity was maintained in all HER2-positive cases. Notable transitions were observed between HER2-low (score 1+, 2+/FISH-) and ultra-low (score 0) expression groups. Conclusion: In our study, it is seen that the Grade is reported to be higher, especially in the surgical materials of patients with Grade I and

II. The frequent underestimation of tumor grade in biopsy material supports the necessity of evaluating not only grade but also other prognostic factors in making neoadjuvant treatment decisions. In 14% of patients evaluated as ER negative, positivity was detected on excision. It has been found that this group of patients may be mistakenly considered to have triple-negative breast cancer when in fact they are hormone positive.

Keywords: Biomarkers, Biopsy, Breast neoplasms, Immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Embriyolojisi	3
2.2. Meme Anatomisi	4
2.3. Meme Histolojisi	5
2.4. Meme Kanseri	5
2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	5
2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	6
2.4.3. Meme Kanserinde Klinik, Tarama ve Tanı Yöntemleri	10
2.4.3.1. Klinik	10
2.4.3.2. Tarama ve Tanı Yöntemleri	10
2.4.4. Meme Kanserinde Evreleme	14
2.4.5. Meme Kanserinde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama	19
2.4.5.1. Histopatolojik Sınıflama	19
2.4.5.2. Moleküler Sınıflama	22
2.4.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	24
2.4.7. Meme Kanserinde Tedavi İlkeleri	26
2.4.7.1. Cerrahi Tedavi	27
2.4.7.2. Sistemik Tedavi	29
2.4.7.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi	29
2.4.7.2.2. Adjuvan Kemoterapi	30
2.4.7.2.3. Endokrin Tedavi (Hormonal Tedavi)	32
2.4.7.2.4. Hedefe Yönelik Tedaviler	34

2.4.7.3. Radyoterapi	40
2.4.8. Histolojik Gradeleme	41
2.4.9. Hormon Reseptörü Değerlendirme	43
2.4.10. HER-2 Değerlendirme	44
2.4.11. Ki-67 İndeksi Değerlendirme	47
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
3.1. Katılımcılar	50
3.2. Çalışma Protokolü	50
3.3. İstatistiksel Analiz	51
3.4. Çalışmanın Etik Yönü	52
4. BULGULAR	53
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	53
4.2. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Histolojik Tip Uyumluluğu	56
4.3. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Tümör Histolojik Grade Uyumluluğu	60
4.4. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde ER Durumunun Karşılaştırılması	63
4.5. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde ER durumu ile Hormon Tedavisi Alan Hastaların Değerlendirilmesi	65
4.6. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde PR Durumunun Karşılaştırılması	66
4.7. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde İmmünohistokimyasal HER2 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	68
4.8. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde İmmünohistokimya ve FISH Sonucuna Göre HER2 Durumunun Karşılaştırılması	74
4.9. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Ki-67 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	79
4.10. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Patolojiye Ulaşma Sürelerinin Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgulara Etkisi	82
4.11. Nüks Saptanan Vakalarda İmmünohistokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	85
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	110

7. KAYNAKÇA

114

KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Doksorubisin – Siklofosfamid
ACS	American Cancer Society
ADC	Antikor-İlaç Konjugatı
AI	Aromataz İnhibitörü
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BIRADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BRCA	Breast Cancer Gene
c-myc	Cellular Myelocytomatosis
CAP	College of American Pathologists
CCND1	Cyclin D1
CDH1	Cadherin 1
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
DCIS	Duktal Karsinoma İn-Situ
DFS	Hastalıksız Sağkalım
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DXd	Deruxtecan
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Östrojen Reseptörü
FISH	Floresan İn – Situ Hibridizasyon
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
HR	Hormon Reseptörü
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IBC	Inflammatory Breast Cancer
IDC	İnvaziv Duktal Karsinom

IKWG	International Ki-67 Working Group
ILC	İnvaziv Lobüler Karsinom
ISH	İn – Situ Hibridizasyon
İHK	İmmünohistokimya
KMM	Klinik Meme Muayenesi
LCIS	Lobüler Karsinoma İn – Situ
LHRH	Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OKS	Oral Kontraseptif
OS	Genel Sağkalım
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PARP	Poli-ADP-Riboz Polimeraz
pCR	Patolojik Tam Yanıt
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PI3K	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PIK3CA	Fosfatidilinositol 3-Kinaz Katalitik Birim Alfa
PMRT	Postmastektomi Radyoterapi
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
p53	Tumor Protein 53
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance- Epidemiology and End Results
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
STK11	Serine Threonine Kinase 11
T-DXd	Trastuzumab Deruxtecan
TC	Dosetaksiel - Siklofosfamid
TNM	Tümör Boyutu-Nodal Tutulum-Metastaz
USG	Ultrasonografi
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi	14
2.2. Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı)	15
2.3. Meme kanserinde klinik anatomik evreleme	18
2.4. Meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (DSÖ 2019, 5.baskı)	19
2.5. Modifiye Bloom Richardson Histolojik Gradeleme Sistemi	42
2.6. HER2 immunohistokimyasal boyanma sonuçlarının raporlanması	45
2.7. Dual prob ISH ile HER2 değerlendirilmesi	46
4.1. Tüm gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri	55
4.2. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör histolojik tip dağılımı ve uyumluluk durumu	59
4.3. Eksizyon materyaline göre biyopsinin histolojik tip açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	60
4.4. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör histolojik grade dağılımı ve uyumluluk durumu	62
4.5. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör histolojik grade'i açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	62
4.6. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör ER dağılımı ve uyumluluk durumu	64
4.7. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör ER durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	65
4.8. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör PR dağılımı ve uyumluluk durumu	67
4.9. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör PR durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	67
4.10. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 İHK dağılımı ve uyumluluk durumu	70
4.11. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 İHK durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	70

4.12. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 İHK kategorize durumunun dağılımı ve uyumluluk durumu	73
4.13. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 İHK kategorize durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	73
4.14. Biyopsi ve eksizyon materyalinde HER2 İHK sonuçlarıyla FISH sonuçlarının ilişkisi	76
4.15. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 durumu (İHK ve FISH) dağılımı ve uyumluluk durumu	78
4.16. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 durumu (HER2 İHK ve FISH) açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	78
4.17. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör Ki-67 ekspresyon dağılımı ve uyumluluk durumu	81
4.18. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör Ki-67 ekspresyonu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör histolojik grade değişimini gösteren Sankey diyagramı	63
4.2. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör ER değişimini gösteren Sankey diyagramı	65
4.3. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör PR değişimini gösteren Sankey diyagramı	68
4.4. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK değişimini gösteren Sankey diyagramı	71
4.5. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK kategorik durum değişimini gösteren Sankey diyagramı	74
4.6. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK+ FISH sonuçlarına göre HER2 değişimini gösteren Sankey diyagramı	79
4.7. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör KI-67 ekspresyonunun değişimini gösteren Sankey diyagramı	82

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık tanı konulan kanser türü olup, aynı zamanda kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerindedir (1). Meme kanseri tanı ve tedavi planlamasında, özellikle kor (tru-cut) biyopsi gibi biyopsi yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta ve tedavi kararlarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Meme kanserinde tedavi planlaması ve hastalık seyrinin öngörülmesinde histopatolojik biyobelirteçlerin değerlendirilmesi temel bir adımdır. Bu biyobelirteçler, hem kor biyopsi hem de cerrahi eksizyon materyalleri üzerinden analiz edilebilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ile Amerikan Patologlar Koleji (CAP) kılavuzlarına göre, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) için immünohistokimya (İHK) testlerinin kor biyopsi örneklerinden yapılması önerilmektedir. Ayrıca, HER2 skoru şüpheli olan vakalarda HER2 için in situ hibridizasyon (ISH) testinin yapılması önerilmektedir (2, 3). Benzer şekilde, 2019 yılında yayımlanan Uluslararası Ki-67 Çalışma Grubu (IKWG), Ki-67 değerlendirmesinin tercihen kor biyopsi örneklerinden yapılmasını önermektedir (4). Biyopsi ve eksizyon materyalinde değerlendirilebilen histolojik grade, tümör hücrelerinin farklılaşma derecesine dayanan ve meme kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik gösterge olarak kabul edilen önemli bir parametredir (5). Literatürde bu parametrenin sadece prognostik değeri değil, aynı zamanda tedavi algoritmalarındaki yeri de vurgulanmaktadır (6). Tedavi planlamasında biyopsi materyalinde değerlendirilen parametrelerin doğrudan etkili olması nedeniyle biyopsi ve cerrahi eksizyon materyallerinde incelenen parametrelerin yüksek derecede uyumlu olması önem taşımaktadır.

Neoadjuvan tedavi sonrasında bazı hastaların patolojik tam yanıtı (pCR) ulaşması nedeniyle kor biyopsi materyali, tedavi stratejilerini etkileyebilecek ve prognostik belirteçlere ilişkin bilgi sağlayabilecek tek örnek konumundadır. Tümör yükü devam eden olgularda dahi, neoadjuvan tedavinin histolojik grade, hormonal reseptör ekspresyonu, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi üzerinde değişikliklere yol açabilmesi nedeniyle, kor biyopsi materyali bu parametrelerin değerlendirilmesi açısından mevcut tek referans doku olabilir (7). Ayrıca, bu biyomarkerler, tümörlerin moleküler alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılarak, daha

agresif kemoterapiden fayda sağlama potansiyeli taşıyan hastaların tanımlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Primer meme tümörleri ile metastazlar arasında reseptör durumu ve moleküler alt tip açısından belirgin farklılıklar görülebilmektedir (8). Bu nedenle meme kanserinde özellikle ilk metastaz tespitinde, histopatolojik doğrulama amacıyla erişilebilir bir metastatik odaktan biyopsi yapılması önerilmektedir. Ayrıca, klinik olarak mümkünse metastatik evrede hormon reseptörleri ve HER2 dahil biyolojik belirteçlerin yeniden değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Primer tümör ile metastatik odak arasında biyolojik belirteçlerde saptanan uyumsuzluklar, tedavi kararlarında belirsizlik yaratmakta; ancak reseptör pozitifliğinin herhangi bir örnekte saptanması durumunda, endokrin veya HER2 hedefli tedavilerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (9).

Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki uyumu ele alırken, uyumsuzluk gösteren olguların detaylı analizi ve bu durumun olası klinik yansımaları sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır. Çalışmamızda ise yalnızca uyum oranları değil, aynı zamanda uyumsuzluk gösteren olgular da ayrıntılı biçimde incelenmiş; bu farklılıkların klinik açıdan taşıyabileceği etkiler tartışılmıştır. Aynı zamanda, çalışmamızda nüks olgulara ait immünohistokimyasal parametrelerdeki değişimler ve bu değişimlerin klinik etkileri de kapsamlı şekilde ele alınarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

Meme oluşumundan temel olarak ektoderm ve mezenkim sorumludur. Ektoderm, kanalların ve alveollerin oluşumundan, mezenkim ise yağ dokusu ve damarların oluşumundan sorumludur (10). Embriyogenезin erken aşamaları büyük ölçüde cinsiyet hormonlarından bağımsızken hormonlar ve düzenleyici faktörler ikinci trimesterdaki meme gelişimi için önemlidir (11).

Meme, gebeliğin yaklaşık 5.haftasında embriyonun ventral yüzeyinde bilateral aksilladan inguinal bölgeye uzanan süt hattı (veya meme sırtları) adı verilen ektodermal sırtlardan kaynaklanır (12, 13). Gebeliğin 7. haftasında, bu tomurcuklar insan embriyosunda apoptoza uğrar ve 4 veya 5. interkostal aralıkta primer meme tomurcukları olarak adlandırılan tek bir çift tomurcuk olarak kalır. Süt çizgilerinin gerilemesindeki bozukluk ektopik meme dokusu veya aksesuar meme uçlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Primer tomurcuklar alttaki mezodermin içine doğru nüfuz ettikçe memeler gelişmeye başlar. Gebeliğin 12. haftasında primer meme tomurcukları, meme lobüllerini oluşturacak olan sekonder tomurcuklara dönüşür. Gebeliğin 5. ayında, meme sırtı alttaki mezodermi delerek, gelişmekte olan memenin içine doğru radyal olarak 15-20 dallanma gönderir. Meme tomurcuklarının içinde küçük lümenler gelişerek laktiferöz duktusları ve dallarını oluşturur. Laktiferöz duktuslar, bebeklik döneminde meme ucuna dönüşen sığ bir meme çukuruna açılmak üzere birleşir.

İkinci trimester sırasında, ter bezleri, yağ bezleri ve apokrin bezlerinin oluşumuyla meme gelişimi devam eder ve bunlar sonunda Montgomery bezlerini oluşturur. Areola yaklaşık 5.ayda gelişir. Doğumdan kısa bir süre sonra ise meme ucu areoladan dışarı çıkmaya başlar (12).

2.2. Meme Anatomisi

Erişkin bir kadın memesi vertikal olarak 2. ila 6. kostalar arasında yer alır. Memenin horizontal uzantıları ise medial kısımda sternum gövdesinin lateral kenarına, lateral kısmında ise midaksiller çizgiye kadar uzanır. Meme göğüs duvarında pektoralis major ve serratus anterior kaslarının yüzeyinde yer alır. Memenin üst dış kadranında, aksiller kuyruk (Spence) olarak bilinen aksillaya bir çıkıntısı vardır (14). Meme üst dış kadranı aynı zamanda meme neoplazmlarının en sık görülen lokalizasyonudur. Memenin tepesinde, laktiferöz duktusların açıldığı bir meme ucu vardır ve etrafı pigmentli bir deri alanı olan areola ile çevrilidir.

Meme, glandüler dokusunu lobüllere bölen ve Cooper'ın süspansör ligamentlerini oluşturan süperfisiyal fasya ile sarılmıştır. Süspansör ligamentlerin patolojik kasılması, meme karsinomlarının karakteristik *peau d'orange* görüntüsüne neden olur (15).

Memenin arterial kanlanması major olarak internal torasik arter, aksiller arter, ve interkostal arterlerden sağlanır (15, 16). Meme venleri ise arterlere eşlik eder ve meme başının etrafında yüzeysel ve derin setlere ayrılan bir anastomoz çemberi oluşturur. Süperfisiyal venler, internal torasik ve alt boyun bölgesindeki süperfisiyal venlere, Derin venler ise internal torasik, aksiller ve posterior interkostal venlere boşalır (14).

Memeden gelen lenfin %75'i aksiller lenf nodlarına, geri kalanı ise internal torasik lenf nodlarına boşalır. Memelerden gelen lenf, öncelikle aksiller ve internal mamarian lenf gruplarına doğru boşalır, ancak küçük bir miktarı da yakındaki lenf düğümlerine boşalır. Bu lenf düğümleri meme kanseri metastazının yaygın yerleri olması nedeniyle klinik olarak önemlidir (17). Klinik açıdan aksiller lenf nodları, pektoralis minor kası ile ilişkisine göre üç gruba ayrılır. Lenf nodları, pektoralis minör kasının altında (veya lateralinde) level I, pektoralis minör kasının arkasında level II ve pektoralis minör kasının üstünde (veya medialinde) ise level III olarak gruplandırılır (15, 16).

2.3. Meme Histolojisi

Meme, hormonal kontrol altında süt üretimini sağlayan glandüler yapılardan oluşur. Bu yapılar, beslenme ve koruma sağlayan fibrovasküler ve yağ dokusuyla çevrilidir. İşlevi sütü asinüslerden meme ucuna taşımak olan bir kanal ağından oluşur. Bir dizi büyük duktus (yaklaşık 15-20 adet) laktiferöz sinüslerin ötesinde, meme ucuna doğru birleşerek retroareolar ampullara boşalır. Meme lobülleri kanalların sonundadır. Süt sentezini sağlayan memenin işlevsel birimleridir. Her duktus, Terminal Duktal Lobüler Üniteyi veya asinüsü oluşturana kadar dallanır (14, 18).

Asinüslerde kanallara benzer şekilde lümeni kaplayan epitel tabakası ve bazal membranı kaplayan miyoepitelyal tabaka olmak üzere çift katlıdır. Kanallar ve meme lobülleri, kan damarları, lenf damarları, sınırlar, adipoz ve fibröz dokudan oluşan beslenme ve destek sağlayan bağ dokusuyla çevrilidir (18).

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, 2024 yılında yayınlanan GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) verilerine göre 2022 yılında 2,3 milyon yeni vaka ile kadınlarda en sık tanı konulan kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümün önde gelen nedenidir (1).

Türk Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2021'de yayınlanan Türkiye 2018 yılına ait kanser verilerine göre kanser tanısı alan kadınlar içerisinde 24.518 vaka ile meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (48,6/100.000 kişi, kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızı) (19).

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi ülkelere göre farklılık göstermektedir. Erken menarş yaşı, geç menopoz yaşı, ilk doğumun ileri yaşta olması, daha az emzirme, daha az sayıda çocuk doğurma, oral kontraseptif kullanımı, aşırı vücut ağırlığı, alkol alımı, aşırı vücut ağırlığı gibi faktörler daha yüksek prevalansa neden olmaktadır. Bu faktörlerin yanısıra ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak mamografik tarama yoluyla artan tanı, meme kanseri insidansında artışın önemli bir belirleyicisidir.

Meme kanseri en yüksek insidans oranları Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Fransa'da görülmektedir. En düşük insidans oranları ise Güney-Orta Asya ve Orta Afrika'da görülmektedir. En yüksek mortalite oranları Melanezya'da görülmektedir. Fiji, Batı Afrika ve Mikronezya/Polinezya ile birlikte dünyanın en yüksek ölüm oranına sahiptir (1).

Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya ülkeleri gibi birçok yüksek gelirli ülkede meme kanserinin yüksek prevalans oranlarına rağmen, meme kanseri farkındalığının artması, erken tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle mortalite oranları 1990'lardan itibaren azalmıştır. Buna karşılık, meme kanseri insidansında ve mortalitesinde hızlı artışlar Güney Amerika, Afrika ve Asya'daki düşük gelirli ülkelerde ve yüksek gelirli Asya ülkelerinde (Japonya ve Kore Cumhuriyeti) görülmektedir. Birçok Sahra altı Afrika ülkesi, zayıf sağlık altyapısı ve geç tanı nedeniyle dünyada en yüksek mortalite oranına sahip ülkeler arasında yer almaktadır (1).

2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri ile ilgili birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

Cinsiyet: Cinsiyet meme kanseri için ana risk faktörüdür. Meme kanseri erkeklerde de görülebilir fakat kadınlarda erkeklerden çok daha yaygındır. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %1'i erkeklerde görülmektedir (20).

Yaş: Meme kanseri en sık 55 ila 64 yaş arasındaki kadınlarda teşhis edilir. Meme kanserlerinin %5'inden azı 40 yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir. Meme kanseri gelişme riski yaş arttıkça artmakla birlikte menopozdan sonra bu artış hızı azalmaktadır (20).

İrk: Meme kanseri tüm ırksal ve etnik grupları aynı şekilde etkilemez ve ırk ve etnik kökenler arasında meme kanseri insidans ve mortalite oranları farklılık gösterir. Beyaz ırk kadınların meme kanseri tanısı alma olasılığı daha yüksekken, siyahi kadınlarda meme kanseri mortalitesi daha yüksektir (21).

Ailede Meme Kanseri Öyküsü: Aile öyküsü, meme kanseri gelişimi açısından başlıca risk faktörlerinden biridir (22). Meme kanseri vakalarının yaklaşık %5-10'u aile öyküsü ile ilişkilidir (23). Çalışmalar, birinci derece akrabada meme kanseri olması ile meme kanseri göreceli riskinin yaklaşık iki kat olduğunu ve etkilenen akraba sayısı arttığında, tanı yaşı daha küçük olduğunda riskin daha yüksek olduğunu göstermiştir (24, 25).

Genetik Faktörler: Meme kanseriyle ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Hem onkogenlerin hem de tümör süpresör genlerin mutasyonları ve anormal amplifikasyonları, tümör oluşum ve progresyonunda önemli rol oynar. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin her ikisi de otozomal dominant kalıttır ve tümör süpresör proteinleri kodlar. BRCA2 ile ilişkili meme kanserlerinin yüksek dereceli invaziv duktal karsinom olma olasılığı daha yüksektir, ancak lüminal bir fenotipe sahiptirler. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonuna sahip bir bireyde meme kanseri riskinde belirgin artış olmaktadır. Kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'i ve tüm meme kanserlerinin %5-10'u BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarından kaynaklanır. HER2 (İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2, c-erbB-2) meme kanserinde önemli bir onkogendir. HER2'nin aşırı ekspresyonu çeşitli sinyal yolları aracılığı ile kanser kök hücre sayısını artırmakta ve kötü klinik sonuçlara işaret etmektedir. EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) tirozin kinaz ailesinin bir hücre yüzey glikoproteinidir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu, inflamatuvar meme kanseri (IBC) vakalarının %30'undan fazlasında bulunur. EGFR pozitif IBC'li hastaların prognozu, EGFR negatif tümürlü hastalara göre daha kötüdür. Triple-negatif meme kanseri (TNBC) vakalarının yarısından fazlasında EGFR aşırı ekspresyonu vardır. c-Myc geni bir transkripsiyon faktörü olan Myc proteinini kodlar. c-Myc'nin aşırı ekspresyonu genellikle meme karsinomlarının yüksek grade, invaziv evresinde gözlemlenirken, benign dokularda c-Myc amplifikasyonu saptanmaz. Meme kanseri ile ilişkili bu genlere ilave olarak PALB2, CHEK2, p53, PTEN, STK11, CDH1(E-cadherin), CCND1(cyclin D1), ATM gibi birçok gen mevcuttur (26, 27).

Meme Dansitesinin Yüksek Olması: Yoğun meme dokusu, memedeki radyolojik olarak yoğun, fibro-glandüler doku miktarını ifade eder (28). Meme yoğunluğunun fazla olması, tarama testlerinde de yanlış negatif sonuçlara ve geç

taniya yol açmakta ayrıca aynı zamanda meme kanseri riskinde artışa yol açmaktadır. Mamogramın %10'undan az yoğunluğu olan kadınlarla karşılaştırıldığında, %75 veya daha fazla yoğunluğu olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (28). Bir metaanalizde ise meme yoğunluğunun meme kanseri riskinde iki kat artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Benign Meme Hastalıkları: Benign meme lezyonları, meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Benign lezyonun histolojik görünümü riskin bir belirleyicisi olmakla birlikte benign hastalığa eşlik eden aile öyküsü olması ileride meme kanseri gelişmesinde önemli bir etkidir. Benign meme lezyonları histolojik bulgulara göre non-proliferatif, atipi içermeyen proliferatif ve atipi içeren proliferatif lezyonlar olarak üç gruba ayrılabilir. Benign meme lezyonlarında atipik değişikliği olan kadınlar ileride meme kanseri gelişmesi açısından daha fazla risk altındadır. Atipi içermeyen proliferatif lezyonlarda hafif risk artışı beklenirken, non-proliferatif lezyonlarda ise aile öyküsü yoksa risk artışı beklenmez. Benign lezyonlarda atipik değişikliği olan ve aile öyküsü olan kadınların, nonproliferatif lezyonları olan ve aile öyküsü olmayan kadınlara göre 11 kat daha fazla risk taşıdığını gösterilmiştir (30). Yapılan bir çalışmada aile öyküsünün derecesinden bağımsız olarak, atipik değişiklik içeren lezyonu ve ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda, beklenen riskin dört katı risk olduğu belirtilmiştir. Aile öyküsü ile birlikte proliferatif lezyonu olan hastalarda da daha az olmakla birlikte risk artışı görülmüştür. Non-proliferatif lezyonu olan ve aile öyküsü olmayan kadınlarda ise risk artışı gözlemlenmemiştir (31).

Reprodüktif Faktörler: Daha erken yaşta menarş meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Menarş yaşında 2 yıllık bir gecikme meme kanseri riskinde %10'luk bir azalma ile ilişkilidir. Daha geç yaşta menopaza girmek de meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (32). Nulliparite ve ilk gebelik yaşının geç yaşta olması, her ikisi de meme kanseri gelişme riskinde artış ile ilişkilidir. İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınlarda meme kanseri gelişme riski, ilk çocuğunu 20 yaşından önce doğuran kadınlara göre iki kat fazladır (33). Emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu etkisi ise çok sayıda vaka-kontrol, kohort çalışmaları ve metaanalizde gösterilmiştir. Emzirme süresinin artışı ile meme kanserinden korunmanın daha fazla olacağı belirtilmiştir (34).

Hormon Replasman Tedavisi – Oral Kontraseptif Kullanımı: Erken menarş, geç menopoz, nulliparite veya düşük parite, oral kontraseptif (OKS) kullanımı ve hormon replasman tedavisi gibi artan östrojen maruziyetiyle ilişkili faktörler, kadınlarda meme kanseri risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat OKS'lerin meme kanseri gelişimi üzerindeki etkisi hala kesin değildir. Yapılan bir metaanalizde OKS kullanımının meme kanseri geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir (35). Buna karşılık yapılan bir diğer metaanaliz ise OKS kullanımının meme kanseri riskini artırmadığını göstermektedir (36). Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda ise meme kanseri riski artmaktadır. HRT kullanım süresinin artmasıyla ise bu risk artar. HRT kullanımının kesilmesinden sonra ise bu etki azalmaktadır. HRT kullanımının bırakılmasından yaklaşık 5 yıl sonrasında ise meme kanseri riskinde önemli bir artış görülmemektedir (37).

Diyet, Obezite ve Fiziksel Aktivite: Sağlıksız beslenme ve yaşam tarzı ile kanser riskinin artışı arasında doğrudan bir ilişki vardır. İzole diyet faktörleri ile kanser riski için belirli diyet kalıplarının benimsenmesi arasında bağımsız bir risk faktörü olarak kesin bir kanıt yoktur (38). Literatürde birçok diyet faktörü ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Dolayısıyla diyet faktörlerinin meme kanseri etyolojisindeki rolü net olarak çözülememiştir. A vitamini veya A vitamini açısından zengin besinlerdeki diğer bileşiklerin meme kanseri riskini orta düzeyde azaltabileceği ifade edilse de bu bilgi kesin değildir (39). Yüksek vücut kitle indeksi, menopoz sonrası meme kanseri riskinin artması ile ilişkili olup, aynı zamanda meme kanseri öyküsü olanlarda ise daha kötü prognoz öngörücüsüdür (40). Düzenli egzersiz yapan kadınlarda, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (41).

Alkol Kullanımı: Alkol tüketimi çok sayıda sağlık problemi, kronik hastalık ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Alkol tüketimi ile meme kanseri arasında, birden fazla biyolojik yolla ilişkili güçlü bir nedensel ilişki vardır. Alkolün düşük tüketim seviyelerinde bile alkol ve meme kanseri arasında güçlü, tutarlı ilişki görülmektedir. Ayrıca alkolün düşük tüketim seviyeleri dahi alkol kaynaklı meme kanseri insidansı ve ölüm oranlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Alkol tüketimi hormon seviyelerini ve ilişkili sinyal yollarını etkiler ve bu sebeple alkolün ER-pozitif meme

kanseri oluşturma riskini ER-negatif meme kanserine göre daha fazla artırdığı varsayılmaktadır (42, 43).

Sigara Kullanımı: Uzun süreli sigara içiminin meme kanseri riskini artırdığı ve mevcut hastalığın kötüleşmesi için bir risk oluşturduğu kabul edilmektedir. Birçok kohort çalışması, daha uzun süre, daha fazla miktar sigara içmenin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (44).

İyonize Radyasyon: İyonize radyasyon, bilinen bir meme kanseri risk faktörüdür. Bu risk dozla doğrusal olarak artar. İyonize radyasyona maruz kalma yaşı, radyasyonla ilişkili meme kanseri riskinde önemlidir ve en yüksek risk 20 yaşından önce radyasyona maruz kalan kadınlarda görülür. Menopoz sonrası radyasyona maruz kalan kadınlarda risk düşüktür (45).

2.4.3. Meme Kanserinde Klinik, Tarama ve Tanı Yöntemleri

2.4.3.1. Klinik

Hastaların çoğu klinik semptom olmaksızın yapılan mamografi ile asemptomatikken tanı alır. Hastaların bir kısmı ise memede kitle, memede ağrı, meme ucu akıntısı, cilt değişiklikleri (kızarıklık, meme derisinde kalınlaşma, *peau d'orange* görünümü), meme ucunda çekilme, aksiller lenfadenopati gibi semptom ve bulgular ile başvurması sonrası tanı almaktadır. Metastatik meme kanserinde ise tutulan organlara göre dispne, kemik ağrısı gibi semptomlar görülebilir.

2.4.3.2. Tarama ve Tanı yöntemleri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu nedenle, meme kanserinin erken dönemde tespiti amacıyla kullanılan tarama ve tanı yöntemleri, klinik pratiğin temel unsurlarındandır. Meme kanseri taraması, meme kanserinin belirti veya semptomları olmayan kadınlarda meme kanserinin mümkün olduğunca erken dönemde tespit edilebilmesi ve böylece daha erken ve daha az agresif tedavilere olanak sağlamak amacıyla yapılır. Meme kanserinin tanılma değerlendirilmesi, mevcut bir sorunu (kitle, akıntı vb.) değerlendirmek için kullanılması yönünden meme taramasından farklılık gösterir. Meme kanseri taraması

risk değerlendirmesini, meme farkındalığını (hastanın memesine aşinalığı) ve görüntüleme yöntemlerini içerir. Meme kanseri tanısında ise görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile doku örnekleme yöntemleri kullanılır. Meme kanseri hastalarının tanı ve takibinde mamografi, ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleme yöntemleri etkili araçlar olarak kullanılmaktadır (46).

Hastanın meme kanseri gelişimi açısından risk kategorisini belirlerken hastada ve ailesinde meme, over, periton kanseri veya meme ve over kanser sendromları öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon varlığı, mamografide meme yoğunluğu, önceki meme biyopsisinde yüksek riskli lezyon varlığı, menarş yaşı, gebelik sayısı ve menopoz durumu, erken yaşta göğüs bölgesine radyoterapi öyküsü gibi faktörler rol oynar. Bu risk faktörlerine sahip olmayan kadınlar genellikle ortalama risk altında kabul edilir.

Klinik meme muayenesi (KMM) eğitimli bir hekim tarafından yapılan, çok düşük maliyetli bir testtir. Fakat mortaliteyi azaltma açısından etkinliği konusunda tartışmalar devam etmektedir ve artık birçok uluslararası kuruluş tarafından tarama yöntemi olarak önerilmemektedir. Ancak daha az gelişmiş ülkelerde, genellikle ileri evrelerde ve daha genç yaşlarda meme kanseri tanısı konduğunda, KMM'nin faydaları zararından fazla olabileceğinden meme kanserinin erken tanısını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (47). NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), 25-39 yaşlarından itibaren her bir ila üç yılda bir ve 40 yaşından itibaren yılda bir rutin kontrollerin bir parçası olarak meme farkındalığı ve KMM'yi önermektedir. ACS (*American Cancer Society*) ise bunun aksine KMM'yi önermemektedir (48). KMM, özellikle meme semptomları ve anormallikleri olan hastalar özelinde meme kanserinin tanısız değerlendirmesinde değerlendirmenin önemli bir parçası olarak önerilmektedir (49).

Mamografi düşük doz X ışını kullanılarak meme dokusunun görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Mamografi ortalama riskli kadınlarda meme kanseri taraması için birincil yöntemdir. USG ve MRG gibi diğer radyolojik görüntülemeler mamografideki bulguların daha ileri değerlendirilmesi veya meme

kanseri açısından daha yüksek risk taşıyan hastaların taranması için kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada mamografi ile meme kanseri taramasının meme kanseri ölüm oranında genel olarak %19'luk bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın 40'lı yaşlardaki kadınlar için yaklaşık %15 ve 60'lı yaşlardaki kadınlarda ise yaklaşık %32 olduğu gösterilmiştir (50). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) büyük kılavuzlar meme kanseri ölüm oranını azalttığı için ortalama riskli kadınlarda tarama mamografisini önermektedir. Ancak, kadınların taramaya başlama zamanı ve ne sıklıkla mamografi taraması yapılması gerektiği konusunda öneriler farklılık göstermektedir (51). Kılavuzlar genel olarak, ortalama riskli popülasyonlar için 40 ila 74 yaş arasında yıllık veya iki yılda bir mamografi taraması ve yüksek riskli popülasyonlar için daha genç yaştan itibaren yıllık mamografi veya yıllık MRG önermektedir. Ancak, ülkeler arasında tarama yaşı, tarama yöntemleri ve tarama aralıkları konusunda tutarsızlıklar vardır (52). 75 yaş ve üzeri kadınlarda taramaya devam edip etmeme veya taramayı durdurma kararı vermek için yeterli kanıt yoktur. Yoğun memeli kadınlarda ise meme kanseri taramasında mamografi yeterli olamayabileceği için ideal görüntüleme stratejisi için henüz yeterli düzeyde kanıt yoktur (53).

USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) 40 ila 74 yaş arasındaki kadınlar için iki yılda bir tarama mamografisi yapılmasını önermektedir. 75 yaş ve üzeri kadınlarda ise kanıtların tarama mamografisinin yarar ve zarar dengesini değerlendirmek için yeterli düzeyde olmadığı sonucuna varmıştır. USPSTF, negatif tarama mamografisinde yoğun memeye sahip olduğu görülen kadınlarda mevcut kanıtların, meme kanseri için USG ve MRG ile ek tarama yapmanın yarar-zarar dengesini değerlendirmek için yeterli düzeyde olmadığı sonucuna varmıştır (54).

Geleneksel bir tıbbi görüntüleme yöntemi olarak USG, meme kanseri tanısında, biyopsi yaparken görüntü rehberliğinde ve lenf nodu tanısında uzun yıllardır kullanılmaktadır (55). USG'nin radyasyon içermemesi, hamile ve emziren kadınlarda kullanılabilir olması bazı önemli avantajlarıdır. USG, meme kanseri için ortalama riske sahip kadınlarda meme kanseri taranması için önerilmemektedir. USG, yaygın olarak olası bir lezyonun özelliklerine açıklık getirmek için ve tarama

mamografisinde görülen bir anormalliğin tanısal takibi için kullanılır. Mamografi ve USG, meme kanseri tanısı koymak için için tamamlayıcı görüntüleme yöntemleridir. Meme USG'si çoğu mikrokalsifikasyonu tespit etmez. Baskın kitle veya asimetrik kalınlaşma/nodülarite ile başvuran 30 yaşın altındaki kadınlarda ilk tanısal görüntüleme olarak meme USG'si önerilmektedir. 30 yaş üzerinde ise baskın kitle, lezyonun BIRADS (*Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi*) derecesi ve memede asimetrik kalınlaşma/nodülarite bulgusu olmasına göre belirli endikasyonlarda mamografi ile birlikte USG kullanılması önerilmektedir (56).

Seçilmiş vakalarda kullanılan MRG ise , meme kanserini tespit etmede mamografiden daha yüksek bir sensitiviteye sahiptir, ancak MRG'nin spesifitesi daha düşüktür ve bu da daha yüksek oranda yanlış pozitif bulguya neden olmaktadır.(56) MRG ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesi, yüksek riskli hastaların izlenmesi, meme kanseri metastazının değerlendirilmesi ve tümör nüksünün değerlendirilmesinde kullanılabilir (57).

Tanı amaçlı görüntüleme bulgularının şüpheli veya yüksek oranda malignite düşündürücü olması durumunda histopatolojik değerlendirme için biyopsi yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, kor biyopsi ve gerekli durumlarda cerrahi biyopsi (insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi) meme kanseri tanısında uygulanan bazı biyopsi türleridir (58). Meme biyopsileri USG, MRG görüntülemeleri rehberliğinde veya stereotaktik olarak yapılabilir. USG rehberliğinde kor biyopsi, çoğu yumuşak doku lezyonu için en iyi yöntemdir ve kolay yapılması, düşük maliyeti ve radyasyon maruziyeti olmaması gibi avantajlara sahiptir. Stereotaktik biyopsiler ise özellikle mikrokalsifikasyonlarda yararlıdır (59).

ACR'nin (*American College of Radiology*) Meme Görüntüleme Raporu ve Veri Sistemi (BIRADS) meme kanseri taramasının uygulandığı ülkelerde çoğunlukla kullanılmaktadır. BIRADS Mamografi, USG veya MRG yöntemleri ile radyologlar tarafından raporlar oluşturulurken standartizasyonu sağlamak için tanımlanmış bir araçtır (60). Tablo 2.1'de BI-RADS değerlendirme sistemi görülmektedir (61).

Tablo 2.1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi

Kategori	Değerlendirme	Yönetim	Kanser Olasılığı
0	Yetersiz değerlendirme, karşılaştırma için ek görüntüleme ve/veya önceki mamografi görüntülerine ihtiyaç var	Ek görüntüleme ve/veya önceki muayene ile karşılaştırma için geri çağırın	N/A
1	Negatif	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
2	Benign	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
3	Muhtemelen benign	Kısa aralıklarla (6 aylık) takip	>%0 ama ≤ %2
4	Şüpheli	Doku tanısı	>%2 ila <%95
4A	Malignite yönünden düşük şüpheli		>%2 ila ≤ %10
4B	Malignite yönünden orta şüpheli		>%10 ila ≤ %50
4C	Malignite yönünden yüksek şüpheli		> %50 ila < %95
5	Büyük olasılıkla malign	Doku tanısı	≥ %95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	N/A

2.4.4. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri AJCC(American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi kullanılarak evrenmektedir. Güncel olarak AJCC tarafından 2017 yılında yayınlanan

TNM evrelemesinin 8.baskısı kullanılmaktadır. Evrelemenin eski versiyonunda primer tümör boyutu (T), nodal tutulum (N) ve metastaz (M) kullanılarak yapılan anatomik bir evreleme yöntemi yerine güncel versiyon anatomik evrelemeyi, tümör derecesi, hormon reseptörleri ve onkogen ekspresyonu ve çoklu gen testi kullanan prognostik evreleme ile birleştirmektedir. ER, PR, HER2/neu ve Ki-67 gibi tümör biyolojik belirteçlerindeki gelişmeler, benzer evredeki hastaların neden farklı sonuçlara sahip olduğunun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Prognostik evrenin meme kanseri evreleme sistemine dahil edilmesi, hasta prognozunun bireyselleştirilmesine olanak sağlayarak prognozun daha optimal tahmin edilmesine olanak sağlamıştır. LCIS gelecekte malignite riski taşımaya karşın benign bir lezyon olarak görüldüğü için güncel versiyon TNM evrelemesinde Tis kategorisinde evrelendirilmemektedir (62). Tablo 2.2’de AJCC tarafından 2017 yılında yayınlanan 8. baskı meme kanseri TNM evreleme sistemi verilmiştir (63).

Tablo 2.2. Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı)

Primer Tümör (T)
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ (DCIS) Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı
T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1mi: Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm T1a: Tümörün en büyük çapı > 1 mm ve ≤ 5 mm ($>1-1.9$ mm’e kadar herhangi bir ölçümü 2’ye yuvarlayın) T1b: Tümörün en büyük çapı > 5 mm ve ≤ 10 mm T1c: Tümörün en büyük çapı > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2: Tümörün en büyük çapı > 20 mm ve ≤ 50 mm
T3: Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4: Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılımı (ülserasyon veya makroskobik nodüller) gösteren tümör, sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.

<p>T4a: Göğüs duvarı invazyonu (göğüs duvarı invazyonu olmadan yalnızca pektoral kasa olan invazyon veya yapışma T4 olarak kabul edilmemektedir)</p> <p>T4b: İnflamatuvar meme kanseri kriterlerini karşılamayan cilt tutulumu (ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (<i>peau d'orange</i> dahil))</p> <p>T4c: T4a ve T4b birlikte</p> <p>T4d: İnflamatuvar karsinom</p>

Tablo 2.2 (devamı) Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı)

Klinik rejyonel lenf nodu (cN)
cNX: Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor
cN0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok (klinik ve görüntüleme bulgularına göre)
cN1: İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketli lenf nodları <p>cN1mi: Mikrometastazlar (Boyutları 0,2 mm ile 2 mm arasında olan ortalama 200 hücre)</p>
cN2: İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı <p>cN2a: İpsilateral aksiller bölgede seviye I ve II'de hareketsiz veya birbirlerine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları</p> <p>cN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmadan, yalnızca ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı</p>
cN3: Aksiller bölge seviye I ve II lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikular (seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller bölge seviye I ve II lenf nodu tutulumu ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller bölge veya internal mammarian lenf nodu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı <p>cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı</p> <p>cN3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazları</p> <p>cN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı</p>
Patolojik rejyonel lenf nodu (pN)
pNx: Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor
pN0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok veya yalnızca izole tümör hücreleri

<p>pN0 (i+): Rejyonel lenf nodlarında boyutları 0.2 mm'den küçük olan izole tümör hücreleri</p> <p>pN0 (mol+): Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bulunan pozitif moleküler sonuçlar; izole tümör hücresi yok.</p>
<p>pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik değerlendirmede negatif olan internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisine göre mikro veya makrometastazlar</p> <p>pN1mi: Mikrometastazlar (Boyutları 0,2 mm ile 2 mm arasında olan ortalama 200 hücre)</p> <p>pN1a: En az birinin 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı</p> <p>pN1b: İzole tümör hücrelerinin haricinde, ipsilateral sentinel internal mammarian lenf nodunda metastaz</p> <p>pN1c: pN1a ve pN1b birlikteliği</p>
<p>pN2: 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemelerde ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz</p> <p>pN2a: En az birinin 2 mm'den büyük olduğu 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı</p> <p>pN2b: Patolojik olarak aksiller lenf nodu negatifliği ile birlikte mikroskopik doğrulama yapılan ya da yapılmayan klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı</p>
<p>pN3: ≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular lenf nodu (aksiller seviye III) metastazı; veya ≥ 1 adet aksiller seviye I ve II lenf nodu tutulumu ile birlikte görüntülemelerde saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı; veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak negatif tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisine göre mikro veya makrometastaz; veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p> <p>pN3a: En az birinin 2 mm'den büyük olduğu ≥ 10 adet aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı</p> <p>pN3b: cN2b varlığı (görüntülemelere göre pozitif internal mammarin lenf nodu) ile pN1a veya pN2a olması veya pN1b varlığında pN2a olması</p> <p>pN3c: Ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı</p>

Tablo 2.2.(devamı) Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı)

Uzak metastaz (M) - Klinik ve Patolojik (cM, pM)
<p>M0: Klinik ve radyolojik bulgulara göre metastaz yok</p> <p>cM0 (i+): Klinik ve radyolojik bulgulara göre uzak metastaz saptanmayan hastalarda mikroskopik veya moleküler yöntemler kullanılarak kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri varlığı (Metastaz semptom ve bulgusu yok)</p>
<p>M1: Klinik ve radyolojik bulgular ile (cM) ve/veya histolojik olarak (pM) kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük metastazlar</p>

Tablo 2.3'te meme kanseri klinik anatomik evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Meme kanserinde klinik anatomik evreleme

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

2.4.5. Meme Kanserinde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama

2.4.5.1. Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserlerinin histolojik tip ayrımı tanı koymak dışında prognostik açıdan da önem teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yayınlanan 5.baskısına göre meme tümörleri histopatolojik sınıflaması tablo 2.4'de gösterilmiştir (64).

Tablo 2.4. Meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (DSÖ 2019, 5.baskı)

<p>1. Memenin epitelyal tümörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler <ul style="list-style-type: none"> - Olağan duktal hiperplazi - Kolumnar hücre değişiklikleri (Flat epitelyal atipi dahil) - Atipik duktal hiperplazi - Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar <ul style="list-style-type: none"> - Sklerozan adenozis - Apokrin adenozis ve adenom - Mikroglandüler adenozis - Radyal skar/ Kompleks sklerozan lezyon - Adenomlar <ul style="list-style-type: none"> - Tübüler adenoma - Laktasyon adenomu - Duktal adenoma - Epitelyal ve Myoepitelyal Tümörler <ul style="list-style-type: none"> - Pleomorfik adenom - Adenomyoepitelyoma - Malign adenomyoepitelyoma - Papiller neoplaziler <ul style="list-style-type: none"> - İntraduktal papillom - Papiller duktal karsinoma in-situ - Enkapsüle papiller karsinom

- Solid papiller karsinom (in-situ ve invaziv)
- İnvaziv papiller karsinom

- Non-invaziv lobüler neoplazi

- Atipik lobüler hiperplazi
- Lobüler karsinoma in-situ

- Duktal karsinoma in-situ

- İnvaziv meme karsinomu

- İnvaziv meme karsinomu, özel tip içermeyen
- Mikroinvaziv karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tübüler karsinom
- Kribriform karsinom
- Müsinöz karsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin differansiasyon gösteren karsinom
- Metaplastik karsinom

- Nadir ve tükrük bezi benzeri tümörler

- Asinik hücreli karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Sekretuar karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Polimorfik adenokarsinom
- Ters polarite gösteren tall cell karsinom

- Nöroendokrin neoplaziler:

- Nöroendokrin tümör
- Nöroendokrin karsinom

2. Memenin fibroepitelyal tümörleri ve hamartomları

- Hamartom
- Fibroadenom
- Filloides tümör

3. Meme başı tümörleri

- Meme başının epitelyal tümörleri

- Siringomatöz tümör
- Meme başı adenomu
- Memenin Paget hastalığı

4. Memenin mezenkimal tümörleri**- Vasküler tümörler**

- Hemanjiom
- Anjiomatozis
- Atipik vasküler lezyonlar
- Radyasyon sonrası memenin anjiosarkomu
- Primer anjiosarkom

- Fibroblastik ve myofibroblastik tümörler

- Nodüler fasiit
- Myofibroblastom
- Desmoid fibromatozis
- İnflamatuvar myofibroblastik tümör

- Periferal sinir kılıfı tümörleri

- Schwannom
- Nörofibrom
- Granüler hücreli tümör

- Düz kas tümörleri

- Leiomyom
- Leiomyosarkom

- Adipositik tümörler

- Lipom
- Anjiolipom
- Liposarkom

- Diğer mezenkimal tümörler ve tümör-benzeri durumlar

- Pseudoanjiomatöz stromal hiperplazi

5. Memenin hematolenfoid tümörleri**- Lenfoma:**

<ul style="list-style-type: none"> -MALT lenfoma (Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoma) - Foliküler lenfoma - Diffüz büyük B hücreli lenfoma - Burkitt lenfoma - Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
<p>6. Erkek meme tümörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epitelyal tümörler <ul style="list-style-type: none"> - Jinekomasti - Karsinoma in-situ - İnvaziv karsinom
<p>7. Meme metastazları</p>
<p>8. Memenin genetik tümör sendromları</p> <ul style="list-style-type: none"> -BRCA1/2 ilişkili herediter meme ve over kanser sendromu -Cowden sendromu - Ataksi-telenjektazi sendromu - TP53 ilişkili Li-Fraumeni sendromu - CHEK2 ilişkili Li-Fraumeni sendromu - CDH1 ilişkili meme kanseri - PALB2 ilişkili kanser - Peutz- Jeghers sendromu - Nörofibromatozis tip 1 - Meme kanseri duyarlılığının poligenik komponenti

2.4.5.2. Moleküler Sınıflama

Meme kanseri ayrı alt tiplere sahip heterojen bir kanserdir. Bu alt tipler östrojen ER, PR ve HER2 durumuna göre Luminal A tip, Luminal B tip, HER2 zengin tip ve triple-negatif tip olmak üzere 4 kategoriye ayrılır (65).

ER ekspresyonu invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %70'inde yüksek olması nedeniyle önemli bir tanı parametresidir. PR, ER-pozitif hastaların %50'sinden fazlasında ve nadiren ER-negatif meme kanserinde ekspresyon göstermektedir. HER2

ekspresyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'inde görülür ve uygun tedavinin seçiminde önemlidir. Ki67 antijeni ise proliferasyonun hücrel bir belirteçidir. Ki67'nin yüksek ekspresyonu meme kanseri nüksü ve daha düşük sağ kalım oranları ile ilişkilidir. Dolayısıyla Ki67 uygun tedavinin seçimi ve rekürrens için takipler açısından önemlidir (66, 67).

Luminal A tümörleri, ER ve/veya PR varlığı ve HER2 yokluğu ve Ki67'nin düşük ekspresyonuna sahiptir. Klinik olarak düşük grade, yavaş büyüyen ve daha az nüks insidansı ve daha yüksek sağ kalım oranı ile en iyi prognoza sahiptirler. Bu karsinomlar hormon tedavisine yüksek yanıt verirler ancak kemoterapiden fayda görmeleri daha sınırlıdır (67).

Luminal B tümörleri, Luminal A tümörlere kıyasla daha yüksek dereceli ve daha kötü prognoza sahiptir. Luminal B tümörleri ER-pozitif, yüksek Ki67 ekspresyonuna sahiptir. PR-negatif olabilirler. Luminal B tümörlerin bir kısmı HER2-pozitif olabilir. Histolojik gradeleri genellikle orta veya yüksektir. Kemoterapiyle birlikte hormonal tedaviden fayda görebilirler. Yüksek Ki67 düzeyleri Luminal A tümörlerden daha hızlı büyümesine ve daha kötü prognoza neden olur (68, 69).

HER2 pozitif grup ER ve PR yokluğunda yüksek HER2 ekspresyonu ile karakterizedir. HER2-pozitif vakalar daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Tedavisinde kemoterapi ve cerrahiye ek olarak HER2 hedefli tedaviler verilmekte ve HER2 hedefli tedaviler ile birlikte hasta prognozu önemli ölçüde iyileşmektedir (70).

Triple-negatif meme kanseri ER-negatif, PR-negatif ve HER2-negatiftir. Triple-negatif meme kanserlerinin diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha agresif olduğu ve daha düşük hastalısız ve genel sağ kalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Triple-negatif meme kanserinin BRCA1 mutasyonuna sahip olma olasılığı yüksektir. Ayrıca triple-negatif ve HER2-pozitif meme kanseri alt tiplerinin P53 mutasyonu ile güçlü ilişkisi bulunmaktadır (69, 70).

2.4.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

İnvaziv meme kanserinin en yaygın tipi tüm vakaların %70'inden fazlasını oluşturan invaziv duktal karsinomdur. Bunu yaklaşık %10'luk sıklıkla invaziv lobüler karsinom takip eder. ILC'nin, IDC ile karşılaştırıldığında daha sıklıkla multifokal, multisentrik ve bilateral olduğu bilinmektedir. Uluslararası meme gruplarının birleştirilmiş analizinde ilk altı yıl içinde ILC'li hastalarda nüks riski IDC'li hastalara göre %16 daha düşük görülmekte iken altıncı yıldan sonra ILC kohortunda %54 daha yüksek nüks riski görülmüştür (71). Meme kanserinin diğer alt tiplerinden olan tübüler karsinom, musinöz karsinom, medüller karsinom ve adenoid kistik karsinom iyi prognozla iken mikropapiller karsinom ve metaplastik karsinom ise kötü prognozla ilişkilidir (72).

Tümör evresi birçok kanserde olduğu gibi meme kanserinde de prognozu belirleyen önemli bir faktördür. SEER (*surveillance, epidemiology, and end results*) verilerine göre başvuru sırasında lokalize hastalığı olan hastalar için %98, bölgesel hastalığı olan hastalar için %84 ve uzak evre hastalığı olan hastalar için %27'lik 5 yıllık sağkalım oranları saptanmıştır. Başvuru anında evre I hastalığı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %95 düzeylerinde iken evre 4 hastalarda %18'e kadar düşmektedir (73).

Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu, hastalığın prognozunu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Tümör boyutu lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir, ancak iki faktörün prognostik değeri bağımsızdır. Daha küçük boyutlu tümörü olan hastalar daha büyük boyutlu tümörü olan hastalara göre daha uzun süreli sağ kalım oranlarına sahiptir (74).

Lenf nodu tutulumu güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada T1 tümörü olan hastalarda 5 ila 20 yıllık çalışma süresi boyunca uzak nüks riski lenf nodu tutulumu olmadığında %13, 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda %20 ve 4-9 lenf nodu tutulumu olanlarda %34 olarak saptanmıştır (75).

Grade histolojik olarak tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Histolojik grade meme kanseri prognozunun önemli bir belirleyicisidir ve meme

kanserli hastalar için tedaviyi tanımlamak amacıyla algoritmalara dahil edilmesi önerilmektedir (6).

Lenfovasküler invazyon (LVI) meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Güçlü kanıtlar meme kanserinde LVI'nın daha büyük tümör boyutu, daha yüksek histolojik derece, daha yüksek T evrelemesi ve aksiller lenf nodu metastazı gibi daha agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (76). Yapılan bir çalışmada LVI, tüm seride ve farklı alt gruplarda hem meme kanserine özgü sağkalım hem de uzak metastazsız sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (77). Yapılan bir diğer çalışmada ise vasküler invazyonun hem sağkalım hem de tümörün lokal nüksü için bağımsız prognostik öneme sahip olduğu, vasküler invazyon göstermeyen hastalarda önemli bir sağkalım avantajına ve lokal nüks riskinde azalmaya sahip olduğu gösterilmiştir (78). Bir diğer çalışmada ise LVI'nın tek başına hastaları düşük risk grubundan yüksek risk grubuna taşımak için yeterli olmadığı ve bağımsız bir yüksek risk kriteri olmadığı gösterilmiştir (79). Çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde LVI prognostik bir değere sahiptir ancak halen klinik faydası net değildir.

ER ve PR ekspresyonu genellikle meme kanseri sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkilidir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavisi alıp almaması gerektiğini belirlemek için ER kullanımı önerilmektedir. ER ekspresyonu endokrin tedaviden fayda görecektir hastaları öngörmektedir. PR-pozitif tümörlü hastalar da endokrin tedaviyle daha iyi sonuçlar elde edilse de, PR durumu büyük ölçüde ER'ye bağlıdır (80).

ER-pozitif / PR-pozitif meme kanseri, ER-negatif / PR-negatif meme kanseri tiplerine göre daha küçük tümör boyutları, daha iyi grade ve daha iyi kansere özgü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (81). Ayrıca mortalite riskinde artış ER-pozitif / PR-pozitif tümörlerde en az, ER-negatif / PR-negatif tümörlerde en fazla ve ER-negatif / PR-pozitif tümörlerde ER-pozitif / PR-negatif tümörlere göre daha fazla görülmüştür (81, 82).

HER2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu araştırılması, meme kanserlerinde tanı sürecinin rutin bir parçasıdır. HER2 testinin temel faydası, HER2'ye yönelik tedavi alması gereken hastalar için öngörücü değer taşımasıdır. Çok sayıda çalışma, HER2 aşırı ekspresyonunun lenf nodu pozitif meme kanserinde hastalıksız sağkalımın (DFS) ve genel sağkalımın (OS) azalmasının bir göstergesi olduğunu belirtmiştir (83-85). HER2 aşırı ekspresyonu aynı zamanda lenf nodu negatif meme kanserinde de nüks gelişimi ve meme kanserine bağlı mortalite için bağımsız bir kötü prognostik faktördür (86).

Ki67 immünohistokimyasal proliferasyon belirteçidir. Ki67'nin genel ve hastalıksız sağkalım için prognostik değeri çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (87, 88). IKGW önerilerinde Ki67 meme kanserinde prognostik bir belirteç olarak kabul edilmekle birlikte anatomik olarak uygun ER-pozitif ve HER2-negatif meme kanserinde adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duymayan hastaları belirlemek için prognoz tahmininde yerinin belirgin olduğu belirtilmiştir. Bu T1-2, N0-1 hasta grubunda konsensusa göre Ki67 \leq %5 veya \geq %30 olması halinde prognozu tahmin etmek için Ki67 kullanılabileceği yönündedir (4). ASCO klavuz önerilerine göre de Ki67 ekspresyon seviyeleri, $<$ %5 (düşük proliferasyon) veya $>$ %30 (yüksek proliferasyon) olduğunda prognoz açısından en bilgilendirici olup bu aralıktaki değerleri ise ayırt etmenin teknik güvenilirliğinin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Ki67 testiyle ilişkili sınırlamalara rağmen, nüks riski yüksek olan ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı bir testle belirlenen Ki67 skoru \geq %20 olan ER-pozitif, HER2-negatif, lenf nodu pozitif meme kanseri olan hastalara endokrin tedavi ile birlikte 2 yıllık abemasiklib önerilebileceği belirtilmiştir (89).

2.4.7. Meme Kanserinde Tedavi İlkeleri

Meme kanserinin yönetimi radyoloji, patoloji, cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji bölümlerinin multidisipliner değerlendirmesini ve hasta ile fikir birliği yapılma sürecini içermektedir. Meme kanseri tedavi planlamasında, hastalığın evresi, uzak metastatik hastalığı olup olmaması, reseptör durumu ve tümör derecesi önemlidir. Uzak metastatik hastalığı olmayan hastalarda prognoz, büyük ölçüde

etkilenen aksiller lenf nodu sayısına, primer tümörün boyutuna ve primer tümörün patolojik özelliklerine (histolojik grade, hormon reseptör ve HER2 durumu, LVI durumu) bağlıdır (90).

Metastatik olmayan meme kanseri için tedavinin ana hedefleri tümörü memeden ve bölgesel lenf nodlarından elimine etmek ve nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi; cerrahi rezeksiyon, aksiller lenf nodlarının örneklenmesi veya çıkarılması ve uygun hastalarda postoperatif radyoterapi yöntemlerini içerir. Lokal tedaviye ek olarak sistemik tedavi verilecek hastalarda sistemik tedavi neoadjuvan, adjuvan veya hem neoadjuvan hem adjuvan tedavi olarak birlikte verilebilir. Metastatik meme kanserinde ise tedavide asıl amaç yaşam süresini uzatmak ve semptomları hafifletmektir. Metastatik olgularda sistemik tedaviler öncelikli tercih edilmekle birlikte lokal tedavi modaliteleri olan radyoterapi ve cerrahi palyasyon amaçlı ek olarak uygulanabilmektedir (91).

2.4.7.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserine yönelik modern cerrahi, 1882 yılında William Halsted'in gerçekleştirdiği ilk cerrahi müdahalelerle başlamıştır. 19. yüzyılda tanımlanan Halsted operasyonu, 20. yüzyılın 1970'lerine kadar ABD'de meme kanseri hastalarının %90'ından fazlasında uygulanmıştır. Halsted'in radikal mastektomisi meme dokusu, her iki pektoral kas ve tüm aksiller lenf nodlarının çıkarılmasını içermekte olup bu yöntemin aşırı invaziv yapısı ve parestezi, lenfödem, pnömotoraks gibi önemli morbiditelere yol açması nedeniyle uygulama zamanla yerini modifiye radikal mastektomiye bırakmıştır. 20. yüzyılın ilk yarısında David H. Patey, major pektoral kası koruyarak Halsted'in operasyonunu modifiye etmiştir. Günümüzde mastektomi için standart, Madden tarafından 1972'de tanımlanan modifiye radikal mastektomi cerrahisidir. Her iki pektoral kası yerinde bırakmanın en iyi sonucu verdiği sonucuna varılmıştır. Madden modifiye radikal mastektomisi, memeyi çevreleyen ve meme başı areola kompleksini içeren eliptik bir kesi yapılmasını ve tümör bölgesinin merkezi bir işaret olarak alınmasını içermektedir (92). Tarama programlarının gelişmesi ve artan meme kanseri farkındalığı ile hastalar erken evrede daha küçük boyutlu tümör

boyutları ile tanı almakta olup, bu durum meme koruyucu cerrahi (MKC) seçeneğinin gelişmesini sağlamıştır.

Meme kanserinin tedavisi yıllar içinde hem cerrahi hem de medikal olarak değişim göstermektedir. Cerrahi tedavinin amacı lokal kontrol sağlamak, lokorejyonel nüksü önlemek ve sağkalımı iyileştirmektir. Günümüzde farklı cerrahi yaklaşımlar arasında sadece mastektomi, primer veya sekonder rekonstrüksiyonla birlikte mastektomi veya onkoplastik cerrahi ile veya onkoplastik cerrahi olmaksızın meme koruyucu tedavi yer alır. Aksiller cerrahinin kapsamı tartışma konusu olmakla birlikte aksiller diseksiyon kararı açısından sentinel lenf nodu değerlendirilmesi standarttır. Seçilmiş vakalarda doğrudan tam aksiller diseksiyon önerilir (93). Meme koruyucu tedavi primer meme tümörünün çıkartıldığı MKC ve genellikle kalan memeye uygulanan radyoterapiyi ifade eder. Lumpektomi, parsiyel mastektomi, segmental mastektomi ve kadranektomi yöntemleri MKC yöntemleri içerisinde yer alır. Meme koruyucu tedavi erken evre meme kanseri olan hastalar için mastektomiye bir alternatiftir (94). Başarılı MKC, tümörün cerrahi olarak negatif cerrahi sınır ile eksizyonu ve kozmetik olarak kabul edilebilir bir meme sağlamayı amaçlamaktadır. Meme kanseri teşhisi konulan kadınların yaklaşık %90'ında erken evre hastalık görülmektedir (95). Tanı anında meme kanseri genel itibariyle opere edilebilir primer meme kanseri, lokal ileri meme kanseri, metastatik meme kanseri olarak üç klinik kategoriye ayrılabilir. Semptomatik olarak ortaya çıkan veya meme kanseri taramasıyla teşhis edilen meme kanseri vakalarının çoğu opere edilebilir primer meme kanseri grubuna girmektedir. Bu grupta ilk tedavi genellikle cerrahi tedavidir. Lokal ileri meme kanserinin yönetiminde başlangıçta tru-cut biyopsi ve evreleme araştırmaları yapılmalıdır. Bazı hastalarda medikal tedavi (hormonal tedavi, kemoterapi) ve/veya radyoterapi en uygun başlangıç tedavisi olabilir. Metastatik meme kanserinde ise asıl amaç semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini korumaktır. Bu hastalar medikal onkoloji, palyatif bakım ekibi ve gerektiğinde cerrahi bölümleri tarafından multidisipliner olarak yönetilmelidir (96).

Günümüzde hastalar çoğunlukla MKC için uygundur. Ancak, MKC genellikle, hormonal tedavi ile tedavi edilecek ER-pozitif, küçük (<2 cm), lenf nodu negatif

tümörleri olan 70 yaş üstü hastalar hariç, meme radyoterapisi yapılmasını gerektirir. Bu nedenle meme radyoterapisi alamayan hastalara (gebe hastalar, aktif kollajen vasküler hastalığı olanlar ve daha önce meme radyoterapisi alan hastalar) mastektomi önerilmelidir (97). Evre I-II meme kanserinde 20 yıllık takip ile meme koruyucu tedavi ile mastektomi etkinliği karşılaştırıldığında genel sağ kalımda veya uzak metastaza kadar geçen sürede anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir (98). Benzer şekilde erken evre meme kanserinde mastektomi ile MKC ve ardından radyoterapi tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında DFS ve OS’de anlamlı bir fark görülmediği yapılan diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (99, 100).

MKC, multisentrik hastalığı olan hastalarda, kısmi meme rezeksiyonunun kozmetik olarak uygun olmadığı büyük tümörlü hastalarda (bu vakalarda neoadjuvan kemoterapi ile tümörü küçültmek MKC’yi uygulanabilir kılabilir) ve BRCA mutasyon taşıyıcılarında (bu hastalarda mastektomi ve kontralateral profilaktik mastektomi beraber düşünülmelidir) önerilmez (97).

2.4.7.2. Sistemik Tedavi

2.4.7.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi lokal ileri, ameliyat edilemeyen meme tümörünü ameliyat edilebilir bir tümöre dönüştürebilmekte ayrıca büyük tümör boyutu olan ameliyat edilebilir meme kanserli bazı hastalar, mastektomi yerine neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC’ye aday olabilmektedir (101). Neoadjuvan kemoterapi aynı zamanda seçilen kemoterapi rejiminin tümör üzerindeki etkinliğinin erken süreçte değerlendirilmesini ve hastaya özel tedavi protokolünün daha uygun olarak seçilebilmesini sağlamaktadır. Lokal ileri meme kanseri olan hastaların çoğu ve daha erken evre hastalığı olan triple-negatif veya HER2-pozitif tümörü olan hastalar neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilebilir. Neoadjuvan kemoterapiyle pCR elde edilen, özellikle triple-negatif ve HER2-pozitif meme kanseri hastalarının daha uzun OS ve DFS süresine sahip olduğunu gösterilmiştir (102). Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik rezidüel invaziv hastalık saptananlarda nüks riski daha yüksektir ve bireyselleştirilmiş yoğun tedavi gerektirir (103).

Hormon reseptörü-pozitif / HER2-negatif meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi tartışmalıdır. Luminal A tümörlerinde pCR oranı %0-8 arasında değişirken, Luminal B tümörlerinde %15 civarındadır. Hormon reseptörü-pozitif / HER2-negatif meme kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtı diğer alt tiplere göre daha düşük olmakla birlikte inoperabl olan veya tümör boyutunun azaltılması ile MKC'ye aday olabilecek hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi kullanılabilir (104).

HER2-pozitif meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye trastuzumab eklenmesi daha yüksek pCR oranıyla ilişkilidir (105). Patolojik tam yanıtı olan hastalar neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel hastalığı olanlara kıyasla daha iyi prognoz gösterir (106). HER2-pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tedavide pertuzumab ve trastuzumab etkinliğinin araştırıldığı NeoSphere çalışmasının 5 yıllık analizinde pertuzumab'ın dosetaksel ve trastuzumab ile birlikte verildiğinde pCR oranının tek bir anti-HER2 tedavi (trastuzumab veya pertuzumab) ile birlikte dosetaksel alan gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (107).

Triple-negatif meme kanseri, meme kanserinin başlıca alt tipleri arasında en kötü prognozu gösterir. Hedefe yönelik tedavinin olmaması, bu hastalığın kötü prognozuna katkıda bulunmaktadır. Triple-negatif meme kanserinde sitotoksik kemoterapi sistemik tedavinin ana dayanağı olmaya devam etmektedir. Triple-negatif meme kanseri lüminal tip meme kanserlerine göre daha yüksek bir mortaliteye sahip olsa da, neoadjuvan kemoterapinin lüminal tip meme kanseri olan hastalara göre triple-negatif meme kanseri olan hastalarda pCR ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir (108).

2.4.7.2.2. Adjuvan Kemoterapi

Meme kanseri vakalarının %61'i başlangıçta memede lokalize, %32'si lokal ileri ve %7'si tanı anında metastatiktir. Lokalize veya lokal ileri olanlarda, hastalık lokal ve sistemik tedavi ile potansiyel olarak tedavi edilebilir. Adjuvan sistemik tedaviler, lokal tedavi sırasında klinik olarak belirgin olmayabilecek mikro-metastatik hastalığı tedavi ederek uzak rekürrens riskini azaltır. Adjuvan sitotoksik kemoterapi rejimleri, zamanla tek alkilleiyici ajan kullanımından antrasiklinler ve/veya taksanları

içeren kombinasyon rejimlerine evrilmiştir (109). Aksiller lenf nodu tutulumu olan veya nüks riski yüksek olan meme kanseri hastaları, adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin içeren rejim, TC rejimi (doksetaksel ve siklofosfamid) veya AC (doksorubisin ve siklofosfamid) kemoterapisini takiben taksan (docetaksel veya paklitaksel) rejimi ile tedavi edilebilir (110).

ER-pozitif / HER2-negatif meme kanseri hastalarının tedavileri, tümör evresi, alt tipi, menopoz durumu ve yaşam beklentisi gibi faktörlere göre kişiselleştirilmelidir. Hormon reseptörü pozitif olan hastalar istisnalar dışında adjuvan endokrin tedavi için adaydır. Erken evre ER-pozitif / HER2-negatif hastaların adjuvan endokrin tedaviye ek olarak adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyup duymadığını belirlemek için genomik testlerin kullanılması yaygın hale gelmiştir. Klinik uygulamada genomik testlerin kullanımının yaygınlaşması, bu meme kanseri alt kümesinde adjuvan kemoterapinin gereksiz fazla kullanımını, klinik sonuçları etkilemeden önemli ölçüde azaltmıştır. Bu alt tipte hem lenf nodu negatif (N0) hem de 1-3 lenf nodu pozitifliği (N1) olan vakalarda genomik testlerin yapılması ve risk skoru hesaplanması önerilmektedir. Yüksek risk özelliklerine sahip erken evre hormon reseptörü pozitif/ HER2-negatif meme kanserli hastalara kemoterapi önerilmektedir (111).

Oncotype DX analizi risk skoru genomik testlerden biri olup, uzak nüks olasılığını tahmin etmek endokrin tedaviye ek olarak kemoterapi kullanımıyla ilgili karara yardımcı olmak için kullanılmaktadır (112).

ER-pozitif meme kanseri olan hastalara adjuvan kemoterapi planlandığında, antrasiklin, taksan ve alkilleyici bazlı kemoterapi rejimleri standarttır, ancak sınırlı nodüler tutulumu olan evre I ve II kanserler için antrasiklin bazlı olmayan rejimlerin daha uygun olduğu görüşü hakimdir (113).

Triple-negatif meme kanserinde adjuvan kemoterapi, tümör boyutu $>0,5$ cm olan veya tümör boyutundan bağımsız olarak lenf nodu pozitifliği olan hastalara önerilmektedir (114). Adjuvan tedavide antrasiklin bazlı rejimleri takiben taksan

içeren kemoterapi rejimi önerilmektedir. Özellikle düşük-orta nüks riski olan (evre I) veya antrasiklinlere kontrendikasyonları olan hastalarda, dosetaksel-siklofosfamid gibi antrasiklin dışı taksan bazlı rejimler, antrasiklin-taksan bazlı kemoterapiye alternatif olarak kullanılabilir (113).

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinde, anti-HER2 tedavilerin gelişimiyle birlikte hastalığın prognozunda önemli bir iyileşme gözlenmiş ve anti-HER2 ajanlar tedavinin temelini oluşturmuştur. HER2-pozitif meme kanseri tedavisinde trastuzumab, uygun bir adjuvan kemoterapi rejimiyle birlikte uygulanabilir. HER2-pozitif, lenf nodu pozitif meme kanseri olan tüm hastalara ve HER2-pozitif, lenf nodu negatif, >1 cm tümör boyutu olan hastalara trastuzumab ve kemoterapi kombinasyonu önerilmektedir. Trastuzumabın antrasiklin kemoterapisiyle eş zamanlı uygulanması, kardiyotoksisite potansiyelinin artması nedeniyle önerilmemektedir. Trastuzumab tercihen antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimiyle eş zamanlı uygulanmalıdır (115).

2.4.7.2.3. Endokrin Tedavi (Hormonal Tedavi)

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri, meme kanserinin en yaygın alt tipidir. Hormonal tedavi bu alt tipte temel tedavi stratejilerinden biridir ve hastalığın prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir. Bu tedavide kullanılan başlıca ajanlar östrojen reseptör modülatörleri (SERM), aromataz inhibitörleri (AI), selektif östrojen reseptörünün down-regülatörleri (SERD) ve luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analoglarıdır. Premenopozal ve postmenopozal hastalarda hormonal tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan ve başka adjuvan tedavi (örneğin kemoterapi ve/veya radyoterapi) almaları önerilmeyen kadınlarda, endokrin tedavi genellikle ameliyattan dört ila altı hafta sonra başlatılır.

Aromataz inhibitörleri, östrojenlerin periferik dönüşümünden sorumlu aromataz enzimini inhibe ederek plazma östrojen seviyelerini baskılar. Ancak, sağlıklı over fonksiyonu olan kadınlarda etkisiz olduklarından, premenopozal kadınlarda aromataz inhibitörü tedavisi uygulanırken mutlaka over baskılanması veya ablasyonu ile kombine edilmelidir. AI'ların, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan

postmenopozal kadınlarda, hem tedavi sırasında hem de tedaviden sonra, tamoksifen ile karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle AI, postmenopozal kadınlarda tercih edilen adjuvan tedavidir (116, 117). Şu anda üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol ve exemestane) kullanılmaktadır ve genellikle iyi tolere edilmektedir. AI ile monoterapi, tamoksifen ile karşılaştırıldığında DFS ve OS'yi iyileştirmekle birlikte AI'nın tamoksifenle ardışık olarak kombine edilmesinin, tamoksifenin tek başına kullanılmasına kıyasla DFS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (118). Adjuvan AI tedavisiyle ilişkili en sık bildirilen olumsuz olaylar arasında sıcak basması ve kas-iskelet sistemi şikayetleri yer alır. Ayrıca osteoporoz ve kırık riskinde de artışla ilişkilidir (119). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleriyle adjuvan tedavinin en etkili süresi henüz netlik kazanmamıştır. Bir çalışmada 5 yıl adjuvan endokrin tedavi görmüş postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisinin 5 yıl uzatılması 2 yıllık uzatmaya göre hiçbir fayda sağlamamakla birlikte kemik kırığı riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (120). Adjuvan endokrin tedavi ve süresi, hastaların bireysel risk faktörlerine, meme kanserinin moleküler tipine, tümör boyutuna, nodal duruma, nüks riskine, menopoz durumuna, eşlik eden hastalıklar ve yaşam tarzına göre özelleştirilmelidir (121).

Tamoksifen, uterusu agonist, memede ise antagonist olarak etki eden, farmakolojik olarak SERM olarak sınıflandırılan bir trifeniletillen türevidir (122). Özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinde, hem erken evrede nüks riskini azaltmak hem de metastatik kanserlerin tedavisinde tümör büyümesini kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda kullanılmaktadır. Tamoksifenin 5 yıllık kullanımı, yaş , progesteron reseptör durumu, kemoterapi kullanımı ve diğer tümör özelliklerinden bağımsız olarak, ER-pozitif meme kanseri hastalarında yıllık meme kanserine bağlı ölüm oranını %31 oranında azaltmaktadır (123). Erken evre meme kanseri olan hastalarda, 5 yıl süreyle verilen adjuvan anti-östrojen tedavinin, lokal ve uzak nüksleri geciktirdiği ve genel sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır (124). ATLAS çalışması, 5 yıl yerine 10 yıl süreyle tamoksifen kullanımının, ER-pozitif meme kanseri olan kadınlarda nüks ve mortaliteyi daha da azalttığını, özellikle 10. yıldan sonra bu faydanın belirginleştiğini

göstermiştir. 10 yıl süren tedavinin, ikinci on yıl boyunca meme kanseri mortalitesini yaklaşık %50 oranında azaltabileceği ancak uzun süreli kullanımın endometrial kanser gibi ciddi yan etkilerin artışıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (125). Tamoksifenin sık görülen yan etkileri arasında sıcak basmaları, vajinal kanama, menstrüel düzensizlik ve menopoz benzeri belirtiler yer alır. Tamoksifen, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalar için oldukça etkili bir tedavi olsa da, uterus ve vasküler sistemde olumsuz kısmi östrojenik etkilere sahiptir ve endometriyal kanser, tromboembolizm, oküler toksisite riskini artırır (126).

Fulvestrant, hormona duyarlı ileri evre meme kanseri olan kadınlar için etkili bir endokrin tedavi olan seçici bir östrojen reseptörü down-regülatörüdür (127).

Meme kanseri tedavisinde, LHRH analogları, premenopozal kadınlarda östrojen üretimini baskılamak amacıyla kullanılır. Goserelin ve leuprolid yaygın olarak kullanılan bazı LHRH analoglarıdır. Bu tedavi yöntemi, sıklıkla tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi diğer hormon tedavileriyle birlikte uygulanmaktadır (128). Yapılan bir meta-analizde over ablasyonu veya baskılanmasının 40 yaş ve altı premenopozal ileri evre meme kanseri olan kadınlarda hastalıksız ve genel sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (129). En son kanıtlar hem tamoksifen hem de AI'larla adjuvan endokrin tedavisine LHRH analogu eklenmesinin, rekürrens riski yüksek olan ve zayıf prognostik özelliklere sahip bazı premenopozal hastalarda önemli faydalar sağlayabileceğini göstermektedir (130).

2.4.7.2.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2-pozitif meme kanseri tanımlı hastalarda kemoterapi rejimine HER2 hedefli bir ajan eklenmelidir. HER2-pozitif meme kanserinin tedavisinde trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, neratinib, tucatinib, trastuzumab emtansin (T-DM1) ve trastuzumab deruxtecan dahil olmak üzere çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

Trastuzumab, uzun yıllardır hem metastatik hem de erken evre HER2-pozitif meme kanseri tedavisi için standart tedavi yöntemi olmuştur (131). Trastuzumab

tedavisinin HER2-pozitif meme kanseri olan kadınlarda hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiş olup bu hasta grubunda 1 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisi standarttır (132, 133). Erken ve ileri evre meme kanserinin tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak kullanılan trastuzumab'ın kısa dönem yan etki profili genellikle hafif ve yönetilebilirdir. Ancak, kardiyak disfonksiyon trastuzumab tedavisinin önemli bir yan etkisidir. Çoğu vakada trastuzumaba bağlı kardiyak disfonksiyon trastuzumab kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Kardiyak disfonksiyonun en yüksek insidansı, eş zamanlı olarak antrasiklin ve trastuzumab ile tedavi edilen metastatik meme kanseri hastalarında bildirilmiştir. Trastuzumab tedavisi sırasında her 3 ayda bir kardiyak fonksiyonun izlenmesi önerilmektedir (134).

Pertuzumab, trastuzumabın bağlanma bölgesinden farklı bir bağlanma bölgesine sahip olan, rekombinant humanize bir anti-HER2 IgG1 monoklonal antikorudur. Trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonunun in vitro ve in vivo prelinik çalışmalarda tümör büyümesini sinerjik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (131, 135, 136). CLEOPATRA çalışmasında, HER2-pozitif metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavide pertuzumab ile trastuzumab ve dosetaksel kombinasyonu, plasebo ile trastuzumab ve dosetaksel kombinasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyak toksisite riskinde artış olmaksızın OS ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) iyileşme olduğu gösterilmiştir (137).

Trastuzumab emtansin (T-DM1), trastuzumabın HER2 hedefli antitümör özelliklerini mikrotübül inhibitör ajan DM1'in sitotoksik aktivitesiyle birleştiren bir antikor-ilaç konjugatıdır. T-DM1, daha önce trastuzumab ve taksan ile tedavi edilen HER2-pozitif ileri evre meme kanseri hastalarında lapatinib ve kapesitabin kombinasyonundan daha az toksisite ile PFS ve OS'yi önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (138). Yapılan diğer bir çalışmada neoadjuvan tedavi olarak antrasiklin ile veya antrasiklin olmaksızın taksan ve trastuzumab içeren neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel invaziv hastalığı olan HER2-pozitif erken evre meme kanseri hastalarında invaziv meme kanseri rekürrens ve mortalite riski

yalnızca trastuzumab ile karşılaştırıldığında adjuvan T-DM1 alanlarda %50 daha düşük görülmüştür (139).

Lapatinib HER2 ve EGFR üzerine etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. HER2-pozitif meme kanserinde kullanılan oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve HER1 ile HER2 reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesini bloke ederek tümör hücre proliferasyonunu engeller. 2007 yılında, metastatik veya ilerlemiş HER2-pozitif meme kanseri olan ve daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavisi alan hastalar için kapesitabin ile kombinasyon halinde kullanımına onay verilmiştir. 2010 yılında hormon reseptörü pozitif ve HER2-pozitif ileri evre meme kanserinde letrozol ile kombinasyon halinde kullanım onayı almıştır. 2013 yılında ise kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalarda trastuzumab ile kombinasyon halinde kullanım endikasyonu genişletilmiştir. Klinik çalışmalar, özellikle metastatik meme kanserinde, trastuzumab ve kemoterapiye dirençli hastalarda lapatinibin etkinliğini göstermiştir. Ancak, birinci basamak tedavide trastuzumab bazlı rejimlere üstünlüğü kanıtlanmamış ve bu nedenle daha çok ikinci basamak ve sonrasında kullanılmaktadır. Lapatinib ayrıca beyin metastazı olan hastalarda kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeline sahip olmasıyla da dikkat çekmektedir (140).

Bir diğer HER2 hedefli ajan olan tucatinib'in etkinliğinin araştırıldığı HER2CLIMB çalışması, tucatinib'in trastuzumab ve kapesitabin ile kombinasyonunun, beyin metastazı olanlarda dahil olmak üzere HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında PFS ve OS'yi anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (141).

Trastuzumab *deruxtecan* (T-DXd), HER2'ye yönelik bir antikor-ilaç konjugatı olup, HER2 ekspresyonu olan çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısında, trastuzumab ile aynı amino asit dizisine sahip anti-HER2 IgG1 monoklonal antikor, tetrapeptit bazlı proteaz ile parçalanabilen bir bağlayıcı ve topoizomera I inhibitörü *deruxtecan* (DXd) bulunur. Trastuzumab, HER2'ye bağlanarak hedefleme sağlarken, hücre içinde bağlayıcının parçalanmasıyla DXd serbest kalarak DNA hasarı ve hücrel apoptozu indükler. Ayrıca, serbest kalan ilaç komşu tümör hücrelerinde de

etki göstererek *bystander etkisi* oluşturabilir. *T-DXd*'nin anti-tümör aktivitesinin HER2 amplifikasyonundan ziyade HER2 ekspresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (142). *Bystander etki* ile *T-DXd* sadece HER2 ekspresyonu yüksek hücreleri değil, yakındaki HER2-düşük veya HER2-negatif tümör hücrelerini de öldürebilir. DESTINY-Breast01 çalışmasının sonuçlarına dayanarak, *T-DXd*, en az iki anti-HER2 bazlı rejim almış, metastatik HER2-pozitif meme kanseri olan hastaların tedavisi için ABD'de hızlandırılmış onay almıştır. *T-DXd* kullanımında, myelosüpresyon ve interstisyel akciğer hastalığı gibi ciddi yan etkiler göz önünde bulundurularak, hastaların bu açıdan düzenli olarak takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (142, 143). DESTINY-Breast03 çalışması, *T-DXd*'nin HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında, trastuzumab emtansine'e kıyasla anlamlı şekilde daha uzun PFS ve OS sağladığını ve güvenli bir tedavi profili sunduğunu göstermiştir (144).

HER2 ekspresyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'inde görülür ve uygun tedavinin seçiminde önemlidir (67). HER2-pozitif durumunun tanısı şu anda İHK'de HER2 protein aşırı ekspresyonunun (İHK skor 3+) veya ISH'de ERBB2 gen amplifikasyonunun tespitine dayanmaktadır. HER2 aşırı ekspresyonu veya ERBB2 amplifikasyonu olmayan HER2-negatif tümörler, tarihsel olarak hormon reseptörü-pozitif ve triple-negatif olmak üzere iki klinik alt tipe ayrılmakta olup, çoğu zaman hücre zarlarında tespit edilebilir seviyede HER2 proteini barındırır ve hormon reseptörü pozitif tümörlerin üçte ikisi ile triple-negatif tümörlerin üçte biri HER2-düşük ekspresyon (İHK skoru 1+ veya 2+ ve ISH amplifikasyonu olmaması) gösterir. Anti-HER2 monoklonal antikorlarıyla HER2-düşük ekspresyonunu hedeflemek, anlamlı klinik fayda sağlama konusunda başarısız olmuştur (145). NSABP B-47 çalışması, adjuvan trastuzumabın HER2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu olmayan (HER2 İHK skoru 1+ veya 2+, FISH oranı < 2.0 veya gen kopya sayısı < 4.0) yüksek riskli primer invaziv meme kanseri hastalarında, invaziv hastalıksız sağkalım (IDFS), uzak nüksüz sağkalım veya genel sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur (146). Bununla birlikte, güçlü anti-HER2 antikor-ilaç konjugatlarının (ADC'ler) geliştirilmesi yakın zamanda düşük HER2 ekspresyonunu bile etkili bir şekilde hedeflemeye olanak sağlamıştır. Birçok anti-HER2 ADC'si, HER2-düşük metastatik meme kanseri olan hastaları içeren erken faz çalışmalarda

antitümör aktivite göstermiştir. Bunlar arasında T-DXd başta olmak üzere trastuzumab duokarmazin, disitamab vedotin gibi ajanlar bulunmaktadır (145). DESTINY-Breast04 çalışması, daha önce bir veya iki basamak kemoterapi almış, HER2-düşük (İHK skoru 1+ veya IHC skoru 2+ ve ISH negatif) metastatik meme kanseri hastalarında, T-DXd'nin geleneksel kemoterapiye göre PFS ve OS'de anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir (147). DESTINY-Breast06 çalışması, hormon reseptörü-pozitif, HER2-düşük (İHK skoru 1+ veya 2+, ISH negatif) veya ultradüşük (İHK skor 0) metastatik meme kanseri olan ve daha önce bir veya birden fazla hormon tabanlı tedavi almış hastalarda, T-DXd tedavisinin kemoterapiye göre daha uzun PFS sağladığını göstermiştir (148). Bu veriler HER2'nin düşük ekspresyonunun meme kanserinde klinik önemini ortaya koymuş, ancak aynı zamanda meme kanserinin biyolojisi, isimlendirilmesi, tanısı ve tedavisiyle ilgili çok sayıda tartışmayı da gündeme getirmiştir.

Hormon reseptörü pozitif meme kanserinin temel tedavisi, östrojen üretimini veya östrojenin hücre üzerindeki etkisini bloke etmeye yönelik hormon tedavileridir. Endokrin tedaviye direnç gelişmesi gibi durumlarda hormon reseptörü pozitif meme kanserinde uygun endikasyonlarda hedefe yönelik tedavide CDK 4/6 (siklin bağımlı kinaz 4/6) inhibitörleri, PI3K/mTOR (*Phosphoinositide 3-kinase/mekanizm of Target of Rapamycin*) inhibitörleri kullanılmaktadır.

CDK 4/6 inhibitörleri, özellikle hormon reseptörü-pozitif , HER2-negatif metastatik meme kanserinde standart tedavi haline gelmiş hedefe yönelik ajanlardır. Bu ilaçlar, CDK 4/6 enzimlerini inhibe ederek hücre döngüsünü G1 fazında durdurarak tümör hücre proliferasyonunu engeller. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib bu sınıfta yer almakta olup, aromatoz inhibitörü veya fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında PFS'yi anlamlı şekilde artırdıkları gösterilmiştir (149). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle yüksek riskli erken evre meme kanserinde adjuvan kullanım potansiyelleri de araştırılmıştır. Adjuvan abemasiklibin, yüksek riskli hormon reseptörü-pozitif, HER2-negatif erken evre meme kanseri hastalarında invaziv hastalıksız sağkalımı anlamlı düzeyde artırarak hastalığın nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (150).

PIK3CA (Fosfatidilinositol 3-Kinaz Katalitik Birim Alfa) mutasyonları, hormon reseptörü pozitif / HER2-negatif meme kanseri olan hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Bu bu mutasyonlar fosfatidilinositol 3-kinazın (PI3K) alfa izoformununun (p110 α) hiperaktivasyonunu indükler. Alpelisib, diğer izoformlardan yaklaşık 50 kat daha güçlü bir şekilde p110 α 'yı seçici olarak inhibe eden, α -spesifik bir PI3K inhibitörüdür. SOLAR-1 çalışmasında Alpelisib ile fulvestrant kombinasyon tedavisinin, PIK3CA mutasyonu olan ve daha önce endokrin tedavi almış hormon reseptör-pozitif ve HER2-negatif ileri evre meme kanserli hastalarda, PFS'yi uzattığı gösterilmiştir (151). Alpelisib, fulvestrant ile kombinasyon halinde hormon reseptörü-pozitif, HER2-negatif, PIK3CA mutasyonu olan, ileri veya metastatik meme kanseri tedavisi için kullanımı 2019 yılında onaylanmıştır (152).

Everolimus mTOR'u inhibe eden bir sirolimus türevidir. BOLERO-2 çalışması, hormon reseptörü-pozitif, HER2-negatif, metastatik meme kanseri olan ve önceki endokrin tedaviye dirençli postmenopozal kadınlarda, eksemestan ile birlikte everolimus kullanımının etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlar, bu kombinasyonun PFS'yi anlamlı ölçüde uzattığını göstermiştir (153).

Triple-negatif meme kanseri tedavisinde uzun yıllar boyunca yalnızca kemoterapiye bağımlı bir tedavi yaklaşımı mevcut iken son yıllarda, moleküler biyoloji ve genetik çalışmaların ilerlemesi ile Triple-negatif meme kanseri alt tiplerinin belirlenmesi hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin gelişmesini sağlamıştır. Triple-negatif meme kanserinde günümüzde PARP (Poli-ADP-Riboz Polimeraz) inhibitörleri, immünoterapiler, ADC'ler (Sacituzumab govitecan) gibi hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır

İmmünoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde PD1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/ Programmed death-ligand 1) inhibisyonunun neoadjuvan kemoterapiye eklenmesinin triple-negatif meme kanseri hastalarında pCR oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (154). KEYNOTE-522 çalışmasının sonuçları, erken evre triple-negatif meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapiye

pembrolizumab eklenmesi ve ardından adjuvan pembrolizumab tedavisinin, yalnızca neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalara kıyasla genel sağkalımı anlamlı derecede iyileştirdiğini göstermektedir (155). KEYNOTE-355 çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu gösteren ve CPS (kombine pozitif skor) ≥ 10 olan ileri evre triple-negatif meme kanserli hastalarda, kemoterapiye pembrolizumab eklenmesi, tek başına kemoterapiye kıyasla OS'de anlamlı bir uzama sağlamıştır (CPS; PD-L1 boyayan tümör hücreleri, lenfositler ve makrofajların sayısının toplam canlı tümör hücresi sayısına bölünüp 100 ile çarpılmasıdır) (156).

PARP, hücrelerde DNA onarımı ve hücrel stres yanıtları ile ilgili önemli bir enzim grubudur. DNA hasarı oluştuğunda, PARP enzimleri bu hasarı tespit eder ve onarım süreçlerini başlatmak için poli-ADP riboz polimerleri ekler. PARP inhibitörleri DNA onarım sürecini bozarak hücre ölümünü tetikler. BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA onarımında rol oynayan genlerdir. Bu genlerde mutasyon olan kanser hücrelerinde, bozuk olan DNA onarımını PARP inhibitörleri daha da zayıflatarak kanser hücrelerinin ölümünü hızlandırır. PARP inhibitörlerinin etkinliğinin araştırıldığı OlympiAD ve EMBRACA çalışma sonuçlarının ardından, PARP inhibitörleri olan olaparib ve talazoparib germline BRCA1/2 mutasyonu olan HER2-negatif meme kanseri tedavisinde onaylanmıştır (157-159).

Sacituzumab govitecan meme ve ürotelyal kanserler dahil olmak üzere solid tümörlerin tedavisi için geliştirilen bir antikor-ilaç konjugatıdır. Sacituzumab govitecan, topoizomera I inhibitörünün trofoblastik hücre yüzeyi antijeni-2'ye (Trop-2) karşı bir humanize monoklonal antikor ile konjugasyonu ile geliştirilmiştir. Daha önce 2 basamak tedaviye rağmen progresyon gösteren metastatik triple-negatif meme kanseri için 2020 yılında ABD'de onay almıştır ve bu endikasyonla kullanılmaktadır (160).

2.4.7.3. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), MKC'den sonra erken evre meme kanserinde ve mastektomi sonrası lokal ileri meme kanseri hastalarında uygulanmaktadır. Ayrıca metastatik meme kanseri hastalarında da palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Adjuvan RT'nin

amacı, MKC veya mastektomi ile tedavi edilen hastalarda cerrahi sonrası kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. İnvaziv meme kanseri saptanan çoğu olguda standart olarak MKC sonrasında tüm meme radyoterapisi yapılması önerilmektedir. EBCTCG'nin (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) 17 randomize çalışmada 10.801 meme kanseri hastası üzerinde yaptığı meta-analizi, MKC'den sonra RT'nin hastalığın tekrarlama oranını yarıya indirdiği ve ayrıca meme kanseri ölüm oranını yaklaşık altıda bir oranında azalttığı gösterilmiştir (161). Mastektomi ve adjuvan kemoterapiye postoperatif RT eklenmesinin, yüksek riskli premenopozal meme kanserli kadınlarda lokorejyonel rekürrensi azalttığı ve sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (162).

Postmastektomi radyoterapi (PMRT) ise lokorejyonel rekürrens riski yüksek olduğu düşünülen hastalarda endikedir. PMRT kullanımı dört veya daha fazla pozitif lenf nodu olan hastalar için yaygın olarak kabul görmüştür ancak bir ila üç pozitif nodu olan hastalar için PMRT'nin değeri konusunda tartışmalar vardır (163). PMRT'nin ASCO, Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) ve Cerrahi Onkoloji Derneği tarafından hazırlanan yeni kılavuzlarda, özellikle T1-2 meme kanseri ve 1-3 pozitif aksiller lenf nodu olan hastalarda lokorejyonel nüks, genel nüks ve meme kanserine bağlı mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, bazı hasta gruplarında lokorejyonel nüks riski düşük olabileceğinden, PMRT'nin potansiyel toksisite riski faydasını aşabileceği ve bu durumun tedavi kararını daha karmaşık hale getirebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, her hastaya özel olarak klinik durumun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, neoadjuvan tedavi sonrası aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalara da PMRT uygulanması tavsiye edilmektedir (164).

2.4.8. Histolojik Gradeleme

Meme kanserinde tümör tipi faydalı prognostik bilgiler sağlamakla birlikte, meme kanserlerinin çoğunluğu (%60-75) özel tipi olmayan invaziv duktal karsinom (veya NST) olarak tanımlanır ve belirgin prognostik öneme sahip özel tipler oldukça nadirdir. Histolojik grade meme kanserinde önemli bir prognostik belirteçtir. Yapılan birçok çalışmada histolojik grade'in meme kanserinde prognostik değeri

gösterilmiştir. Henson ve ark. tarafından yapılan 22.616 meme kanseri vakasının sağkalım oranlarını değerlendirildiği bir çalışmada, histolojik grade 1, evre II hastalığı olan hastaların, grade 3, evre I hastalığı olanlarla aynı sağkalım oranına sahip olduğunu gösterilmiştir (165).

Histolojik grade tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Meme kanserinde, morfolojik özelliklerin yarı-kantitatif değerlendirmesini ifade eder ve nispeten basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir. İnvaziv meme karsinomlarının derecelendirilmesi için Modifiye Bloom Richardson Grade'leme Sistemi (Scarfbloom-Richardson System-Nottingham Modification, Nottingham Grading System) önerilmektedir (166). Histolojik Gradeleme Sistemi tübül veya gland oluşum derecesi, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı olmak üzere üç morfolojik özelliğin değerlendirilmesine dayanır. Her parametre 1-3 arasında skorlanır. Tüm parametrelerin toplam skoruna göre tümör grade'i saptanır. Toplam skor 3-5 ise grade I, 6-7 ise grade II, 8-9 ise grade III olarak derecelendirilir (Tablo 2.5) (167).

Tablo 2.5. Modifiye Bloom Richardson Histolojik Gradeleme Sistemi

Tübül Formasyonu	Skor
Tümörün %75'inden fazlası	1
Tümörün %10-75'i	2
Tümörün %10'undan azı	3
Nükleer Özellikler	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut artışı ve şekil farkı, nükleol varlığı	2
Belirgin boyut artışı ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nükleol	3
Mitoz sayısı (alan çapı 0.59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

2.4.9. Hormon Reseptörü Değerlendirme

ASCO/CAP yönergelerine göre, meme kanserlerinde ER durumunun değerlendirilmesinde, endokrin tedaviden fayda sağlayacak hastaları belirlemek için İHK yönteminin standart test olarak kullanılması önerilmekte olup, bu amaçla başka bir test önerilmemektedir. ER ve PR immünohistokimyasal değerlendirmesinde ASCO ve CAP önerilerine göre tümör hücrelerinin %1 ila %100'ü pozitif olan meme kanseri örnekleri pozitif olarak yorumlanmalıdır. Ancak hücrelerin %1 ila %10'unun pozitif boyandığı kanserler için endokrin tedavinin faydası hakkında sınırlı veri olduğu kabul edilmekte olup bu sonuçlara sahip örneklerin düşük pozitif olarak raporlanması önerilmektedir (168).

Dokunun fiksasyonundaki gecikme dokudaki proteolitik ayrışmanın artmasına ve dokunun ER, PR ile zayıf boyanması veya boyanmamasına yol açar. Ayrıca proteoliz, antikörlerin reseptör dışı moleküllere nonspesifik olarak bağlanmasına da neden olarak yanlış pozitif sonuçlara da yol açabilir. Bu nedenle doku çıkarıldıktan hemen sonra (≤ 30 dk) fikse edilmelidir. Fiksasyondaki gecikme önlenemiyorsa, doku soğuk ortamda saklanmalıdır (169, 170).

Soğuk iskemi süresi, ameliyatla çıkarılan dokunun formaline konulup fiksasyonun başlamasına kadar geçen süredir. Bu sürenin uzaması, özellikle ER, PR ve HER2 gibi proteinlerin ekspresyon seviyelerinde değişikliklere yol açabilir ve immünohistokimyasal boyama sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle, doğru tanı ve tedavi planlaması için bu sürenin standardizasyonunun sağlanması kritik öneme sahiptir. ASCO/CAP kılavuzuna göre, meme eksizyon materyallerinin fiksasyona kadar geçen süresinin 1 saatin altında tutulması önerilmektedir (3).

Formaldehit, uygun maliyeti, kolay hazırlanabilirliği ve minimal artefaktlarla dokunun morfolojik detaylarını iyi koruması nedeniyle laboratuvarlarda yaygın olarak tercih edilen bir fiksatiftir. Fiksasyon süresinin kısa tutulması, dokunun santralinin fikse olmamasına neden olmaktadır. Uzun süreli formalin fiksasyonu ise birçok antikörün immünoreaktivitesini azaltmakta ve zayıf boyanmaya veya negatif sonuçlara neden olmaktadır (171). Birçok çalışmada eksizyon materyalleri için

önerilen formalin için fiksasyon süresi 24 saattir (172). ASCO/CAP kılavuzu ER ve PR için fiksasyon süresinin 6 saatten az, 72 saatten fazla olmamasını önermektedir. Ayrıca daha küçük biyopsi örneklerinde daha büyük rezeksiyon örneklerinden daha hızlı fiksasyon sağlanacağı ve bu nedenle formalinle fiksasyon süresinin daha az olması gerektiği görüşünün yanlış olduğu, küçük örneklere formalin daha hızlı nüfuz etse de, doku fiksasyonunun zaman gerektiren bir kimyasal reaksiyon olduğu ve sonuç olarak küçük biyopsi örneklerinin daha büyük rezeksiyon örnekleriyle aynı sürede fiksasyon zamanı gerektirdiği belirtilmektedir (3).

Yanlış pozitif sonuç oranları, yanlış negatif sonuç oranlarına göre daha az sıklıkta görülmektedir. Genellikle in-situ karsinom alanlarının invaziv karsinom olarak değerlendirilmesi veya kullanılan antikorun başka bir antijenle çapraz reaksiyona girmesi nedeni ile görülebilmektedir (173).

Çalışmalarda çoğunlukla kor biyopsi materyalindeki hormon reseptör pozitifliğinin, eksizyon materyaline göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi kor biyopsinin tümörün periferinden alınmış olması, daha kısa sürede fiksatif içine koyulması ve küçük dokuya formaldehitin penetrasyonunun daha hızlı olması gibi nedenlerle açıklanmıştır (174-176).

2.4.10. HER-2 Değerlendirme

HER2 proteininin aşırı ekspresyonu immünohistokimyasal boyama ile değerlendirilebilmekte veya ERBB2 amplifikasyonu ISH ile gösterilebilmektedir. ASCO/CAP klavuz önerilerine göre doku alımından fiksasyona kadar geçen süre mümkün olduğunca kısa olmalı ve HER2 testi için numuneler %10 tamponlu formalin içinde 6-72 saat süreyle fikse edilmelidir. HER2'nin immünohistokimyasal değerlendirilmesinde, boyamanın inkomplet ya da komplet olmasına, yüzdesi ve yoğunluğuna göre bir skor verilir (Tablo 2.6). Bu skorlamalar neticesinde Skor 0 ve Skor 1+ sonuçlar negatif, Skor 3+ sonuçlar pozitif olarak yorumlanır. Skor 2+ ise şüpheli pozitif olarak kabul edilir ve şüpheli pozitiflik durumunda gen amplifikasyonunun varlığını göstermek amacıyla ISH yöntemi kullanılmalıdır.

Tablo 2.6. HER2 immunohistokimyasal boyanma sonuçlarının raporlanması

Sonuç	Kriter
Negatif (Skor 0)	Hiç boyanma yok veya invaziv tümör hücrelerinin $\leq\%10$ 'unda çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması
Negatif (Skor 1+)	İnvaziv tümör hücrelerinin $>\%10$ 'unda çok zayıf, zor seçilebilen inkomplet membran boyanması
Şüpheli (Skor 2+)	İnvaziv tümör hücrelerinin $>\%10$ 'unda inkomplet ve/veya zayıf-orta şiddette komplet membran boyanması veya İnvaziv tümör hücrelerinin $\leq\%10$ 'unda komplet kuvvetli membran boyanması
Pozitif (skor 3+)	İnvaziv tümör hücrelerinin $>\%10$ 'unda komplet kuvvetli membran boyanması

ISH testinde HER2 durumu, *HER2/chromosome enumeration probe 17 (CEP17)* oranı ve HER2 kopya sayısı kullanılarak belirlenir. Buna göre ISH sonucu 5 gruba ayrılır (Tablo 2.7).

Grup 1'de HER2/CEP 17 oranı ≥ 2.0 , HER2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 4.0 'tür. Bu grup HER2-pozitif olarak kabul edilir.

Grup 2'de ise HER2/CEP 17 oranı ≥ 2.0 , HER2 sinyali/ hücre sayısı < 4.0 'tür. Bu grupta ISH için kullanılan doku örneğinden alınan kesitleri kullanarak aynı doku örneğinden İHK'nin değerlendirilmesi önerilir. İHK skoru 3+ değilse (0, 1+, 2+) sonucun HER2-negatif olarak yorumlanmasını önermektedir. IHC skoru 3+ olması durumunda ise HER2-pozitif olarak yorumlanmasını önermektedir

Grup 3'te HER2/CEP 17 oranı < 2.0 , HER2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 6.0 'dır. Bu grupta ISH için kullanılan doku örneğinden alınan kesitleri kullanarak aynı doku örneğinden İHK'nin değerlendirilmesi önerilir. IHC HER2 skoru 0 veya 1+ ise HER2-negatif; 2+ veya 3+ ise HER2-pozitif olarak yorumlanması önerilmektedir.

Grup 4'te HER2/CEP 17 oranı <2.0 , HER2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 'dır. Bu grupta ISH için kullanılan doku örneğinden alınan kesitleri kullanarak aynı doku örneğinden İHK'nin değerlendirilmesi önerilir. İHK skoru 3+ değilse (0, 1+, 2+) sonucun HER2-negatif olarak yorumlanmasını önermektedir. İHK skoru 3+ olması durumunda ise HER2-pozitif olarak yorumlanmasını önermektedir.

Grup 5'te HER2/CEP 17 oranı < 2.0 , HER2 sinyali/hücre sayısı < 4.0 'tür. Bu grup HER2-negatif olarak kabul edilir (2).

Tablo 2.7. Dual prob ISH ile HER2 değerlendirilmesi

Grup	Kriter	Yorum
Grup 1	<ul style="list-style-type: none"> HER2/CEP 17 oranı ≥ 2.0 HER2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 4.0 	Pozitif
Grup 2	<ul style="list-style-type: none"> HER2/CEP 17 oranı ≥ 2.0 HER2 sinyali/ hücre sayısı < 4.0 	IHC skoru 0, 1+, 2+ ise negatif IHC skoru 3+ ise pozitif
Grup 3	<ul style="list-style-type: none"> HER2/CEP 17 oranı < 2.0 HER2 sinyali/ hücre sayısı ≥ 6.0 	IHC 0 veya 1+ ise negatif IHC 2+ veya 3+ ise pozitif
Grup 4	<ul style="list-style-type: none"> HER2/CEP 17 oranı <2.0 HER2 sinyali/hücre sayısı ≥ 4.0 ve <6.0 	IHC skoru 0, 1+, 2+ ise negatif IHC skoru 3+ ise pozitif
Grup 5	<ul style="list-style-type: none"> HER2/CEP 17 oranı < 2.0 HER2 sinyali/hücre sayısı < 4.0 	Negatif

HER2 İHK testlerinde yanlış pozitif sonuçlar çeşitli teknik ve biyolojik faktörlerden kaynaklanabilir. Kenar artefaktı, özellikle kor biyopsilerde, doku kenarlarında antikor birikimi nedeniyle membran boyanmasının merkezden daha güçlü görünmesine yol açabilir. Sitoplazmik pozitiflik, membran boyanmasını

maskeleyerek yorumlamayı zorlaştırabilir. Aşırı boyanma, hatalı antikor titrasyonu nedeniyle normal hücrelerin güçlü şekilde boyanmasına sebep olabilir. Ayrıca, yüksek dereceli DCIS sıklıkla HER2-pozitif olduğundan, DCIS geniş alan kapladığında HER2 skoru invaziv tümör yerine yanlışlıkla DCIS üzerinden skorlanabilir. Bu nedenle, HER2 değerlendirmesi yalnızca invaziv tümör bileşeni üzerinden yapılmalıdır. HER2 İHK testlerinde yanlış negatif sonuçlar çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Uzun soğuk iskemi süresi, HER2 protein seviyelerinin düşmesine yol açabilir. Tümör heterojenitesi, küçük biyopsilerde yanlış negatiflik riskini artırır; bu nedenle, tümör grade 2-3, zayıf veya negatif progesteron reseptörü ekspresyonu veya yüksek proliferasyon indeksi gibi HER2 pozitifliğiyle ilişkili özellikler varsa, daha büyük bir doku örneğinde tekrar test yapılması önerilir. Düşük antikor konsantrasyonu, yetersiz boyanmaya neden olabilir. Yanlış sonuçları önlemek için kontrol doku kullanılmalı ve doku kontrollerinin doğru çalıştığından emin olunmalıdır. Test sonuçları tümörün histolojik ve biyolojik özellikleriyle karşılaştırılmalı ve İHK testi negatif ancak tümör HER2 pozitifliği ile ilişkili özellikler gösteriyorsa, ISH testi ile doğrulama yapılmalıdır (173, 177, 178).

ISH uygulanan dokularda ise formalin ile 1 haftadan uzun süreli fiksasyon uygulanması, formalin dışı fiksatiflerin kullanılması, dekalsifikasyon işlemleri ya da dokunun asit içeren fiksatiflerle fikse edilmesi ve dokuya yetersiz proteaz işlemi uygulanması gibi nedenler ISH ile sonuç alınamamasına neden olabilmektedir (173, 179, 180).

2.4.11. Ki-67 İndeksi Değerlendirme

Ki-67, hücre proliferasyonunu gösteren bir biyomarkerdir. Yüksek Ki-67 indeksi, hızlı hücre bölünmesi, kemoterapiye daha iyi yanıt, azalmış sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Özellikle hormon reseptörü-pozitif, HER2-negatif olgularda prognostik değeri yüksektir. Ki67 ifadesinin laboratuvarlar arasında standardize edilmesinin zor olması ve Ki67'yi prognostik veya öngörücü bir belirteç olarak inceleyen klinik çalışmalarda farklı kesme değerleri kullanılması nedeniyle Ki67 kullanımını sınırlı klinik faydaya sahip olmuştur (89).

Ki-67 için kesin bir kesme noktası (cut-off) konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, çeşitli kılavuzlar ve çalışmalar belirli eşik değerler önermektedir. Literatürde %14 veya %20 gibi farklı kesme değerleri kullanılmaktadır. Ki67 kesme değerinin, lüminal meme kanserlerinde yüksek riskli hastaları sınıflandırmak için %20 olarak kabul edilmesi öneren çalışmalar mevcuttur (181, 182). 2013 St Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı Uzmanları Paneli'nde panelin çoğunluğu yüksek eşik değer için $\geq\%20$ kesme değeri yönünde görüş bildirmiştir (183). Erken evre meme kanserinde Ki67 kesme değerinin prognostik önemini değerlendiren, 64.000'den fazla hastayı kapsayan kapsamlı bir meta-analiz, %25'lik Ki67 kesme değerinin genel sağkalımı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (184).

IKWG 2019 çalıştayında, 5% ve altındaki değerlerin düşük, 30% ve üzerindeki değerlerin ise yüksek olarak güvenilir şekilde kategorize edilebileceği belirtilmiştir. Ancak, 5%-30% arasındaki değerler için laboratuvarlar arası değişkenlik göz önüne alındığında, standart klinik uygulamada kullanılmadan önce dikkatli bir validasyon gerekmektedir. Ki67, özellikle ER-pozitif ve HER2-negatif, T1-2, N0-1 evresindeki meme kanseri hastalarında, $\leq\%5$ veya $\geq\%30$ eşik değerlerinde, prognoz açısından en bilgilendiricidir. ASCO kılavuzu, benzer şekilde IKWG tarafından önerilen eşik değerleri klinik uygulamada benimsemekte ve ayrıca postmenopozal ve evre I-II meme kanseri hastalarında, klinisyenin multigen testlerine erişimi olmadığında, adjuvan endokrin ve kemoterapi kararlarında Ki67 ekspresyonunu diğer klinik ve patolojik parametrelerle birlikte değerlendirmesi yol gösterici olabileceğini belirtmektedir (4, 89).

Ki-67 immünohistokimyası, doku işleme süreçlerinden önemli ölçüde etkilenebilir. ASCO/CAP tarafından HER2 ve hormon reseptör testleri için belirlenen fiksasyon ve doku işleme kriterleri Ki-67 testi için de geçerli olup, özellikle fiksasyon süresi ve kullanılan fiksatifin türü sonuçların doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir. Ki-67 immünohistokimyasal olarak fiksasyon değişkenliklerine karşı ER veya HER2'den daha hassas görünmektedir. Ki-67 antijeni, nötral tamponlu formalin dışında kullanılan fiksatiflerden, fiksasyon öncesi uzun bekleme sürelerinden (>16

saat) ve aşırı kısa (<3 saat) veya uzun (>14 gün) fiksasyon sürelerinden olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca, uzun süreli parafin blok saklamalarında antijenik bozulma meydana gelebileceğinden, Ki-67 İHK'nin ideal olarak doku örneğinin parafine gömülmesinden itibaren 5 yıl içinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. IKWG fiksasyon süresi ve kalitesi gibi preanalitik değişkenlerin Ki-67 değerlendirmesinde önemli etkileri olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca eksizyon materyallerinde fiksasyona başlamadaki gecikmeler nedeniyle ekspresyon düzeyleri hatalı düşük saptanabileceği belirtilmekte ve mümkünse Ki-67 değerlendirmesinin, daha kontrollü fiksasyon koşullarına sahip olan kor biyopsi örneklerinden yapılması önerilmektedir (4, 185, 186). Ayrıca IKWG tarafından Ki67 değerlendirmesinde güvenilir ve tutarlı sonuçlar elde edebilmek için standartlaştırılmış görsel skorlama yöntemlerinin kullanılmasını ve global değerlendirme yaklaşımının benimsenmesi önerilmektedir (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 01.01.2014 – 15.10.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı alan, biyopsi işlemi ve meme tümörü cerrahisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen, biyopsi preparatı ve eksizyon materyali patoloji incelemesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan kadın hastalar dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalar, metastatik hastalar, in-situ kanseri olan hastalar, erkek hastalar, biyopsi işlemi veya meme tümörü cerrahisi Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi'nde yapılmayan hastalar ve eksizyon materyalinde biyolojik markerları çalışılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Biyopsi işlemi ve meme tümörü cerrahisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan meme kanseri tanılı 996 hastanın histopatolojik verileri retrospektif olarak tarandı. Neoadjuvan tedavi almış olanlar (n=180), eksizyon materyalinde biyolojik belirteçlere bakılmayan, referans olarak biyopsi materyali immunhistokimyasal değerlendirilmesi gösterilen hastalar (n= 110), yalnızca DCIS saptananlar (n=54), metastatik olgular (n=15) ve erkek hastalar (n=2) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya belirtilen kriterlere uygun, biyopsi preparatı ve eksizyon materyali patoloji incelemesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan 635 katılımcı dahil edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan 635 hastanın klinik, radyolojik, patolojik ve demografik verileri hastane veri tabanı kullanılarak, hasta dosyalarının taranması ile elde edildi. Tanı yaşı, tanı aldığı süreçteki menopoz durumu, biyopsi türü, biyopsi yapılma tarihi, biyopsi yapılan gün, biyopsinin patolojiye ulaşma tarihi, biyopsinin patolojiye ulaştığı gün, biyopsinin patolojiye ulaştığı gün ile biyopsinin yapıldığı gün arasındaki gün farkı, meme kanseri lokalizasyonu (opere edilen taraf), operasyon türü, operasyon yapılma tarihi, operasyon yapılan gün, eksizyon materyalinin patolojiye ulaşma tarihi, eksizyon materyalinin patolojiye ulaştığı gün, eksizyon materyalinin patolojiye

ulaştığı gün ile operasyonun yapıldığı gün arasındaki gün farkı, tümör boyutu, lenf nodu metastazı durumu, hastanın adjuvan kemoterapi alıp almadığı, kemoterapi aldıysa aldığı kemoterapi protokolü, adjuvan HER2 hedefli tedavi alıp almadığı, takiplerinde nüks olup olmadığı ve biyopsi ile eksizyon materyallerinde meme kanserinin histolojik tipi, invaziv tümör grade'i, immünohistokimyasal belirteçleri (ER, PR, HER2, Ki67), HER2'ye yönelik yapılmışsa FISH testi sonucu hastane veri tabanı kullanılarak tarandı ve kaydedildi. Ayrıca nüks saptanan hastalarda nüks dokusundan alınan biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal belirteçler (ER, PR, HER2, Ki67) ve HER2'ye yönelik yapılmışsa FISH testi sonucu hastane veri tabanı kullanılarak tarandı ve kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumu AJCC 8. Versiyon meme kanseri TNM evrelemesi kullanılarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri analizinde IBM SPSS Statistics Version 27 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise yüzde ve frekans olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogrov-Smirnov testi, histogram ve Q-Q plot grafikleri yardımı ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda, ordinal iki bağımlı grubun öncesi-sonrası karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, kategorik iki bağımlı değişkenin öncesi-sonrası karşılaştırılmasında ise McNemar testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Biyopsi ve eksizyon materyali arasında uyumu değerlendirmek için Kappa testi kullanıldı ve uyum oranı hesaplandı. Kappa testinde p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi. Kappa katsayısı elde edilen değere göre şu şekilde yorumlandı: 0,81-1,00: mükemmel uyum; 0,61-0,80: iyi derecede uyum, 0,41-0,60: orta derecede uyum; 0,21-0,40: düşük-orta düzeyde uyum ve 0,00-0,20: düşük veya

önemsiz uyum. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki biyobelirteçlerin değişimi Sankey diyagramları kullanılarak gösterilmiştir.

3.4. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için araştırmaya ait etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan SBA 24/388 araştırma numarası ile 03.06.2024 tarihinde alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Biyopsi işlemi ve meme tümörü cerrahisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan meme kanseri tanılı 996 hastanın histopatolojik verileri retrospektif olarak tarandı. Neoadjuvan tedavi almış olanlar (n=180), eksizyon materyalinde biyolojik belirteçlere bakılmayan, referans olarak biyopsi materyali immunhistokimyasal değerlendirilmesi gösterilen hastalar (n= 110), yalnızca DCIS saptananlar (n=54), metastatik olgular (n=15) ve erkek hastalar (n=2) çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, 635 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında ortalama yaşı $55,3 \pm 12,0$ olarak hesaplandı. Tanı anında hastaların 211'i (%33,2) premenopozal dönemde, 86'sı (%13,6) perimenopozal dönemde, 338'i (%53,2) ise postmenopozal dönemdeydi.

Tüm hastaların 345'inde (%54,3) primer tümör odağı sol memede tespit edildi.

Hastaların eksizyon materyalinde tümör ortanca boyutu 2,5 cm (IQR:1,7 - 3,2) olarak hesaplandı. Hastaların 252'si (%39,7) T1, 333'ü (%52,4) T2, 49'u (%7,7) T3, 1'i (%0,2) T4 olarak sınıflandırıldı. Tanı anında hastaların 391'inde (%61,6) lenf nodu tutulumu gözlenmezken, 244'ünde (%38,4) lenf nodu tutulumu mevcuttu. Tanı anında hastaların 391'i (%61,6) N0, 160'ı (%25,2) N1, 57'si (%9,0) N2, 27'si (%4,2) N3 olarak sınıflandırıldı.

TNM değerlendirmesine göre anatomik olarak evrelendirilen hastaların, 239'u (%37,6) evre I, 299'u (%47,1) evre II ve 97'si (%15,3) evre III olarak sınıflandırıldı. İn-situ karsinom ve metastatik hastalığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle evre 0 ve evre IV hastalığı olan hasta mevcut değildi.

Tanı amaçlı biyopsi yapılan hastaların 628'inde (%98,9) tru-cut (kor) biyopsi, 3'üne (%0,5) eksizyonel biyopsi ve 4'üne (%0,6) insizyonel biyopsi yapılmıştı. Hastalara yapılan kor biyopsilerin tamamı USG eşliğinde yapılmıştı.

Hastaların 184'üne (%29,0) lumpektomi, 80'ine (%12,5) basit mastektomi, 48'ine (%7,6) segmental mastektomi, 1'ine (%0,2) subtotal mastektomi ve 322'sine (%50,7) modifiye radikal mastektomi ameliyatı yapılmıştı. Hastaların toplamda 232'sine (%36,5) MKC yapılmıştı.

Hastaların 364'ü (%57,3) adjuvan kemoterapi almış, 268'i (%42,2) ise adjuvan kemoterapi almamıştı. 3 hastanın (%0,5) ise kemoterapi alma durumu bilinmiyordu. Kemoterapi rejimleri içerisinde en sık AC (Doksorubisin+Siklofosfamid), TC (Dosetaksel + Siklofosfamid) ve AC + taksan (AC + paklitaksel/dosetaksel, AC + paklitaksel + trastuzumab) rejimleri verilmişti. Kemoterapi alan 364 hastanın 33'ü (%9,1) AC kemoterapisi, 61'i TC (%16,7) kemoterapisi, 179'u (%49,2) AC + taksan kemoterapisi ve 91'i (%25,0) diğer kemoterapi rejimleri almıştı. Diğer kemoterapi rejimleri arasında 45 hastaya (%12,4) HER2 hedefli tedavi + taksan kemoterapisi, 14 hastaya (%3,8) CAF kemoterapi rejimi (Doksorubisin + Siklofosfamid + 5-FU), 11 hastaya (%3,0) CMF kemoterapi rejimi (Siklofosfamid + Metotreksat + 5-FU), 10 hastaya (%2,7) taksan + platin kemoterapi rejimi ve 11 hastaya (%3) ise bireyselleştirilmiş diğer kemoterapi rejimleri verilmişti.

Hastaların 105'i (%16,6) HER2 hedefli tedavi almıştı. HER2 hedefli tedavi almayan 526 hasta (%82,8) mevcuttu. 4 hastanın (%0,6) ise HER2 hedefli tedavi alma durumu bilinmiyordu. HER2 hedefli tedavi alan hastaların tamamı trastuzumab almıştı. HER2 hedefli tedavi alan hastalar içerisinde 52'si (%49,5) AC + taksan + trastuzumab rejimi, 45'i (%42,9) taksan + trastuzumab rejimi, 4'ü (%3,8) tek ajan trastuzumab ve 4'ü (%3,8) bireyselleştirilmiş diğer kemoterapi rejimleri ile birlikte trastuzumab almıştı.

Hastaların 414'ü(%65,2) radyoterapi almış, 221'i (%34,8) ise radyoterapi almamıştı.

Hastaların hormon tedavisi alma durumu değerlendirildiğinde 635 hastanın 550'si (%86,6) hormon tedavisi almış, 85'i (%13,4) hormon tedavisi almamıştı.

Hastaların 357'si (%56,2) AI, 23'ü (%3,6) AI + LHRH, 136'sı (%21,4) tamoksifen, 34'ü (%5,4) tamoksifen + LHRH tedavisi almıştı.

Tablo 4.1. Tüm gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tüm Grup (n:635)
Tanı yaşı	55,3±12,0
Menopozal Durum	
Premenopozal	211 (%33,2)
Perimenopozal	86 (%13,6)
Postmenopozal	338 (%53,2)
Tümörün Bulunduğu Meme Tarafı	
Sol meme	345 (%54,3)
Sağ meme	290 (%45,7)
Tümör boyutu(cm)	2,5 (IQR:1,7 - 3,2)
Tanı Anında Tümör Boyutu (T)	
T1	252 (%39,7)
T2	333 (%52,4)
T3	49 (%7,7)
T4	1 (%0,2)
Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumu Varlığı	
Lenf nodu tutulumu yok	391 (%61,6)
Lenf nodu tutulumu var	244 (%38,4)
Tanı Anında Lenf Nodu Tutulum(N)	
N0	391 (%61,6)
N1	160 (%25,2)
N2	57 (%9,0)
N3	27 (%4,2)
Klinik Evre	
Evre I	239 (%37,6)
Evre II	299 (%47,1)
Evre III	97 (%15,3)
Biyopsi Tipi	
Tru-cut (kor) biyopsi	628 (%98,9)
Eksizyonel biyopsi	3 (%0,5)
İnsizyonel biyopsi	4 (%0,6)
Ameliyat Tipi	
Lumpektomi	184 (%29,0)
Basit mastektomi	80 (%12,5)
Segmental mastektomi	48 (%7,6)
Subtotal mastektomi	1 (%0,2)
Modifiye radikal mastektomi	322 (%50,7)

Tablo 4.2. Tüm Gruptaki Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (Devamı)	
Özellikler	Tüm Grup (n:635)
Kemoterapi Alma Durumu	
Kemoterapi alan	364 (%57,3)
Kemoterapi almayan	268 (%42,2)
Bilinmeyen	3 (%0,5)
Kemoterapi Protokolü	
AC	33 (%9,1)
DC	61 (%16,7)
AC + Taksan	179 (%49,2)
Diğer	91 (%25,0)
HER2 Hedefli Tedavi Alma Durumu	
HER2 hedefli tedavi alan	105 (%16,6)
HER2 hedefli tedavi almayan	526 (%82,8)
Bilinmeyen	4 (%0,6)
Radyoterapi Alma Durumu	
Radyoterapi alan	414 (%65,2)
Radyoterapi almayan	221 (%34,8)
Hormon Tedavisi Alma Durumu	
AI	357 (%56,2)
AI + LHRH	23 (%3,6)
Tamoksifen	136 (%21,4)
Tamoksifen + LHRH	34 (%5,4)
Hormon tedavisi almayan	85 (%13,4)

4.2. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Histolojik Tip Uyumluluğu

Biyopsi materyalleri tümörün histolojik tipi açısından değerlendirildiğinde 635 hastadan 469'u (%73,9) invaziv duktal karsinom, 54'ü (%8,5) invaziv lobüler karsinom, 8'i (%1,2) müsinöz karsinom, 8'i (%1,2) tübüler karsinom, 5'i (%0,8) apokrin differansiyasyon gösteren karsinom, 5'i (%0,8) papiller karsinom, 4'ü (%0,6) mikroinvaziv karsinom, 3'ü (%0,5) invaziv mikropapiller karsinom, 3'ü (%0,5) metaplastik karsinom, 3'ü (%0,5) nöroendokrin differansiyasyon gösteren karsinom, 1'i (%0,2) adenoid kistik karsinom ve 72'si (%11,3) mikst tipte karsinomdu. İnvaziv duktal karsinomların 2'si medüller farklılaşma gösteriyordu. Mikst tipte karsinom saptananların 52'si invaziv duktal + invaziv lobüler karsinom, 6'sı invaziv duktal + müsinöz karsinom, 4'ü invaziv lobüler + tübüler karsinom, 3'ü invaziv duktal + invaziv mikropapiller karsinom, 2'si invaziv duktal + papiller karsinom, 1'i invaziv duktal + kribriform karsinom, 1'i invaziv lobüler + müsinöz karsinom, 1'i müsinöz +

invaziv mikropapiller karsinom 1 invaziv duktal + papiller + müsinöz karsinom, 1'i invaziv duktal + invaziv lobüler + müsinöz karsinomdu.

Eksizyon materyalleri tümörün histolojik tipi açısından değerlendirildiğinde 635 hastadan 414'ü (%65,2) invaziv duktal karsinom, 52'si (%8,2) invaziv lobüler karsinom, 9'u (%1,4) tübüler karsinom, 9'u (%1,4) metaplastik karsinom, 8'i (%1,3) müsinöz karsinom, 6'sı (%0,9) papiller karsinom, 5'i (%0,8) apokrin differansiyasyon gösteren karsinom, 4'ü (%0,6) invaziv mikropapiller karsinom, 4'ü (%0,6) nöroendokrin differansiyasyon gösteren karsinom, 3'ü (%0,5) kribriform karsinom, 2'si (%0,3) mikroinvaziv karsinom, 1'i (%0,2) adenoid kistik karsinom ve 118'i (%18,6) mikst tipte karsinomdu. İnvaziv duktal karsinomların 6'sı medüller farklılaşma gösteriyordu. Mikst tipte karsinom saptananların 65'i invaziv duktal + invaziv lobüler karsinom, 15'i invaziv duktal + invaziv mikropapiller karsinom, 9'u invaziv duktal + müsinöz karsinom, 6'sı invaziv lobüler + tübüler karsinom, 4'ü invaziv duktal + kribriform karsinom, 4'ü invaziv duktal + tübüler karsinom, 4'ü invaziv duktal + invaziv lobüler + invaziv mikropapiller karsinom, 3'ü invaziv duktal + papiller karsinom, 1'i invaziv lobüler + müsinöz karsinom, 1'i müsinöz + invaziv mikropapiller karsinom, 1'i invaziv duktal + asinik hücreli karsinom, 1 invaziv duktal + papiller + müsinöz karsinom, 1'i invaziv duktal + invaziv lobüler + müsinöz karsinom, 1'i invaziv duktal + invaziv lobüler + kribriform karsinom, 1'i invaziv duktal + invaziv lobüler + tübüler karsinom, 1'i invaziv duktal + tübüler + invaziv mikropapiller karsinomdu.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri tümör histolojik tipi açısından karşılaştırıldığında uyum oranı %84 olarak bulundu (635 vakanın 535'i). İki grup arasındaki uyum iyi düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,678, $p<0,001$).

İnvaziv duktal karsinomda %96 (414 vakanın 397'si), invaziv lobüler karsinomda %92 (52 vakanın 48'i), tübüler karsinomda %56 (9 vakanın 5'i), papiller karsinomda %83 (6 vakanın 5'i), invaziv mikropapiller karsinomda %50 (4 vakanın 2'si), metaplastik karsinomda %33 (9 vakanın 3'ü), nöroendokrin differansiyasyon gösteren karsinomda %75 (4 vakanın 3'ü), mikst tip karsinomda %47 (118 vakanın

56'sı) müsinöz karsinomda %100 (8 vakanın 8'i), apokrin differansiasyon gösteren karsinomda %100 (5 vakanın 5'i), mikroinvaziv karsinomda %100 (2 vakanın 2'si) ve adenoid kistik karsinomda %100 (1 vakanın 1'i) uyum saptandı.

Biyopside invaziv duktal karsinom tanısı alan 469 hastadan 55'i eksizyon materyalinde mikst tipte karsinom tanısı almıştır. Ayrıca biyopside invaziv duktal karsinom tanısı alan hastalardan eksizyon materyalinde 1'i invaziv lobüler karsinom, 4'ü tübüler karsinom, 2'si invaziv mikropapiller karsinom, 6'sı metaplastik karsinom, 3'ü kribriform karsinom, 1'i nöroendokrin differansiasyon gösteren karsinom tanısı almıştır. Biyopside invaziv lobüler karsinom tanısı alan 54 hastadan 6'sı eksizyon materyalinde mikst tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside tübüler karsinom tanısı alan 8 hastadan 3'ü eksizyon materyalinde invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Biyopside invaziv mikropapiller karsinom tanısı alan 3 hastadan 1'i eksizyon materyalinde mikst tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside mikroinvaziv karsinom tanısı alan 4 hastadan 2'si eksizyon materyalinde invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Biyopside mikst tipte karsinom tanısı alan 72 hastadan eksizyon materyalinde 12'si invaziv duktal karsinom, 3'ü invaziv lobüler karsinom ve 1'i papiller karsinom tanısı almıştır.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri tümör histolojik tipi açısından IDC, ILC, mikst tip ve diğer histolojik alt tipler olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında uyum oranı %84 olarak bulundu (635 vakanın 535'i). İki grup arasındaki uyum iyi düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,676, $p<0,001$).

Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör histolojik tipine göre IDC, ILC, mikst tip ve diğer histolojik alt tipler olarak gruplandırıldığında invaziv duktal karsinomda %96 (414 vakanın 397'si), invaziv lobüler karsinomda %92 (52 vakanın 48'i), mikst tip karsinomda %47 (118 vakanın 56'sı), diğer karsinom alt tipinde %67 (51 vakanın 34'ü) uyum saptandı (Tablo 4.2).

Biyopside invaziv duktal karsinom tanısı alan 469 hastadan eksizyon materyalinde 397'si (%84,7) invaziv duktal karsinom, 55'i (%11,7) mikst tipte

karsinom, 1'i (%0,2) invaziv lobüler karsinom, 16'sı (%3,4) diğer tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside invaziv lobüler karsinom tanısı alan 54 hastadan eksizyon materyalinde 48'i (%88,9) invaziv lobüler karsinom, 6'sı (%11,1) mikst tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside mikst tipte karsinom tanısı alan 72 hastadan eksizyon materyalinde 56'sı (%77,8) mikst tipte karsinom, 12'si (%16,7) invaziv duktal karsinom, 3'ü (%4,1) invaziv lobüler karsinom ve 1'i (%1,4) diğer tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside diğer tipte karsinom tanısı alan 40 hastadan eksizyon materyalinde 34'ü (%85) diğer tipte karsinom, 5'i (%12,5) invaziv duktal karsinom ve 1'i (%2,5) mikst tipte karsinom tanısı almıştır (Tablo 4.3). Özetle, histolojik tip yönünden genel uyumsuzluk oranı %16 (635 hastanın 100'ü) olarak saptanmış olup IDC, ILC, mikst tip karsinom ve diğer tip karsinomda görülen uyumsuzluk oranları ise sırasıyla %15,3 (469 hastanın 72'si), %11,1 (52 hastanın 6'sı), %22,2 (72 hastanın 16'sı) ve %15 (40 hastanın 6'sı) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör histolojik tip dağılımı ve uyumluluk durumu

		Eksizyon Materyali					Kappa Değeri
		IDC	ILC	Mikst Tip	Diğer	Toplam	0,676
Biyopsi Materyali	IDC	397 (%96)	1	55	16	469	
	ILC	0	48 (%92)	6	0	54	
	Mikst Tip	12	3	56 (%47)	1	72	
	Diğer	5	0	1	34 (%67)	40	
	Toplam	414	52	118	51	635	

Tablo 4.3. Eksizyon materyaline göre biyopsinin histolojik tip açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

		Eksizyon Materyali				
Biyopsi Materyali		IDC	ILC	Mikst Tip	Diğer	Toplam
	IDC	397 (%84,7)	1 (%0,2)	55 (%11,7)	16 (%3,4)	469 (%100)
	ILC	0	48 (%88,9)	6 (%11,1)	0	54 (%100)
	Mikst Tip	12 (%16,7)	3 (%4,1)	56 (%77,8)	1 (%1,4)	72 (%100)
	Diğer	5 (%12,5)	0	1 (%2,5)	34 (%85)	40 (%100)
	Toplam	414	52	118	51	635

4.3. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Tümör Histolojik Grade Uyumluluğu

Biyopsi materyalleri tümör histolojik grade'i açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 115'i (%18,1) grade I, 310'u (%48,8) grade II, 201'i (%31,7) grade III olarak görüldü. 9 hastanın (%1,4) biyopsi materyali grade'i bilinmiyordu.

Eksizyon materyalleri tümör histolojik grade'i açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 62'si (%9,8) grade I, 255'i (%40,2) grade II, 314'ü (%49,4) grade III olarak görüldü. 4 hastanın (%0,6) eksizyon materyali grade'i bilinmiyordu.

Biyopsi ve eksizyon materyalinin birisinde veya her ikisinde grade değerlendirilmesi yapılmayan 9 hasta hariç tutulduğunda kalan 626 hastanın biyopsi ve eksizyon materyalleri grade açısından karşılaştırıldı.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri grade açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$)

Biyopsi materyali ile eksizyon materyalleri grade açısından karşılaştırıldığında uyum oranı %69 olarak bulundu (626 hastanın 430'u). Biyopsi materyali ile eksizyon materyali arasında grade açısından uyum orta düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,497, $p<0,001$).

Grade I, II ve III ayrı ayrı değerlendirildiğinde grade I için uyum oranı %85 (62 hastanın 53'ü), grade II için %74 (253 hastanın 188'i), grade III için %61 (311 hastanın 189'u) olarak saptanmıştır (Tablo 4.4)

Biyopsi materyalinde grade I olarak saptanan 115 hastanın 53'ü (%46) eksizyon materyalinde de grade I olarak saptanırken, hastaların 53'ü (%46) grade II ve 9'u (%8) grade III olarak saptanmıştır. Grade I için uyumsuzluk oranı %54 (115 hastanın 62'si) olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde grade II olarak saptanan 310 hastanın 188'i (%61) eksizyon materyalinde de grade II olarak saptanırken, 9'u (%3) grade I ve 113'ü (%36) grade III olarak saptanmıştır. Grade II için uyumsuzluk oranı %39 (310 hastanın 122'si) olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde grade III olarak saptanan 201 hastanın 189'u (%94) eksizyon materyalinde de grade III olarak saptanırken, 12'si (%6) grade II olarak saptanmıştır. Grade I olarak saptanan hasta görülmemiştir. Dolayısıyla Grade III için uyumsuzluk oranı %6 (201 hastanın 12'si) olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde grade açısından genel uyumsuzluk oranı %31 olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde grade I olarak saptanan hastaların %54'ünde (115 hastanın 62'si) eksizyon materyalinde grade artışı görülmüştür. %46'sı (115 hastanın 53'ü) grade II yönünde bir grade artışı görülürken, %8'inde (115 hastanın 9'u) grade III yönünde iki grade artışı saptanmıştır. Biyopsi materyalinde grade II olarak saptanan

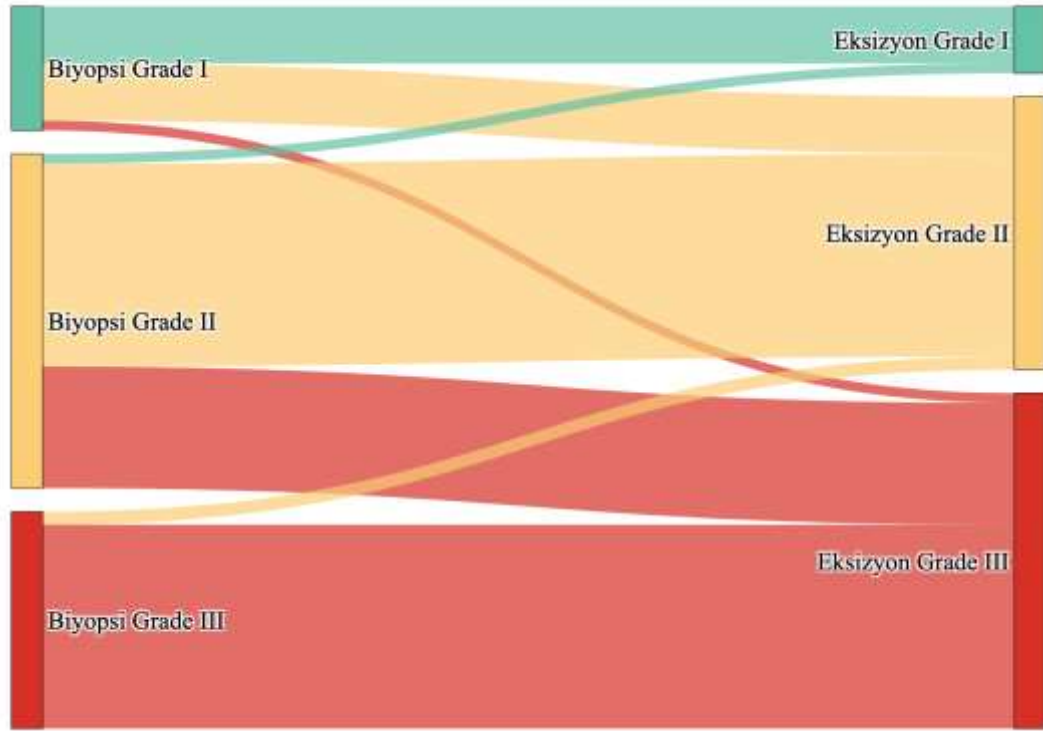
hastaların %36'sında (310 hastanın 113'ü) grade III yönünde grade artışı görülürken, %3'ünde (310 hastanın 9'u) grade I yönünde grade azalışı görülmüştür. Biyopsi materyalinde grade III olarak saptanan hastalarda ise grade I yönünde grade azalışı gözlenmezken, %6'sında (201 hastanın 12'si) grade II yönünde grade azalışı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör histolojik grade dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi Materyali Grade	Eksizyon Materyali Grade				Kappa değeri
	I	II	III	Toplam	
I	53 (%85)	53	9	115	0,497
II	9	188 (%74)	113	310	
III	0	12	189 (%61)	201	
Toplam	62	253	311	626	

Tablo 4.5. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör histolojik grade'i açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali Grade	Eksizyon Materyali Grade			
	I	II	III	Toplam
I	53 (%46)	53 (%46)	9 (%8)	115 (%100)
II	9 (%3)	188 (%61)	113 (%36)	310 (%100)
III	0	12 (%6)	189 (%94)	201 (%100)
Toplam	62	253	311	626



Şekil 4.1. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör histolojik grade değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.4. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde ER Durumunun Karşılaştırılması

Biyopsi materyalleri ER durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 548'inde (%86,3) ER-pozitif, 87'sinde (%13,7) ER-negatif olarak saptandı.

Eksizyon materyalleri ER durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 547'sinde (%86,1) ER-pozitif, 88'inde (%13,9) ER-negatif olarak saptandı.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri ER durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=1$)

ER durumu açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki uyum oranı %96 olarak bulundu (635 hastanın 610'u). İki grup arasında uyum mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,834, $p<0,001$).

ER pozitifliğinde uyum oranı %98 (547 hastanın 535'i) ve ER negatifliğinde uyum oranı %85 (88 hastanın 75'i) olarak görülmüştür (Tablo 4.6).

Biyopsi materyalinde ER-pozitif saptanan 548 hastanın 535'i (%98) eksizyon materyalinde de ER-pozitif saptanırken, 13 hasta (%2) eksizyon materyalinde ER negatif olarak saptandı. Biyopsi materyalinde ER-negatif olarak saptanan 87 hastanın 75'i (%86) eksizyon materyalinde de negatif olarak saptanırken, 12 hasta (%14) eksizyon materyalinde ER-pozitif olarak saptanmıştır. Özetle; ER için genel uyumsuzluk oranı %4 (635 hastanın 25'i) olarak görülürken, ER pozitifliğinde uyumsuzluk oranı %2 (548 hastanın 13'ü), ER negatifliğinde ise uyumsuzluk oranı %14 (87 hastanın 12'si) olarak saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör ER dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi Materyali ER	Eksizyon Materyali ER			Kappa değeri
	Negatif	Pozitif	Toplam	
Negatif	75 (%85)	12	87	0,834
Pozitif	13	535 (%98)	548	
Toplam	88	547	635	

Tablo 4.7. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör ER durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali ER	Eksizyon Materyali ER		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	75 (%86)	12 (%14)	87 (%100)
Pozitif	13 (%2)	535 (%98)	548 (%100)
Toplam	88	547	635



Şekil 4.2. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör ER değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.5. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde ER durumu ile Hormon Tedavisi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Toplamda 635 hastanın 550'si (%86,6) hormon tedavisi almış, 85'i (%13,4) hormon tedavisi almamıştı. Hastaların 357'si (%56,2) AI, 23'ü (%3,6) AI + LHRH, 136'sı (%21,4) tamoksifen, 34'ü (%5,4) tamoksifen + LHRH tedavisi almıştı.

Biyopsi materyalinde ve eksizyon materyalinde ER-negatif olan 75 hasta saptandı. 75 Hastanın 72'si hormon tedavisi almamış, 3 hasta ise hormon tedavisi almıştı. 3 hastanın tamamının eksizyon materyalinde PR-pozitif iken, biyopsi materyalinde 2 hastanın PR-pozitif, 1 hastanın PR-negatif olarak saptandı. Biyopsi materyalinde ER-negatif, eksizyon materyalinde ER-pozitif olan 12 hastanın tamamı hormon tedavisi almıştı. Biyopsi materyalinde ER-pozitif, eksizyon materyalinde ER-negatif olan 13 hastanın 9'u hormon tedavisi almamış, 4'ü hormon tedavisi almıştı. Biyopsi materyalinde ve eksizyon materyalinde ER-pozitif olan 535 hastanın 531'i hormon tedavisi almış, 4'ü hormon tedavisi almamıştı.

4.6. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde PR Durumunun Karşılaştırılması

Biyopsi materyalleri PR durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 495'inde (%78,0) PR-pozitif, 140'ında (%22,0) PR-negatif olarak saptandı.

Eksizyon materyalleri PR durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 499'unda (%78,6) PR-pozitif, 136'sinde (%21,4) PR-negatif olarak saptandı.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri PR durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,70$)

PR durumu açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki uyum oranı %91 olarak bulundu (635 hastanın 575'i). İki grup arasında uyum iyi düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($Kappa=0,722$, $p<0,001$).

PR pozitifliği açısından uyum oranı %94 (499 hastanın 467'si) ve PR negatifliğinde uyum oranı %79 (136 hastanın 108'i) olarak görülmüştür (Tablo 4.8).

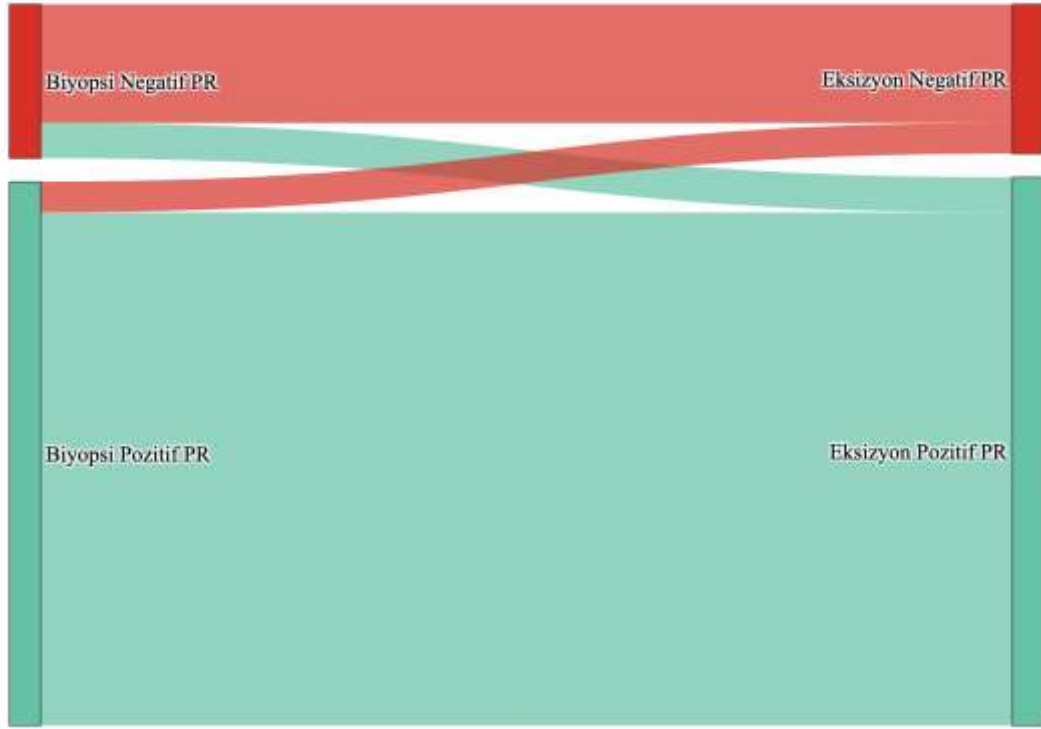
Biyopsi materyalinde PR-pozitif saptanan 495 hastanın 467'si (%94) eksizyon materyalinde de PR-pozitif saptanırken, 28 hasta (%6) eksizyon materyalinde PR-negatif olarak saptandı. Biyopsi materyalinde PR negatif olarak saptanan 140 hastanın 108'i (%77) eksizyon materyalinde de negatif olarak saptanırken, 32 hasta (%23) eksizyon materyalinde PR-pozitif olarak saptamıştır. Özetle; PR için genel uyumsuzluk oranı %9 (635 hastanın 60'ı) olarak görülürken, PR pozitifliğinde uyumsuzluk oranı %6 (495 hastanın 28'i), PR negatifliğinde ise uyumsuzluk oranı %23 (140 hastanın 32'si) olarak saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör PR dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi Materyali PR	Eksizyon Materyali PR			Kappa değeri
	Negatif	Pozitif	Toplam	
Negatif	108 (%79)	32	140	0,722
Pozitif	28	467 (%94)	495	
Toplam	136	499	635	

Tablo 4.9. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör PR durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali PR	Eksizyon Materyali PR		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	108 (%77)	32 (%23)	140 (%100)
Pozitif	28 (%6)	467 (%94)	495 (%100)
Toplam	136	499	635



Şekil 4.3. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör PR değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.7. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde İmmunohistokimyasal HER2 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Biyopsi materyalinde immunohistokimyasal yöntemle bakılan HER2 ekspresyon durumunda; 635 hastanın 436'sında (%68,7) HER2 skor 0, 53'ünde (%8,3) skor 1+, 61'inde (%9,6) skor 2+, 83'ünde (%13,1) skor 3+ saptanmıştır. 2 hastada (%0,3) ise HER2 İHK çalışılmamıştır.

Eksizyon materyalinde immunohistokimyasal yöntemle bakılan HER2 ekspresyon durumunda; 635 hastanın 388'inde (%61,1) HER2 skor 0, 78'inde (%12,3) skor 1+, 73'ünde (%11,4) skor 2+, 95'inde (%15,0) skor 3+ saptanmıştır. 1 hastada (%0,2) HER2 İHK çalışılmamıştır.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri HER2 İHK açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$)

HER2 İHK'sı açısından biyopsi ve eksizyon materyali uyum oranı %70 olarak bulundu (633 hastanın 444'ü). İki grup arasında uyum orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,444, $p<0,001$).

HER2 Skor 0 için uyum oranı %87 (388 hastanın 338'i), skor 1+ için uyum oranı %10 (78 hastanın 8'i), skor 2+ için uyum oranı %26 (73 hastanın 19'u) ve skor 3+ için uyum oranı %84 (94 hastanın 79'u) olarak saptanmıştır (Tablo 4.10).

Biyopsi materyalinde HER2 skor 0 olarak değerlendirilen 436 hastanın 338'i (%77,5) eksizyon materyalinde de skor 0 olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı skor 0 için %22,5 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların 59'u (%13,6) skor 1+, 38'i (%8,7) skor 2+, 1'i (%0,2) skor 3+ olarak görülmüştür.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 1+ olarak değerlendirilen 53 hastanın 8'i (%15,1) eksizyon materyalinde de skor 1+ olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı skor 1+ için %84,9 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların 33'ü (%62,3) skor 0, 12'si (%22,6) skor 2+ olarak görülmüştür. Skor 3+ olarak saptanan olgu görülmemiştir.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 2+ olarak değerlendirilen 61 hastanın 19'u (%31,1) eksizyon materyalinde de skor 2+ olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı skor 2+ için %68,9 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların 17'si (%27,9) skor 0, 11'i (%18,0) skor 1+, 14'ü (%23,0) skor 3+ olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 3+ olarak değerlendirilen 83 hastanın 79'u (%95,2) eksizyon materyalinde de skor 3+ olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı skor 3+ için %4,8 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların tamamı ($n=4$, %4,8) skor 2+ olarak değerlendirilmiştir. Skor 0 ve skor 1+ olarak saptanan olgu görülmemiştir (Tablo 4.11).

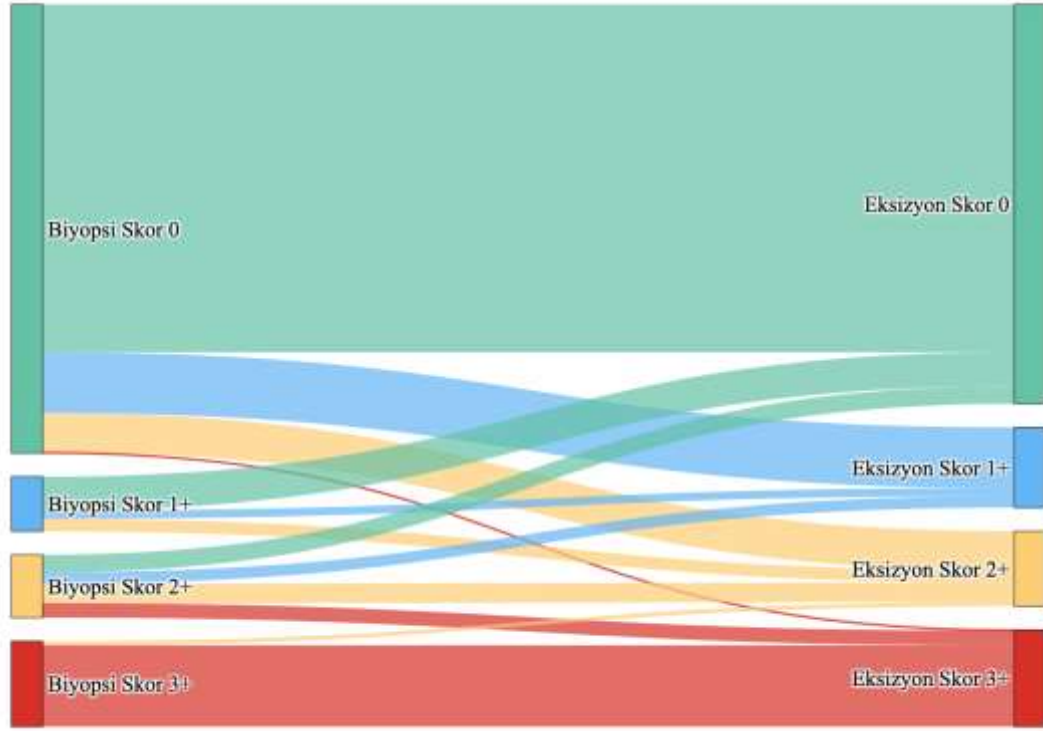
HER2 İHK skoru açısından genel uyumsuzluk oranı ise %30 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.10. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 İHK dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi HER2 İHK skoru	Eksizyon HER2 İHK Skoru					Kappa değeri
	0	1+	2+	3+	Toplam	
0	338 (%87)	59	38	1	436	0,444
1+	33	8 (%10)	12	0	53	
2+	17	11	19 (%26)	14	61	
3+	0	0	4	79 (%84)	83	
Toplam	388	78	73	94	633	

Tablo 4.11. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 İHK durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi HER2 İHK skoru	Eksizyon HER2 İHK Skoru				
	0	1+	2+	3+	Toplam
0	338 (%77,5)	59 (%13,6)	38 (%8,7)	1 (%0,2)	436 (%100)
1+	33 (%62,3)	8 (%15,1)	12 (%22,6)	0	53 (%100)
2+	17 (%27,9)	11 (%18,0)	19 (%31,1)	14 (%23,0)	61 (%100)
3+	0	0	4 (%4,8)	79 (%95,2)	83 (%100)
Toplam	388	78	73	94	633



Şekil 4.4. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK değişimini gösteren Sankey diyagramı

HER2 İHK skoru 0 ve 1+ olanlar “negatif”, 2+ olanlar “şüpheli” ve 3+ olanlar “pozitif” olarak kategorize edildiğinde;

Biyopsi materyalinde immunohistokimyasal yöntemle bakılan HER2 ekspresyon durumunda; 635 hastanın 489’unda (%77,0) HER2-negatif, 61’inde (%9,6) şüpheli, 83’ünde (%13,1) pozitif saptanmıştır. 2 hastada(%0,3) ise HER2 İHK çalışılmamıştır.

Eksizyon materyalinde immunohistokimyasal yöntemle bakılan HER2 ekspresyon durumunda; 635 hastanın 466’sında (%73,4) HER2-negatif, 73’ünde (%11,4) şüpheli, 95’inde (%15,0) pozitif saptanmıştır. 1 Hastada (%0,2) HER2 İHK çalışılmamıştır.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri HER2 İHK kategorize edilerek (negatif, şüpheli ve pozitif) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$).

HER2 İHK'sı negatif, şüpheli ve pozitif olmak üzere üç kategori açısından biyopsi ve eksizyon materyali arasında uyum oranı %85 olarak bulundu (633 hastanın 536'sı). İki grup arasında uyum iyi düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,618, $p<0,001$).

HER2-negatif için uyum oranı %94,0 (466 hastanın 438'i), HER2-şüpheli durumu için uyum oranı %26 (73 hastanın 19'u) ve HER2-pozitif için uyum oranı %84 (94 hastanın 79'u) olarak saptanmıştır (Tablo 4.12).

Biyopsi materyalinde HER2-negatif olarak değerlendirilen 489 hastanın 438'i (%89,6) eksizyon materyalinde de HER2-negatif olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı HER2 negatifliği için %10,4 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların 50'si (%10,2) şüpheli, 1'i (%0,2) pozitif olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde HER2-şüpheli olarak değerlendirilen 61 hastanın 19'u (%31,1) eksizyon materyalinde de şüpheli olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı HER2-şüpheli durumu için %68,9 olarak saptanmış, uyumsuz hastaların 28'i (%45,9) negatif, 14'ü (%23,0) pozitif olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olarak değerlendirilen 83 hastanın 79'u (%95,2) eksizyon materyalinde de pozitif olarak değerlendirilirken, uyumsuzluk oranı HER2 pozitif için %4,8 olarak saptanmış, bu hastaların tamamı ($n=4$, %4,8) şüpheli olarak değerlendirilmiştir. HER2 negatif olarak saptanan olgu görülmemiştir (Tablo 4.13).

HER2 İHK kategorize durumu açısından genel uyumsuzluk oranı ise %15 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.12. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 İHK kategorize durumunun dağılımı ve uyumluluk durumu

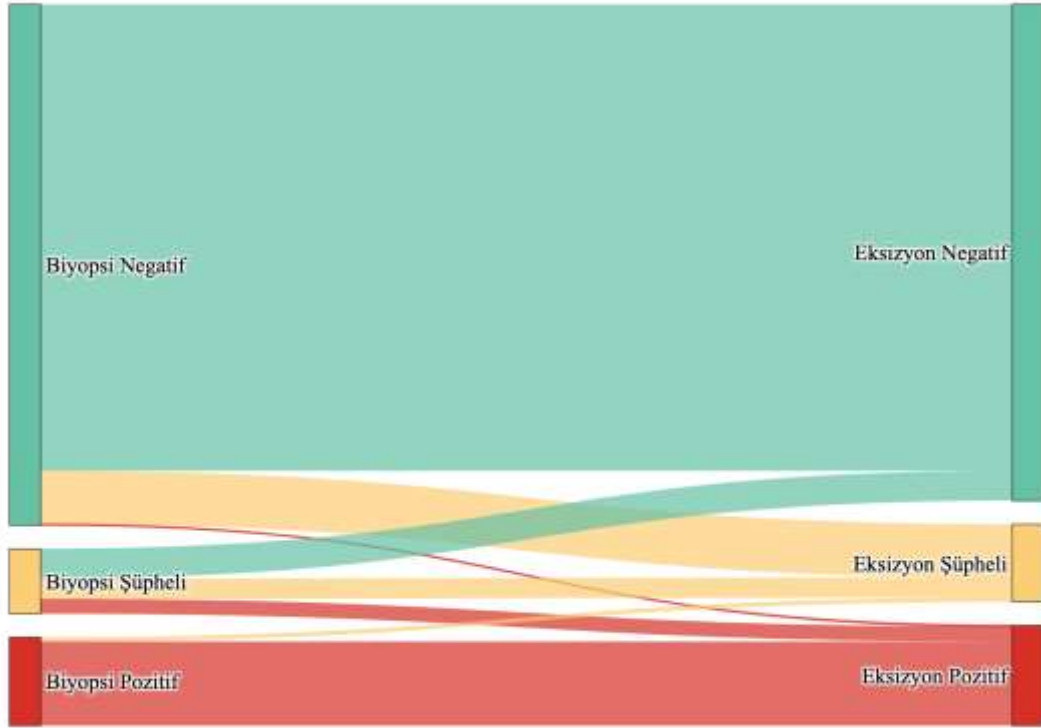
Biyopsi Materyali HER2 İHK	Eksizyon Materyali HER2 İHK				Kappa değeri
	Negatif	Şüpheli	Pozitif	Toplam	
Negatif	438 (%94)	50	1	489	0,618
Şüpheli	28	19 (%26)	14	61	
Pozitif	0	4	79 (%84)	83	
Toplam	466	73	94	633	

Negatif: HER 2 skor 0 ve skor 1+ , Şüpheli: HER2 skor 2+, Pozitif: HER2 skor 3+

Tablo 4.13. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 İHK kategorize durumu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali HER2 İHK	Eksizyon Materyali HER2 İHK			
	Negatif	Şüpheli	Pozitif	Toplam
Negatif	438 (%89,6)	50 (%10,2)	1 (%0,2)	489 (%100)
Şüpheli	28 (%45,9)	19 (%31,1)	14 (%23,0)	61 (%100)
Pozitif	0	4 (%4,8)	79 (%95,2)	83 (%100)
Toplam	466	73	94	633

Negatif: HER 2 skor 0 ve skor 1+ , Şüpheli: HER2 skor 2+, Pozitif: HER2 skor 3+



Şekil 4.5. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK kategorik durum değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.8. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde İmmunohistokimya ve FISH Sonucuna Göre HER2 Durumunun Karşılaştırılması

Biyopsi ve eksizyon materyalinde HER2 skor 2+ olan hastaların FISH yöntemi ile HER2 amplifikasyonu değerlendirilmiştir.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 2+ (veya şüpheli) saptanan 61 hastanın FISH testi sonuçları incelendiğinde; 43'ü (%70,5) negatif, 15'i (%24,6) pozitif saptanmıştır. 3 hastaya (%4,9) ise FISH testi uygulanmamıştır. Bu hastaların eksizyon materyallerindeki HER2 İHK skorlarına göre yapılan değerlendirmesinde;

Eksizyon materyalinde HER2 skoru 3+ olan 14 hastanın biyopsi FISH sonuçları 1'inde (%7,1) negatif, 11'inde (%78,6) pozitif bulunmuş, 2 hastaya (%14,3) ise FISH testi yapılmamıştır.

Eksizyon materyalinde HER2 skoru 2+ olan 19 hastanın biyopsi FISH sonuçlarına göre 14'ü negatif (%73,7), 4'ü (%21,1) pozitif saptanmıştır. 1 hastaya (%5,2) ise FISH testi yapılmamıştır.

Eksizyon materyalinde HER2 skoru 1+ olarak saptanan 11 hastanın ve skoru 0 saptanan 17 hastanın biyopsi FISH sonuçlarının tamamı (%100) negatif olarak saptanmıştır.

Eksizyon materyalinde HER2 skoru 2+ (veya şüpheli) olarak saptanan 73 hastanın FISH testi sonuçlarına göre 64'ü (%87,7) negatif, 9'u (%12,3) pozitif saptanmıştır. Bu hastaların biyopsi materyallerindeki HER2 skorlarına göre yapılan değerlendirmesinde;

Biyopsi materyalinde HER2 skor 3+ olan 4 hastanın eksizyon materyali FISH sonuçları 2'sinde (%50) negatif, 2'sinde (%50) pozitif saptanmıştır. Eksizyon materyali FISH sonucu negatif olan 2 hastanın biyopsi materyalinde de FISH çalışılmış ve negatif saptanmıştır. Eksizyon materyalinde FISH sonucu pozitif olan hastaların ise biyopsi materyalinde FISH çalışılmamıştır.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 2+ olan 19 hastanın eksizyon materyali FISH sonuçları 13'ünde (%68,4) negatif, 6'sında (%31,6) pozitif saptanmıştır. FISH sonucu pozitif saptanan bu 6 hastanın biyopsi materyalindeki FISH sonuçlarında 4'ü pozitif, 1'i negatif saptanmış. 1 hastaya FISH testi yapılmamıştır.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 1+ olan 12 hastanın eksizyon materyali FISH sonuçlarında tamamı (%100) negatif olarak saptanmıştır.

Biyopsi materyalinde HER2 skor 0 olan 38 hastanın eksizyon materyali FISH sonucunda 37'si (%97,4) negatif, 1'i (%2,6) pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Biyopsi ve eksizyon materyalinde HER2 İHK sonuçlarıyla FISH sonuçlarının ilişkisi

Biyopsi Materyali HER2 Skoru	Eksizyon Materyali HER2 Skoru	Hasta Sayısı (n)	Biyopsi Materyali FISH		Eksizyon materyali FISH	
			Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
2+	2+	19	4 (%21,1)	14 (%73,7)	6 (%31,6)	13 (%68,4)
2+	3+	14	11 (%78,6)	1 (%7,1)	-	-
2+	1+	11	0	11 (%100)	-	-
2+	0	17	0	17 (%100)	-	-
3+	2+	4	-	-	2 (%50)	2 (%50)
1+	2+	12	-	-	0	12 (%100)
0	2+	38	-	-	1 (%2,6)	37 (%97,4)

Biyopsi materyalinde HER2 skoru 2+ olan toplamda 3 hastaya FISH testi yapılmamış olup tabloya dahil edilmemiştir.

HER2 İHK sonuçları FISH sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde biyopsi materyalinde 635 hastanın 534'ü (%84,1) negatif, 96'sı (%15,1) pozitif olarak saptandı. Biyopsi materyalinde HER2 İHK çalışılmayan veya HER2 İHK skor 2+ olup FISH çalışılmayan 5 hasta (%0,8) ise pozitif veya negatif olarak sınıflandırılmamıştır. Bu 5 hastadan 2'sinde HER2 İHK çalışılmazken, 3'ünde HER2 İHK skor 2+ olup FISH yapılmamıştır.

HER2 İHK sonuçları FISH sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde eksizyon materyalinde 635 hastanın 530'u (%83,4) negatif, 104'ü (%16,4) pozitif olarak saptandı. Eksizyon materyalinde HER2 İHK çalışılmayan 1 hasta (%0,2) ise pozitif veya negatif olarak sınıflandırılmamıştır.

Biyopsi ve eksizyon materyallerinde HER2 durumu açısından HER2 İHK ve FISH yöntemleri birlikte değerlendirilerek elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,12$)

HER2 İHK sonucu ile HER2 İHK'da skor 2+ olan olgulara uygulanan FISH sonuçları birlikte değerlendirilerek biyopsi materyali ile eksizyon materyalleri HER2 açısından karşılaştırıldığında uyum oranı %99 olarak bulundu (630 hastanın 626'sı). Biyopsi materyali ile eksizyon materyali arasında İHK ve FISH sonuçları birlikte değerlendirildiğinde HER2 açısından uyum mükemmel düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,976, $p<0,001$).

HER2-negatif hastalarda uyum oranı %100 (530 hastanın 530'u) ve HER2-pozitif hastalarda uyum oranı %96 (100 hastanın 96'sı) olarak saptanmıştır (Tablo 4.15).

Biyopsi materyalinde HER2-negatif saptanan 534 hastanın 530'u (%99) eksizyon materyalinde de negatif olarak saptanırken 4'ü (%1) eksizyon materyalinde pozitif olarak saptanmıştır. Dolayısıyla FISH sonuçları dahil edildiğinde HER2 negatifliğinde yalnızca %1 uyumsuzluk oranı saptanmıştır.

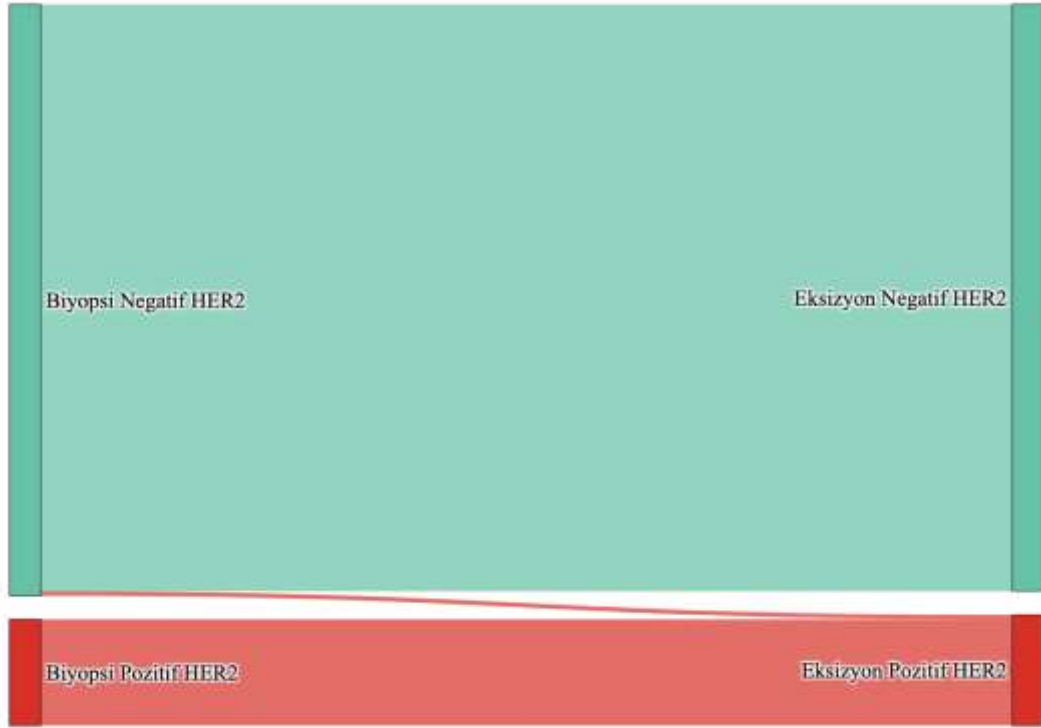
Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olarak saptanan 96 hastanın tamamı (%100) eksizyon materyalinde de pozitif olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olup eksizyon materyalinde negatif olan olgu mevcut değildir. Dolayısıyla FISH sonuçları dahil edildiğinde HER2 pozitifliğinde uyumsuzluk saptanmamıştır. (Tablo 4.16).

Tablo 4.15. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör HER2 durumu (İHK ve FISH) dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi Materyali HER2	Eksizyon Materyali HER2			Kappa değeri
	Negatif	Pozitif	Toplam	
Negatif	530 (%100)	4	534	0,976
Pozitif	0	96 (%96)	96	
Toplam	530	100	630	

Tablo 4.16. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör HER2 durumu (HER2 İHK ve FISH) açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali HER2	Eksizyon Materyali HER2		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	530 (%99)	4 (%1)	534 (%100)
Pozitif	0	96 (%100)	96 (%100)
Toplam	530	100	630



Şekil 4.6. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör HER2 İHK+ FISH sonuçlarına göre HER2 değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.9. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinde Ki-67 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Çalışmamızda 2013 St Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı Uzmanları Paneli önerileri doğrultusunda Ki-67 eşik değeri için ≥ 20 yüksek eşik değeri kullanılmıştır (183). Biyopsi materyalinde ve eksizyon materyalinde Ki-67 durumunu değerlendirmek için Ki-67 < 20 ve Ki-67 ≥ 20 olmak üzere iki grup oluşturulmuştur.

Biyopsi materyali tümör Ki-67 durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 239'u (%37,6) Ki-67 < 20 olarak saptanırken, 263'ü (%41,4) Ki-67 ≥ 20 olarak saptanmıştır. 133 hastanın (%21,0) ise Ki-67 durumu değerlendirilmemiştir.

Eksizyon materyali tümör Ki-67 durumu açısından değerlendirildiğinde 635 hastanın 215'i (%33,9) Ki-67 <%20 olarak saptanırken, 296'sı (%46,6) Ki-67 \geq %20 olarak saptanmıştır. 124 hastanın (%19,5) ise Ki-67 durumu değerlendirilmemiştir.

Uyum değerlendirilmesi açısından biyopsi ve eksizyon materyalinin her ikisinde veya birinde Ki-67 durumu belirsiz olan 143 hasta dışlandığında kalan 492 hastada Ki67 durumu değerlendirilmiştir.

Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında Ki-67 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p= 0,011).

Ki-67 durumu açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki uyum oranı %77 olarak bulundu (492 hastanın 380'i). İki grup arasında uyum orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,541, p<0,001).

Ki-67 <%20 olması açısından uyum oranı %80 (206 hastanın 164'ü) ve Ki-67 \geq %20 olması açısından uyum oranı %76 (286 hastanın 216'sı) olarak görülmüştür (Tablo 4.17).

Biyopsi materyalinde Ki-67 <%20 olarak saptanan 234 hastanın 164'ü (%70) eksizyon materyalinde de Ki-67 <%20 olarak saptanırken, 70 hasta (%30) eksizyon materyalinde Ki-67 \geq %20 olarak saptandı. Dolayısıyla Ki-67 düşüklüğü (<%20) için biyopsinin %70 doğruluk oranına karşılık, %30 uyumsuz sonuçlar gösterdiği saptandı

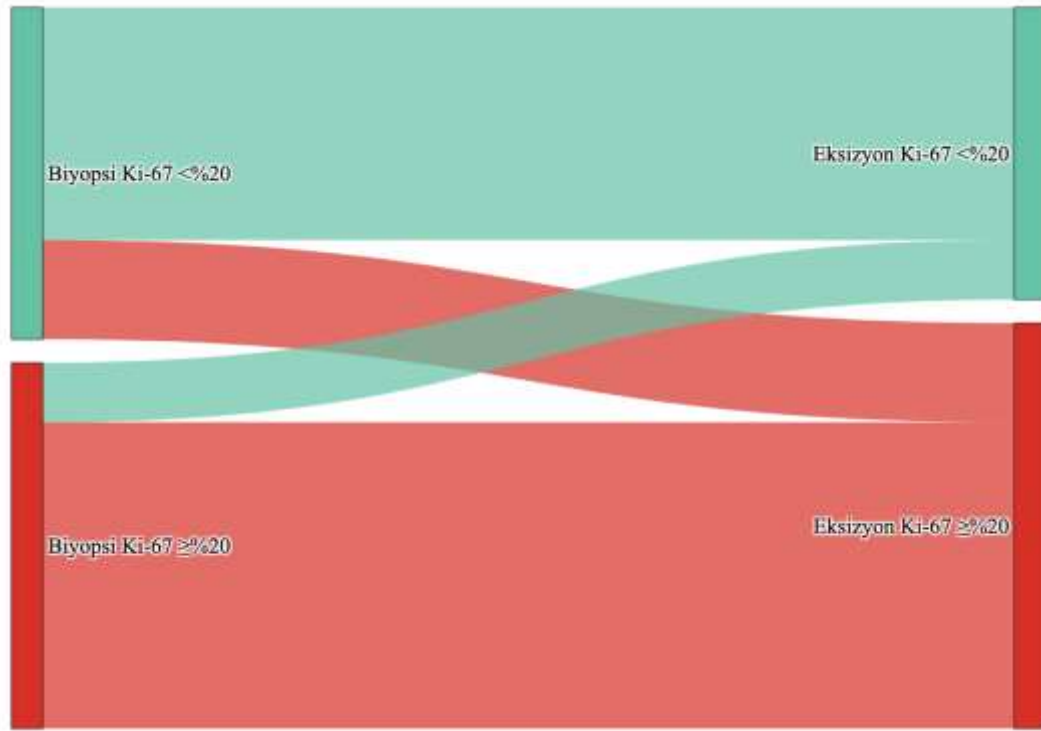
Biyopsi materyalinde Ki-67 \geq %20 olarak saptanan 258 hastanın 216'sı (%84) eksizyon materyalinde de Ki-67 \geq %20 olarak saptanırken, 42 hasta (%16) eksizyon materyalinde de Ki-67 <%20 olarak saptamıştır. Dolayısıyla Ki-67 yüksekliği (\geq %20) için biyopsinin %84 doğruluk oranına karşılık, %16 uyumsuz sonuçlar gösterdiği saptandı (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde tümör Ki-67 ekspresyon dağılımı ve uyumluluk durumu

Biyopsi Materyali Ki-67	Eksizyon Materyali Ki-67			Kappa değeri
	Ki-67 <%20	Ki-67 ≥%20	Toplam	
Ki-67 <%20	164 (%80)	70	234	0,541
Ki-67 ≥%20	42	216 (%76)	258	
Toplam	206	286	492	

Tablo 4.18. Eksizyon materyaline göre biyopsinin tümör Ki-67 ekspresyonu açısından doğruluğu ve uyumsuzlukları

Biyopsi Materyali Ki-67	Eksizyon Materyali Ki-67		
	Ki-67 <%20	Ki-67 ≥%20	Toplam
Ki-67 <%20	164 (%70)	70 (%30)	234 (%100)
Ki-67 ≥%20	42 (%16)	216 (%84)	258 (%100)
Toplam	206	286	492



Şekil 4.7. Biyopsi ve eksizyon materyallerindeki tümör KI-67 ekspresyonunun değişimini gösteren Sankey diyagramı

4.10. Biyopsi ve Eksizyon Materyallerinin Patolojiye Ulaşma Sürelerinin Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgulara Etkisi

Biyopsi yapılan 635 hastanın biyopsi yapılma günleri incelendiğinde hastaların %17,8'ine (n=113) pazartesi, %23,3'üne (n=148) salı, %23,9'una (n=152) çarşamba, %17,0'ına (n=108) perşembe ve %18,0'ına (n=114) cuma günü biyopsi işlemi yapılmıştı. Biyopsi materyallerinin biyopsi yapıldığı zamandan itibaren patolojiye ulaşma süreleri değerlendirildiğinde %98,9'u (635 hastanın 628'i) ≤ 72 saat içinde patolojiye ulaşmış ve incelemeye alınmıştı. Biyopsi materyallerinin %1,1'i (635 hastanın 7'si) ise >72 saatte patolojiye ulaşarak incelemeye alınmıştı. Bu materyaller ayrı ayrı incelendiğinde materyallerin %65,7'si (635 hastanın 417'si) aynı gün (<8 saat), %29,3'ü (635 hastanın 186'sı) 1.gün (16-24 saat arasında), %0,5'i (635 hastanın 3'ü) 2.gün (40-48 saat arasında), %3,4'ü (635 hastanın 22'si) 3.gün (64-72 saat arasında) ve %1,1'i (635 hastanın 7'si) 4.gün (88-96 saat arasında) patolojiye ulaşarak incelemeye alınmıştı. Biyopsi materyali aynı gün (<8 saat) patolojiye ulaşan 417

hastanın %16,5'i (n=69) pazartesi, %22,8'i (n=95) salı, %22,5'i (n=94) çarşamba, %17,3'ü (n=72) perşembe ve %20,9'u (n=87) cuma günü biyopsi işlemi yapılan hastalardı. Biyopsi materyali 1.gün (16-24 saat arasında) patolojiye ulaşan 186 hastanın %23,6'sı (n=44) pazartesi, %28,0'ı (n=52) salı, %30,1'i (n=56) çarşamba, %18,3'ü (n=34) perşembe günü biyopsi işlemi yapılan hastalardı. Biyopsi materyali 2.gün (40-48 saat arasında) patolojiye ulaşan 3 hastanın %33,3'ü (n=1) salı, %66,7'si (n=2) çarşamba günü biyopsi işlemi yapılan hastalardı. Biyopsi materyali 3.gün (64-72 saat arasında) patolojiye ulaşan 22 hastanın %100'ü (n=22) cuma günü biyopsi işlemi yapılan hastalardı. Biyopsi materyali 4.gün (88-96 saat arasında) patolojiye ulaşan yani >72 saat gecikme yaşanan 7 materyalin 2'sinde (%29) ise biyopsi günü perşembe, 5'inde (%71) biyopsi günü cuma günüydü.

Cerrahi rezeksiyon yapılan 635 hastanın operasyon yapılma günleri incelendiğinde hastaların %8,3'üne (n=53) pazartesi, %28,4'üne (n=180) salı, %10,1'ine (n=64) çarşamba, %21,7'sine (n=138) perşembe ve %31,5'ine (n=200) cuma günü biyopsi işlemi yapılmıştı. Eksizyon materyallerinin cerrahi rezeksiyon yapıldığı zamandan itibaren patolojiye ulaşma süreleri değerlendirildiğinde %98,3'ü (635 hastanın 624'ü) \leq 72 saat içinde patolojiye ulaşmış ve incelemeye alınmıştı. Eksizyon materyallerinin %1,7'si (635 hastanın 11'i) ise >72 saatte patolojiye ulaşarak incelemeye alınmıştı. Bu materyaller ayrı ayrı incelendiğinde materyallerin %68,8'i (635 hastanın 437'si) aynı gün (<8 saat), %18,0'ı (635 hastanın 114'ü) 1.gün (16-24 saat arasında), %0,6'sı (635 hastanın 4'ü), 2.gün (40-48 saat arasında), %10,9'u (635 hastanın 69'u) 3.gün (64-72 saat arasında), %1,2'si (635 hastanın 8'i) 4.gün (88-96 saat arasında) ve %0,5'i (635 hastanın 3'ü) 5.gün patolojiye ulaşarak incelemeye alınmıştı. Eksizyon materyali aynı gün (<8 saat) patolojiye ulaşan 437 hastanın %9,8'i (n=43) pazartesi, %32,5'i (n=142) salı, %7,6'sı (n=33) çarşamba, %22,0'ı (n=96) perşembe ve %28,1'i (n=123) cuma günü operasyon yapılan hastalardı. Eksizyon materyali 1.gün (16-24 saat arasında) patolojiye ulaşan 114 hastanın %7,0'ı (n=8) pazartesi, %32,5'i (n=37) salı, %25,4'ü (n=29) çarşamba, %35,1'i (n=34) perşembe günü operasyon yapılan hastalardı. Eksizyon materyali 2.gün (40-48 saat arasında) patolojiye ulaşan 4 hastanın %25,0'ı (n=1) pazartesi, %25,0'ı (n=1) salı, %50,0'ı (n=2) çarşamba günü operasyon yapılan hastalardı. Eksizyon materyali 3.gün (64-72 saat

arasında) patolojiye ulaşan 69 hastanın %1,4'ü (n=1) pazartesi ve %98,6'sı (n=68) cuma günü operasyon yapılan hastalardı. Eksizyon materyali 4.gün (88-96 saat arasında) patolojiye ulaşan 8 hastanın %25,0'ı (n=2) perşembe ve %75,0'ı (n=6) cuma günü operasyon yapılan hastalardı. Eksizyon materyali 5.gün (112-120 saat arasında) patolojiye ulaşan 3 hastanın %100,0'ı (n=3) cuma günü operasyon yapılan hastalardı. Patolojiye ulaşma süresinde >72 saat gecikme yaşanan 11 materyalin 9'unda (%82) operasyon günü cuma , 2'sinde (%18) ise perşembe günüydü.

Biyopsi materyali patolojiye >72 saatte ulaşan 7 hasta ve operasyon materyali patolojiye >72 saatte ulaşan 11 hastanın histolojik grade ve immunhistokimyasal parametrelerdeki değişimi değerlendirildiğinde;

Hem biyopsi hem de eksizyon materyali >72 saatte ulaşan 1 hasta mevcuttu. Bu hasta biyopsi materyali incelendiğinde grade III, ER-pozitif, PR-pozitif, HER2 İHK skor 3+ olarak görüldü. Eksizyon materyalinde sonuçlar biyopsi ile tamamen uyumluydu. Operasyon materyalinde Ki67 \geq %20 olarak raporlanırken, biyopsi materyalinde Ki-67 çalışılmamıştı.

Biyopsi materyali patolojiye >72 saatte ulaşan kalan 6 hasta (bu hastaların operasyon materyali patolojiye < 72 saatte ulaşmıştır) değerlendirildiğinde;

Hastaların tamamının hem biyopsi materyalinde hem eksizyon materyalinde ER-pozitif saptandı. Hastaların biyopsi materyalinde PR durumu, 5'inde pozitif, 1'inde negatif olarak saptanırken, eksizyon materyalinde tamamı pozitif saptandı. Hastaların biyopsi materyalinde 3'ü HER 2 skor 2+ (2'sinde FISH negatif, 1'inde FISH yapılmamış), 1'inde HER2 skor 1+ ve 2'sinde HER2 skor 0 olarak saptanmıştır. Skor 2+ ve FISH negatif saptanan 2 hasta eksizyon materyalinde skor 0, skor 2+ ve FISH yapılmayan hasta ise skor 3+ olarak saptanmıştır. Skor 1+ saptanan hasta eksizyon materyalinde skor 0 olarak saptanırken, skor 0 saptanan hastaların tamamı eksizyon materyalinde de skor 0 olarak saptanmıştır. Biyopsi ve eksizyon materyalinde Ki-67 çalışılan 2 hasta mevcuttu ve her iki materyalde de Ki-67 <%20 olarak saptandı. Biyopsi materyalinde histolojik grade I olan 1 hasta, eksizyon

materyalinde grade II olarak saptanmıştır. Grade II olarak saptanan 5 hastanın ise 3'ü eksizyon materyalinde de grade II olarak saptanırken, 2'si grade III olarak saptanmıştır.

Eksizyon materyali patolojiye >72 saatte ulaşan kalan 10 hasta (bu hastaların biyopsi materyali patolojiye < 72 saatte ulaşmıştır) değerlendirildiğinde;

Eksizyon materyalinde ER-pozitif saptanan 9 hastanın tamamı biyopsi materyalinde de ER-pozitif saptanmıştır. ER-negatif saptanan 1 hasta biyopsi materyalinde de ER-negatif olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde PR-pozitif saptanan 9 hastanın tamamı biyopsi materyalinde de PR-pozitif saptanmıştır. PR-negatif saptanan 1 hasta biyopsi materyalinde de PR-negatif olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde HER2 skor 0 olarak saptanan 8 hastanın 7'si eksizyon materyalinde de skor 0 olarak saptanırken, 1'i skor 1+ olarak saptanmıştır. Eksizyon materyaline skor 1+ olarak saptanan 1 hasta biyopsi materyalinde de skor 1+ olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde skor 3+ olarak saptanan 1 hasta benzer şekilde biyopsi materyalinde de skor 3+ olarak saptanmıştır. Biyopsi ve eksizyon materyalinde Ki-67 çalışılan 8 hasta mevcuttu. Eksizyon materyalinde Ki-67 <20 olan 3 hastanın biyopsi materyalinde 1'i Ki-67<20 olarak saptanırken, 2'si Ki-67>20 olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde Ki-67>20 olarak saptanan 5 hastanın 4'ü eksizyon materyalinde de Ki-67>20 olarak saptanmışken, 1'i Ki-67<20 olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde grade II olarak saptanan 3 hastanın 2'si biyopsi materyalinde de grade II olarak saptanırken, 1'i grade I olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde grade III olarak saptanan 7 hastanın 5'i biyopsi materyalinde de grade III olarak saptanırken, 2'si grade II olarak saptanmıştır.

4.11. Nüks Saptanan Vakalarda İmmünohistokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik takibinde 635 hastanın 84'ünde nüks gelişmiş, bu hastaların 29'unda nüks dokusundan biyopsi alınarak immünohistokimyasal değerlendirme yapılmıştı. Nüks dokusundan örnekleme yapılan 29 hastanın 8'inde (%27,6) meme, 6'sında (%20,7) kemik, 3'ünde (%10,4) akciğer, 2'sinde (%6,9) beyin, 2'sinde (%6,9),

karaciğer, 2'sinde (%6,9) aksiller lenf nodu, 2'sinde (%6,9) periton, 2'sinde (%6,9) deri, 1'inde (%3,4) kolon, 1'inde (%3,4) endometriumda nüks saptanmıştır. Hastaların tanı anında ortalama tanı yaşı $51,3 \pm 8,8$ olarak saptandı. Hastaların tanı anında 12'si (%41,4) premenopozal dönemde, 7'si (%24,1) perimenopozal dönemde, 10'u (%34,5) postmenopozal dönemdeydi. Hastaların 9'una (%31,0) MKC yapılmıştı. Hastaların eksizyon materyalinde tümör ortanca boyutu 4,0 cm (IQR:2,6 - 5,2) olarak hesaplandı. Hastaların 4'ünde (%13,8) T1, 17'sinde (%58,6) T2, 8'inde (%27,6) T3 hastalık mevcuttu. Hastaların 10'unda (%34,5) N0, 13'ünde (%44,8) N1, 3'ünde (%10,3) N2 ve kalan 3'ünde (%10,3) N3 hastalık mevcuttu. Hastaların 4'ü (%13,8) evre I, 17'si (%58,6) evre II, 8'i (%27,6) evre III hastalığa sahipti. Hastaların 24'ü (%82,8) HER2 hedefli tedavi almazken 5'i (%17,2) HER2 hedefli tedavi almıştı. Hastaların 27'si (%93,1) kemoterapi almış, 2'si ise (%6,9) kemoterapi almamıştı. Hastaların 25'i (%86,2) radyoterapi almışken, 4'ü (%13,8) radyoterapi almamıştı. Hastaların 21'i (%72,4) hormon tedavisi alırken, 8'i hormon tedavisi (%27,6) almamıştı.

Hastalar operasyon materyali immunohistokimyasal sonuçlarına göre Luminal tip, HER2 zengin tip ve Triple-negatif meme kanseri olarak 3 alt gruba ayrıldı. Nüks materyalinde kısıtlı sayıda hastada (8 hasta) Ki-67 çalışılması nedeniyle luminal A ve luminal B ayrımı yapılmadı.

Eksizyon materyali immunohistokimyasal sonuçlarına göre hastaların %72,4'ü (29 hastanın 21'i) luminal tip kanser, %10,4'si (29 hastanın 3'ü) HER2 zengin tip kanser ve %17,2'si (29 hastanın 5'i) triple-negatif kanser alt grubundaydı.

Luminal tip meme kanseri saptanan 21 hastanın, nüks saptanan dokudan alınan biyopsi İHK sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 17'si (%81,0) luminal tip kanser özellikleri gösterirken, 2'si (%9,5) triple-negatif meme kanseri, 2'si (%9,5) HER2 zengin tip meme kanseri özellikleri göstermekteydi. Luminal tip kanseri olan hastalarda uyumsuzluk oranı %19 (21 hastanın 4'ü) olarak saptandı.

Triple-negatif meme kanseri saptanan 5 hastanın, nüks saptanan dokudan alınan biyopsi İHK sonuçları değerlendirildiğinde tamamı (%100) yine triple-negatif

meme kanseri özellikleri göstermekteydi. Triple-negatif hastalarda uyumsuzluk gözlenmedi.

HER2 zengin tip meme kanseri saptanan 3 hastanın, nüks saptanan dokudan alınan biyopsi İHK sonuçları değerlendirildiğinde tamamı (%100) yine HER2 zengin tip meme kanseri özellikleri göstermekteydi. HER2 zengin tip meme kanseri olan hastalarda uyumsuzluk gözlenmedi.

Tüm moleküler alt tipler değerlendirildiğinde uyumsuzluk oranı %13,8 (29 hastanın 4'ü) olarak saptanmıştır. En sık değişim luminal tipten HER2 zengin ve triple-negatif tiplere geçiş şeklinde izlendi.

Hastaların ER, PR ve HER2 durumundaki değişim ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Eksizyon materyalinde hastaların %72,4'ü (29 hastanın 21'i) ER-pozitif, %27,6'sı (29 hastanın 8'i) ER-negatif olarak saptandı. Nüks materyalinde ise hastaların %58,6'sı (29 hastanın 17'si) ER-pozitif, %41,4'ü (29 hastanın 12'si) ER-negatif olarak saptandı. Eksizyon materyalinde ER-negatif saptanan 8 hastanın tamamı hormon tedavisi almazken, ER-pozitif saptanan 21 hastanın tamamı hormon tedavisi almıştı. Eksizyon materyalinde ER-negatif saptanan 8 hastanın tamamı (%100) nüks materyalinde de ER-negatif olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde ER-pozitif saptanan 21 hastanın 17'si (%81,0) nüks materyalinde ER-pozitif saptanırken, 4 hasta (%19,0) ER-negatif olarak saptanmıştır. Eksizyon ve nüks materyali arasında ER için uyumsuzluk oranı %13,8 (29 hastanın 4'ü) olarak saptanmıştır.

Eksizyon materyalinde hastaların %65,5'i (29 hastanın 19'u) PR-pozitif, %34,5'i (29 hastanın 10'u) PR-negatif olarak saptandı. Nüks materyalinde ise hastaların %24,1'i (29 hastanın 7'si) PR-pozitif, %75,9'u (29 hastanın 22'si) PR-negatif olarak saptandı. Eksizyon materyalinde PR-negatif saptanan 10 hastanın 8'i hormon tedavisi almazken, 2'si hormon tedavisi almıştı. PR-pozitif saptanan 19 hastanın tamamı hormon tedavisi almıştı. Eksizyon materyalinde PR-negatif saptanan 10 hastanın 8'i (%80,0) nüks materyalinde de PR-negatif olarak saptanırken, 2'si (%20,0) PR-pozitif olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde PR-pozitif saptanan 19

hastanın 5'i (%26,3) nüks materyalinde PR-pozitif saptanırken, 14 hasta (%73,7) PR-negatif olarak saptanmıştır. Eksizyon ve nüks materyali arasında PR için uyumsuzluk oranı %55,2 (29 hastanın 16'sı) olarak saptanmıştır.

Eksizyon materyalinde hastaların HER2 İHK durumu değerlendirildiğinde; hastaların %65,5'i (29 hastanın 19'u) skor 0, %10,3'ü (29 hastanın 3'ü) skor 1+, %10,3'ü (29 hastanın 3'ü) skor 2+, %13,8'i (29 hastanın 4'ü) skor 3+ olarak saptandı. Nüks materyalinde ise hastaların %69,0'ı (29 hastanın 20'si) skor 0, %10,3'ü (29 hastanın 3'ü) skor 1+, %3,4'ü (29 hastanın 1'i) skor 2+, %17,2'si (29 hastanın 5'i) skor 3+ olarak saptandı. Eksizyon materyalinde skor 0 olarak saptanan 19 hastanın 15'i (%78,9) nüks materyalinde de skor 0 olarak saptanırken, 3'ü (%15,8) skor 1+, 1'i (%5,3) skor 2+ olarak saptanmıştır. Nüks materyalinde skor 2+ olarak saptanan hastaya yapılan FISH sonucu negatif olarak görülmüştür. Eksizyon materyalinde skor 1+ olarak saptanan 3 hastanın tamamı (%100) nüks materyalinde skor 0 olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde skor 2+ olarak saptanan 3 hastanın 2'si (%66,7) nüks materyalinde skor 0 olarak saptanırken, 1'i (%33,3) skor 3+ olarak saptanmıştır. Eksizyon materyalinde skor 2+ olarak saptanan 3 hastaya yapılan FISH sonuçlarının 2'si negatifken 1'i pozitif olarak görülmüştür. FISH sonucu negatif olan 2 hastanın nüks materyalinde HER2 İHK skor 0 olarak sonuçlanırken, FISH sonucu pozitif olarak sonuçlanan 1 hastanın nüks materyalinde HER2 İHK skor 3+ olarak sonuçlanmıştır. Eksizyon materyalinde skor 3+ olarak saptanan 4 hastanın tamamı (%100) nüks materyalinde de skor 3+ olarak saptanmıştır. HER2-pozitif (İHK skor 3+ veya İHK skor 2+/FISH pozitif) olan 5 hastanın tamamı HER2 hedefli tedavi almıştı. Eksizyon ve nüks materyali arasında HER İHK skoru için uyumsuzluk oranı %34,5 (29 hastanın 10'u) olarak saptanmıştır. HER2 İHK ve FISH sonuçları beraber değerlendirildiğinde ise uyumsuzluk saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tanı ve tedavi planlamasında, özellikle kor (tru-cut) biyopsi gibi biyopsi yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta ve tedavi kararlarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tedavi planlamasında biyopsi materyalinde değerlendirilen parametrelerin doğrudan etkili olması nedeniyle biyopsi ve cerrahi eksizyon materyallerinde incelenen parametrelerin yüksek derecede uyumlu olması önem taşımaktadır. Kor biyopsilerde tümör boyutunun daha küçük olması ve tümör heterojenitesinin varlığı, eksizyonel tümör dokusuna kıyasla değerlendirme güvenilirliğini azaltmakta; bu da tedavi planlaması ve neoadjuvan tedavi kararı sürecinde zorluklara yol açabilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrasında bazı hastaların patolojik tam yanıt (pCR) ulaşması nedeniyle kor biyopsi materyali, tedavi stratejilerini etkileyebilecek ve prognostik belirteçlere ilişkin bilgi sağlayabilecek tek örnek konumundadır. Tümör yükü devam eden olgularda dahi, neoadjuvan tedavinin histolojik grade, hormonal reseptör ekspresyonu, HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi üzerinde değişikliklere yol açabilmesi nedeniyle, kor biyopsi materyali bu parametrelerin değerlendirilmesi açısından mevcut tek referans doku olabilir (7). Ayrıca bu biyomarkerler, tümörlerin moleküler alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılarak daha agresif kemoterapiden fayda sağlama potansiyeli taşıyan hastaların tanımlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik tip, histolojik grade, ER, PR, Ki-67 ve HER2 durumu açısından karşılaştırılarak uyum dereceleri incelenmiş ve biyopsinin bu parametreleri tahmin etmede doğruluğu araştırılmıştır. Takipte nüks gelişen vakalarda immünohistokimyasal belirteçlerdeki değişim incelenmiştir. Çalışmaya biyopsi işlemi ve meme tümörü cerrahisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 635 meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. Biyopsi yapılan hastaların 628'inde (%98,9) kor (tru-cut) biyopsi, 3'üne(%0,5) eksizyonel biyopsi ve 4 'üne (%0,6) insizyonel biyopsi yapılmıştı. Hastalara yapılan kor biyopsilerin tamamı USG eşliğinde yapılmıştı. Hastaların 184'üne (%29,0) lumpektomi, 80'ine (%12,5) basit mastektomi, 48'ine (%7,6) segmental mastektomi, 1'ine (%0,2) subtotal mastektomi ve 322'sine (%50,7) modifiye radikal mastektomi

ameliyatı yapılmıştı. Hastaların toplamda 313'üne (%49,3) meme koruyucu cerrahi, 322'sine (%50,7) modifiye radikal mastektomi yapılmıştı.

Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri tümör histolojik tipi açısından karşılaştırıldığında uyum oranı %84 olarak bulundu. İki grup arasındaki uyum iyi düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,676, $p<0,001$). Çalışmamızın alt grup analizlerinde invaziv duktal karsinom (%96) ve invaziv lobüler karsinom (%92) tanılarında yüksek düzeyde uyum gözlenirken, mikst tip karsinomda bu oran %47 ile belirgin derecede daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda histolojik tip açısından genel uyumsuzluk oranı %16 olarak saptanmış olup en yüksek uyumsuzluk %22,2 uyumsuzluk oranıyla mikst tip karsinomda saptanmıştır. Literatürde, histolojik tip uyumu açısından geniş bir aralık bildirilmiştir; Badoual ve ark. (187) %73,6, Greer ve ark.(176) %81, Ough ve ark. (188) %86, Burge ve ark. (189) %100 uyum oranı raporlamıştır. Farklı çalışmalarda bildirilen bu değişken oranlar, hem tümörlerin biyolojik heterojenitesini hem de örnekleme ve değerlendirme süreçlerindeki farklılıkları yansıtabilir. Özellikle mikst tip tümörlerde görülen düşük uyum oranı, bu alt tipin tanısız açıdan zorluklar taşıdığına işaret etmektedir. Örneğin Greer ve ark tarafından yapılan çalışmada invaziv duktal karsinomda %96, invaziv lobuler karsinomda %77, metaplastik karsinomda %100 ve mikst tipte karsinomda %14 uyum oranı saptanmıştır (176). Mikst tip tümörlerde saptanan düşük biyopsi-eksizyon uyumu, tümör heterojenitesine bağlı örnekleme sınırlılıkları ve tanı kriterlerindeki yorumlayıcı değişkenlik ile açıklanabilir. Bu tümörler, birden fazla morfolojik özelliği aynı anda içeren yapılar olduklarından, baskın komponentin oranı ve tümör içindeki dağılımı, sınırlı örnekleme nedeniyle farklı patologlar tarafından farklı şekillerde yorumlanabilir. Literatürde de mikst tip karsinomlarda biyopsi ve eksizyon materyali arasında uyumun düşük olduğu bildirilmiştir (176, 187).

Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik tanı uyumu genel olarak yüksek olmasına rağmen, belirli tümör tiplerinde bazı uyumsuzluklar gözlemlenmiştir. Biyopside invaziv duktal karsinom tanısı alan 469 hastadan eksizyon materyalinde 397'si (%84,7) invaziv duktal karsinom, 55'i (%11,7) mikst tipte karsinom, 1'i (%0,2) invaziv lobüler karsinom, 16'sı (%3,4) diğer tipte karsinom tanısı almıştır. Biyopside

invaziv lobüler karsinom tanısı alan 54 hastadan eksizyon materyalinde 48'i (%88,9) invaziv lobüler karsinom, 6'sı (%11,1) mikst tipte karsinom tanısı almıştır. Bu durum, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom tanısında tanı uyumsuzluğu oranının düşük olduğunu ancak biyopsinin her zaman tüm tümör heterojenitesini yakalamayabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde diğer tipte karsinomlarda da tanı uyumsuzluğu oranı düşük olarak görülmüştür. Ancak mikst tip karsinomda diğer histolojik tiplere göre tanı uyumsuzluğu oranı daha belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Biyopside mikst tip karsinom tanısı almış 72 hastadan 56'sı (%77,8) eksizyon materyalinde aynı tanıyı alırken, 12'sinde (%16,7) invaziv duktal karsinom, 3'ünde (%4,1) invaziv lobüler karsinom ve 1'inde (%1,4) diğer tipte karsinom tanısı saptanmıştır. Mikst tipte karsinomda saptanan bu yüksek uyumsuzluk oranı, mikst tip karsinomların histolojik heterojenitesine bağlı olarak biyopsi materyalinde tanının zorluğuna işaret etmektedir. Genel olarak, histolojik tip tayininde biyopsi doğru tanı sağlasa da, mikst tip karsinomlar özelinde tanının doğruluğu açısından cerrahi eksizyon materyalinin histopatolojik değerlendirmesi daha güvenilir bir sonuç verecektir.

Histolojik grade, tümör hücrelerinin farklılaşma derecesine dayanan ve meme kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik gösterge olarak kabul edilen önemli bir parametredir (5). Literatürde histolojik grade'in yalnızca prognostik değeri değil, aynı zamanda tedavi algoritmalarında kullanılabilirliği de vurgulanmaktadır (6). Henson ve ark. tarafından gerçekleştirilen, 22.616 meme kanseri vakasının incelendiği bir çalışmada, grade I ve evre II hastaların, grade III ve evre I hastalarla benzer sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (165). Bu bulgu, histolojik grade'in evre kadar önemli bir prognostik gösterge olabileceğine işaret etmektedir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi aksiller lenf nodu pozitif olan 133 hastayı içeren Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek tümör grade'inin ve tedavi sonrası tümör boyutunda %80'den fazla küçülmenin aksiller lenf nodu yanıtı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (190). NSABP-18 çalışması da yüksek gradeli tümörlerin neoadjuvan kemoterapiye daha yüksek pCR oranlarıyla yanıt verdiğini ortaya koymuştur (191). Bu veriler, histolojik grade'in yalnızca prognoz açısından değil, aynı zamanda tedavi yanıtını öngörme açısından da değerli olduğunu göstermektedir. Öte

yandan, tanı aşamasında kullanılan biyopsi materyali ile eksizyon materyali arasında histolojik grade açısından tam bir uyum sağlanamamaktadır. Knuttel ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, kor biyopsi ve cerrahi eksizyon materyali arasında %71,1 uyum oranı ve orta düzeyde bir uyum ($kappa=0,54$) saptanmıştır. Ayrıca olguların %19,1'inde grade olduğundan düşük, %9,3'ünde ise olduğundan yüksek tahmin edilmiştir. Kor biyopsinin orta düzeyde bir uyum sunduğu görülmekle birlikte, tedavi kararlarının sadece biyopsiyle belirlenen grade'e değil çok sayıda prognostik faktöre dayanması nedeniyle bu uyumsuzlukların klinik etkisinin sınırlı olabileceği ifade edilmiştir (192). Benzer şekilde, Daveau ve arkadaşlarının HR-pozitif / HER2-negatif meme kanseri alt grubunda gerçekleştirdikleri çalışmada, kor biyopsi ile cerrahi eksizyon materyalleri arasında histolojik grade açısından %75 oranında uyum ($Kappa=0,59$) saptanmıştır. Ayrıca biyopsinin grade'i %18 oranında olduğundan düşük, %7 oranında olduğundan yüksek tahmin ettiğini gösterilmiştir. Araştırmacılar, uyumsuzlukların özellikle tümör heterojenitesi ile ilişkili olduğu düşünülen büyük tümörlerde, premenopozal hastalarda ve ultrason rehberliğinde alınmayan biyopsilerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir. En yüksek uyumsuzluğun sistemik tedavi gerektiren olgularda izlendiği belirtilmiş; ancak tedavi kararlarının yalnızca histolojik grade'e değil, birçok prognostik faktöre dayanması nedeniyle bu uyumsuzlukların sistemik tedavi planlamasını anlamlı düzeyde etkilemeyebileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, histolojik grade'in preoperatif dönemde belirlenmesinin, özellikle HR-pozitif / HER2-negatif alt grupta yüksek riskli hastaların tanımlanması ve tedavi planının şekillendirilmesi açısından önemli bir role sahip olabileceği vurgulanmıştır (193). Badoual ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise biyopsinin grade'i %20,4 oranında olduğundan düşük, %6,5 oranında olduğundan yüksek tahmin ettiği raporlanmıştır (187). Biyopsi ve eksizyon materyalinde histolojik grade uyumunun değerlendirildiği diğer çalışmalarda; Shanmugalingam ve ark.(194) %72,6 ($kappa=0,545$), Greer ve ark.(176) %63 ($kappa=0,43$), Ough ve ark.(188) %63 ($kappa=0,439$), Badoual ve ark.(187) %73,1 ($Kappa=0,54$), Lorgis ve ark.(175) %75,4, Burge ve ark.(189) %77 uyum oranı bildirmiştir. Pölcher ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli çalışmada ise grade açısından daha iyi bir uyum düzeyi ($kappa=0,70$) bildirilmiştir (195). Bizim çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik grade açısından uyum oranı %69 olarak bulundu.

Biyopsi materyali ile eksizyon materyali arasında histolojik grade açısından uyum orta düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,497, $p<0,001$). Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi. Çalışmamızda grade I hastalarda uyum oranı %85, grade II'de %74 ve grade III'te %61 olarak saptanmıştır. Grade için genel uyumsuzluk oranı ise %31 olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde grade I saptanan hastaların %54'ünde (115 hastanın 62'si) eksizyon materyalinde grade artışı gözlenmiş; bunların %46'sı (115 hastanın 53'ü) grade II, %8'i (115 hastanın 9'u) ise grade III'e yükselmiştir. Grade II olan hastaların %36'sı (310 hastanın 113'ü) grade III yönünde artış, %3'ünde (310 hastanın 9'u) ise grade I yönünde azalma olmuştur. Grade III olarak değerlendirilen hastaların %6'sında (201 hastanın 12'si) grade II yönünde azalma gözlenmiş, grade I'e düşüş izlenmemiştir. Bu veriler biyopsi materyalinde saptanan grade'in yaklaşık %28 oranında (626 hastanın 175'i) eksizyon materyaline göre daha düşük tahmin edildiğini ortaya koymaktadır. Bu uyumsuzluğun en olası nedeni, tümör dokusunun heterojen yapısı nedeniyle biyopsi sırasında en temsili tümör alanlarının örneklenememesidir. Özellikle büyük ve heterojen tümörlerde, bölgesel grade farklılıkları gözden kaçabilmekte, bu da tanıda grade'in olduğundan düşük saptanmasına yol açabilmektedir. Ayrıca, kor biyopsiye bağlı olarak dokularda ezilme artefaktlarının gelişmesi, morfolojik yapının bozulmasına neden olmakta ve grade değerlendirmesini daha da güçleştirmektedir. Histolojik grade'in neoadjuvan tedaviye yanıtın öngörülmesinde önemli bir gösterge olduğu açık olmakla birlikte, biyopsi materyalinde grade'in düşük saptanma eğilimi, yalnızca bu parametreye dayanarak tedavi kararlarının verilmesini riskli hale getirmektedir. Bu nedenle, neoadjuvan tedavi kararı verilirken, histolojik grade'in yanı sıra lenf nodu tutulumu gibi diğer prognostik faktörlerin de çok yönlü biçimde değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında ER durumu açısından uyum oranı %96 olarak bulundu. İki grup arasında uyum mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,834, $p<0,001$). ER pozitifliğinde uyum oranı %98 ve ER negatifliğinde uyum oranı %85 olarak görülmüştür. ER için genel uyumsuzluk oranı %4 (635 hastanın 25'i) olarak görülürken, ER pozitifliğinde uyumsuzluk oranı %2 (548 hastanın 13'ü), ER negatifliğinde ise uyumsuzluk oranı

% 14 (87 hastanın 12'si) olarak saptanmıştır. PR durumu açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki uyum oranı %91 olarak bulundu. İki grup arasında uyum iyi düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,722, $p<0,001$). PR pozitifliği açısından uyum oranı %94 ve PR negatifliğinde uyum oranı %79 olarak görülmüştür. PR için genel uyumsuzluk oranı %9 (635 hastanın 60'ı) olarak görülürken, PR pozitifliğinde uyumsuzluk oranı %6 (495 hastanın 28'i), PR negatifliğinde ise uyumsuzluk oranı %23 (140 hastanın 32'si) olarak saptanmıştır. Jeong ve arkadaşlarının kor biyopsi ve eksizyon materyali arasında uyumu değerlendirdiği çalışmada ER ve PR için sırasıyla %96,5 (kappa=0,883), %93,0 (kappa=0,824) uyum düzeyleri saptanmıştır (196). Literatürde, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında hormon reseptörleri uyumunun değerlendirildiği çalışmalar değişken tutarlılık gösterse de genel olarak iyi düzeyde bir uyum saptanmaktadır (176, 187, 194, 197-199). Bizim çalışmamızda da biyopsi ve eksizyon materyali arasında ER ve PR için iyi düzeyde bir uyum olmakla birlikte PR için uyum ER'ye göre daha düşük saptanmıştır. PR için uyumun daha düşük olma nedeni tümör hücrelerindeki PR ekspresyonunun daha heterojen dağılımı ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki bu sonuçlar önceki çalışma sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir (175, 195, 196, 200, 201). Literatürde genel olarak hormon reseptör düzeylerinde iyi bir uyum gözlenirse de daha düşük uyum düzeylerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada kor biyopsi ve eksizyon materyali arasından ER ve PR uyum oranları sırasıyla %78,8 ve %73,5 olarak raporlanmış ve her ikisi için de orta düzeyde uyum (kappa katsayıları sırasıyla 0,522 ve 0,441) saptanmıştır (202).

Çalışmamızda biyopsi materyalinde ER-negatif olarak değerlendirilen hastaların %14'ünde, eksizyon materyalinde ER pozitifliği saptanmış ve bu hastaların tamamına hormonal tedavi başlanmıştır. Hastalara neoadjuvan tedavi planlanmamış olması, eksizyon materyalinde ER durumunun daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Eğer hastalara neoadjuvan tedavi uygulanmış olsaydı, tedaviye tam yanıt (pCR) alınması ya da tümör belirteçlerinde tedaviye bağlı değişikliklerin meydana gelmesi durumunda, bu hastaların hormonal tedaviden fayda görme potansiyelleri göz ardı edilebilirdi. Bu bulgu, biyopsi materyalinde ER-negatif olarak saptanan olguların eksizyon materyalinde %14 oranında ER pozitifliği

gösterebileceğini ve dolayısıyla hormonal tedaviden fayda görebileceğinin ortaya koymaktadır. Bu hastalar aslında hormon pozitif olmalarına rağmen yanlışlıkla triple-negatif meme kanseri olarak değerlendirilebilir ve bu durum hastaların tedavi planında major değişikliklere yol açabilir. Rossi ve ark. tarafından 923 hastanın dahil edildiği yakın tarihli bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde ER negatifliğinde yaklaşık %12 (94 hastanın 11'i), ER pozitifliğinde %1 (829 hastanın 9'u) uyumsuzluk görülmüştür (197). Seferina ve ark. tarafından kor biyopsinin güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada kor biyopsinin ER için %26,5 yanlış negatif, %6,8 yanlış pozitif ve PR için %29,6 yanlış negatif ve %10,3 yanlış pozitif sonuca yol açtığını bildirmiştir. Ayrıca yazarlar tarafından bu sonuçların tedavi üzerindeki etkisinin farkında olunması ve neoadjuvan tedavi görmeyen hastalarda bu reseptör durumunu belirlemek için cerrahi rezeksiyon örneğinin kullanılmasını önerilmiştir (203). Yapılan bir meta-analizde kor biyopsi ile eksizyon materyali arasında ER için %92,8 (Kappa= 0,78) ve PR için %85,2 (Kappa = 0,66) oranında uyum bildirilmiştir. Aynı çalışmada kor biyopsinin doğruluğu da değerlendirilmiş ve kor biyopside ER-pozitif saptanan olguların daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Buna karşılık ER-negatif olarak değerlendirilen olgularda ise sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği ve eksizyon materyalinde tekrar değerlendirme yapılmasının uygun olacağı vurgulanmıştır. PR-negatif olgular için de benzer bir yaklaşım önerilmiştir (204). Bu bulgular, özellikle hormonal tedavi planlamasında biyopsi materyalinde saptanan ER negatifliğinin mutlak bir tedavi dışlama kriteri olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir. ER-negatif olarak raporlanan hastalarda, eksizyon materyalinde yeniden değerlendirme yapılması, potansiyel bir tedavi fırsatının kaçırılmasını önleyebilir. Bu durum, tedavi kararı sürecinde kor biyopsi sonuçlarının sınırlılıklarının farkında olunmasını ve özellikle neoadjuvan tedavi almamış hastalarda eksizyon materyaline dayalı nihai immünohistokimyasal analizlerin göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Çalışmamız bu yönüyle, reseptör durumundaki olası değişimlerin hasta yönetimi üzerindeki etkisini vurgulamakta ve hormonal tedaviye uygunluk açısından daha bütüncül bir değerlendirme yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır.

HER2 ekspresyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'inde görülür ve uygun tedavinin seçiminde önemlidir (67). HER2-pozitif durumunun tanısı şu anda immünohistokimya da HER2 protein aşırı ekspresyonunun (İHK Skor 3+) veya ISH'de ERBB2 gen amplifikasyonunun tespitine dayanmaktadır. Literatürde, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında HER2 İHK sonuçlarının uyumuna yönelik yapılan çalışmalarda, değişken düzeylerde uyum oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, HER2 değerlendirmesinde İHK ile ISH yöntemlerinin birlikte kullanılması durumunda genellikle daha yüksek uyum oranları elde edilmektedir. Örneğin Jeong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HER2 İHK açısından kor biyopsi ile cerrahi örnekler arasında %81,4 oranında uyum (Kappa=0,591) saptanırken, İHK sonuçlarının SISH (*Silver-enhanced In Situ Hybridization*) ile birlikte değerlendirilmesi durumunda uyum oranı %99,7'ye (Kappa=0,988) yükselmiştir (196). Benzer şekilde, Burge ve ark. kor biyopsi ve eksizyon materyali karşılaştırmalarında, HER2 İHK için %96, İHK ile FISH sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle ise %100 uyum oranı bildirilmiştir (189). HER2 İHK ve ISH yöntemlerinin birlikte değerlendirildiği diğer bazı çalışmalarda da yüksek uyum oranları raporlanmıştır: Lorgis ve ark.(175) %98,3, Dekker ve ark.(198) %96,4 (kappa=0,695), Pölcher ve ark. (195) %99,1 (kappa=0,89). Ancak bunun aksine, literatürde nispeten daha düşük uyum oranlarının bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. You ve ark.(199) %84,6 (kappa= 0,672), Chen ve ark.(202) %62,6 (kappa=0,451) oranında uyum bildirmiştir. Greer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kor biyopsi ile cerrahi materyal arasında tümör histolojik tipi, ER ve PR açısından genel olarak iyi düzeyde uyum saptanmış; ancak HER2 ekspresyonu özellikle heterojen tümörlerde kor biyopsi ile yeterince temsil edilemediği (uyum oranı %93, kappa=0,63) ve bu nedenle, heterojenite riski taşıyan hastalarda cerrahi materyalde HER2 ekspresyonunun yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir (176). Robertson ve ark. tarafından yapılan çalışmada, meme kanserli hastalarda kor biyopsi ile cerrahi rezeksiyon materyalleri arasında HER2 durumu açısından sınırlı bir uyum bildirilmiştir. HER2 İHK değerlendirme sonucunda %75,4 uyum (kappa= 0,462) saptanmıştır. İHK ve ISH yöntemlerinin birlikte değerlendirildiğinde ise HER2 durumunda %96,4 oranında uyum (kappa=0,813) bildirmiştir (201). Rossi ve ark. tarafından yapılan çalışmada biyopsi ve cerrahi örnekler arasında HER2 uyum oranı %68 ve iyi derecede bir uyum (kappa= 0,675) saptanmış ve skor 1+ olguların en az

uyuma (%37) sahip olduğu bildirilmiştir (197). Çalışmamızda HER2 İHK'si açısından biyopsi ve eksizyon materyali uyum oranı %70 olarak bulundu. İki grup arasında uyum orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,444, p<0,001). Çalışmamızda skor 0 için uyum oranı %87 ve skor 3+ vakalarda uyum oranı %84 olarak saptanırken skor 1+ ve skor 2+ vakalarda uyum oranı oldukça düşük olarak sırasıyla %10 ve %26 olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinin doğruluk ve eksizyon materyali ile olan uyumsuzluk durumu değerlendirildiğinde; genel uyumsuzluk oranı %30 olarak saptanırken, biyopsi materyalinde HER2 skoru 0 olarak değerlendirilen 436 hastanın eksizyon materyalindeki HER2 skorları ile karşılaştırılması sonucunda, biyopsi skorunun doğru tahmin oranı %77,5 (n=338) olarak bulunmuştur. Uyumsuzluk saptanan %22,5 oranındaki hastanın %13,6'sında (n=59) skor 1+, %8,7'sinde (n=38) skor 2+ ve %0,2'sinde (n=1) ise skor 3+ olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2 skoru 1+ olarak değerlendirilen 53 hastanın doğru tahmin oranı yalnızca %15,1 (n=8) olarak saptanmıştır. Geriye kalan %84,9 oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların %62,3'ünde (n=33) skor 0, %22,6'sında (n=12) ise skor 2+ olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. Bu grupta skor 3+ olarak değerlendirilen herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Biyopsi materyalinde HER2 skoru 2+ olarak değerlendirilen 61 hastanın doğru tahmin oranı yalnızca %31,1 (n=19) olarak saptanmıştır. Geriye kalan %68,9 oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların %27,9'unda (n=17) skor 0, %18,0'ında (n=11) skor 1+, %23,0'ında (n=14) ise skor 3+ olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2 skoru 3+ olarak değerlendirilen 83 hastada ise doğru tahmin oranı %95,2 (n=79) olarak saptanmıştır. Geriye kalan %4,8 (n=4) oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların tamamında skor 2+ olarak uyumsuz sonuç saptanmış; skor 0 veya skor 1+ olarak değerlendirilen herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Bu sonuçlarla özellikle düşük skor gruplarında önemli farklılıklar gözlenmiştir.

HER2 aşırı ekspresyonu veya ERBB2 amplifikasyonu olmayan HER2-negatif tümörler, tarihsel olarak hormon reseptörü pozitif ve triple-negatif olmak üzere iki klinik alt tipe ayrılmakta olup, çoğu zaman hücre zarlarında tespit edilebilir seviyede HER2 proteini barındırır ve hormon reseptörü pozitif tümörlerin üçte ikisi ile triple-negatif tümörlerin üçte biri HER2-düşük ekspresyon (İHK skoru 1+ veya 2+ ve ISH

amplifikasyonu olmaması) gösterir. Çalışmalar HER2 skor 1+ ve 2+ meme karsinom hücrelerinin zarında 100.000-500.000 arasında HER2 reseptör molekülünün bulunduğunu göstermiş ve bu alt grupta (HER2-düşük meme kanseri) bazı anti-HER2 ajanlarının etkinliğine ilişkin ümit verici sonuçların olabileceğini ifade etmişlerdir (205, 206). Ancak anti-HER2 monoklonal antikorlarıyla HER2-düşük ekspresyonunu hedeflemek, anlamlı klinik fayda sağlama konusunda başarısız olmuştur (145). NSABP B-47 çalışması, adjuvan trastuzumabın HER2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu olmayan (HER2 İHK skoru 1+ veya 2+, FISH oranı < 2.0 veya gen kopya sayısı < 4.0) yüksek riskli primer invaziv meme kanseri hastalarında, invaziv hastalıksız sağkalım (IDFS), uzak nüksüz sağkalım veya genel sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur (146). Bununla birlikte, güçlü anti-HER2 ADC'ler geliştirilmesi yakın zamanda düşük HER2 ekspresyonunu bile etkili bir şekilde hedeflemeye olanak sağlamıştır. Birçok anti-HER2 ADC'si, HER2-düşük metastatik meme kanseri olan hastaları içeren erken faz çalışmalarda antitümör aktivite göstermiştir. Bunlar arasında T-DXd başta olmak üzere trastuzumab duokarmazin, disitamab vedotin gibi ajanlar bulunmaktadır (145). DESTINY-Breast04 çalışması, daha önce bir veya iki basamak kemoterapi almış, HER2-düşük (İHK skoru 1+ veya İHK skoru 2+ ve ISH negatif) metastatik meme kanseri hastalarında, T-DXd'nin geleneksel kemoterapiye göre PFS ve OS'de anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir (147). DESTINY-Breast06 çalışması, hormon reseptörü pozitif, HER2-düşük (İHK skoru 1+ veya 2+, ISH negatif) veya ultradüşük (İHK skor 0) metastatik meme kanseri olan ve daha önce bir veya birden fazla hormon tabanlı tedavi almış hastalarda, T-DXd tedavisinin kemoterapiye göre daha uzun PFS sağladığını göstermiştir (148). Çalışmamızda immunohistokimyasal olarak skor 1+ ve 2+ vakalarda gözlenen düşük uyum ve doğruluk oranı özellikle yakın zamanda tanımlanan HER2-düşük meme kanserinin tanımlamasıyla terapötik gelişmeler açısından önem teşkil etmektedir. Bu veriler, HER2-düşük ekspresyon durumunun İHK ve moleküler yöntemlerle doğru biçimde belirlenmesinin, HER2-düşük meme kanseri alt grubunda taşıdığı önemi vurgulamaktadır. Bununla birlikte, söz konusu alt grubun varlığı; meme kanserinin biyolojisi, sınıflandırılması, tanısal yaklaşımı ve terapötik stratejileri açısından pek çok yeni tartışmayı da beraberinde getirmektedir.

HER2 İHK skoru 0 ve 1+ olanlar ‘‘negatif’’, 2+ olanlar ‘‘şüpheli’’ ve 3+ olanlar ‘‘pozitif’’ olarak kategorize edildiğinde; biyopsi ve eksizyon materyali arasında uyum oranı %85 olarak bulundu. İki grup arasında uyum iyi düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,618, $p<0,001$). HER2-negatif için uyum oranı %94, HER2 şüpheli durumu için uyum oranı %26 ve HER2-pozitif için uyum oranı %84 olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinin doğruluğu ve eksizyon materyali ile olan uyumsuzluk durumu değerlendirildiğinde; biyopsi materyalinde HER2-negatif olarak değerlendirilen 489 hastada biyopsinin doğru tahmin oranı %89,6 (n=438) olarak bulunmuştur. Geriye kalan %10,4 oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların %10,2’sinde (n=50) şüpheli, %0,2’sinde (n=1) pozitif olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-şüpheli olarak değerlendirilen 61 hastada biyopsinin doğru tahmin oranı yalnızca %31,1 (n=19) olarak bulunmuştur. Geriye kalan %68,9 oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların %45,9’unda (n=28) negatif, %23,0’ında (n=14) pozitif olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olarak değerlendirilen 83 hastada biyopsinin doğru tahmin oranı ise %95,2 (n=79) olarak bulunmuştur. Geriye kalan %4,8 (n=4) oranındaki uyumsuzluk saptanan hastaların tamamında şüpheli sonuç olarak uyumsuz sonuç saptanmıştır. HER2-negatif olarak saptanan olgu görülmemiştir. Bu veriler biyopsinin HER2 durumunu şüpheli (skor 2+) olarak değerlendirdiği vakalarda doğruluk oranı ve uyum oranının oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Bu düşük uyum ve doğruluk oranının biyopside alınan küçük tümör boyutu ve tümör heterojenitesiyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Nitekim Morris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik heterojenitenin büyük tümörlerde %29 oranında görüldüğü bildirilmiştir (207).

Çalışmamızda, biyopsi ve eksizyon materyallerinde HER2 İHK skoru 2+ olan olgularda FISH yöntemi ile HER2 gen amplifikasyonu değerlendirilmiştir. Biyopsi materyalinde HER2 skoru 2+ olan 61 hastanın FISH sonuçlarına göre %70,5 (n=43) negatif, %24,6 (n=15) pozitif bulunmuş; hastaların %4,9’una (n=3) FISH testi uygulanmamıştır. Eksizyon materyalinde HER2 skoru 2+ olan 73 hastanın FISH sonuçlarına göre %87,7’si (n=64) negatif, %12,3’ü (n=9) pozitif saptanmıştır. Eksizyon materyalinde HER2 skoru 3+ olan 14 hastanın biyopsi FISH sonuçlarına göre %78,6 (n=11) pozitif, %7,1 (n=1) negatif saptanmış; %14,3 (n=2) hastaya FISH

testi yapılmamıştır. Eksizyon materyalinde HER2 skoru 2+ olan 19 hastanın biyopsi FISH sonuçları %73,7 (n=14) negatif, %21,1 (n=4) pozitif olup; hastaların %5,2'sine (n=1) FISH testi uygulanmamıştır. Eksizyon materyalinde skoru 1+ olan 11 hastanın ve skoru 0 olan 17 hastanın tamamında (n=28) biyopsi FISH sonucu negatif bulunmuştur. Biyopsi materyalinde skoru 3+ olan 4 hastanın eksizyon materyali FISH sonuçları %50 (n=2) pozitif, %50 (n=2) negatif saptanmıştır. Biyopsi materyalinde skor 3+ olup eksizyon materyalinde skor 2+ olan hastaların biyopsi materyallerinde de FISH yapılmış ve negatif bulunmuştur. Biyopsi materyalinde skoru 2+ olan 19 hastanın eksizyon materyalinde FISH sonuçlarına göre %68,4 (n=13) negatif, %31,6 (n=6) pozitif bulunmuştur. Bu 6 pozitif vakanın biyopsi FISH sonuçları 4'ünde pozitif, 1'inde negatif olup; 1 hastaya FISH testi uygulanmamıştır. Biyopsi skoru 1+ olan 12 hastanın eksizyon FISH sonuçlarının tamamı %100 (n=12) negatiftir. Biyopsi skoru 0 olan 38 hastanın eksizyon materyalinde %97,4 (n=37) negatif, %2,6 (n=1) pozitif bulunmuştur.

HER2 İHK sonucu ile HER2 İHK'da skor 2+ olan olgulara uygulanan FISH sonuçları birlikte değerlendirilerek biyopsi materyali ile eksizyon materyalleri HER2 açısından karşılaştırıldığında uyum oranı %99 olarak bulundu. Biyopsi materyali ile eksizyon materyali arasında İHK ve FISH sonuçları birlikte değerlendirildiğinde HER2 açısından uyum mükemmel düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,976, p<0,001). HER2-negatif hastalarda uyum oranı %100 ve HER2-pozitif hastalarda uyum oranı %96 olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-negatif saptanan 534 hastanın %99'u (n=530) eksizyon materyalinde de negatif olarak saptanırken %1'i (n=4) eksizyon materyalinde pozitif olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olarak saptanan 96 hastanın %100'ü (n=96) eksizyon materyalinde de pozitif olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde HER2-pozitif olup eksizyon materyalinde negatif olan olgu saptanmamıştır. HER2 durumunu değerlendirmede İHK sonuçlarına FISH sonuçlarının dahil edilmesi, %99'luk genel uyum oranıyla ve HER2 pozitifliğinde %100 (uyumsuzluk yok), HER2 negatifliğinde %99 doğruluk oranıyla (%1 uyumsuzluk) biyopsinin güvenilirliğini artırmıştır. Bununla birlikte biyopside HER2 skoru 2+ olup FISH sonucu negatif olan bazı hastaların eksizyonda FISH pozitifliği göstermesi, biyopsi materyalinin tümörü

yeterince temsil etmemesiyle ilişkili olabilir. Dikkat çekici bir diğer bulgu, biyopside HER2 skoru 0 olan bir hastanın eksizyon materyalinde FISH pozitifliği göstermesidir. Bu durum, tümör içi heterojenitenin varlığını ve biyopsi örnekleme sınırlayıcı doğasını vurgulamaktadır. Nitekim HER2 gen amplifikasyonu, tümörün farklı bölgelerinde farklı düzeylerde olabilir ve küçük biyopsi örnekleri bu dağılımı tam yansıtamayabilir. Ayrıca doku fiksasyonu, antijen kaybı gibi preanalitik faktörler de biyopsi örneklerinde yanlış negatifliklere yol açabilir. Biyopsi skoru 3+ olan hastaların %50'sinde eksizyonda FISH sonucu negatif (biyopsi materyali FISH sonucu da negatif) saptanması, İHK yönteminin tek başına HER2 durumunu belirlemede sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, İHK'da 3+ skor almış olgularda dahi tedavi kararları açısından kritik sınırdaki vakalarda FISH ile doğrulama ihtiyacını gündeme getirebilir. Tüm bu veriler, HER2 değerlendirmesinde biyopsi ve eksizyon materyallerinin birbirini tamamlayıcı şekilde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle HER2 skor 2+ vakalarda hem İHK hem FISH yöntemlerinin birlikte kullanılması, doğru tedavi kararları açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca HER2 değerlendirmesinde preanalitik faktörlerin kontrolü ve laboratuvar standartlarının yüksek kalitede tutulması, uyumsuzluk oranlarını azaltmak açısından gereklidir. Çalışmamızın sonuçları, HER2 heterojenitesinin klinik pratikte göz ardı edilmemesi gereken bir gerçeklik olduğunu ve biyopsi örnekleme ile karar verilen tedavi planlarının dikkatle gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir. HER2 skoru 0 veya 1+ olan olgularda bile eksizyonda pozitiflik gelişebileceği göz önünde bulundurularak, özellikle klinik şüphe taşıyan hastalarda tekrar değerlendirme veya eksizyon sonrası doğrulayıcı testler yapılması önerilebilir.

Ki-67, meme kanseri gibi malign neoplazilerde prognostik değeri nedeniyle klinik karar süreçlerinde sıkça başvurulan önemli bir biyomarkerdir. Her ne kadar Ki-67'yi doğrudan hedef alan spesifik bir tedavi bulunmasa da, bu belirteç özellikle moleküler alt tiplerin (örneğin lüminal A ve lüminal B) sınıflandırılmasında, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın tahmin edilmesinde ve kemoterapi kararı verme süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ki-67'nin yüksek ekspresyon düzeyi, tümörün proliferatif kapasitesini yansıtarak nüks ve mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmekte, dolayısıyla tümörün biyolojik davranışı ve prognozunun

öngörülmesinde kritik bir parametre olarak değerlendirilmektedir (208). MonarchE çalışmasının sonuçları, hormonal tedavi ile birlikte CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen HR-pozitif/HER2-negatif erken meme kanseri hastalarında Ki-67 \geq %20 düzeyinin prognostik önemine dikkat çekmiştir (209). Ki-67 için evrensel bir sınır değeri bulunmamaktadır. Kullanılan farklı Ki-67 antikoları ve yorumlayıcılar arası değişkenlik sonuçları üzerinde önemli etkilere yol açmaktadır. IKGW 2019 çalıştayında, %5 ve altındaki değerlerin düşük, %30 ve üzerindeki değerlerin ise yüksek olarak güvenilir şekilde kategorize edilebileceği belirtilmiştir. Ancak, %5-%30 arasındaki değerler için laboratuvarlar arası değişkenlik göz önüne alındığında, standart klinik uygulamada kullanılmadan önce dikkatli bir validasyon gerekmektedir. Ki-67 özellikle ER-pozitif / HER2-negatif, T1-2, N0-1 evresindeki meme kanseri hastalarında \leq %5 veya \geq %30 eşik değerleri çerçevesinde prognostik açıdan en bilgilendirici sonuçları sağlamaktadır. ASCO kılavuzu, benzer şekilde IKGW tarafından önerilen eşik değerleri klinik uygulamada benimsemekte ve ayrıca postmenopozal ve evre I-II meme kanseri hastalarında, klinisyenin multigen testlerine erişimi olmadığında, adjuvan endokrin ve kemoterapi kararlarında Ki67 ekspresyonunu diğer klinik ve patolojik parametrelerle birlikte değerlendirmesi yol gösterici olabileceğini belirtmektedir (4, 89).

Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyali arasında Ki-67 durumunun karşılaştırılması için 2013 St Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı Uzmanları Paneli önerileri doğrultusunda Ki-67 için \geq %20 yüksek eşik değeri kullanılmıştır (183). Biyopsi materyalinde ve eksizyon materyalinde Ki-67 durumu açısından değerlendirme için Ki-67 $<$ %20 ve Ki-67 \geq %20 olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Uyum değerlendirilmesi açısından biyopsi ve eksizyon materyalinin her ikisinde veya birinde Ki-67 durumu belirsiz olan 143 hasta dışlandığında kalan 492 hastada Ki67 durumu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Ki-67 durumu açısından biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki uyum oranı %77 olarak bulundu. İki grup arasında uyum orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,541, p<0,001). Ki-67 $<$ %20 olması açısından uyum oranı %80 ve Ki-67 \geq %20 olması açısından uyum oranı %76 olarak görülmüştür. Literatürde, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında Ki-67 proliferasyon indeksinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışmada farklı Ki-67 eşik

değerleri kullanılmış olup, bu çalışmaların sonuçları arasında heterojenite mevcuttur. Bu farklılıklar, uyum düzeylerinin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki Ki-67 uyumunun değerlendirildiği sistematik bir incelemede, kappa katsayısının 0,261 ile 0,712 arasında, uyum oranlarının %70,3 ile %92,7 arasında değiştiği bildirilmiştir (210). Meattini ve arkadaşları hormon reseptörleri, HER2 durumu ve moleküler alt tipler açısından iyi bir uyum saptarken, Ki-67 için daha sınırlı bir uyum (uyum oranı %88,1, kappa= 0,68) bildirmiştir (211). Shanmugalingam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %70,5 uyum oranı ve orta düzeyde bir uyum (kappa= 0,453) saptanmıştır (194). Robetson ve ark. kor biyopsi ve eksizyon materyali arasında Ki-67 için sınırlı bir uyum (uyum oranı 78,8, kappa= 0,529) saptamış ve yazarlar uyumu yetersiz olarak değerlendirmiştir (201). Jeong ve ark. yaptığı çalışmada %78,7 uyum oranı ve orta düzeyde uyum (kappa= 0,577) saptanmıştır (196). Greer ve ark. yaptığı çalışmada %73 uyum oranı ve orta düzeyde uyum (kappa= 0,48) saptanmıştır (176). You ve ark. yaptığı çalışmada %87,0 uyum oranı ve iyi düzeyde uyum (kappa= 0,712) saptanmıştır (199). Buna karşılık Chen ve ark. yaptığı çalışmada uyum oranı %70,3 (kappa= 0,261) görülmüş ve bu düşük uyum düzeyleri nedeniyle kor biyopsi örneklerinin dikkatli yorumlanması ve eksizyon materyali ile sonuçların doğrulanması önerilmiştir (202). Ayrıca Kombak ve ark. (212) %80,9, Ough ve ark. (188) %59 (kappa=0,360), Rossi ve ark. (197) %86,1 (kappa=0,686), Pölcher ve ark. (195) %82,0 (Kappa=0,61) uyum bildirmişlerdir. Bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, Ki-67 açısından biyopsi ve eksizyon materyali arasında çoğunlukla orta düzeyde bir uyum olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda biyopsi materyalinde Ki-67 <20 olarak saptanan 234 hastanın %70'i (n=164) eksizyon materyalinde de Ki-67 <20 olarak saptanırken, %30'u (n=70) eksizyon materyalinde Ki-67 ≥ 20 olarak saptandı. Biyopsi materyalinde Ki-67 ≥ 20 olarak saptanan 258 hastanın %84'ü (n=216) eksizyon materyalinde de Ki-67 ≥ 20 olarak saptanırken, %16'sı (n=42) eksizyon materyalinde de Ki-67 <20 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar Ki-67 yüksek (≥ 20) hastaları tahmin etmede biyopsinin doğruluk oranının (%84) daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, %16 oranındaki uyumsuzluk tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme açısından göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Düşük Ki-67 düzeylerini (<20)

öngörmede ise biyopsi materyalinin doğruluk oranı %70 olup, bu grup açısından daha sınırlı bir güvenilirlik sunmaktadır. Ki-67 immünohistokimyal değerlendirmesi, doku işleme süreçlerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. ASCO/CAP tarafından HER2 ve hormon reseptör testleri için belirlenen fiksasyon ve doku işleme kriterleri, Ki-67 testi için de geçerli olup, özellikle fiksasyon süresi ve kullanılan fiksatifin türü sonuçların doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir. Ki-67 İHK'si, fiksasyon değişkenliklerine karşı ER veya HER2'den daha hassas görünmektedir. Ki-67 antijeni, nötral tamponlu formalin dışında kullanılan fiksatiflerden, fiksasyon öncesi uzun bekleme süreleri (>16 saat) ile birlikte çok kısa (<3 saat) ya da çok uzun (>14 gün) fiksasyon sürelerinden olumsuz etkilenmektedir. IKWG fiksasyon süresi ve kalitesi gibi preanalitik değişkenlerin Ki-67 değerlendirmesinde önemli etkileri olduğunu vurgulamakta ve mümkünse Ki-67 değerlendirmesinin, daha kontrollü fiksasyon koşullarına sahip olan kor biyopsi örneklerinden yapılması önermektedir (4, 185). Ayrıca, güvenilir ve tutarlı sonuçlar elde edebilmek adına IKWG, standartlaştırılmış görsel skorlama yöntemlerinin ve global değerlendirme yaklaşımının benimsenmesi önermektedir (4).

Çalışmamızda, biyopsi materyalinde Ki-67 yüksekliği (\geq %20) olan olguların saptanmasında biyopsinin doğruluk oranının (%84) daha yüksek olması, bu grubun biyopsi verilerine dayanarak daha güvenle değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, genel olarak biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında Ki-67 açısından orta düzeyde bir uyum saptanmış olup, biyopsi bulgularının tedavi kararlarında dikkatle ele alınması gerektiği kanaatindeyiz. IKWG tarafından fiksasyon süresi ve kalitesi gibi preanalitik değişkenlerden eksizyon materyalinin daha çok etkilenmesi nedeniyle Ki-67 değerlendirmesinin tercihen kor biyopsi örneklerinden yapılmasını önermektedir. Ancak, biyopsi örnekleri de büyük tümör boyutu, tümör heterojenitesi ve örnekleme hatası gibi faktörlerden etkilenebilmekte, bu da Ki-67 ekspresyon düzeylerinde yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Ki-67 değerlendirmesinde, farklı antikorların kullanımı ve yorumlayıcılar arası değişkenlik sonuçlar üzerinde önemli etkilere yol açabilmektedir. Ayrıca, cerrahi eksizyon materyalleri tümörün morfolojik ve biyolojik özelliklerini daha kapsamlı şekilde yansıtabilir. Ancak bu materyaller, doku fiksasyonu ve işleme süreçlerinden daha fazla etkilenebileceğinden, bu aşamaların dikkatle optimize edilmesi gereklidir. Uygun

koşullar sağlandığında, Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kor biyopsi bulgularına ek olarak eksizyon materyalinin de incelenmesi, daha kesin ve güvenilir sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabilir.

Biyopsi ve eksizyon materyalinde fiksasyona kadar geçen zamanın kısa olmasının önemi kadar fiksasyon süresi de immunohistokimyasal parametrelerin doğru değerlendirilmesi için önem arz etmektedir. ASCO/CAP kılavuzu ER ve PR için fiksasyon süresinin 6 saatten az, 72 saatten fazla olmamasını önermektedir (3). Benzer şekilde HER2 testi için de numunelerin %10 tamponlu formalin içinde 6-72 saat süreyle fikse edilmesi önerilmektedir (2). Ki-67 değerlendirmesinde ise IKWG fiksasyon süresi ve kalitesi gibi preanalitik değişkenlerin önemini vurgulamaktadır (4). Hastanemizde materyaller biyopsi ve cerrahi rezeksiyon sonrası soğuk iskemi süresine dikkat edilerek işlem sonrası %10'luk nötral formalin içinde fiksasyona bırakılmaktadır. Ancak ameliyat sürelerindeki değişkenlik, operasyonların mesai saatleri dışında tamamlanması, özellikle cuma günü gerçekleştirilen işlemlerde hafta sonunun araya girmesi ya da bayram öncesi yapılan ameliyatlarda bayram tatilinin başlaması gibi durumlar, fiksasyon süresinin uzamasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda biyopsi ve eksizyon materyallerinin patolojiye ulaşma sürelerinin uzaması yani formalin ile fiksasyon zamanının uzamasının (>72 saat) immunhistokimyasal parametrelere etkisi değerlendirildiğinde; ER ve PR durumunda belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak bu sonuca varılmasını kısıtlayan en önemli faktör, değerlendirilen hasta sayısının çok sınırlı olmasıdır. Biyopsi materyallerinde HER2 skorlamasında ise bazı vakalarda değişiklikler saptanmış; özellikle biyopside skor 2+ olan hastalardan birinde eksizyonda skor 3+ olarak, diğer iki hastada ise skor 0 olarak değerlendirilmiştir. Eksizyon materyalinin uzun süre fiksasyonda kaldığı vakalarda ise HER2 skorlamasında biyopsi ile anlamlı bir uyumsuzluk izlenmemiştir. Biyopsi ve eksizyon materyallerinde değerlendirilebilen sınırlı sayıdaki vakada Ki-67 düzeylerinde farklılıklar gözlenmiştir. Ancak vaka sayısının azlığı nedeniyle uzun fiksasyon süresinin HER2 ve Ki-67 üzerine etkisi konusunda net bir değerlendirme yapılamamaktadır. Bu sonuçlar, ER ve PR'nin uzun süreli fiksasyondan, HER2 ve Ki-67'ye kıyasla daha az etkilenebileceğini

düşündürmektedir. Ancak bu değerlendirme, hasta sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

Patolojiye geç ulaşan materyallerin haftanın günlerine göre dağılımı incelendiğinde, gerek biyopsi gerekse cerrahi eksizyon materyallerinde gecikmenin büyük ölçüde hafta sonuna yaklaşan günlerde yoğunlaştığı görülmektedir. Biyopsi materyalleri için >72 saatlik gecikme yaşayan 7 vakanın %71'i (n=5) cuma, %29'u (n=2) perşembe günü biyopsi yapılan hastalardır. Eksizyon materyali için ise >72 saatlik gecikme yaşayan 11 hastanın %82'si (n=9) cuma, %18'i (n=2) perşembe günü operasyon geçirmiştir. Bu dağılım, özellikle hafta sonuna yakın günlerde alınan örneklerde, laboratuvar süreci veya lojistik nedenlerle fiksasyon sürelerinin uzayabileceğini düşündürmektedir. Bu durumun, immunohistokimyasal değerlendirmeler ve tümör biyolojisinin doğru yansıtılması açısından olası etkileri dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır.

Primer meme tümörleri ile metastazlar arasında reseptör durumu ve moleküler alt tip açısından belirgin farklılıklar görülebilmektedir (8). Bu nedenle meme kanserinde özellikle ilk metastaz tespitinde, histopatolojik doğrulama amacıyla erişilebilir bir metastatik odaktan biyopsi yapılması önerilmektedir. Ayrıca, klinik olarak mümkünse metastatik evrede hormon reseptörleri ve HER2 dahil biyolojik belirteçlerin yeniden değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Primer tümör ile metastatik odak arasında biyolojik belirteçlerde saptanan uyumsuzluklar, tedavi kararlarında belirsizlik yaratmakta; ancak reseptör pozitifliğinin herhangi bir örnekte saptanması durumunda, endokrin veya HER2 hedefli tedavilerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (9). Primer ve rekürren meme kanseri arasındaki ER, PR, HER2 durumundaki uyumsuzluk farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda heterojenlik göstermektedir. Bu konuda Aurilio ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde; ER için %20 (pozitiften negatife %24, negatiften pozitifte %14), PR için %33 (pozitiften negatife %46, negatiften pozitifte %15) ve HER2 için %8 (pozitiften negatife %13, negatiften pozitifte %5) oranında uyumsuzluk saptanmıştır (213). Dieci ve ark. yaptığı bir çalışmada primer ve nüks meme kanseri arasında ER, PR ve HER2 açısından sırasıyla %13,4, %39 ve %11,8 oranında uyumsuzluk saptanmış; hastaların

%22,7'sinde tümör fenotipi değiştiği gösterilmiştir. Uyumsuz vakalarda, özellikle hormon reseptörü veya HER2 pozitifliğinin kaybı, uyumlu pozitif vakalara kıyasla daha kötü nüks sonrası sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiş; triple-negatif fenotipe dönüşen hastalarda en kötü genel sağkalım gözlenmiştir (214). McAnena ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer ve nüks meme kanseri arasında %23,5 oranında moleküler alt tip değişimi saptanmış; bu değişim en sık luminal A tümörlerde görülmüş ve özellikle triple-negatif fenotipe dönüşler daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. ER, PR ve HER2 durumlarında uyumsuzluk oranları sırasıyla %20,4, %37,7 ve %3,0 olarak bildirilmiştir. Bu değişiklikler içinde östrojen ve progesteron reseptör kayıplarının, reseptör kazanımlarına göre daha sık gözlendiği; ER için kayıp oranı %21, kazanım oranı %6; PR için ise bu oranlar sırasıyla %44 ve %6 olarak saptanmıştır (215). Benzer şekilde Shiino ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer ve nüks meme kanseri örnekleri arasında ER, PR ve HER2 durumlarında uyumsuzluk oranları sırasıyla %18, %26 ve %7 olarak saptanmıştır. Hastaların %21'inde moleküler alt tip değişimi gözlenmiş, özellikle hormon reseptörü pozitif primer tümörlerin nükste hormon reseptörü negatif ya da triple-negatif tümöre dönüşümü, daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (216). Buna karşılık Ilgun ve ark. yaptığı çalışmada nüks meme kanseri olgularında reseptör durumunda %50 oranında uyumsuzluk saptanmıştır. En yüksek uyumsuzluk oranı %38,3 ile PR'de, bunu %15,1 ile HER2 ve %12,7 ile ER izlemiştir. Sistemik tedaviler özellikle PR uyumsuzluğunu artırmış, ancak reseptör durumundaki değişimlerin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (217). Matsumoto ve ark. yaptığı çalışmada ise uyumsuzluk oranları ER, PR ve HER2 için sırasıyla %16,4, %30,9 ve %10,2 olarak saptanırken, nüks vakalarında moleküler alt tip değişimi oranı ise %25,5 olarak belirtilmiştir. ER ve PR pozitifliği kazanan hastalar, uyumlu negatif hastalara kıyasla daha uzun hastaliksız sağkalıma sahip olmuştur. HER2 pozitifliğini kaybeden hastalar ise HER2 pozitifliğini koruyanlara göre daha kısa progresyon süresi göstermiştir (218). Almstedt ve ark. yaptığı HER2-negatif primer meme kanserli hastalarda primer tümör ile uzak metastazlar arasındaki HER2 ekspresyon farklılıklarını inceleyen bir çalışmada, HER2-düşük (İHK skor 1+ veya 2+/ISH negatif) fenotipine geçişin sık gözlendiği ve HER2 durumunda %49,6 oranında uyumsuzluk saptandığı bildirilmiştir. Uyumsuzluk en sık HER2 skor 0'dan HER2-düşük fenotipine geçişte görülmüştür

(219). Schrijver ve ark. tarafından yapılan meta-analizde de , primer tümörler ve uzak metastazlar arasında, ER, PR ve HER2 durumlarında sıklıkla değişim olduğunu gösterilmiştir. Bu meta-analizde, ER, PR ve HER2 için uyumsuzluk oranları sırasıyla %19,3, %30,9 ve %10,3 olarak bildirilmiş; pozitiften negatife dönüşüm oranları %22,5, %49,4 ve %21,3 ve negatiften pozitifte dönüşüm oranları ise %21,5, %15,9 ve %9,5 olarak raporlanmıştır. Yazarlar tarafından meme kanseri hastalarının tedavisinde metastazlardaki reseptör durumunun yeniden değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (220). Reseptör uyumsuzluğunun klinik önemi, yakın tarihli bir meta-analizde de vurgulanmış; rekürren tümörlerde ER veya PR kaybının daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (221). Bu bulgular, rekürren tümörlerde biyolojik özelliklerin değişebileceğini ve bunun prognoz üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Bu literatür bulguları ışığında, çalışmamızda yer alan 29 nüks vakasının değerlendirilmesi uyumsuzlukların klinik pratiğe yansımaları ortaya koymuştur. Eksizyon materyaline göre hastaların %72,4'ü luminal tip, %10,4'ü HER2 zengin tip, %17,2'si ise triple-negatif alt tipteyken; nüks dokuda %81,0'ı luminal tip, %9,5'i HER2 zengin tip ve %9,5'i triple-negatif olarak saptanmıştır. Moleküler alt tip açısından genel uyumsuzluk oranı %13,8 olup, en sık gözlenen değişim luminal tipten HER2 zengin ve triple-negatif alt tipe geçiş şeklinde izlenmiştir. Triple-negatif ve HER2 zengin tiplerde herhangi bir uyumsuzluk saptanmamıştır. Reseptör bazında değerlendirildiğinde; ER için uyumsuzluk oranı %13,8, PR için %55,2 ve HER2 İHK skorlaması için %34,5 olarak bulunmuştur. ER-pozitif olan hastaların %19,0'ında nüks dokuda ER negatifliği saptanmıştır. Buna karşın, eksizyon materyalinde ER-negatif olan hiçbir hastada pozitif yönde değişim olmamıştır. PR-pozitiften negatife değişim %73,7, negatiften pozitifte değişim %20 olarak saptanmıştır. Progesteron reseptöründe saptanan yüksek uyumsuzluk oranı, özellikle sistemik tedaviye bağlı olarak gelişebilecek biyolojik değişimlere işaret etmekte ve önceki çalışmalarda bildirilen PR kayıplarıyla paralellik göstermektedir. HER2 uyumsuzlukları daha çok HER2-düşük (skor 1+, skor 2+/FISH negatif) ve HER2-ultra düşük (skor 0) olarak tanımlanan meme kanseri fenotiplerine ait skorlar arasında görülmüştür. HER2 pozitifliğinde uyumsuzluk saptanmamıştır. İHK sonuçlarına FISH sonuçları dahil edildiğinde HER2 durumunda uyumsuzluk saptanmamıştır. Bu veriler, rekürren meme

kanseri veya metastaz saptanması durumunda moleküler alt tip ve reseptör durumlarının tekrar değerlendirilmesinin, özellikle tedavi yönlendirmesi açısından büyük önem taşıdığı bir kez daha ortaya koymaktadır. Çalışmamızda özellikle PR olmak üzere hormon reseptörlerinde görülen kayıp oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir. Ayrıca, HER2 skorlamasında düşük seviyeler (0, 1+, 2+) arasında geçişlerin olması, HER2-düşük fenotipin klinik önemini vurgulayan yeni literatürle uyum göstermektedir. Sonuç olarak, primer ve nüks tümörler arasında reseptör durumundaki farklılıkların klinik açıdan anlamlı olabileceği ve tedavi stratejilerinin bu değişiklikler doğrultusunda yeniden gözden geçirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamız, literatürdeki en büyük tek merkezli serilerden birini oluşturmaktadır. Biyopsi ve primer tümör cerrahisine ait işlemlerin ve patolojik incelemelerin aynı merkezde gerçekleştirilmiş olması, verilerin yüksek güvenilirlikle elde edilmesini sağlamış ve bu sayede biyolojik belirteçler ile moleküler alt tip değişimlerinin daha doğru ve tutarlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki uyumu ele alırken, uyumsuzluk gösteren olguların detaylı analizi ve bu durumun olası klinik yansımaları sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır. Çalışmamızda ise yalnızca uyum oranları değil, aynı zamanda uyumsuzluk gösteren olgular da ayrıntılı biçimde incelenmiş; bu farklılıkların klinik açıdan taşıyabileceği etkiler tartışılmıştır. Ayrıca nüks meme kanserinde biyolojik belirteçlerdeki değişimler de değerlendirilmiş ve bu değişimler tartışılmıştır. Bu yönüyle çalışmamız, mevcut literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı, nüks değerlendirmesi yapılan hasta sayısının görece düşük olması ve çalışma tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olsa da preparatların birden fazla patolog tarafından raporlanmış olması, çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Biyopsi ve eksizyon materyali arasında histolojik tip açısından uyum oranı %84 ve iyi düzeyde uyum ($Kappa=0,676$, $p<0,001$) saptanmıştır. Genel uyumsuzluk oranı ise %16 olarak saptanmış olup en yüksek uyumsuzluk %22,2 uyumsuzluk oranıyla mikst tip karsinomda saptanmıştır. Mikst tipde karsinomda saptanan bu yüksek uyumsuzluk oranı, mikst tip karsinomların histolojik heterojenitesine bağlı olarak biyopsi materyalinde tanının zorluğuna işaret etmektedir. Genel olarak, histolojik tip tayininde biyopsi doğru tanı sağlasa da, tanının doğruluğu açısından cerrahi eksizyon materyalinin histopatolojik değerlendirmesi daha güvenilir bir sonuç verecektir.

2- Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında histolojik grade açısından uyum oranı %69 ve orta düzeyde uyum ($Kappa=0,497$, $p<0,001$) saptanmıştır. Biyopsi ve eksizyon materyali arasında grade açısından genel uyumsuzluk oranı %31 olarak bulunmuş olup, biyopside grade I olarak raporlanan hastaların %54'ünde eksizyonda grade artışı saptanmış, bu olguların %8'inde doğrudan grade III'e geçiş izlenmiştir. Grade II olan hastaların ise %36'sı grade artışı göstermiş olup genel olarak biyopsi materyalinde saptanan grade'in yaklaşık %28 oranında eksizyon materyaline göre daha düşük tahmin edildiği saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, histolojik grade'in neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede önemli bir prognostik gösterge olduğu bilinmekle birlikte, neoadjuvan tedavi kararlarının yalnızca biyopsi materyalinde saptanan grade'e dayanarak verilmesi yetersiz kalabilir; bu süreçte lenf nodu tutulumu gibi diğer prognostik parametrelerin de bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir.

3- Biyopsi ve eksizyon materyali arasında ER için uyum oranı %96 (uyumsuzluk oranı %4) ve mükemmel düzeyde uyum ($Kappa=0,834$, $p<0,001$), PR için ise uyum oranı %91 (uyumsuzluk oranı %9) iyi düzeyde uyum ($Kappa=0,722$, $p<0,001$) saptanmıştır. ER-pozitif olgularda uyumsuzluk oranı yalnızca %2 düzeyindeyken, ER-negatif olgularda bu oran %14'e ulaşmıştır. Benzer şekilde, PR-pozitif olgularda uyumsuzluk oranı %6 olarak saptanırken, PR-negatif olgularda %23 gibi belirgin bir orana ulaşmıştır. Bu bulgular, biyopsi materyalinde ER-negatif olarak değerlendirilen hastaların %14'ünde eksizyon materyalinde ER-pozitifliği saptanabileceğini ve bu

hastaların hormonal tedaviden fayda görebileceğini göstermektedir. Bu hastaların aynı zamanda gerçekte hormon reseptörü pozitif olmalarına rağmen yanlışlıkla triple-negatif meme kanseri olarak değerlendirilebileceği saptanmış olup bu durum tedavi kararlarında ve klinik yönetimde değişikliklere yol açabilir. PR-negatif olgularda gözlenen daha yüksek uyumsuzluk oranı ise, PR ekspresyonunun daha heterojen dağılımıyla ilişkili olabilir. Sonuç olarak, biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında hormon reseptör durumu açısından saptanan uyumsuzluklar, tedavi sürecinde göz ardı edilmemesi gereken kritik bulgulardır ve daha dikkatli bir değerlendirme yaklaşımının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle neoadjuvan tedavi almamış hastalarda eksizyon materyaline dayalı yeniden değerlendirme, tedavi etkinliğini artırmak adına önemlidir.

4- Çalışmamızda HER2 İHK'sı (skor 0, 1+, 2+, 3+) açısından biyopsi ve eksizyon materyali uyum oranı %70 olarak bulundu. İki grup arasında uyum orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Kappa=0,444, p<0,001). Genel uyumsuzluk oranı %30 olarak saptanmakla birlikte HER2 skoru 0 ve 3+ olan hastalarda uyumsuzluk oranı daha düşük bulunmuş (sırasıyla %22,5 ve %4,8), uyumsuz vakaların büyük kısmı ise skor 1+ ve 2+ olan olgularda yoğunlaşmıştır. Skor 1+ hastalarda %84,9, skor 2+ hastalarda ise %68,9 oranında uyumsuzluk saptanmıştır. Benzer şekilde HER2 skoru 0 olan hastalarda uyum oranı %87 ve skor 3+ vakalarda %84 olarak saptanırken, skor 1+ ve skor 2+ vakalarda uyum oranı oldukça düşük olup sırasıyla %10 ve %26 olarak belirlenmiştir. HER2 İHK skorları negatif (0, 1+), şüpheli (2+) ve pozitif (3+) olarak sınıflandırıldığında biyopsi ve eksizyon materyali arasındaki genel uyum oranı %85 ve iyi düzeyde uyum (Kappa=0,618, p<0,001) saptanmıştır. HER2-negatif ve pozitif olgular için uyum oranları yüksek saptanmışken (sırasıyla %94 ve %84), şüpheli olgularda uyum oranı oldukça düşük (%26) bulunmuştur. Kategorik olarak değerlendirildiğinde, HER2-negatif olan olgularda uyumsuzluk oranı %10,4, HER2 şüpheli olanlarda %68,9 ve HER2-pozitif olanlarda %4,8 olarak belirlenmiştir. İmmunhistokimyasal olarak skor 1+ ve 2+ vakalarda gözlenen düşük uyum ve doğruluk oranı özellikle yakın zamanda tanımlanan HER2-düşük meme kanseri kavramı bağlamında terapötik kararlar açısından önem arz etmektedir. Bu veriler, HER2-düşük ekspresyonun İHK ve moleküler yöntemlerle doğru şekilde değerlendirilmesinin, bu alt grubun uygun şekilde tanımlanabilmesi ve etkili hedefe

yönelik tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi açısından kritik olduğunu ortaya koymaktadır.

5- HER2 skoru 2+ olan olgularda FISH sonuçlarının dahil edilmesiyle biyopsi ve eksizyon materyalleri arasında genel uyum oranı %99 ve mükemmel düzeyde uyum ($Kappa=0,976$, $p<0,001$) saptanmıştır. HER2-negatif hastalarda uyum oranı %100, HER2-pozitif hastalarda ise uyum oranı %96 olarak belirlenmiştir. HER2 negatifliğinde %1 uyumsuzluk oranı görülürken, HER2 pozitifliğinde uyumsuzluk saptanmamıştır. Bununla birlikte, biyopsi materyalinde HER2 skoru 2+ olup FISH negatif olan bazı olgularda eksizyon materyalinde FISH pozitifliği gözlenmesi, biyopsinin tümörü yeterince temsil edememesi ve tümör heterojenitesi ile açıklanabilir. Ayrıca, biyopside HER2 skoru 0 olan bir hastada eksizyon materyalinde FISH pozitifliği saptanması ve biyopsi skoru 3+ olan kısıtlı sayıda hastanın biyopsi ve eksizyon materyalinde FISH negatifliği saptanması, İHK yönteminin tek başına HER2 durumunu değerlendirmede bazı durumlarda sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Bu veriler, özellikle skor 2+ ve sınırda pozitiflik gösteren olgularda İHK ile birlikte FISH analizinin yapılmasının, doğru tedavi planlaması açısından büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

6- Biyopsi ve eksizyon materyalleri arasındaki Ki-67 ekspresyon düzeyleri açısından %77 oranında uyum gözlemlenmiş ve bu uyum orta düzeyde ($Kappa=0,541$, $p<0,001$) bulunmuştur. Biyopsi materyalinde Ki-67 $< \%20$ olan grupta biyopsi ve eksizyon materyali arasında %30 oranında uyumsuzluk gözlenirken, Ki-67 $\geq \%20$ olan grupta bu oran %16 olarak saptanmıştır. Biyopsi materyalinde Ki-67 yüksekliği ($\geq \%20$) saptanan olgularda %84 oranında doğruluk, bu grupta biyopsi verilerinin tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme açısından daha güvenilir olabileceğini düşündürmektedir. Ancak %16'lık uyumsuzluk oranı, yalnızca biyopsi bulgularına dayanmanın bazı hastalarda yetersiz kalabileceğine işaret etmektedir. Düşük Ki-67 grubunda ($< \%20$) gözlenen %30'luk uyumsuzluk oranı, biyopsi materyaline dayalı tedavi kararlarının dikkatle verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ki-67 ekspresyonu başta fiksasyon süresi olmak üzere birçok preanalitik faktörden etkilenebileceği için, değerlendirme yapılırken kullanılan materyalin fiksasyon koşulları dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda, IKWG, kontrollü koşullarda işlenen kor

biyopsi örneklerinin tercih edilmesini önermektedir. Bununla birlikte, tümör heterojenitesi, örnekleme hataları ve yorumlayıcılar arası farklılıklar gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun fiksasyon koşullarının sağlandığı durumlarda eksizyon materyali ile biyopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesi, daha doğru ve güvenilir sonuçlara ulaşılmasına katkı sağlayacaktır.

7- Primer ve nüks meme kanseri arasındaki moleküler alt tip değişiklikleri %13,8 oranında bulunmuş, en sık değişim luminal tipten HER2 zengin ve triple-negatif alt tipe geçiş olarak gözlemlenmiştir. ER, PR ve HER2 durumunda belirgin uyumsuzluklar saptanmış; özellikle PR'de yüksek bir kayıp oranı (%73,7) ve HER2-düşük (skor 1+, 2+/FISH negatif)-ultra düşük skorlar (skor 0) arasında geçişler dikkat çekmiştir. ER-pozitif hastaların %19'unda nüks dokuda ER negatifliği gözlemlenirken, HER2-pozitif hastalarda herhangi bir uyumsuzluk tespit edilmemiştir. Bu bulgular, primer ve nüks tümörler arasındaki biyolojik farklılıkların tedavi kararlarında önemli rol oynadığını ve tedavi stratejilerinin bu değişikliklere göre yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105-22.
3. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010;134(7):e48-e72.
4. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(7):808-19.
5. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153-8.
6. 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 Research*. 2010;12(4).
7. Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer Results in Alterations in Preoperative Tumor Marker Status. *The American Surgeon™*. 2004;70(12):1103-6.
8. Dowling GP, Keelan S, Cosgrove NS, Daly GR, Giblin K, Toomey S, et al. Receptor Discordance in Metastatic Breast Cancer; a review of clinical and genetic subtype alterations from primary to metastatic disease. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2024;207(3):471-6.
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
10. Skandalakis JE. Embryology and Anatomy of the Breast. Springer Berlin Heidelberg. p. 3-24.
11. Lteif A, Javed A. Development of the Human Breast. *Seminars in Plastic Surgery*. 2013;27(01):005-12.
12. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. *Clinical Anatomy*. 2013;26(1):22-8.
13. HODA RS, HODA SA. Embryology, Development, Histology, and Physiologic Morphology. *Rosen's Diagnosis of Breast Pathology by Needle Core Biopsy*. 2023.

14. Ramakrishnan R. Surgical Anatomy. In: Dev B, Joseph LD, editors. *Holistic Approach to Breast Disease*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 3-11.
15. Bazira PJ. *Anatomy and physiology of the breast*. Surgery (Oxford). 2024.
16. Johnson MC. *Anatomy and Physiology of the Breast*. Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 1-36.
17. Khan YS, Sajjad H. *Anatomy, Thorax, Mammary Gland*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
18. Guinebretière JM, Menet E, Tardivon A, Cherel P, Vanel D. Normal and pathological breast, the histological basis. *European Journal of Radiology*. 2005;54(1):6-14.
19. <Türkiye kanser istatistikleri 2018. Halk Sağlığı Genel Müd. Sağlık Bakanlığı, 2022..pdf>.
20. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016;59(4).
21. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. *Health and Racial Disparity in Breast Cancer*. Springer International Publishing; 2019. p. 31-49.
22. Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, Sprague BL, Kerlikowske K, Consortium ftBCS. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(9):1228-36.
23. Liu L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6360.
24. Wang H, Macinnis RJ, Li S. Family history and breast cancer risk for Asian women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2023;21(1).
25. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
26. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2017;13(11):1387-97.
27. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-11.
28. Boyd Norman F, Guo H, Martin Lisa J, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 356(3):227-36.
29. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2022;66:62-8.
30. Dupont William D, Page David L. Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):146-51.
31. Hartmann Lynn C, Sellers Thomas A, Frost Marlene H, Lingle Wilma L, Degnim Amy C, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 353(3):229-37.

32. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 1990;46(5):796-800.
33. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj*. 2000;321(7261):624-8.
34. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
35. Hanifah SN, Murti B, Pamungkasari EP. Meta-Analysis: Effect of Oral Contraceptives on Breast Cancer. *Journal of Epidemiology and Public Health*. 2022;7(3):410-8.
36. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(9):4638.
37. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
38. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 2014;77(3):202-8.
39. Holmes MD, Willett WC. Does diet affect breast cancer risk? *Breast Cancer Research*. 2004;6(4).
40. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *European Journal of Cancer*. 2015;51(6):705-20.
41. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(18):1269-75.
42. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(6):1166-81.
43. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P-Y, Chajes V, Romieu I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014;46(3):S16-S25.
44. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017;9(null):127-32.
45. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Research*. 2004;7(1).
46. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(7):5200-13.
47. Albeshan SM, Hossain SZ, Mackey MG, Brennan PC. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast

- Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clinical Breast Cancer*. 2020;20(3):194-200.
48. Barba D, León-Sosa A, Lugo P, Suquillo D, Torres F, Surre F, et al. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;157:103174.
 49. Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B, Poirier E, Boudreau D, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection? *Curr Oncol*. 2016;23(4):e332-9.
 50. Pace LE, Keating NL. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *JAMA*. 2014;311(13):1327-35.
 51. Nielsen S, Narayan AK. Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques. *Surgical Clinics of North America*. 2023;103(1):63-82.
 52. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *The Breast*. 2022;64:85-99.
 53. Force USPST. Screening for Breast Cancer. *JAMA*. 2024;331(22):1973-4.
 54. Force UPST. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2024;331(22):1918-30.
 55. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018;44(1):37-70.
 56. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(10):1060-96.
 57. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology*. 2008;18(7):1307-18.
 58. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36905.
 59. O'Flynn EAM, Wilson ARM, Mitchell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clinical Radiology*. 2010;65(4):259-70.
 60. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *European Journal of Radiology*. 2007;61(2):192-4.
 61. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System: American College of Radiology; 2014.
 62. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health*. 2021;17(3):234-8.
 63. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(4):290-303.
 64. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.

65. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020;27(1).
66. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
67. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. *Exon Publications*; 2022. p. 31-42.
68. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2014;8:CMO.S18006.
69. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-43.
70. McCafferty MPJ, Healy NA, Kerin MJ. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology*. 2009;15(10):485-9.
71. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Combined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3006-14.
72. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. *The Oncologist*. 2014;19(8):805-13.
73. Newman LA. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2009;19(4):195-203.
74. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1999;31(3):209-23.
75. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1836-46.
76. Kuhn E, Gambini D, Despini L, Asnaghi D, Runza L, Ferrero S. Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(3):968.
77. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-80.
78. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-7.
79. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-Based Study of Peritumoral Lymphovascular Invasion and Outcome Among Patients With Operable Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):729-35.
80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant

tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-84.

81. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor Variants by Hormone Receptor Expression in White Patients With Node-Negative Breast Cancer From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*.19(1):18-27.

82. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. 2007;9(1).

83. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1049-56.

84. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*.7(8):1120-8.

85. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res*. 1991;51(12):3296-303.

86. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5697-704.

87. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;132(3):895-915.

88. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, et al. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncology*. 2013;84(4):219-25.

89. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16):1816-37.

90. Moulder S, Hortobagyi G. Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008;83(1):26-36.

91. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019;321(3):288.

92. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. 2016;9(2):183-6.

93. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;56:95-107.

94. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2002;52(5):277-300.

95. Lovelace DL, McDaniel LR, Golden D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2019;64(6):713-24.
96. Association of Breast Surgery at B. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35:S1-S22.
97. Jatoi I. Options in Breast Cancer Local Therapy: Who Gets What? *World Journal of Surgery*. 2012;36(7):1498-502.
98. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9.
99. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1227-32.
100. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
101. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2005;92(1):14-23.
102. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(12):2838-48.
103. Wang H, Mao X. <p>Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer</p>. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;Volume 14:2423-33.
104. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetti E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;160:103280.
105. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2011;20(6):485-90.
106. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2020;9(3):32.
107. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):791-800.
108. McAndrew N, DeMichele A. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *J Target Ther Cancer*. 2018;7(1):52-69.

109. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine*. 2015;13(1).
110. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(3):225-9.
111. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021;32(10):1216-35.
112. Vaz-Luis I, Francis PA, Di Meglio A, Stearns V. Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021(41):e47-e61.
113. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*. 2023;34(11):970-86.
114. Marra A, Curigliano G. Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Triple-Negative Breast Cancer With Chemotherapy. *The Cancer Journal*. 2021;27(1):41-9.
115. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, Holloway JN, Hurria A, King TA, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer C. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2416-27.
116. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2021(2).
117. Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Tusquets I, Servitja S, Albanell J, et al. Thromboembolic, cardiovascular and overall mortality risks of aromatase inhibitors, compared with tamoxifen treatment: an outpatient-register-based retrospective cohort study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12:175883592090966.
118. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo – Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *The Breast*. 2016;26:106-14.
119. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(8):1609-21.
120. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):395-405.
121. GLASSMAN D, HIGNETT S, REHMAN S, LINFORTH R, SALHAB M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing

on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. *Anticancer Research*. 2017;37(10):5329-41.

122. Chang M. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012;20(3):256-67.

123. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.

124. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.

125. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-16.

126. Osborne CK. Tamoxifen in the Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(22):1609-18.

127. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).

128. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 19(2):343-53.

129. Zhang P, Li CZ, Jiao GM, Zhang JJ, Zhao HP, Yan F, et al. Effects of ovarian ablation or suppression in premenopausal breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(7):1161-72.

130. Lu Y-S, Wong A, Kim H-J. Ovarian Function Suppression With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer in Premenopausal Women. *Frontiers in Oncology*. 2021;11.

131. Oh D-Y, Bang Y-J. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(1):33-48.

132. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-83.

133. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2021(2).

134. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist*. 2011;16(6):800-10.

135. Nahta R, Hung M-C, Esteva FJ. The HER-2-Targeting Antibodies Trastuzumab and Pertuzumab Synergistically Inhibit the Survival of Breast Cancer Cells. *Cancer Research*. 2004;64(7):2343-6.

136. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly Enhanced Antitumor Activity of Trastuzumab and Pertuzumab Combination Treatment on HER2-Positive Human Xenograft Tumor Models. *Cancer Research*. 2009;69(24):9330-6.

137. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):109-19.
138. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783-91.
139. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):617-28.
140. Voigtländer M, Schneider-Merck T, Trepel M. Lapatinib. Springer International Publishing; 2018. p. 19-44.
141. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
142. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(5):501-8.
143. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):610-21.
144. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10371):105-17.
145. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(8):645-59.
146. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer Jr CE, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):444-53.
147. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):9-20.
148. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios Carlos H, O'Shaughnessy Joyce A, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(22):2110-22.
149. Wang X, Zhao S, Xin Q, Zhang Y, Wang K, Li M. Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*. 2024;31(9):1283-91.
150. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):77-90.
151. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive

Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929-40.

152. Markham A. Alpelisib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1249-53.

153. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):520-9.

154. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;159:103223.

155. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(21):1981-91.

156. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):217-26.

157. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(12):1250-68.

158. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology*. 2020;31(11):1526-35.

159. Daly GR, Alrawashdeh MM, McGrath J, Dowling GP, Cox L, Naidoo S, et al. PARP Inhibitors in Breast Cancer: a Short Communication. *Current Oncology Reports*. 2024;26(2):103-13.

160. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(10):1019-25.

161. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.

162. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(14):949-55.

163. Walsh SM, Lowery AJ, Prichard RS, McDermott EW, Evoy D, Geraghty J. Postmastectomy radiotherapy: Indications and implications. *The Surgeon*. 2014;12(6):310-5.

164. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology*. 2016;6(6):e219-e34.

165. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991;68(10):2142-9.
166. 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 Research*. 2010;12(4):207.
167. 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.
168. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66.
169. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Modern Pathology*. 2009;22(11):1457-67.
170. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(8):1098-105.
171. Oyama T, Ishikawa Y, Hayashi M, Arihiro K, Horiguchi J. The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(2):182-8.
172. Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):1016-9.
173. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(5):595-601.
174. Uy GB, Laudico AV, Carnate JM, Jr., Lim FG, Fernandez AM, Rivera RR, et al. Breast cancer hormone receptor assay results of core needle biopsy and modified radical mastectomy specimens from the same patients. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(2):154-9.
175. Lorgis V, Algros MP, Villanueva C, Chaigneau L, Thierry-Vuillemin A, Nguyen T, et al. Discordance in early breast cancer for tumour grade, estrogen receptor, progesterone receptors and human epidermal receptor-2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumour. *Breast*. 2011;20(3):284-7.
176. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, et al. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg*. 2013;216(2):239-51.
177. Lee AHS, Key HP, Bell JA, Kumah P, Hodi Z, Ellis IO. The effect of delay in fixation on HER2 expression in invasive carcinoma of the breast assessed with immunohistochemistry and in situ hybridisation. *Journal of Clinical Pathology*. 2014;67(7):573-5.

178. Li Z, Dabbs DJ. Avoiding “False Positive” and “False Negative” Immunohistochemical Results in Breast Pathology. *Pathobiology*. 2022;89(5):309-23.
179. Selvarajan S, Bay B-H, Choo A, Chuah K-L, Sivaswaren CR, Tien S-L, et al. Effect of Fixation Period on HER2/neu Gene Amplification Detected by Fluorescence In Situ Hybridization in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2002;50(12):1693-6.
180. Willmore-Payne C, Metzger K, Layfield LJ. Effects of fixative and fixation protocols on assessment of Her-2/neu oncogene amplification status by fluorescence in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15(1):84-7.
181. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;157(2):363-71.
182. Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021;Volume 13:213-7.
183. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2206-23.
184. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;153(3):477-91.
185. Arima N, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Fujisue M, Okumura Y, et al. The importance of tissue handling of surgically removed breast cancer for an accurate assessment of the Ki-67 index. *Journal of Clinical Pathology*. 2016;69(3):255-9.
186. Combs SE, Han G, Mani N, Beruti S, Nerenberg M, Rimm DL. Loss of antigenicity with tissue age in breast cancer. *Laboratory Investigation*. 2016;96(3):264-9.
187. Badoual C, Maruani A, Ghorra C, Lebas P, Avigdor S, Michenet P. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies-correlation with subsequent surgical excisions. *Breast*. 2005;14(1):22-7.
188. Ough M, Velasco J, Hieken TJ. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg*. 2011;201(5):692-4.
189. Burge CN, Chang HR, Apple SK. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast*. 2006;15(2):167-72.
190. Kim TH, Kang DK, Kim JY, Han S, Jung Y. Histologic Grade and Decrease in Tumor Dimensions Affect Axillary Lymph Node Status after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*. 2015;18(4):394.

191. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95.
192. Knuttel FM, Menezes GLG, van Diest PJ, Witkamp AJ, van den Bosch MAAJ, Verkooijen HM. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *British Journal of Surgery*. 2016;103(6):644-55.
193. Daveau C, Baulies S, Lalloum M, Bollet M, Sigal-Zafrani B, Sastre X, et al. Histological grade concordance between diagnostic core biopsy and corresponding surgical specimen in HR-positive/HER2-negative breast carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2014;110(9):2195-200.
194. Shanmugalingam A, Hitos K, Hegde S, Al-Mashat A, Pathmanathan N, Edirimmane S, et al. Concordance between core needle biopsy and surgical excision for breast cancer tumor grade and biomarkers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022;193(1):151-9.
195. Pölcher M, Braun M, Tischitz M, Hamann M, Szeterlak N, Kriegmair A, et al. Concordance of the molecular subtype classification between core needle biopsy and surgical specimen in primary breast cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;304(3):783-90.
196. Jeong YS, Kang J, Lee J, Yoo T-K, Kim SH, Lee A. Analysis of the molecular subtypes of preoperative core needle biopsy and surgical specimens in invasive breast cancer. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2020;54(1):87-94.
197. Rossi C, Fraticelli S, Fanizza M, Ferrari A, Ferraris E, Messina A, et al. Concordance of immunohistochemistry for predictive and prognostic factors in breast cancer between biopsy and surgical excision: a single-centre experience and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023;198(3):573-82.
198. Dekker TJA, Smit VTHBM, Hooijer GKJ, Van De Vijver MJ, Mesker WE, Tollenaar RAEM, et al. Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer. *Annals of Oncology*. 2013;24(4):931-7.
199. You K, Park S, Ryu JM, Kim I, Lee SK, Yu J, et al. Comparison of Core Needle Biopsy and Surgical Specimens in Determining Intrinsic Biological Subtypes of Breast Cancer with Immunohistochemistry. *Journal of Breast Cancer*. 2017;20(3):297.
200. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens: Table 1. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60(12):1300-6.
201. Robertson S, Rönnlund C, De Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;174(3):795-805.
202. Chen J, Wang Z, Lv Q, Du Z, Tan Q, Zhang D, et al. Comparison of Core Needle Biopsy and Excision Specimens for the Accurate Evaluation of Breast Cancer Molecular Markers: a Report of 1003 Cases. *Pathology & Oncology Research*. 2017;23(4):769-75.

203. Seferina SC, Nap M, van den Berkmortel F, Wals J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG. Reliability of receptor assessment on core needle biopsy in breast cancer patients. *Tumor Biology*. 2013;34(2):987-94.
204. Li S, Yang X, Zhang Y, Fan L, Zhang F, Chen L, et al. Assessment accuracy of core needle biopsy for hormone receptors in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;135(2):325-34.
205. Onsum MD, Geretti E, Paragas V, Kudla AJ, Moulis SP, Luus L, et al. Single-Cell Quantitative HER2 Measurement Identifies Heterogeneity and Distinct Subgroups within Traditionally Defined HER2-Positive Patients. *The American Journal of Pathology*. 2013;183(5):1446-60.
206. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Seminars in Cancer Biology*. 2021;72:123-35.
207. Morris EA, Liberman L, Trevisan SG, Abramson AF, Dershaw DD. Histologic Heterogeneity of Masses at Percutaneous Breast Biopsy. *The Breast Journal*. 2002;8(4):187-91.
208. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British Journal of Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
209. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1571-81.
210. Kalvala J, Parks RM, Green AR, Cheung KL. Concordance between core needle biopsy and surgical excision specimens for Ki-67 in breast cancer – a systematic review of the literature. *Histopathology*. 2022;80(3):468-84.
211. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, De Benedetto D, Desideri I, Becherini C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(4):642-8.
212. Kombak FE, Şahin H, Mollamemişoğlu H, Önem İ, Kaya H, Buğdaycı O, et al. Concordance of immunohistochemistry between core needle biopsy and surgical resection of breast cancer. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2017;47:1791-6.
213. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *European Journal of Cancer*. 2014;50(2):277-89.
214. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. *Annals of Oncology*. 2013;24(1):101-8.
215. McAnena PF, McGuire A, Ramli A, Curran C, Malone C, McLaughlin R, et al. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options. *BMC Cancer*. 2018;18(1).

216. Shiino S, Kinoshita T, Yoshida M, Jimbo K, Asaga S, Takayama S, et al. Prognostic Impact of Discordance in Hormone Receptor Status Between Primary and Recurrent Sites in Patients With Recurrent Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(4):e133-40.
217. Ilgun S, Sarsenov D, Erdogan Z, Ordu C, Celebi F, Nur Pilanci K, et al. Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients. *J buon*. 2016;21(6):1425-32.
218. Matsumoto A, Jinno H, Murata T, Seki T, Takahashi M, Hayashida T, et al. Prognostic implications of receptor discordance between primary and recurrent breast cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015;20(4):701-8.
219. Almstedt K, Krauthauser L, Kappenberg F, Wagner D-C, Heimes A-S, Battista MJ, et al. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers*. 2023;15(5):1413.
220. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, Van Gils CH, Van Der Wall E, Moelans CB, Van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(6):568-80.
221. Shiino S, Ball G, Syed BM, Kurozumi S, Green AR, Tsuda H, et al. Prognostic significance of receptor expression discordance between primary and recurrent breast cancers: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022;191(1):1-14.

