



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİ HASTALARINDA EŞLİK  
EDEN İN SİTU DUKTAL KARSİNOMUN PROGNOZA VE  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Neslihan Koray Fedai

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİ HASTALARINDA EŞLİK  
EDEN İN SİTU DUKTAL KARSİNOMUN PROGNOZA VE  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Neslihan Koray Fedai  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Neyran Kertmen

ANKARA  
2022

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve tezimin oluşma süresi boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocalarım, tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Neyran Kertmen'e, patoloji preparatlarını inceleyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan hocalarım Prof. Dr. Ayşegül Üner ve Uzm. Dr. Meral Üner'e,

Patoloji preparatlarının çıkartılmasında bana yardım eden Tıbbi Patoloji arşiv sorumlusu Lokman Kale'ye,

Beraber çalıştığım, zor zamanlarımda yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım babam Ümit Koray, canım annem Kıymet Koray ve biricik kardeşim Aslıhan Koray'a,

Her zaman yanımda olan, en büyük destekçim, kedimiz Gazoz'un babası sevgili eşim Ahmet Burak Fedai'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neslihan Koray Fedai

ANKARA, 2022

## ÖZET

**Koray F. N. İnvaziv duktal meme kanseri hastalarında eşlik eden in situ duktal karsinomun prognoza ve sağkalıma etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2022.** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmakla birlikte kanser ilişkili ölümlerin en sık 2. sebebidir. Meme kanserlerinin en sık görülen histopatolojik tipi invaziv duktal karsinoma (IDC)'dir. Duktal karsinoma in situ (DCIS) ise invaziv meme kanseri öncülüdür. Bazı çalışmalar, salt IDC ve IDC+DCIS tümörler arasında biyolojik farklılıklar olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada IDC'ye eşlik eden DCIS komponentinin tümör mikroçevresine, tümörün klinik ve patolojik özelliklerine, prognoza ve sağkalıma etkisine bakıldı. Araştırmaya 165 IDC, 404 IDC+DCIS hastası olmak üzere 569 hasta dahil edildi. Ayrıca aynı dekatta, AJCC 8. versiyon TNM evrelemesine göre aynı evrede, invaziv komponenti aynı grade ve hormon reseptör ve Her2 durumu aynı olan 164 salt IDC hastası 1:1 oranında 164 IDC+DCIS hastası ile eşleştirilerek ayrı bir kohort daha oluşturuldu. Tüm kohortta salt IDC ve IDC+DCIS hastalarının klinik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubundaki hastalarda daha çok ER ve PR pozitifliği (her biri için  $p < 0,001$ ) ve bu hastaların daha çok hormonoterapi tedavi aldığı saptandı ( $p < 0,001$ ). Tüm kohortta 2 grup arasında ki-67 yüzdesi karşılaştırıldığında salt IDC grubunda, ki-67 yüzdesinin daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Tüm kohortta ve eşleştirilmiş kohortta iki grubun genel sağkalım süresi karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubunun genel sağkalım süresinin salt IDC grubuna göre daha uzun olduğu tespit edildi (sırasıyla log rank  $p = 0,001$  ve  $p = 0,01$ ). Aynı şekilde tüm kohortta ve eşleştirilmiş kohortta sağkalım süresi karşılaştırıldığında ise yine IDC+DCIS grubunun hastaliksız sağkalım süresinin salt IDC grubuna göre daha uzun olduğu tespit edildi (sırasıyla log rank  $p < 0,001$  ve  $p = 0,04$ ). Ayrıca çalışmamızda tüm kohortta salt IDC grubunda IDC+DCIS grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak ölüm riskinin 2,14 kat, hastalık (lokal nüks veya uzak metastaz veya ölüm) riskini ise 2,44 kat arttığı tespit edildi. Eşleştirilmiş kohortta ise stromal tümörü infiltre eden lenfositlerin (TILs) yüzdesindeki her %1'lik artışın ölüm riskini 0,87 kat,

hastalık riskini ise 0,89 kat azalttığı saptandı. Son olarak tüm kohort ve eşleştirilmiş kohorttaki hastalar salt IDC ve IDC+DCIS hastaları olarak gruplandırılıp ayrı ayrı sağkalıma etki eden stromal TILs yüzdesi kesme değeri belirlendi. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC hastalarının genel sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %7,5 (AUC sırasıyla: 0,832 ve 0,834; her iki kohort için de sensitivite %95, spesifite %67) olarak tespit edildi. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC'li hastalar için hastaliksız sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri ise %12,5 (her iki kohort için de AUC: 0,806; sensitivite %97, spesifite %58) olarak tespit edildi. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta IDC+DCIS hastalarının genel ve hastaliksız sağkalımı için yapılan ROC analizlerinde AUC her bir durum için 0,5 civarında tespit edilmiş olup ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri tespit edilemedi. Bu veriler stromal TILs yüzdesinin salt IDC grubunda sağkalımı tahmin etmekte kullanılabilir bir parametre olduğuna işaret etmektedir, ancak aynı durum IDC+DCIS grubu için geçerli değildir. Yapılan son çalışmalarda biyolojik açıdan farklı davrandığı gösterilen bu iki grup antitümöral immün yanıt açısından da birbirinden farklı davranıyor olabilir. Bu açıdan bu hasta grubunda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, invaziv duktal karsinoma, duktal karsinoma in situ, tümörü infiltre eden lenfositler .

## ABSTRACT

**Koray F. N. The effect on prognosis and survival of co-existence ductal carcinoma in situ in invasive ductal breast cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, ANKARA, 2022.** Breast cancer is the most

commonly diagnosed cancer and it is the second most common cause of cancer related death in women. The most common histopathological type of breast cancer is invasive ductal carcinoma (IDC). Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a precursor to invasive breast cancer. Some researches showed that there are biological differences between pure IDC and IDC+DCIS tumors. The purpose of the present study was to evaluate the effect of co-existence DCIS in IDC on tumor microenvironment, clinical and pathological features of the tumor, prognosis and survival. A total of 165 IDC and 404 IDC+DCIS patients were enrolled in this study. Furthermore 164 pure IDC patients were matched with 164 IDC+DCIS patients to form a matched cohort. They were exactly matched for age decade, the AJCC version 8 TNM stage, grade of invasive component, hormone receptor and Her2 status.

In the whole cohort compared with pure IDC patients, those with IDC+DCIS patients were more likely to be ER and PR positive ( $p < 0.001$  for each) and to be received hormonal therapy ( $p < 0.001$ ). In the whole cohort, compared with IDC+DCIS patients, those with pure IDC patients were more likely to have higher percentage of ki-67 ( $p < 0.001$ ). In the whole cohort and matched cohort, the co-existence of DCIS was associated with significantly improved overall survival (OS) (log rank  $p = 0.001$  and  $p = 0.01$ , respectively). Also in the whole cohort and matched cohort, the co-existence of DCIS was associated with significantly improved disease free survival (DFS) (log rank  $p < 0.001$  and  $p = 0.04$ , respectively).

Furthermore, in the whole cohort, we found that patients with pure IDC had a 2.14 fold higher probability of death and 2.44 fold higher probability of disease (recurrence or distant metastasis or death) than did those patients with IDC+DCIS. In the matched cohort, a 1% increase in stromal TILs was associated longer OS and DFS (Hazard ratio (HR) 0,87 (%95 CI 0,81-0,93),  $p < 0,001$  and HR 0,89 (%95 CI 0,86-0,93),  $p < 0,001$ , respectively).

Finally, we utilized the ROC curve analyses in the whole cohort and the matched cohort to predict the cut-off value of the stromal TILs affecting survival. The cut-off

value for the optimal stromal TILs that could be used to predict OS of pure IDC patients in the whole cohort and matched cohort was 7.5% (AUC: 0.832 and 0.834, respectively; sensitivity 95%, specificity 67% for both cohorts). The cut-off value for the optimal stromal TILs that could be used to predict DFS of pure IDC patients in the whole cohort and matched cohort was 12.5% (AUC: 0.806; sensitivity 97%, specificity 58% for both cohorts). In ROC analyses utilizing for OS and DFS of IDC+DCIS patients in the whole cohort and matched cohort, the AUC was found to be around 0.5 and the optimal cut-off value for the stromal TILs could not be determined. According to these findings the stromal TILs can use to predict survival in the pure IDC patients, but not the IDC+DCIS patients. Recent studies showed that pure IDC and IDC+DCIS tumors behave biologically different, these two groups of tumor may also behave differently from each other in terms of antitumoral immune response. In this respect, further studies are needed.

**Keywords:** Breast cancer, invasive ductal carcinoma, ductal carcinoma in situ, tumor infiltrating lymphocyte.

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | <b>III</b>  |
| <b>ÖZET</b>  | <b>IV</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>VI</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | <b>VIII</b> |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>   | <b>X</b>    |
| <b>TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ</b>   | <b>XI</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | <b>3</b>    |
| 2.1. Meme Anatomisi  | 3           |
| 2.2. Meme Histolojisi  | 4           |
| 2.3. Meme Kanseri  | 5           |
| 2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji  | 5           |
| 2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri  | 5           |
| 2.3.3. Meme Kanseri Klinik, Tanı ve Evreleme                               | 6           |
| 2.3.3.1. Meme Kanseri Kliniği  | 6           |
| 2.3.3.2. Meme Kanseri Tanısı ve Görüntüleme                                | 7           |
| 2.3.3.3. Meme Kanseri Evreleme   | 8           |
| 2.3.4. Meme Kanserinin Histopatolojik İncelemesi                           | 14          |
| 2.3.4.1. Duktal Karsinoma İn Situ  | 16          |
| 2.3.4.2. İnvaziv Duktal Karsinoma  | 17          |
| 2.3.4.3. İnvaziv Duktal Karsinoma/Duktal Karsinoma<br>İn Situ Birlikteliği | 17          |
| 2.3.5. Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal<br>İncelemesi                   | 18          |
| 2.3.6. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama                                 | 19          |
| 2.3.7. Meme Kanseri ve İmmün Sistem  | 20          |
| 2.3.8. Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler                                   | 20          |
| 2.3.9. Meme kanserinde TILs'in Klinik Geçerliliği ve<br>Kullanımı          | 21          |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                            | <b>25</b> |
| 3.1. Araştırmanın Tipi                               | 25        |
| 3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi               | 25        |
| 3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri | 25        |
| 3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı                   | 25        |
| 3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları   | 26        |
| 3.6. Veri Toplanması                                 | 26        |
| 3.7. Verilerin Analizi                               | 27        |
| 3.8. Araştırmanın Bütçesi                            | 28        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                   | <b>29</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                   | <b>46</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                          | <b>53</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                  | <b>55</b> |
| <b>8. EKLER</b>                                      | <b>64</b> |
| EK-1. Etik Kurul Onayı                               |           |
| EK-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu                |           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>ACS</b>      | ‘‘American Cancer Society’’                           |
| <b>ADCC</b>     | Antikor İlişkili Hücresel Sitotoksiste                |
| <b>AJCC</b>     | ‘‘American Joint Committee On Cancer’’                |
| <b>BCSS</b>     | Meme Kanseri Spesifik Sağkalım                        |
| <b>CTLA-4</b>   | Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4              |
| <b>DCIS</b>     | Duktal Karsinoma İn Situ                              |
| <b>DFS</b>      | Hastaliksız Sağkalım                                  |
| <b>ECE</b>      | Ekstrakapsüler Uzanım                                 |
| <b>ER</b>       | Östrojen Reseptörü                                    |
| <b>Her2</b>     | İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2             |
| <b>H&amp;E</b>  | Hematoksilen eozin                                    |
| <b>IDC</b>      | İnvaziv Duktal Karsinoma                              |
| <b>IDC+DCIS</b> | İn Situ Komponent Bulunduran İnvaziv Duktal Karsinoma |
| <b>IHC</b>      | İmmünohistokimya                                      |
| <b>ILC</b>      | İnvaziv Lobüler Karsinoma                             |
| <b>IM</b>       | İnternal Mammarian                                    |
| <b>ISH</b>      | İn Situ Hibridizasyon                                 |
| <b>LVI</b>      | Lenfovasküler İnvazyon                                |
| <b>M</b>        | Metastaz  |
| <b>MKC</b>      | Meme Koruyucu Cerrahi                                 |
| <b>MRG</b>      | Manyetik Rezonans Görüntüleme                         |
| <b>N</b>        | Rejyonel Lenf Nodu                                    |
| <b>NCCN</b>     | ‘‘National Comprehensive Cancer Network’’             |
| <b>NK</b>       | Natural Killer  |
| <b>OS</b>       | Genel Sağkalım  |
| <b>PD-1</b>     | Programlanmış Hücre Ölüm 1                            |
| <b>PDL-1</b>    | PD-1 Ligandı  |
| <b>PET/BT</b>   | Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi     |
| <b>PNI</b>      | Perinöral İnvazyon                                    |
| <b>PR</b>       | Progesteron Reseptörü                                 |
| <b>T</b>        | Primer Tümör  |
| <b>TDLU</b>     | Terminal Duktal Lobüler Ünite                         |
| <b>Tfh</b>      | Foliküler yardımcı T hücresi                          |
| <b>Th</b>       | Yardımcı T hücresi                                    |
| <b>TILs</b>     | Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler                    |
| <b>TPD</b>      | Trastuzumab, pertuzumab, dosetaksel kemoterapi rejimi |
| <b>Treg</b>     | Regülatuvar T hücresi                                 |
| <b>USG</b>      | Ultrasonografi  |
| <b>VKI</b>      | Vücut Kitle İndeks                                    |

## TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo – 2.3.3.3.1 AJCC TNM evrelemesi   | 9  |
| Tablo – 2.3.3.3.2 NCCN 2022 prognostik evreleme   | 11 |
| Tablo – 2.3.4.1 Histopatolojik tipler   | 15 |
| Tablo – 4.1.1 IDC ve IDC+DCIS hastalarında klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması                           | 31 |
| Tablo – 4.2.1 Tüm kohortta genel ve hastalıksız sağkalım için çok değişkenli cox regresyon modeli                         | 41 |
| Tablo – 4.2.2 Eşleştirilmiş kohortta genel ve hastalıksız sağkalım için çok değişkenli cox regresyon modeli               | 41 |
| Şekil – 4.2.1 IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri  | 35 |
| Şekil – 4.2.2 Luminal A-B meme kanserinde IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri                                | 36 |
| Şekil – 4.2.3 Her2 pozitif ve triple negatif meme kanserinde IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri             | 37 |
| Şekil – 4.2.4 IDC/IDC+grade 1 veya 2 DCIS/IDC+grade 3 DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri                            | 38 |
| Şekil – 4.2.5 Artan TILs yüzdesine göre sıralanmış hastaların dağılımı  | 39 |
| Şekil – 4.2.6 Stromal TILs dağılımına göre sağkalım analizleri  | 40 |
| Şekil – 4.3.1 Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta sağkalım için stromal TILs yüzdesi kullanılarak yapılan ROC analizleri | 42 |

Şekil – 4.3.2 Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta IDC ve IDC+DCIS hastalarında sağkalım için stromal TILs yüzdesi kullanılarak yapılan ROC analizleri 44

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri yıllık 2,3 milyon yeni vaka ile kadınlarda en sık görülen kanser olmakla birlikte kanser ilişkili ölümlerin en sık 2. sebebidir (1,2). Histopatolojik görünüm ve biyolojik davranış bakımından farklılık gösteren çeşitli histolojik meme kanseri türleri vardır. Epitelyal meme kanserlerinin en sık görülen histopatolojik tipleri invaziv duktal karsinoma (IDC), invaziv lobüler karsinoma (ILC) ve invaziv mikst duktal/lobüler karsinomadır. IDC, invaziv lezyonların %70-80' ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri tipidir (3). Duktal karsinoma in situ (DCIS) ise invaziv meme kanseri öncülüdür. DCIS sıklıkla IDC ile birlikte görülür (4,5).

IDC hastalarının tedavi yaklaşımı ile in situ komponent bulunduran invaziv duktal karsinoma (IDC+DCIS) hastalarının tedavi yaklaşımı benzerdir. IDC+DCIS hastalarında da tedavi IDC komponentine göre düzenlenir (6). Bununla birlikte yapılan çalışmalar, IDC ve IDC+DCIS tümörler arasında biyolojik farklılıklar olduğuna işaret etmektedir. İn situ komponent bulunduran invaziv duktal meme karsinomlarında histolojik grade, tümör çapı, ki-67 yüzdesi ve lokal rekkürrensin daha az, östrojen reseptör (ER) pozitifliğinin ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (7,8,9).

Ayrıca meme kanserinde yapılan çalışmalarda gen ekspresyon profiline göre prognoz ve terapötik hedefler açısından belirgin farklılık gösteren birkaç farklı meme kanseri alt tipi tanımlanmıştır. Bu moleküler sınıflama luminal A , Luminal B, Her2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2) pozitif ve triple negatif subtiplerini içermektedir (10,11,12). Luminal tip en sık görülen alt tiptir. Her2 pozitif subtip ise invaziv meme kanserinin %10-15'ini oluşturur. Bu tümörler genellikle ER ve progesteron reseptörü (PR) negatiftir. Triple negatif tümörlerde ise ER, PR ve Her2 negatiftir. Ayrıca genomik düzeyde yapılan çalışmalar DCIS'in eşlik ettiği IDC ile benzer gen ekspresyonu profiline sahip olduğunu göstermiştir (13,14).

Çeşitli solid tümörlerle alakalı yapılan çalışmalar immün sistem hücrelerinin klinik yanıt arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (15). Tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) tümör içerisinde ve tümör dışında bulunan hem proinflamatuvar hem de immüsupresif etkiye sahip mononükleer inflamatuvar hücrelerdir. Yapılan çalışmalar TILs varlığının özellikle Her2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde sağkalımda uzama ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir (16, 17).

Bu veriler ışığında, bu çalışmada meme kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi olan IDC'de eşlik eden DCIS komponentinin tümör mikroçevresine, tümörün klinik ve patolojik özelliklerine, prognoza, sağkalıma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Anatomisi

Erişkinde meme; vertikal ekseninde 2 ve 6. kosta, horizontal ekseninde sternum kenarı ve midaksiller çizgi arasında yer alır. ‘‘Spence’in kuyruğu’’ olarak adlandırılan memenin kuyruk bölümü aksillaya uzanır. Meme başı 6. kosta hizasında olup meme başını çevreleyen sirküler, pigmente 15-60 mm çapındaki alan ise areoladır.

Memeyi superfisiyal pektoral fasya sarar ve bu fasya superfisiyal abdominal fasya (Camper) olarak devam eder. Meme pektoralis major ve serratus anterior kaslarını örten derin pektoral fasya üzerinde yer alır. Bu iki fasyal yüzeyi Cooper ligamanları denilen fibröz bantlar birbirine bağlar ve bu bantlar memeyi destekler (18).

Memenin arteriyal kanlanmasını aksiller arterin dalları, internal torasik arter ve posterior interkostal arterler sağlar (19). Venöz drenaj ise areola çevresinden başlar ve memenin arterlerine eşlik eder; ayrıca memede ek yüzeysel bir ven pleksusu da vardır (20).

Lenfatik drenaj, hem superfisiyal (subepitelyal ve subdermal) hem de derin lenfatik damarlar ile sağlanır ve superfisiyal pleksustan derin pleksusa doğru tek yönlüdür. Lenf; derin subkutanöz ve intramammarian lenfatik damarlardan aksiller, internal mammarian (IM) ve klavikular lenf nodlarına doğru akar.

Aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının lateral ve aşağısında (Level I), pektoralis minör kasının arkasında (Level II), pektoralis minör kasının üst kenarı ve yukarısında (Level III) olacak şekilde pektoralis minor kası ile komşuluklarına göre 3 gruba ayrılmıştır. IM lenf nodları ise interkostal boşluklarda IM damar komşuluğunda ekstraplevral yağ içinde bulunur. Aksiller lenf nodları gibi IM lenf nodlarına da memenin tüm kadrantlarından lenfatik drenaj gelir (21).

## 2.2. Meme Histolojisi

Meme; deri, subkutan doku, epitelyal ve stromal elemanlardan oluşan meme dokusu olmak üzere 3 ana yapıdan oluşur.

Meme derisinde kıl folikülleri, sebace bezler ve ekzokrin ter bezleri bulunur. Meme başı pigmente skuamoz epitel hücreler ile çevrilidir. Meme başında laktiferöz duktuslar genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluşturur. Bu laktiferöz sinüsler kollajen, düz kas ve elastik liflerle desteklenmektedir. Meme başında bol miktarda duyusal sinir ucu, sebace ve apokrin ter bezi bulunur, ancak kıl folikülü yoktur. Areolada ise ter bezleri ve periferinde Montgomery bezleri olarak adlandırılan sebace bezler bulunur (22).

Epitelyal elemanlar, meme başı ile memenin yapısal ve fonksiyonel ünitesi olan lobülleri bağlayan duktuslardır. Bu duktuslar dallanarak terminal duktal lobüler üniteyi (TDLU) oluşturur. DCIS bu duktal yapılardan köken alır. Lobüller ise duktusların asinüse dönüştüğü alanlardır ve memenin süt salgılayan fonksiyonel üniteleridir. Stroma ise adipöz ve fibröz dokudan oluşur. Memeye hacim veren interlobüler stroma ve TDLU etrafında bulunan intralobüler stroma olmak üzere 2 tipi vardır (22,23,24).

Memede luminal hücreler, miyoepitelyal hücreler, fibroblastlar (stromal fibroblastlar ve miyofibroblastlar) olmak üzere 3 tip hücre bulunur. Luminal hücreler duktusları ve TDLU'yu döşer. Esas görevleri süt sekrete etmektir. Luminal hücrelerde sitokeratin 7, 8, 18, e-kaderin, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu mevcuttur. Epitelyal hiperplazi, atipik hiperplazi ve meme kanserlerinin çoğu bu hücrelerden köken alır. Miyoepitelyal hücreler ise bazal membranı destekler, bazal membran ve luminal hücrelerin arasında yer alır. Miyoepitelyal hücrelerde bazal keratin 5/6, 14, 17, p-kaderin, kas markerları, p63, CD10, podoplanin (D2-40) ekspresyonu mevcuttur. Miyoepitelyomalar, triple negatif meme kanserlerinin bir kısmı bu hücrelerden köken alır. Stromal fibroblastlar ve miyofibroblastlar ise epitelyal hücreleri destekler, meme volümünün çoğunu oluşturur. Bu hücrelerde CD34, kas belirteçleri, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu mevcuttur.



Psödoanjomatöz hiperplazi, fibröz tümörler, desmoid fibromatosis, miyofibroblastom, fibroadenom ve filloides tümörleri bu hücrelerden köken alır (23).

### **2.3. Meme Kanseri**

#### **2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

Meme kanseri yıllık 2,3 milyon yeni vaka ile kadınlarda en sık tanı konulan kanserdir (1). American Cancer Society (ACS)'nin 2021'de yayınlanan kanser istatistiklerinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmakla beraber kanser ilişkili ölümlerin en sık 2. sebebidir (2).

Türk Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2021'de yayınlanan Türkiye 2017 kanser verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (47,7/100.000 kişi, yaşa göre standardize kanser hızı). Türkiye'de bir yıl içerisinde 19.211 kadın meme kanseri tanısı almıştır. Kanser tanısı alan her 4 kadından 1'i meme kanseridir (25).

Meme kanseri insidansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık farklı ülkelerde vücut ağırlığı, menarş yaşı, emzirme yaşı, gebelik sayısı, ilk gebelik yaşı gibi faktörlerin değişmesine bağlı olabilir.

Meme kanseri mortalitesi ise 1970'lerden beri düşmektedir ve mortalitedeki bu düşüş meme kanserinde kullanılan görüntüleme yöntemleri ve tedavideki gelişmelere bağlıdır (26,27,28).

#### **2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülür. Cinsiyetin yanında yaş da meme kanseri insidansı ile ilişkili önemli risk faktörlerinden biridir. Artan yaş ile beraber meme kanseri riski artmaktadır (9).

Etnik köken, ırk, vücut kitle indeksi (VKI), vücut yağı ve boy da meme kanseri ilişkili risk faktörlerindedir. Özellikle postmenapozal kadınlarda yüksek VKI meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (29,30,31,32).

Benign meme hastalıklarından özellikle histolojik atipi içeren lezyonlar artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (33). Meme dokusu yoğunluğu, glandüler ve parankimal dokunun adipöz dokuya oranını yansıtmaktadır. Mamografik olarak yoğun (dens) meme dokusu olan kadınlar, az yoğun ve yoğun olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, meme kanseri riskinin dens meme dokusu olanlarda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (34,35).

Yüksek endojen östrojen seviyesi, intakt uterusu olan kadınlarda verilen hormon tedavileri, kombine oral kontraseptifler gibi hormonal faktörler de meme kanseri riskini artırmaktadır (36). Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, ilk gebeliğin ileri yaşlarda olması meme kanseri riskini artıran faktörlerdir (37).

Kişisel invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü de kontralateral memede meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (38). Ailede meme kanseri öyküsü olması da meme kanseri gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür, bununla birlikte bu risk ailedeki meme kanserli kadınların 1. derece akraba olması ve genç yaşlarda tanı almaları durumunda artmaktadır (39). Meme kanserine yatkınlık oluşturan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir, örneğin tüm meme kanserlerinin yaklaşık %6'sında BRCA1/2 gen mutasyonu mevcuttur (40). Alkol kullanımı, sigara, iyonize radyasyon maruziyeti de meme kanseri riskini artıran diğer faktörlerdir.

### **2.3.3. Meme Kanseri Klinik, Tanı ve Evreleme**

#### **2.3.3.1. Meme Kanseri Kliniği**

Hastalar meme kanseri tanısını çoğunlukla tarama programlarındaki anormal mamografiler ile alır. Ancak bazı hastaların bu tarama programlarına erişimi olmayabilir. Bununla beraber hastaların bir kısmının memesinde ele gelen kitle olmasına rağmen mamografileri normal olabilir veya mamografiler arasında geçen sürede meme kanseri gelişebilir (41). Bu durumlarda klinik, meme kanseri tanısında uyarıcı olabilir.

Erken evre meme kanserleri genellikle memede ele gelen sert, hareketsiz, düzensiz sınırlı tek dominant bir kitle ile prezente olurken; lokal ileri hastalık aksillada ele gelen kitle veya meme derisinde değişiklikler (eritem, meme derisinde kalınlaşma, çekinti, peau d'orange görünümü) ile prezente olabilir. Metastatik hastalıkta ise hastalarda organ tutulumuna bağlı semptom ve bulgular görülebilir.

### **2.3.3.2. Meme Kanseri Tanısı ve Görüntüleme**

Meme kanseri tanısı muayene veya görüntüleme ile konulabilir. Sağlıklı kadınlarda yapılan görüntülemeler tümörün daha küçük, henüz metastaz yapmamışken, daha erken evrelerde tespit edilmesini sağlarken aynı zamanda meme koruyucu cerrahi ve sınırlı aksiller cerrahi ile kemoterapiye daha az ihtiyaç duyulmasını sağlar. Tedavi ilişkili morbiditeyi azaltır ve sağkalımı iyileştirir (42).

Meme kanseri tanısında mamografi; yüksek sensitivite ve spesifitesi olan, kolay ve ucuz altın standart görüntüleme tekniğidir. Mamografinin kullanımın meme kanseri mortalitesinde %19 azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu oran 40'lı yaşlarda %15 iken, 60'lı yaşlarda %32'lere kadar yükselmektedir (43). Ancak mamografinin yanlış pozitiflik, radyasyon maruziyeti, ağrı, anksiyete ve diğer negatif psikolojik etkiler gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır (44). Özellikle genç kadınlarda mamografi yanlış pozitifliklere neden olmaktadır. Pace ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 40 ile 50 yaş aralığında meme kanseri taramasına alınan kadınlarda mamografi ile yanlış pozitif sonuç olasılığı %61 olarak bulunmuştur. Ayrıca yalancı pozitiflik yaş ile birlikte azalmaktadır (43).

Meme ultrasonografisi (USG), meme kanseri tanısında ve tedavi takibinde kullanılan diğer bir görüntüleme tekniğidir. USG, dens memedeki yüksek spesifitesi ve iyonize radyasyon kullanılmaması nedeniyle genç kadınlarda ve gebe, emziren kadınlarda daha çok tercih edilmektedir (45). USG'nin en önemli kısıtlılıkları ise yüksek oranda yanlış pozitiflik ve USG'yi yapan kişinin deneyimine bağlıdır (46).

Meme manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), meme kanserinde kullanılan bir diğer önemli görüntüleme tekniğidir. MRG'nin meme kanserindeki yüksek sensitivitesi; tanıda, rekürrens veya metastaz açısından değerlendirmede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasının artmasına neden olmuştur. Ayrıca aksiller metastaz saptanıp memede mamografi veya USG ile lezyon saptanamayan "occult" primer meme kanserinin tanısının konulmasını da sağlamaktadır (47,48). Meme MRG'si hormonal değişiklikler (menstrüel siklus, laktasyon, menopozal durumu), kanser tedavilerinden (cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi) etkilenebilir (49,50,51,52,53). Bunların yanında meme MRG pahalı bir görüntüleme yöntemidir. Rutin tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir, ancak yüksek sensitivitesi nedeniyle meme kanseri açısından yüksek riskli popülasyonda (BRCA mutasyonu olması, ailede BRCA mutasyonu olması veya güçlü aile öyküsü olması, göğüse radyoterapi alma öyküsü olması) mamografi ile birlikte tarama amaçlı kullanılmaktadır (54,55).

"National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) kılavuzunda Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)'nin, erken evre meme kanserlerinde (Evre 1, 2 ve operabl evre 3) rutin olarak çekilmesi önerilmemektedir. Bununla birlikte PET/BT; lokal ileri hastalıkta standart görüntüleme çalışmalarına ek olarak kullanıldığında, standart yöntemlerle görüntülenemeyen reyonel nodal hastalığı ve/veya uzak metastazı tespit etmekte yardımcı olabilir (6).

### **2.3.3.3. Meme Kanseri Evreleme**

Meme kanseri evrelemesinde; uluslararası kabul gören tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Evre meme kanseri prognozunu ve tedavi yöntemini belirlemede önemlidir, tanı konulduktan sonra meme kanserinin evresi belirlenmelidir.

Ocak 2018'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından meme kanserinde TNM evreleme sisteminin 8. versiyonu yayınlanmıştır. Bu versiyonda evrelemeye hastalığın anatomik yayılımının yanında hormone

reseptör, Her2 pozitifliği ve histolojik evre gibi prognostik histopatolojik faktörler de dahil edilmiştir (56).

**Tablo 2.3.3.3.1** ve **2.3.3.3.2**'de sırasıyla "AJCC" tarafından 2018'de yayınlanan meme kanserinde TNM evreleme sistemi ve "NCCN" 2022 kılavuzunda bulunan güncel klinik prognostik evreleme sistemi özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.3.3.1 Meme kanserinde TNM evrelemesi**

|  |
|--|
| <b>PRİMER TÜMÖR (T)</b>  |
| <b>TX:</b> Primer tümör değerlendirilemiyor  |
| <b>T0:</b> Primer tümör kanıtı yok   |
| <b>Tis:</b> Karsinoma in situ  |
| <b>Tis (DCIS):</b> Duktal karsinoma in situ  |
| <b>Tis (LCIS):</b> Lobüler karsinoma in situ   |
| <b>Tis (Paget's):</b> İnvaziv karsinoma veya karsinoma in situ ile ilişkili olmayan meme başının Paget Hastalığı |
| <b>T1: Tümörün en büyük çapı <math>\leq 20</math> mm</b>   |
| <b>T1mi:</b> Tümörün en büyük çapı $\leq 1$ mm   |
| <b>T1b:</b> Tümörün en büyük çapı $> 5$ mm ve $\leq 10$ mm   |
| <b>T1c:</b> Tümörün en büyük çapı $> 10$ mm ve $\leq 20$ mm  |
| <b>T2: Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 20</math> mm ve <math>\leq 50</math> mm</b>                              |
| <b>T3: Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 50</math> mm</b>   |
| <b>T4: Göğüs duvarına ve/veya cilde direkt yayılan tümör</b>   |
| <b>T4a:</b> Pektoral kas invazyonu olmadan göğüs duvarı tutulumu   |
| <b>T4b:</b> İnflamatuvar meme kanseri kriterlerini karşılamayan cilt tutulumu                                    |
| <b>T4c:</b> T4a ve T4b birlikte  |
| <b>T4d:</b> İnflamatuvar karsinoma   |

**Tablo 2.3.3.3.1 (devamı) Meme kanserinde TNM evrelemesi**

|   |
|---|
| <b>KLİNİK REJYONEL LENF NODU (N)</b>  |
| <b>NX:</b> Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor  |
| <b>N0:</b> Rejyonel lenf nodu metastazı yok   |
| <b>N1:</b> Hareketli ipsilateral level I, II aksiller lenf nodu metastazı   |
| <b>N2a:</b> Klinik olarak fikse veya sert ipsilateral level I, II aksiller lenf nodu metastazı  |
| <b>N2b:</b> Klinik aksiller lenf nodu saptanamamasına rağmen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı   |
| <b>N3a:</b> İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı   |
| <b>N3b:</b> İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı birlikte   |
| <b>N3c:</b> İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı   |
| <b>PATOLOJİK REJYONEL LENF NODU (pN)</b>  |
| <b>pNX:</b> Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor   |
| <b>pN0:</b> Rejyonel lenf nodu metastazı yok  |
| <b>pN0 (i-):</b> Histolojik olarak rejyonel lenf nodu metastazı yok, negatif immünohistokimya (IHC)   |
| <b>pN0 (i+):</b> Rejyonel lenf nodunda 0.2 mm daha büyük olmayan H&E veya IHC ile tespit edilen malign hücreler   |
| <b>pN0 (mol-):</b> Histolojik olarak rejyonel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)  |
| <b>pN0 (mol+):</b> Histolojik veya IHC ile tespit edilen lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)   |
| <b>pN1: Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik olarak saptanamayan internal mammarian lenf nodu tutulumu</b>  |
| <b>pN1mi:</b> Mikrometastaz (0.2 mm daha büyük ve/veya 200 hücreden daha fazla, ancak < 2mm)  |
| <b>pN1a:</b> 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu, en azından bir metastaz $\geq 2$ mm   |
| <b>pN1b:</b> Klinik olarak saptanamayan sentinel lenf nodu biyopsisinde tespit edilen internal mammarian lenf nodu tutulumu   |
| <b>pN1c:</b> pN1a ve pN1b birlikte  |
| <b>pN2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı</b>   |
| <b>pN2a:</b> 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu, en azından bir metastaz $\geq 2$ mm   |
| <b>pN2b:</b> Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı   |
| <b>pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular lenf nodu veya aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro/makrometastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı</b> |
| <b>pN3a:</b> 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu, en azından bir metastaz $\geq 2$ mm veya infraklavikular lenf nodu metastazı   |
| <b>pN3b:</b> Aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak saptanamayan sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro/makrometastaz  |
| <b>pN3c:</b> İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı  |

**Tablo 2.3.3.3.1 (devamı) Meme kanserinde TNM evrelemesi**

| <b>UZAK METASTAZ (M)</b>   |
|--|
| <b>M0:</b> Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok  |
| <b>cM0 (i+):</b> Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok ancak periferik kanda, kemik iliğinde, non-rejyonel nodal dokuda moleküler veya mikroskopik olarak saptanan 0.2 mm veya daha küçük yer kaplayan tümöral hücrelerin varlığı (Metastaz semptom ve bulgusu yok) |
| <b>M1:</b> Klinik/radyolojik olarak saptanan veya histolojik açıdan 0.2 mm'den daha büyük uzak metastaz  |

**Tablo 2.3.3.3.2 NCCN 2022 prognostik evreleme**

| TNM                            | Grade        | Her2    | ER      | PR      | Evre |    |
|--------------------------------|--------------|---------|---------|---------|------|----|
| TisN0M0                        | Herhangi bir |         |         |         | 0    |    |
| T1N0M0<br>T0N1miM0<br>T1N1miM0 | G1           | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IA   |    |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
|                                |              |         | Pozitif | Pozitif |      |    |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
|                                |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      | IB |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
|                                | G2           | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IA   |    |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
|                                |              |         | Pozitif | Pozitif |      |    |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
|                                |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      | IB |
|                                |              |         | Negatif | Negatif |      |    |
| G3                             | Pozitif      | Pozitif | Pozitif | IA      |      |    |
|                                |              | Negatif | Negatif |         |      |    |
|                                |              | Pozitif | Pozitif |         |      |    |
|                                |              | Negatif | Negatif |         |      |    |
|                                | Negatif      | Pozitif | Pozitif |         | IB   |    |
|                                |              | Negatif | Negatif |         |      |    |

**Tablo 2.3.3.3.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme**

| TNM                        | Grade | Her2    | ER      | PR      | Evre |
|----------------------------|-------|---------|---------|---------|------|
| T0N1M0<br>T1N1M0<br>T2N0M0 | G1    | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       | Negatif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            | G2    | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       | Negatif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            | G3    | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIB  |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif | IIB  |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
| T2N1M0<br>T3N0M0           | G1    | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB   |
|                            |       |         |         | Negatif | IIA  |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif |      |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA  |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            |       |         | Negatif | Pozitif | IIB  |
|                            |       |         |         | Negatif |      |
|                            | G2    | Pozitif | Pozitif | IB      |      |
|                            |       |         | Negatif | IIA     |      |
|                            |       | Negatif | Pozitif |         | IIB  |
|                            |       |         | Negatif |         |      |



**Tablo 2.3.3.3.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme**

| TNM  | Grade   | Her2    | ER      | PR      | Evre    |      |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|------|
| T2N1M0<br>T3N0M0                               | G2      | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA     |      |
|  |         |         |         | Negatif | IIB     |      |
|  |         |         | Negatif | Pozitif | IIB     |      |
|  |         |         |         | Negatif | IIIB    |      |
|  | G3      | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB      |      |
|  |         |         |         | Negatif | IIB     |      |
|  |         |         | Negatif | Pozitif |         | IIB  |
|  |         |         |         | Negatif | IIB     |      |
|  |         | Negatif | Pozitif | Pozitif |         | IIIA |
|  |         |         |         | Negatif | IIIB    |      |
|  |         |         | Pozitif | Pozitif | IIB     |      |
|  |         |         |         | Negatif |         | IIB  |
| T0N2M0<br>T1N2M0<br>T2N2M0<br>T3N1M0<br>T3N2M0 | G1      | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIA     |      |
|  |         |         |         | Negatif | IIIA    |      |
|  |         |         | Negatif | Pozitif |         | IIIA |
|  |         |         |         | Negatif | IIIB    |      |
|  |         | G2      | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIA  |
|  |         |         |         |         | Negatif | IIIA |
|  | Negatif |         |         | Pozitif | IIIA    |      |
|  |         |         |         | Negatif |         | IIIB |
|  | Negatif |         | Pozitif | IIA     |         |      |
|  |         |         | Negatif | IIIA    |         |      |
|  | G3      | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIB     |      |
|  |         |         |         | Negatif | IIIA    |      |
| Negatif  |         |         | Pozitif | IIIA    |         |      |
|  |         |         | Negatif |         | IIIB    |      |
| Negatif  |         | Pozitif | IIIC    |         |         |      |
|  |         | Negatif | IIIC    |         |         |      |

**Tablo 2.3.3.3.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme**

| TNM  | Grade        | Her2    | ER      | PR      | Evre |
|--|--------------|---------|---------|---------|------|
| T4N0M0<br>T4N1M0<br>T4N2M0<br>Herhangi bir T ve<br>N3 M0 | G1           | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIA |
|  |              |         |         | Negatif | IIIB |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  | G2           | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIA |
|  |              |         |         | Negatif | IIIB |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  | G3           | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIB |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif |      |
|  |              |         |         | Negatif |      |
|  |              | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIIC |
|  |              |         |         | Negatif |      |
| Herhangi bir T ve N<br>M1                                | Herhangi bir |         |         |         | IV   |

### 2.3.4. Meme Kanserinin Histopatolojik İncelemesi

Klinik pratikte şüpheli ve malign olasılıklı görünümlü lezyonlardan ince iğne aspirasyon, kor biyopsi veya cerrahi ekzizyonla örnekleme yapılır. Elde edilen örnek patologlar tarafından histopatolojik ve immünohistokimyasal (IHC) açıdan değerlendirilir. Meme tümörlerinin histopatolojik alt tipleri **Tablo 2.3.4.1'de** özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.4.1 Histopatolojik tipler (WHO 2019 5. versiyon)**

|   |
|---|
| <b>İn situ karsinoma</b>  |
| Duktal karsinoma in situ<br>İn situ papiller neoplazmlar (Papiller DCIS, enkasüle papiller karsinoma ve solid papiller karsinoma in situ) |
| <b>İnvaziv karsinoma</b>  |
| Non spesifik tip invaziv meme kanseri (Duktal ve diğer spesifik paternler)  |
| Mikroinvaziv karsinoma  |
| İnvaziv lobuler karsinoma   |
| Tübüler karsinoma   |
| Kribriform karsinoma  |
| Müsinöz karsinoma   |
| Müsinöz kistadenokarsinoma  |
| İnvaziv mikropapiller karsinoma   |
| İnvaziv papiller karsinoma  |
| Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinoma  |
| Metaplastik karsinoma   |
| Nöroendokrin tümör  |
| Nöroendokrin karsinoma  |
| Tükürük bezi benzeri tip (Asinik hücreli, adenoid kistik, sekretuar, mukoepidermoid adenokarsinoma)                                       |
| Ters polariteli "tall cell" karsinoma   |

Li ve arkadaşlarının 135.157 meme kanseri tanısı alan kadında yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastalar meme kanserinin histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %76'ının IDC, %8'inin ILC, %7'sinin invaziv mikst duktal/lobüler karsinoma, %2.4'ünün müsinöz (kolloid) karsinoma, %1.5'inin tübüler karsinoma, %1.2'sinin medüller karsinoma, %1'inin papiller karsinoma histopatolojik alt tipinde olduğu tespit edilmiştir (3). Ayrıca yapılan çalışmalarda metaplastik ve invaziv mikropapiller karsinoma alt tiplerinin de içinde bulunduğu diğer alt tipler ise meme kanseri vakalarının %5'inden azını oluşturduğu saptanmıştır (57).

Meme kanserlerinin çoğu epitelyal kaynaklıdır ve karsinoma olarak sınıflandırılır. Meme karsinomaları ise in situ veya invaziv olabilir.

### 2.3.4.1. Duktal Karsinoma İn Situ

Memenin duktal karsinoması en sık görülen meme kanseri tipidir. Bu tip IDC ve DCIS olmak üzere 2'ye ayrılır. DCIS, malign epitelyal hücrelerin meme duktal sistemi içinde duktusların bazal membranını aşmadan proliferasyonunu ifade eder (58).

DCIS invaziv meme kanserinin öncülüdür. Yapılan çalışmalarda tedavisiz bırakıldığında DCIS vakalarının %20-50'sinin invaziv karsinoma ilerlediği gösterilmiştir (59,60,61).

DCIS'in IDC'ye ilerlemesi bağımsız ve direkt olmak üzere 2 ana model ile açıklanmaktadır. Bağımsız model DCIS ve IDC'nin aynı hastanın iki farklı meme progenitör hücresinden köken alarak çoğaldığını ileri sürmektedir. Direkt model ise DCIS ve IDC'nin tek bir normal meme hücresinden çoğaldığını varsayar (62,63). Yapılan klinik çalışmalarda IDC ve invaziv tümöre eşlik eden DCIS'in yüksek benzerlikte reseptör ekspresyon profiline, gen ekspresyonuna ve kopya sayısına sahip olduğu gösterilmiştir (13,14,64). Bu bulgulardan yola çıkarak daha çok kabul gören model direkt modeldir.

DCIS; büyüme paterni, yapısal özelliklerine göre komedo, kribriform, mikropapiller, papiller ve solid tip olmak üzere 5 ana gruba ayrılır. "Clinging", taşlı yüzük hücreli ve kistik sekretuar gibi diğer tipler daha az sıklıkla görülür. Ek olarak, DCIS nükleer grade ve/veya nekroz varlığına veya yokluğuna göre grade 1 (düşük), grade 2 (orta), grade 3 (yüksek) olmak üzere 3 ana kategoride sınıflandırılır (65).

### 2.3.4.2. İnvaziv Duktal Karsinoma

IDC, invaziv meme kanserinin en sık görülen tipidir. İnvaziv lezyonların %70-80'ini oluşturur (3). Yapısal ve sitolojik özelliklere göre tübül oluşumu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm parametreleri kullanılarak grade 1 (iyi derece diferansiye), grade 2 (orta derece diferansiye), grade 3 (zayıf diferansiye) olmak üzere 3 ana kategoride sınıflandırılır (66).

Patolojik olarak sıklıkla IDC ve DCIS beraber bulunur (67, 68).

### 2.3.4.3. İnvaziv Duktal Karsinoma/Duktal Karsinoma İn Situ Birlikteliği

Yapılan çalışmalarda IDC+DCIS vakalarının oranı %21.3 ile %76.9 arasında değişmektedir (67,68,69). Bununla birlikte yapılan çalışmalar, salt IDC ve IDC+DCIS tümörler arasında biyolojik farklılıklar olduğunu işaret etmektedir.

Chapgar ve arkadaşlarının 1709 invaziv meme kanseri hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların %25.4'ünde invaziv kansere eşlik eden DCIS komponenti saptanmıştır. Median izlem süresi 59 ay olan hastalarda, invaziv kansere eşlik eden DCIS komponenti olan vakalarda 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca DCIS'in daha genç yaş, daha küçük tümör, daha az palpabl tümör, daha yüksek grade ve daha çok IDC ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak DCIS bu çalışmada genel olarak olumlu özelliklerle ilişkilendirilse de DFS ve OS için bağımsız bir prediktör olarak gösterilememiştir (7).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada vakalar tümör büyüklüğüne göre eşleştirilmiştir. Eşleştirilen kohortta IDC+DCIS grubunun daha çok görüntüleme ile tespit edildiği; daha çok premenapozal, ER ve Her2 pozitif olduğu; ancak daha az hastanın meme koruyucu cerrahi (MKC) ile tedavi edildiği saptanmıştır. Ayrıca IDC+DCIS grubunda tümör grade ve ki-67 indeksinin salt IDC grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Nodal tutulum ve lenfovasküler invazyonun, IDC+DCIS grubunda IDC komponentinin büyüklüğü arttıkça arttığı ve eşleştirilmiş kohortta 60 aylık

meme kanseri spesifik sağkalımın (BCCS) IDC+DCIS grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

Son olarak Kole ve arkadaşlarının 494.801 metastatik olmayan salt IDC ve IDC+DCIS hastası ile yaptığı bir çalışmada IDC+DCIS grubunun daha düşük T/N evresi, daha çok düşük/orta grade, hormon reseptör (ER/PR) pozitifliği ve mastektomi yapılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca IDC+DCIS grubunda salt IDC hastalarına göre OS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (5 yıllık OS, %89.3 vs %85.3,  $p<0.01$ ). Ayrıca OS'nin özellikle  $T<4$ cm ve lenf nodu negatif olan IDC+DCIS tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle daha küçük ve lenf nodu negatif tümörlerde hasta bazında tedavinin de-eskale edilmesi düşünüüyorsa DCIS komponentinin eşlik edip etmemesinin de göz önünde bulundurulabileceği öne sürülmüştür (9).

Ancak son tedavi kılavuzlarında sadece IDC'si olan hastaların tedavi yaklaşımı ile IDC+DCIS hastalarının tedavi yaklaşımı benzerdir. IDC+DCIS hastalarında da, tedavi invaziv komponente göre düzenlenir (6).

### **2.3.5. Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal İncelemesi**

Meme kanseri tanısı alan hastalarda parafin kesitlerin ER, PR ve Her2 durumunun değerlendirilmesi rutin olarak yapılır. IHC ile patoloğ tarafından ER durumu DCIS hastalarında tamamında değerlendirilirken, invaziv meme kanserinde hem ER hem PR durumu değerlendirilir. ER/PR ile en az %1 boyanması olan vakalar ER/PR pozitif olarak kabul edilir. ER/PR durumu ile beraber yeni tanı ve nüks eden invaziv meme kanserlerinde Her2 durumu da saptanmalıdır. IHC ile 3+ ve üzerinde skoru olan vakalar Her2 pozitif olarak kabul edilir. IHC ile 2+ skoru olan şüpheli vakalarda ise in situ hibridizasyon (ISH) tekniği ile Her2 gen kopya sayısına bakılır (6).

Tümörün immünohistokimyasal özelliklerinin incelenmesi tedavi planının çizilmesinde önemli rol oynamaktadır.

### 2.3.6. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde yapılan çalışmalarda gen ekspresyon profiline göre prognoz ve terapötik hedefler açısından belirgin farklılık gösteren birkaç farklı meme kanseri alt tipi tanımlanmıştır. Bu moleküler sınıflama luminal A, Luminal B, Her2 pozitif ve Triple negatif subtiplerini içermektedir (10,11,12).

**Luminal subtip** — Normal meme dokusunun luminal epitelyal hücrelerinde eksprese edilen sitokeratin 8 ve 18'i eksprese ederler. En yaygın görülen subtipdir ve ER pozitif meme kanserlerinin çoğunu oluşturur. Luminal A ve luminal B olmak üzere 2 tipe ayrılır (10, 11). Ancak luminal A ve luminal B tipleri bazı önemli moleküler ve prognostik farklılıklara sahiptir.

Luminal A tipi tüm meme kanserlerinin %40'ını oluşturur. Tüm meme kanserleri içinde en iyi prognoza sahip kanserlerdir (70,71). Genellikle ER ilişkili genlerin yüksek, Her2 ve proliferasyon ilişkili genlerin düşük eksprese edildiği tiptir (72,73).

Luminal B tipi ise tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturur (70). ER ilişkili gen ekspresyonu olmasına rağmen luminal A'ya göre daha düşüktür. Her2 ekspresyonu değişkendir, proliferasyon ilişkili genlerin yüksek eksprese edilir. Luminal A'ya göre prognozları daha kötüdür (74).

**Her2 overeksprese subtip** — Tüm meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Her2 ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu, luminal ve bazal tip meme kanserlerinde eksprese edilen genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bu tümörler genellikle ER ve PR negatif, Her2 pozitif tümörlerdir. Klinik olarak Her2 pozitif olan meme kanserlerinin tamamı moleküler açıdan Her2 overeksprese subtipine dahil değildir. Yapılan çalışmalar bu klinik Her2 pozitif meme kanserlerinin çoğunun Her2+ luminal B subtipine dahil olduğunu göstermiştir (75).

**Triple negatif subtip** — Bu subtip bazal-like, claudin düşük, interferon zengin, mezenkimal ve luminal androjen reseptör olmak üzere farklı ER negatif genomik profilleri içermektedir (76). Triple negatif meme kanserlerinin

çok büyük bir kısmı bazal like tümörlerdir (10,11). Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur (70).

### **2.3.7. Meme Kanseri ve İmmün Sistem**

İmmün sistem meme kanserinde hem immünsürveyansta hem de neoplastik transformasyon geçiren hücrelerin tümöre progrese olmasında rol oynamaktadır. İmmünoürveyans, immün sistemin vücuttaki yabancı patojen veya neoplastik hücreleri aradığı, tanıdığı ve tepki verdiği süreçleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İmmün sistem hücrelerinin aktivasyonu ile başlatılan inflamatuvar reaksiyonlar ve immünoürveyansın devamlılığı doku homeostazını sağlar (77).

Neoplastik transformasyon geçiren hücreler ise sağlıklı dokunun yapısını değiştirir ve immün yanıtı indükler. Bu hücrelerden bazıları immün sistemden kaçabilir. Bu süreç yaygın olarak kabul gören ve yapılan araştırmalarla desteklenen ‘kanser immüno-editing’ hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre süreç eliminasyon, kronik denge ve kaçış olmak üzere 3 faz ile tanımlanmıştır. Eliminasyon fazında transforme olmuş hücreler immün sistem hücreleri tarafından yok edilir. Sonrasında immün yanıtta kaçan hücreler kronik denge fazına geçer. Bu fazda ‘immüno-editing’ gerçekleşir. Yani immün sistem kanseri önler, kontrol eder veya şekillendirir ve gelişimini sağlar. Son olarak kaçış fazında tümör hücreleri immün sistemden kurtulur; büyür ve immünsupresif bir tümör mikroçevresi oluşturur (78). Tümörler genellikle kaçış fazında tespit edilir. İlerlemiş hastalık evrelerinde bile immün sistemle ilişkili parametrelerin hastaların sağkalımına etkili olduğu gösterilmiştir (79).

### **2.3.8. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler**

Tümör mikroçevresinde tümörü infiltrate eden T lenfosit, B lenfosit, natural killer (NK), makrofaj hücreleri gibi immün sistem hücreleri bulunur. Bu hücreler tümör tipine ve tümörün bulunduğu doku/organa göre farklılık gösterir. Çeşitli solid tümörlerle alakalı yapılan çalışmalardan elde edilen



veriler immün sistem hücrelerinin belirli alt tiplerinin varlığı ile klinik yanıt arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. (15).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) tümör içerisinde ve tümör dışında bulunan, hem proinflamatuvar hem de immünsüpresif etkiye sahip mononükleer inflamatuvar hücrelerdir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar meme kanserinde tümör mikroçevresindeki tümörü infiltre eden lenfositlerin prognostik ve prediktif açıdan önemli olduğunu ortaya koymuştur. Artmış TILs genel olarak daha iyi prognozla ilişkili olarak bulunsa da TILs'i oluşturan farklı immün hücrelerin tümörde ve mikroçevresinde farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin meme kanserleri hastalarda yapılan çalışmalarda tümörün CD8+ T hücreleri ile yoğun infiltrasyonunun sağkalım ve tedaviye yanıt ile güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (80,81,82). Ancak CD4+ regülatuar T hücrelerinin (Treg) ise prognoz ve sağkalım açısından hem iyi hem kötü yönde etkileri vardır (83,84,85). Diğer CD4+ T hücrelerden interferon- $\gamma$ 'nın esas hücrel kaynağı olan yardımcı T (Th)1 hücreleri iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilirken (86), Th2 hücrelerinin antitümör etkiyi azalttığı gösterilmiştir (87). Proinflamatuvar IL-17 sitokin salınımı yapan Th17 hücrelerinin ise tümör tipi ve tümörün bulunduğu doku/organa göre değişken etkileri olduğunu düşünülmektedir (88). En yeni CD4+ T hücre alt tipi olarak tanımlanan T yardımcı foliküler hücrelerin (Tfh) ise hem neoadjuvan hem adjuvan tedaviye iyi yanıtla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84). B lenfositlerin rolü ise henüz kesin olarak tanımlanamamıştır, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (89,90).

### **2.3.9. Meme kanserinde stromal TILs' in Klinik Geçerliliği ve Kullanımı**

Son yıllarda tümör mikroçevresindeki lenfositler fonksiyonel açıdan heterojenite gösterse de hemotoksilen eozin (H&E) ile boyanmış tümöral doku kesitlerinin lenfosit infiltrasyon derecesinin neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi yanıtı üzerine etkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Denkert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada neoadjuvan antrasiklin/taksan bazlı kemoterapi alan meme kanserli hastaların tedavi öncesi

kor biyopsileri incelenmiş ve intratümöral lenfosit yüzdesinin patolojik tam yanıt için bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır. Lenfosit predominant grupta patolojik tam yanıt %40, lenfosit içermeyen grupta ise %3 olarak izlenmiştir (91).

Adjuvan kemoterapi alan hastalara yönelik çalışmalar daha çok Her2 pozitif ve triple negatif hasta grubu üzerine yoğunlaşmaktadır. Örneğin Loi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adjuvan kemoterapi almış lenf nodu tutulumu olan meme kanseri hastalarında intratümöral ve stromal lenfosit infiltrasyonunu 2 farklı patolog tarafından incelenmiş ve ER negatif, Her2 negatif grupta lenfosit infiltrasyonundaki her %10'luk artışın relaps hastalığı %17 ve %15, ölümü %27 ve %17 oranında azalttığı saptanmıştır (92).

Loi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 134 triple negatif meme kanserli hastada stromal TILs'in her %10'luk artışın, yukarıda bahsedilen çalışmada olduğu gibi relaps hastalığı azalttığı konfirme edilmiş ayrıca adjuvan trastuzumab alan Her2 pozitif hastalıkta da stromal TILs artışının adjuvan tedaviye iyi yanıtla ilişkili olduğu saptanmıştır (93).

Kashiwagi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Her2 pozitif adjuvan TPD (trastuzumab, pertuzumab, dosetaksel) kemoterapi rejimi alan meme kanseri hastalar, TILs yüzdelere göre >%50, %10-50, <%10 ve 0 olarak sırasıyla 3, 2, 1 ve 0 şeklinde skorlanmış. 2 ve 3 skoru yüksek TILs, 0 ve 1 düşük TILs skoru olarak kabul edilmiş. Yüksek TILs skoru olan grupta, düşük TILs skoru olan gruba göre TPD kemoterapi rejimine daha yüksek yanıt olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek TILs grubunda OS ve PFS'nin daha iyi olduğu tespit edilmiştir (16). Trastuzumab ve pertuzumab, antikor bağımlı selüler sitotoksisite (ADCC) aktivitesine sahip tedavilerdir. Yani tümör hücrelerinin proliferasyonu, sadece Her2 sinyal yolak blokajı ile değil; aynı zamanda natural killer (NK) hücrelerini indükleyip konağın immün aktivitesini artırarak da baskılar (94). Ayrıca trastuzumab tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası alınan kanserli meme dokusunda TILs yüzdesinin de arttığı saptanmıştır. Bu da trastuzumab ve pertuzumabın tümör immünitesine, ADCC aktivitesi dışında başka yollardan da etkisi olduğunu düşündürmüştür (95).

Yapılan bu çalışmalar ışığında stromal TILs'in özellikle Her2 pozitif ve triple negatif hastalıkta prediktif ve prognostik rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak stromal TILs'in luminal meme kanseri prognozuna etkisi hala araştırılmaktadır. Denkert ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada TILs'in Her2 pozitif, triple negatif ve luminal meme kanseri üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalardan tedavi öncesi kor biyopsiler alınmış, hastalar stromal TILs yüzdelere göre; <math><10\%</math> düşük TILs grubu, %10-59 orta TILs grubu,  $\geq 60\%$  yüksek TILs grubu olarak gruplara ayrılmıştır. Luminal hastalık dahil tüm moleküler subtiplerde stromal TILs'in artması ile patolojik tam yanıtın arttığı gösterilmiştir. Stromal TILs'teki her %10'luk artışın Her2 pozitif ve triple negatif hastalıkta daha uzun DFS ile ilişkili olduğu saptanmışken, luminal hastalıkta bu ilişkili izlenmemiştir. Artan TILs yüzdesinin sadece triple negatif hastalıkta daha uzun OS ile ilişkili olduğu saptanmış olup artan TILs yüzdesinin luminal hastalıkta daha kısa OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Yapılan bu çalışmalar meme kanserinin immünojenik bir kanser olduğunu desteklemektedir. Son yıllarda antitümöral immün yanıtı reaktif eden yeni tedaviler klinik pratikte kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda da bu tedavilerin sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu tedavilerden olan immün kontrol noktası inhibitörlerinin hedefleri arasında programlanmış hücre ölüm 1 (PD), PD-1 ligandı (PDL-1) reseptörleri ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) yer almaktadır (96, 97).

İmmün kontrol noktası blokajı ile teröpatik antitümöral immüniteyi aktive eden tedaviler meme kanserinin de içinde bulunduğu birçok kanserde büyük umutlar vadetmektedir. Sabatier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal meme dokusu ve tümörlü meme dokusundaki PDL-1 mRNA ekspresyonu karşılaştırılmış ve PDL-1 ekspresyonunun tümörlü grubun %20'sinde, daha agresif seyreden bazal-like meme tümörlerinin ise %38'inde normal gruba göre up-regüle olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek PDL-1 ekspresyonun kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak PDL-1 ekspresyonu yüksek grupta güçlü sitotoksik lokal immün yanıt ile birlikte neoadjuvan

kemoterapi sonrası patolojik tam yanıtın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (97). Antitümoral immün yanıtta T lenfositlerin ana rolü üstlendiği bilinmektedir. TILs de antitümöral immün yanıtın bir göstergesidir. İmmünoterapötik yaklaşım açısından da TILs'in klinik geçerliliği ve kullanımı ile alakalı çalışmalar yapılmalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma invaziv duktal meme karsinoma tanılı hastaların demografik özelliklerini içeren retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Araştırmaya 01 Ocak 2014 ile 30 Temmuz 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji polikliğine başvuran, meme kanseri tanısı alan, tümör patolojisi invaziv duktal karsinoma olarak raporlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tamamının tümörlü meme dokusundan tedavi öncesi alınan kor biyopsi, tru-cut biyopsi veya cerrahi ekzizyon ile alınan materyalleri histopatolojik açıdan Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda önceden incelenmiştir. Araştırma kohortunu toplamda 569 hasta oluşturmaktadır.

#### 3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya 01 Ocak 2014 ile 30 Temmuz 2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan tümör patolojisi invaziv duktal karsinoma olarak raporlanan evre I-III kadın meme kanseri hastaları dahil edilmiştir. Klinik veya tedavi öncesi patolojik T veya N evresine ulaşamayan, hormon reseptör (ER/PR) veya Her2 durumu belli olmayan, tümör patolojisi salt IDC veya IDC+DCIS dışında olan, bilateral meme kanseri olan , evre 4 hastalığı olan , önceden malignite öyküsü olan ve erkek hastalar araştırmadan çıkarılmıştır.

#### 3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1) (Onay Tarihi: 01.03.2022, Karar No: 2022/04-15, Kayıt Numarası: KA-22219).

### 3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, ilk tanı anında patolojisi Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji tarafından IDC veya IDC+DCIS şeklinde raporlanan ve Medikal Onkoloji polikliğinde takipli olan hasta listesi üzerinden veri toplama formu ile retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi üzerinden taranmıştır.

Araştırmamızda çalışmaya dahil edilen tüm hastaların içinden aynı dekatta, AJCC 8. versiyon TNM evrelemesine göre aynı evrede, invaziv komponenti aynı grade ve hormon reseptör/Her 2 pozitiflik durumu aynı olan hastalar 1:1 oranında eşleştirilerek ayrıca eşleştirilmiş bir kohort daha oluşturulmuştur.

Etik kurul onayı alındıktan sonra eşleştirilmiş kohorttaki stromal TILs yüzdesi patoloji raporunda belirtilmemiş hastalara ait H&E boyalı formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş bloklar Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilmiştir. Her vaka için uygun nitelikte doku içeren, meme stroması ve stromal TILs yüzdesi değerlendirilebilen birer blok seçilmiştir. Uygun bloklar 2 patolog tarafından tekrar incelenerek stromal TILs yüzdesi (%0-100) verilmiştir. Literatüre uygun olarak TILs yüzdelerine göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır ( düşük: %0-10, orta: %11-59, yüksek:  $\geq$ %60). Ayrıca hastalar hormon reseptör ve Her2 pozitiflik durumuna göre hastalar luminal A-B, Her2 pozitif ve triple negatif olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Araştırmamızda tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta genel ve hastaliksız sağkalım analizleri yapılmıştır. Genel sağkalım süresi ay olarak tanı tarihinden ölüme (herhangi bir nedenden dolayı) kadar geçen süre, hastaliksız sağkalım süresi ise yine ay olarak tanı tarihinden lokal rekürrens, metastaz veya ölüme (herhangi bir nedenden dolayı) kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

### 3.6. Verilerin Toplanması

Hastane otomasyon sisteminden C50.0 - 50.9 tanı alt kodları kullanılarak meme malign neoplazmi tanı hastalar saptanmıştır. Bu hastalardan tümör patolojisi invaziv duktal karsinoma olarak raporlanan olguların yaş, cinsiyet, menapoz durumu, ICD-10 tanı kodu, ilk başvuru tarihi, tanı tarihi, patolojik tanıları, moleküler alt tipleri, ki-67 yüzdesi, stromal TILs yüzdesi, tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı, uzak metastaz durumu, yapılan cerrahinin türü, varsa nüks tarihi, nüks yeri, nüks patolojisi, ölüm

tarihi, son kontrol tarihi, takip ve tedavi bilgileri gibi ayrıntılı olarak veri toplama formunda bulunan bilgiler hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Ayrıca hastane otomasyon sisteminde stromal TILs yüzdesi olmayan hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'nde bulunan hazır hematoksilen eozin boyalı preparatlar 2 patolog tarafından incelenerek stromal TILs yüzdesi verilmiştir.

### 3.7. Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 paket programıyla yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum, ve maksimum değerler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapılip gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi ile karşılaştırıldı.

Klinikopatolojik özelliklerle genel ve hastalısız sağkalım ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard model kullanılarak değerlendirildi. Lojistik regresyon analizi yapılarak sağkalımı predikte edebilecek bağımsız faktörler belirlendi. 95% güven aralığı (CI) sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı.

Son olarak sağkalıma etkisi olan stromal TILs yüzdesi kesme değeri ve spesifite, sensitivite değerlerinin tahmin edilmesinde (kestirilmesinde) ROC analizi kullanıldı. ROC analizinden elde edilen değerler, AUC (Area under the curve=Eğri altında kalan), sensitivite, spesifite olarak sunuldu.  $P < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.8. Araştırmanın Bütçesi**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik ve patolojik özellikler

Tüm kohortu tümör patolojisi salt IDC olarak raporlanan 165, IDC+DCIS olarak raporlanan 404 olmak toplamda 569 hasta oluşturdu. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı tüm kohortta 51,22 ( $\pm$  12,03) olarak saptandı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubundaki hastaların tanı aldığı ortalama yaş karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( sırasıyla 52,3 22 ( $\pm$  12,89) ve 50, 77 (22 ( $\pm$  11,64); p= 0,241).

Araştırma kohortunun tamamını kadın hastalar oluşturuyordu, erkek hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Tüm kohortun tanı anındaki menapoz durumuna bakıldığında 226'sı premenapozal, 343'ü postmenapozal (sırasıyla %39,7 ve %60,3) olarak saptandı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubu hastalarının tanı aldıklarındaki menapoz durum dağılımı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,107).

Tüm kohorttaki tümörlerin T evrelerinin 166'sı (%29,2) T1, 319'u (%56,1) T2, 64'ü (%11,2) T3 ve 20'si (%3,5) T4 olarak saptandı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubu T evre dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p= 0,139). Aynı şekilde tüm kohortta tümörlerin reyonel lenf nodu tutulumu açısından N evrelerinin 276'sı (%48,5) N0, 150'si (%26,4) N1, 101'i (%17,8) ve 42'si (7,4) N3 olarak saptandı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubu N evre dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında yine anlamlı fark tespit edilemedi (p= 0,226).

Tüm kohorttaki hastalar AJCC 8. versiyon TNM'ye göre evrelendirildiğinde hastaların 111'i (%19,5) evre 1, 182'si (%32) evre 2A, 118'si (%20,7) evre 2B, 105'i (%18,5) evre 3A, 12'si (%2,1) evre 3B, 41'i (%7,2) evre 3C tümör olarak saptandı. Araştırmaya tanı anında uzak metastazı (M1) olan evre 4 hastalar dahil edilmedi. Salt IDC ve IDC+DCIS grubu evre dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında yine anlamlı fark tespit edilemedi (p=0,11).

Tüm kohortta tümörlerin invaziv komponentinin histolojik grade durumu incelendiğinde 22'si (%3,9) grade 1, 167'si (%29,3) grade 2, 380'i ( %66,8) grade 3

tümör olarak saptandı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubu invaziv komponentin histolojik grade dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p= 0,236$ ). Ayrıca salt IDC+DCIS grubundaki hastaların DCIS komponentinin histolojik grade dağılımı da **Tablo 4.1.1’de** mevcuttur.

Tüm kohortta ve ayrı olarak salt IDC, IDC+DCIS grubundaki hastaların tümörlerinin ekstrakapsüler uzanım (ECE), lenfovasküler uzanım (LVI), perinöral invazyon (PNI), tümörün unifokal/multifokal olması durumları da **Tablo 4.1.1’de** özetlenmiştir.

Hormon reseptör pozitifliği açısından salt IDC ve IDC+DCIS grubundaki hastalar karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubunda daha çok ER ve PR pozitifliği saptanmış olup  $p$  değeri de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ER ve PR pozitifliği için  $p< 0,001$ ). Bunun bir sonucu olarak da IDC+DCIS grubundaki hastaların salt IDC grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha çok hormonoterapi aldığı tespit edildi ( $p< 0,001$ ). IDC ve IDC+DCIS grubu karşılaştırıldığında Her2 pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,5$ ).

Tüm kohorttaki ortalama ki-67 %25 (minimum: %1, maksimum: %95), IDC grubunda ortalama ki-67 %40 (minimum: %5, maksimum: %95), IDC+DCIS grubunda ortalama ki-67 %25 (minimum: %1, maksimum:%90) olarak tespit edildi. Salt IDC ve IDC+DCIS grubundaki hastaların ki-67 yüzdeleri karşılaştırıldığında salt IDC grubunda, ki-67 yüzdesi IDC+DCIS grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p< 0,001$ ).

Tüm kohortta ve ayrı olarak bakıldığında salt IDC/IDC+DCIS grubunda ortalama stromal TILs %10 olarak saptandı. Literatüre uygun olarak %0-10 düşük, %11-59 orta,  $\geq 60$  yüksek TILs olarak kabul edildiğinde salt IDC ve IDC+DCIS grubunda TILs dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,512$ ).

Tüm kohorttaki hastaların tamamı cerrahi geçirmiş olup; 199’una (%35) meme koruyucu cerrahi (MKC), 370’ine (%65) ise mastektomi yapılmıştı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubunda MKC/mastektomi yapılma durumu karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubundaki hastalara salt IDC grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı

daha fazla mastektomi yapıldığı tespit edildi ( $p= 0,046$ ). Hastaların kemoterapi alıp almadığı, kemoterapi almışsa neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi alma durumu da **Tablo 4.1.1**'de özetlenmiştir.

Tüm kohorttaki hastaların 415'i (%72,9) radyoterapi almış olup 154'ü (%27,1) ise radyoterapi almamıştı. Salt IDC ve IDC+DCIS grubunda radyoterapi alıp almama durumu karşılaştırıldığında salt grubundaki hastaların IDC+DCIS grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha fazla radyoterapi aldığı bulundu ( $p= 0,045$ ).

Araştırmamızda salt IDC ve IDC+DCIS hastaları yaş, invaziv komponentin histolojik grade durumu, evre ve ER/PR pozitifliği, Her2 pozitifliği durumlarına göre 1:1 oranında eşleştirilmiş olup eşleştirilmiş kohorttaki hastaların (IDC n=164, IDC+DCIS n= 164) klinik ve patolojik özellikleri de **Tablo 4.1.1**'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.1 IDC ve IDC+DCIS hastalarında klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması**

|                                | Tüm kohort (n= 569) | IDC (n= 165) | IDC+DCIS (n= 404) | Eşleştirilmiş kohort(n= 328) |               |
|--------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|------------------------------|---------------|
|                                |                     |              |                   | p değeri                     |               |
| <b>Ortalama yaş, yıl (SS)</b>  | 51,22 (12,03)       | 52,3 (12,89) | 50,77 (11,64)     | 0,241                        | 52,07 (12,58) |
| <b>Menapoz durumu, n (%)</b>   |                     |              |                   |                              |               |
| <b>Premenapozal</b>            | 226 (39,7)          | 57 (34,5)    | 169 (41,8)        | 0,107                        | 122 (37,2)    |
| <b>Postmenapozal</b>           | 343 (60,3)          | 108 (65,5)   | 235 (58,2)        |                              | 206 (62,8)    |
| <b>Ortanca tümör çapı, mm</b>  | 25                  | 27           | 25                | 0,124                        | 25            |
| <b>Minimum</b>                 | 2                   | 6            | 2                 |                              | 2             |
| <b>Maksimum</b>                | 140                 | 120          | 140               |                              | 140           |
| <b>25. persentil</b>           | 20                  | 21           | 18                |                              | 20            |
| <b>75. persentil</b>           | 38                  | 40           | 36                |                              | 40            |
| <b>Primer tümör (T), n (%)</b> |                     |              |                   |                              |               |
| <b>T1</b>                      | 166 (29,2)          | 39 (23,6)    | 127 (31,4)        | 0,139                        | 83 (25,3)     |
| <b>T2</b>                      | 319 (56,1)          | 102 (61,8)   | 217 (53,7)        |                              | 197 (60,1)    |
| <b>T3</b>                      | 64 (11,2)           | 16 (9,7)     | 48 (11,9)         |                              | 34 (10,4)     |
| <b>T4</b>                      | 20 (3,5)            | 8 (4,8)      | 12 (3)            |                              | 14 (4,3)      |

|                                       |            |            |            |       |            |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|-------|------------|
| <b>Rejyonel lenf nodu (N), n (%)</b>  |            |            |            |       |            |
| <b>N0</b>                             | 276 (48,5) | 76 (46,1)  | 200 (49,5) | 0,226 | 147 (44,8) |
| <b>N1</b>                             | 150 (26,4) | 38 (23)    | 112 (27,7) |       | 84 (25,6)  |
| <b>N2</b>                             | 101 (17,8) | 36 (21,8)  | 65 (16,1)  |       | 67 (20,4)  |
| <b>N3</b>                             | 42 (7,4)   | 15 (9,1)   | 27 (6,7)   |       | 30 (9,1)   |
| <b>AJCC evre, n (%)</b>               |            |            |            |       |            |
| <b>I</b>                              | 111 (19,5) | 22 (13,3)  | 89 (22)    | 0,110 | 44 (13,4)  |
| <b>IIA</b>                            | 182 (32)   | 59 (35,8)  | 123 (30,4) |       | 118 (36)   |
| <b>IIB</b>                            | 118 (20,7) | 30 (18,2)  | 88 (21,8)  |       | 60 (18,3)  |
| <b>IIIA</b>                           | 105 (18,5) | 36 (21,8)  | 69 (17,1)  |       | 70 (21,3)  |
| <b>IIIB</b>                           | 12 (2,1)   | 3 (1,8)    | 9 (2,2)    |       | 6 (1,8)    |
| <b>IIIC</b>                           | 41 (7,2)   | 15 (9,1)   | 26 (6,4)   |       | 30 (9,1)   |
| <b>Histolojik grade (IDC), n (%)</b>  |            |            |            |       |            |
| <b>I</b>                              | 22 (3,9)   | 4 (2,4)    | 18 (4,5)   | 0,236 | 8 (2,4)    |
| <b>II</b>                             | 167 (29,3) | 43 (26,1)  | 124 (30,7) |       | 86 (26,2)  |
| <b>III</b>                            | 380 (66,8) | 118 (71,5) | 262 (64,9) |       | 234 (71,3) |
| <b>Histolojik grade (DCIS), n (%)</b> |            |            |            |       |            |
| <b>I</b>                              | 4 (1)      |            | 4 (1)      |       | 2 (1,2)    |
| <b>II</b>                             | 77 (19,1)  |            | 77 (19,1)  |       | 37 (22,6)  |
| <b>III</b>                            | 323 (80)   |            | 323 (80)   |       | 125 (76,2) |
| <b>ECE, n (%)</b>                     |            |            |            |       |            |
| <b>Var</b>                            | 97 (17)    | 22 (13,3)  | 75 (18,6)  | 0,916 | 52 (15,9)  |
| <b>Yok</b>                            | 345 (60,6) | 80 (48,5)  | 265 (65,6) |       | 188 (57,3) |
| <b>Bilinmiyor</b>                     | 127 (22,3) | 63 (38,2)  | 64 (15,8)  |       | 88 (26,8)  |
| <b>LVI, n (%)</b>                     |            |            |            |       |            |
| <b>Var</b>                            | 100 (17,6) | 22 (13,3)  | 78 (19,3)  | 0,771 | 60 (18,3)  |
| <b>Yok</b>                            | 342 (60,1) | 80 (48,5)  | 262 (64,9) |       | 180 (54,9) |
| <b>Bilinmiyor</b>                     | 127 (22,3) | 63 (38,2)  | 64 (15,8)  |       | 88 (26,8)  |
| <b>PNL, n (%)</b>                     |            |            |            |       |            |
| <b>Var</b>                            | 33 (5,8)   | 9 (5,5)    | 24 (5,9)   | 0,552 | 14 (4,3)   |
| <b>Yok</b>                            | 409 (71,9) | 93 (56,4)  | 316 (78,2) |       | 226 (68,9) |
| <b>Bilinmiyor</b>                     | 127 (22,3) | 63 (38,2)  | 64 (15,8)  |       | 88 (26,8)  |

|                                |            |            |            |                  |            |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------------|------------|
| <b>Tümör fokalitesi, n (%)</b> |            |            |            |                  |            |
| <b>Unifokal</b>                | 504 (88,6) | 147 (89,1) | 357 (88,4) | 0,805            | 290 (88,4) |
| <b>Multifokal</b>              | 65 (11,4)  | 18 (10,9)  | 47 (11,6)  |                  | 38 (11,6)  |
| <b>ER, n (%)</b>               |            |            |            |                  |            |
| <b>Pozitif</b>                 | 404 (71)   | 91 (55,2)  | 313 (77,5) | <b>&lt;0,001</b> | 184 (56,1) |
| <b>Negatif</b>                 | 165 (29)   | 74 (44,8)  | 91 (22,5)  |                  | 144 (48,8) |
| <b>PR, n(%)</b>                |            |            |            |                  |            |
| <b>Pozitif</b>                 | 364 (64)   | 81 (49,1)  | 283 (70)   | <b>&lt;0,001</b> | 168 (51,2) |
| <b>Negatif</b>                 | 205 (36)   | 84 (50,9)  | 121 (30)   |                  | 160 (48,8) |
| <b>HER2, n (%)</b>             |            |            |            |                  |            |
| <b>Pozitif</b>                 | 178 (31,3) | 55 (33,3)  | 123 (30,4) | 0,500            | 110 (33,5) |
| <b>Negatif</b>                 | 391 (68,7) | 110 (66,7) | 281 (69,6) |                  | 218 (66,5) |
| <b>Ortanca ki-67, %</b>        |            |            |            |                  |            |
|                                | 25         | 40         | 25         | <b>&lt;0,001</b> | 30         |
| <b>Minimum</b>                 | 1          | 5          | 1          |                  | 1          |
| <b>Maksimum</b>                | 95         | 95         | 90         |                  | 95         |
| <b>25. persentil</b>           | 12,5       | 25         | 10         |                  | 15         |
| <b>75. persentil</b>           | 40         | 55         | 40         |                  | 50         |
| <b>Ortanca stromal TILs, %</b> |            |            |            |                  |            |
|                                | 10         | 10         | 10         | 0,714            | 10         |
| <b>Minimum</b>                 | 1          | 1          | 1          |                  | 1          |
| <b>Maksimum</b>                | 100        | 90         | 100        |                  | 100        |
| <b>25. persentil</b>           | 5          | 5          | 5          |                  | 5          |
| <b>75. persentil</b>           | 25         | 25         | 25         |                  | 25         |
| <b>Stromal TILs, n (%)</b>     |            |            |            |                  |            |
| <b>Düşük (%0-10)</b>           | 236 (58,1) | 88 (53,3)  | 148 (36,6) | 0,512            | 168 (51,2) |
| <b>Orta (%11-59)</b>           | 146 (36)   | 63 (38,2)  | 83 (33,7)  |                  | 126 (38,4) |
| <b>Yüksek (≥ %60)</b>          | 24 (5,9)   | 9 (5,5)    | 15 (3,7)   |                  | 21 (6,4)   |
| <b>Bilinmiyor</b>              | 163 (28,6) | 5 (3)      | 158 (39,1) |                  | 13(4)      |
| <b>Cerrahi, n (%)</b>          |            |            |            |                  |            |
| <b>Meme koruyucu cerrahi</b>   | 199 (35)   | 68 (41,2)  | 131 (32,4) | <b>0,046</b>     | 122 (37,2) |
| <b>Mastektomi</b>              | 370 (65)   | 97 (58,8)  | 273 (67,6) |                  | 206 (62,8) |

| <b>Hormonoterapi, n (%)</b> |            |            |            |                  |            |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------------|------------|
| <b>Evet</b>                 | 407 (71,5) | 94 (57)    | 313 (77,5) | <b>&lt;0,001</b> | 188 (57,3) |
| <b>Hayır</b>                | 162 (28,5) | 71 (43)    | 91 (22,5)  |                  | 140 (42,7) |
| <b>Kemoterapi, n (%)</b>    |            |            |            |                  |            |
| <b>Yok</b>                  | 111 (19,5) | 26 (15,8)  | 85 (21)    | <b>0,008</b>     | 53 (16,2)  |
| <b>Neoadjuvan</b>           | 99 (17,4)  | 41 (24,8)  | 58 (14,4)  |                  | 72 (22)    |
| <b>Adjuvan</b>              | 348 (61,2) | 95 (57,6)  | 253 (62,6) |                  | 197 (60,1) |
| <b>Bilinmiyor</b>           | 11 (1,9)   | 3 (1,8)    | 8 (2)      |                  | 6 (1,8)    |
| <b>Radyoterapi, n (%)</b>   |            |            |            |                  |            |
| <b>Evet</b>                 | 415 (72,9) | 130 (78,8) | 285 (70,5) | <b>0,045</b>     | 249 (75,9) |
| <b>Hayır</b>                | 154 (27,1) | 35 (21,2)  | 119 (29,5) |                  | 79 (24,1)  |

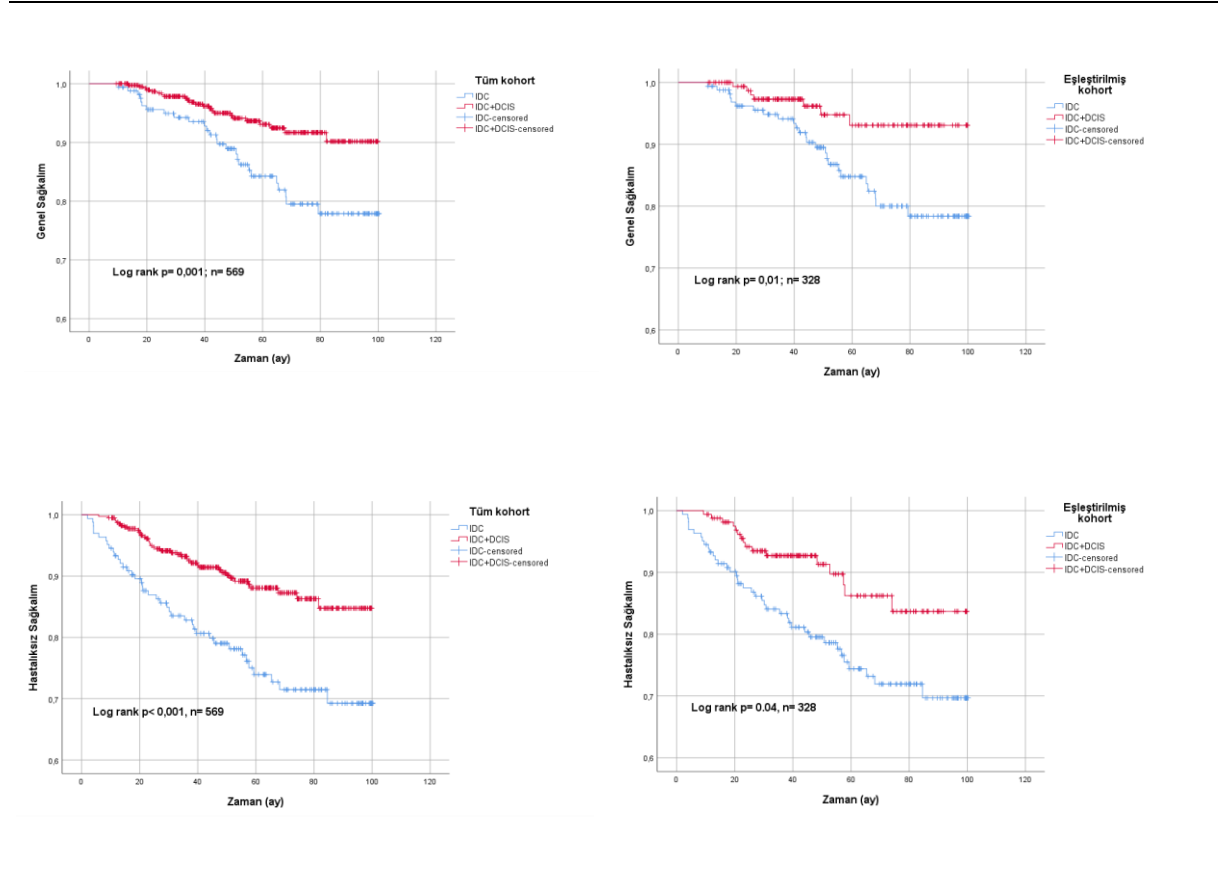
ECE: Ekstrakapsüler uzanım, IDC: İnvaziv duktal karsinoma IDC+DCIS: İn situ duktal karsinoma komponenti bulunan invaziv duktal karsinoma, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, TILs: Tümör infiltrate eden lenfositler

## 4.2. Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizleri

Tüm kohortta hastaların ortanca izlem süresi 54 ay (aralık, 9-100 ay) idi. Tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %90,2 iken salt IDC grubundaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %84,3; IDC+DCIS grubundaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %93,1 olarak saptandı. Tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %83,7 iken salt IDC grubundaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %73,9; IDC+DCIS grubundaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %88,1 olarak saptandı.

Tüm kohortta ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC ve IDC+DCIS hastalarının genel sağkalım süresi karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubunun genel sağkalım süresinin salt IDC grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi (sırasıyla log rank p= 0,001 ve p= 0,01). Tüm kohortta ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC ve IDC+DCIS hastalarının hastaliksız sağkalım süresi karşılaştırıldığında ise yine IDC+DCIS grubunun hastaliksız sağkalım süresinin salt IDC grubuna göre istatistiksel

açından anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi (sırasıyla log rank  $p < 0,001$  ve  $p = 0,04$ ). **Şekil 4.3.1**'de tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta, hastaların IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizlerinin Kaplan-Meier eğrileri bulunmaktadır.

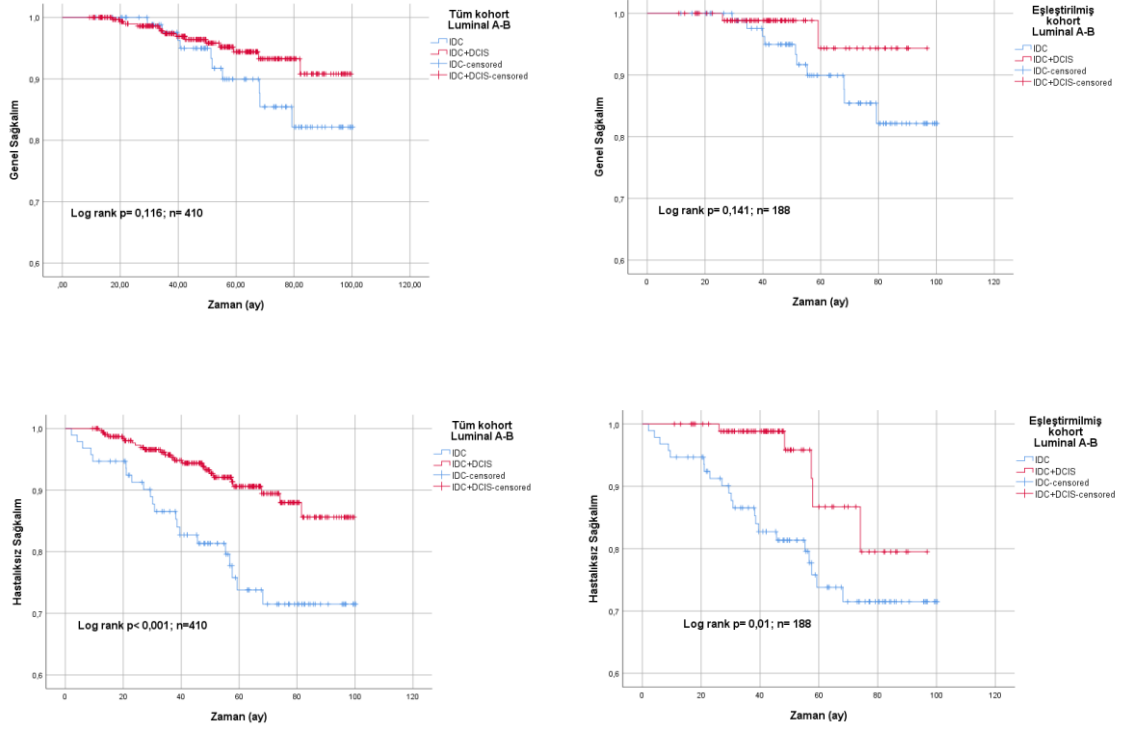


**Şekil 4.2.1 IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri**

Hastalar luminal A-B, Her2 pozitif ve triple negatif meme kanserli hastalar olarak gruplandırıldığında tüm kohort ve eşleştirilmiş kohorttaki hastaların genel ve hastaliksız sağkalım analizlerinin Kaplan Meier eğrileri ve log rank p değerleri **Şekil 4.3.2** ve **4.3.3**'te bulunmaktadır.

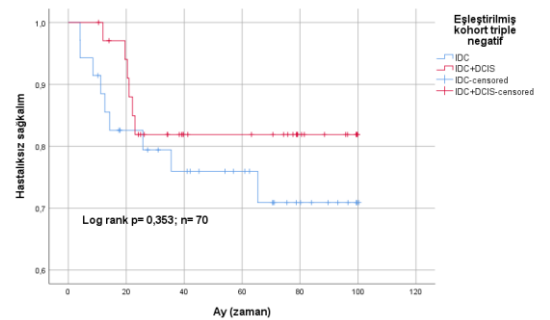
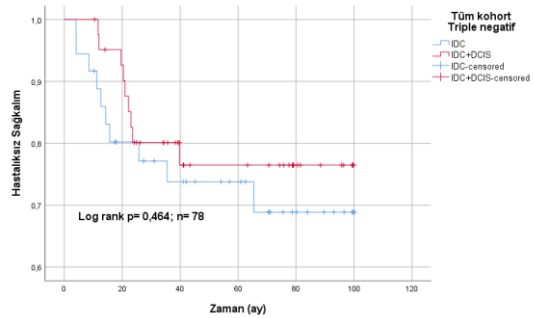
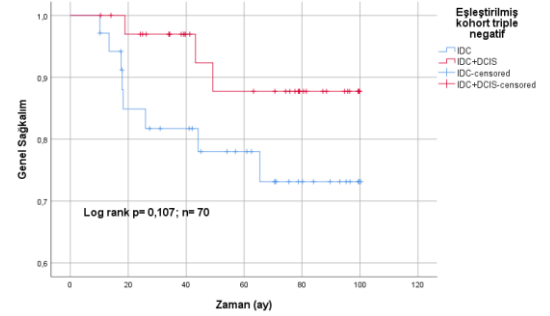
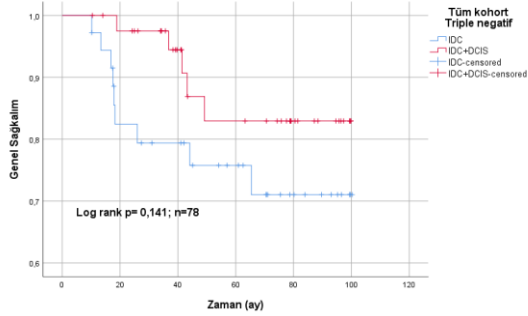
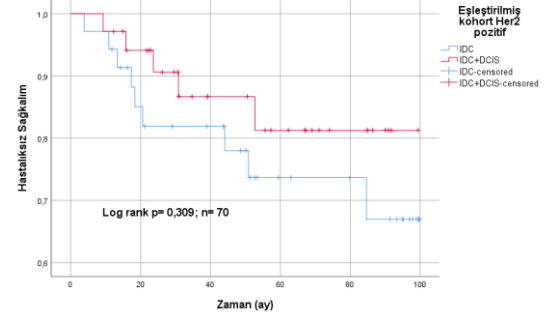
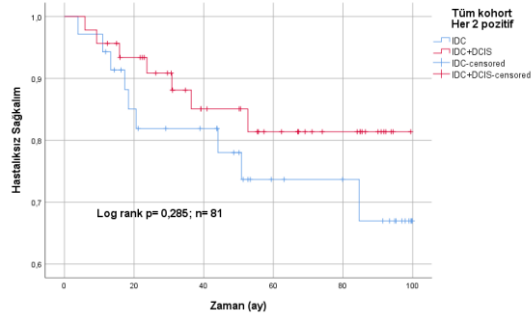
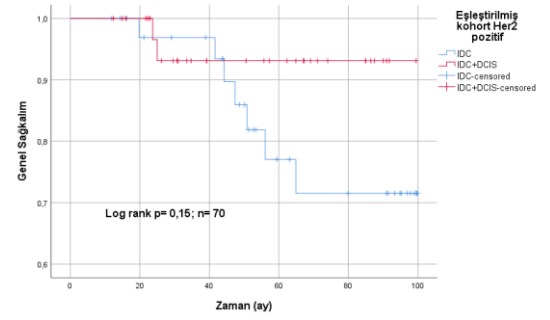
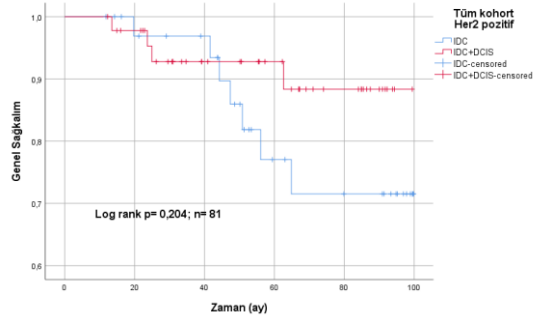
Yapılan sağkalım analizlerine göre tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta luminal tipteki salt IDC ve IDC+DCIS hastalarının hastaliksız sağkalım süresi karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubunun hastaliksız sağkalım süresinin salt IDC grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi (sırasıyla log

rank  $p < 0,001$  ve  $p = 0,01$ ). Ancak luminal A-B meme kanserli hastaların genel sağkalım süresi karşılaştırıldığında salt IDC ve IDC+DCIS hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamadı. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta Her 2 pozitif ve triple negatif tipteki hastalarda genel ve hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında IDC/IDC+DCIS grupları arasında yine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamadı.



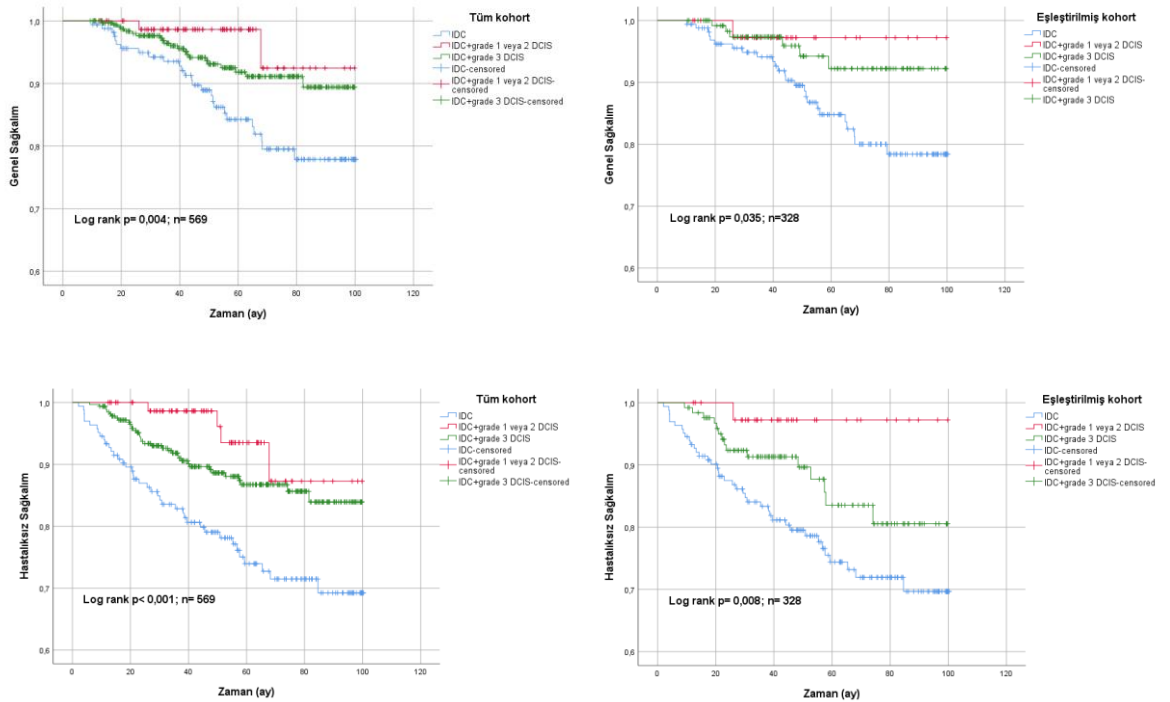
**Şekil 4.2.2 Luminal A-B meme kanserinde IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri**





### Şekil 4.2.3 Her2 pozitif ve triple negatif meme kanserinde IDC/IDC+DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri

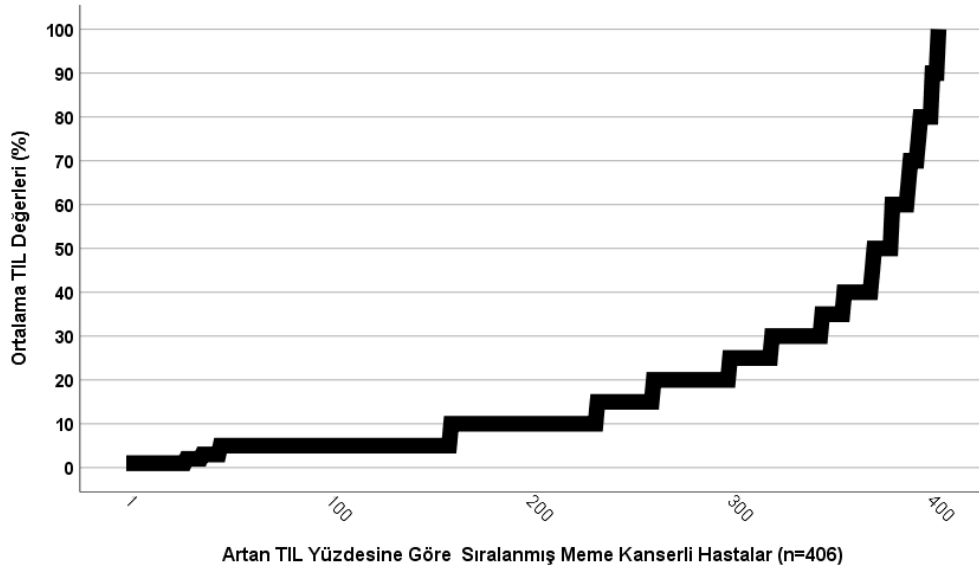
Ayrıca tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta IDC+DCIS grubundaki hastalar, DCIS komponentinin histolojik grade durumuna göre grade 1 veya 2 (yüksek grade olmayan) DCIS komponenti içeren ve grade 3 (yüksek grade) DCIS komponenti içeren 2 gruba ayrıldı. Salt IDC, IDC+grade 1 veya 2 DCIS, IDC+grade 3 DCIS grupları arasında hem tüm kohort hem de eşleştirilmiş kohortta genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edildi. Yapılan ileri istatistiksel analizde (pairwise comparisons) tüm kohortta genel sağkalımdaki temel farkın salt IDC ve IDC+grade 3 DCIS gruplarının karşılaştırılmasından kaynaklandığı tespit edildi ( $p=0,021$ ). Tüm kohorttaki hastaliksız sağkalımdaki temel farkın ise hem salt IDC ve IDC+grade 1 veya 2 hem de salt IDC ve IDC+grade 3 DCIS gruplarının karşılaştırılmasından kaynaklandığı tespit edildi (her bir karşılaştırma için  $p=0,003$ ). Şekil 4.2.4'te tüm kohort ve eşleştirilmiş kohort için ayrı ayrı yapılan Kaplan Meier eğrileri ve log rank p değerleri bulunmaktadır.



---

**Şekil 4.2.4 IDC/IDC+grade 1 veya 2 DCIS/IDC+grade 3 DCIS gruplarına göre sağkalım analizleri**

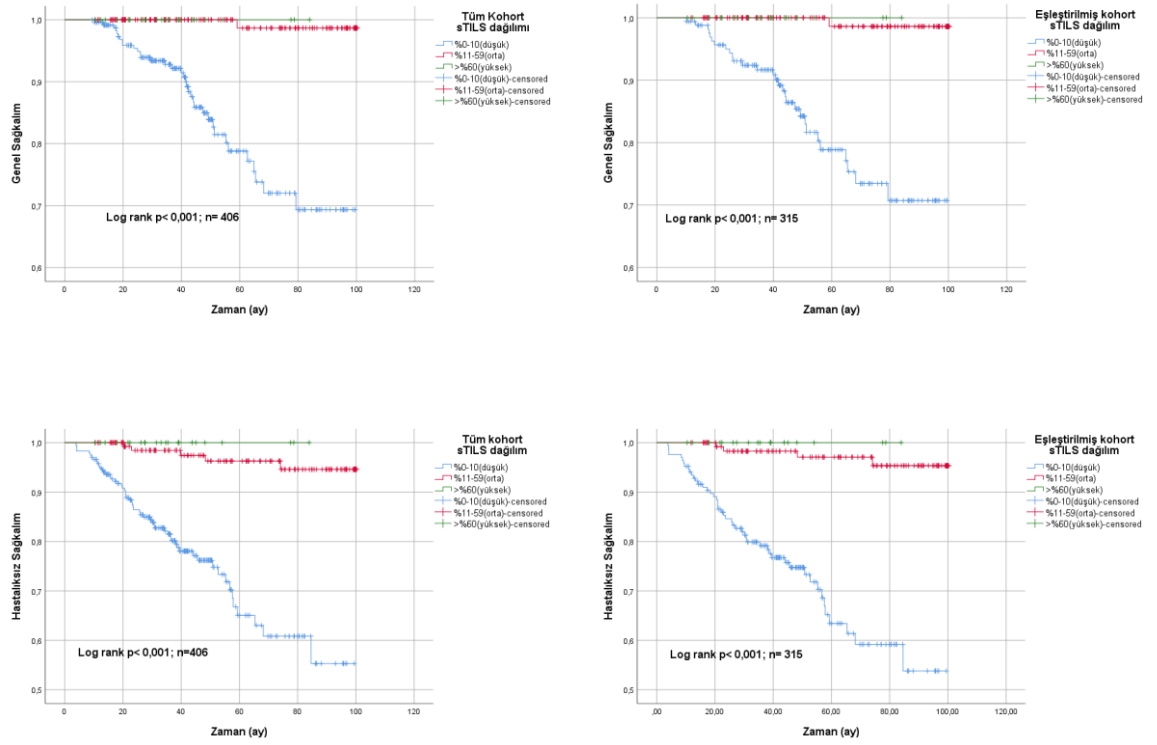
Çalışmamızda hastaları stromal TILs yüzdesine göre 3 gruba ayırdık ancak TILs yüzdesi sürekli değişken olarak alındığında artan TILs yüzdesine göre sıralanmış hastaların dağılımı **Şekil 4.2.5**'te bulunmaktadır.




---

**Şekil 4.2.5 Artan TILs yüzdesine göre sıralanmış hastaların dağılımı**

Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta bulunan hastalar stromal TILs yüzdesine göre düşük (%0-10), orta (%11-59) ve yüksek ( $\geq$  %60) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasında yapılan sağkalım analizlerine göre tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta genel ve hastaliksiz sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi. **Şekil 4.2.6**'da her iki kohort için yapılan stromal TILs dağılımına göre sağkalım analizlerinin Kaplan Meier eğrileri ve log rank p değerleri bulunmaktadır.



**Şekil 4.2.6 Stromal TILs dağılımına göre sağkalım analizleri**

Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta genel ve hastaliksız sağkalım için yapılan cox regresyon modeli sırasıyla **Tablo 4.2.1** ve **4.2.2'de** bulunmaktadır. Tüm kohort için yapılan çok değişkenli analizlerde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalıma DCIS komponent varlığı (sırasıyla HR: 2,144; %95 CI:1,178-3,901; p=0,013 ve HR: 2,446; %95 CI:1,550-3,860; p< 0,001) , tümör çapı (sırasıyla HR: 1,196; %95 CI:1,048-1,363; p=0,008 ve HR: 1,137; %95 CI:1,022-1,264; p= 0,018), lenf nodu tutulum evresi (sırasıyla p= 0,002 ve p< 0,001) değişkenlerinin istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olduğu saptandı. ER pozitifliğinin ise tüm kohortta sadece genel sağkalıma

istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olduğu saptandı (HR: 2,081; %95 CI:1,151-3,765; p=0,015).

| Tablo 4.2.1: Tüm kohortta genel ve hastaliksız sağkalım için çok değişkenli cox regresyon modeli |                |              |        |                      |             |        |
|--|----------------|--------------|--------|----------------------|-------------|--------|
|  | Genel Sağkalım |              |        | Hastaliksız Sağkalım |             |        |
|  | HR             | %95 CI       | p      | HR                   | %95 CI      | p      |
| <b>DCIS komponent durumu</b>   |                |              |        |                      |             |        |
| <b>IDC vs IDC+DCIS</b>   | 2,144          | 1,178-3,901  | 0,013  | 2,446                | 1,550-3,860 | <0,001 |
| <b>ER durumu</b>   |                |              |        |                      |             |        |
| <b>Negatif vs Pozitif</b>  | 2,081          | 1,151-3,765  | 0,015  |                      |             |        |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>   | 1,196          | 1,048-1,363  | 0,008  | 1,137                | 1,022-1,264 | 0,018  |
| <b>N evresi</b>  |                |              | 0,002  |                      |             | <0,001 |
| <b>N1 vs N0</b>  | 1,531          | 0,673-3,486  | 0,31   | 1,36                 | 0,725-2,552 | 0,338  |
| <b>N2 vs N0</b>  | 1,713          | 0,708-4,143  | 0,233  | 1,839                | 0,961-3,520 | 0,066  |
| <b>N3 vs N0</b>  | 4,819          | 2,095-11,085 | <0,001 | 5,056                | 2,620-9,757 | <0,001 |

Tüm kohort için yapılan cox regresyon modelinde aday değişken olarak tanı alma yaşı, DCIS komponent durumu, ER durumu (pozitif/negatif), tümör evresi (123), tümör çapı (cm), lenf nodu tutulumu evresi (N), cerrahi tipi (MKC/mastektomi), kemoterapi alma durumu (yok/neoadjuvan/adjuvan) kullanılmıştır.

Eşleştirilmiş kohort için yapılan çok değişkenli analizlerde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalıma stromal TILs yüzdesi (sırasıyla HR: 0,873; %95 CI:0,825-0,935; p< 0,001 ve HR: 0,899; %95 CI:0,861-0,939; p< 0,001) , tümör çapı (sırasıyla HR: 1,219; %95 CI:1,037-1,434; p=0,017 ve HR: 1,147; %95 CI:1,010-1,302; p= 0,035), lenf nodu tutulum evresi (sırasıyla p= 0,023 ve p< 0,001) değişkenlerinin istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olduğu tespit edildi.

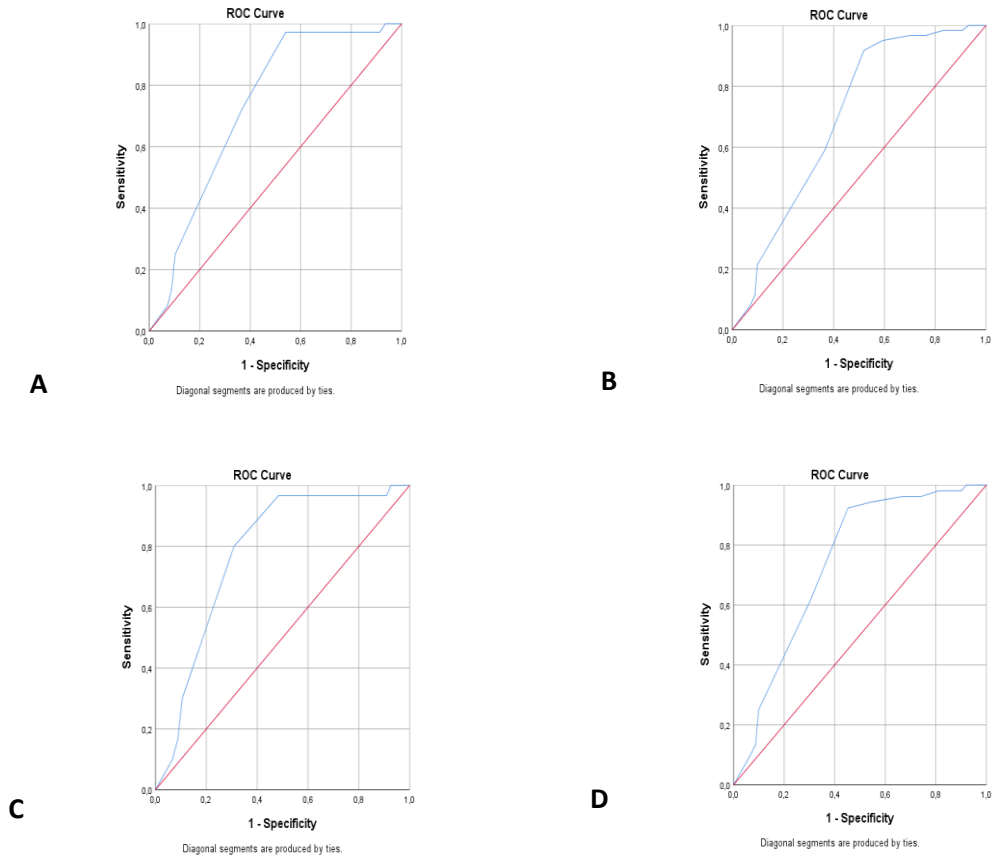
| Tablo 4.2.2: Eşleştirilmiş kohortta genel ve hastaliksız sağkalım için çok değişkenli cox regresyon modeli |                |             |        |                      |              |        |
|--|----------------|-------------|--------|----------------------|--------------|--------|
|  | Genel Sağkalım |             |        | Hastaliksız Sağkalım |              |        |
|  | HR             | %95 CI      | p      | HR                   | %95 CI       | p      |
| <b>Stromal TILS (%)</b>  | 0,873          | 0,815-0,935 | <0,001 | 0,899                | 0,861-0,939  | <0,001 |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>   | 1,219          | 1,037-1,434 | 0,017  | 1,147                | 1,010-1,302  | 0,035  |
| <b>N evresi</b>  |                |             | 0,023  |                      |              | <0,001 |
| <b>N1 vs N0</b>  | 1,016          | 0,347-2,978 | 0,977  | 1,339                | 0,611-2,934  | 0,466  |
| <b>N2 vs N0</b>  | 1,119          | 0,383-3,265 | 0,383  | 1,457                | 0,665-3,190  | 0,347  |
| <b>N3 vs N0</b>  | 3,747          | 3,747-1,434 | 0,007  | 5,314                | 2,364-11,946 | <0,001 |

Eşleştirilmiş kohort için yapılan cox regresyon modelinde aday değişken olarak stromal TILs yüzdesi, tümör çapı (cm), lenf nodu tutulum evresi (N), cerrahi tipi (MKC/mastektomi), kemoterapi alma durumu (yok/neoadjuvan/adjuvan) kullanılmıştır.

### 4.3. Genel ve hastalısız sağkalım için belirlenen stromal TILs kesme değerleri

Son olarak araştırmamızda ROC analizi ile sağkalıma etkisi olan stromal TILs yüzdesi kesme değeri ve spesifite, sensitivite değerleri belirlendi (Şekil 4.3.1 A: Tüm kohort genel sağkalım, B: Tüm kohort hastalısız sağkalım, C: Eşleştirilmiş kohort genel sağkalım, D: Eşleştirilmiş kohort hastalısız sağkalım).

Tüm kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 406 hasta ile yapılan analizde hem genel hem de hastalısız sağkalımı ön görmede kullanılacak optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %12,5 (OS için AUC: 0,732; sensitivite %97, spesifite %45) ve DFS için AUC:0,696; sensitivite %91, spesifite %48) olarak saptandı.



---

**Şekil 4.3.1. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta sağkalım için stromal TILs yüzdesi kullanılarak yapılan ROC analizleri**

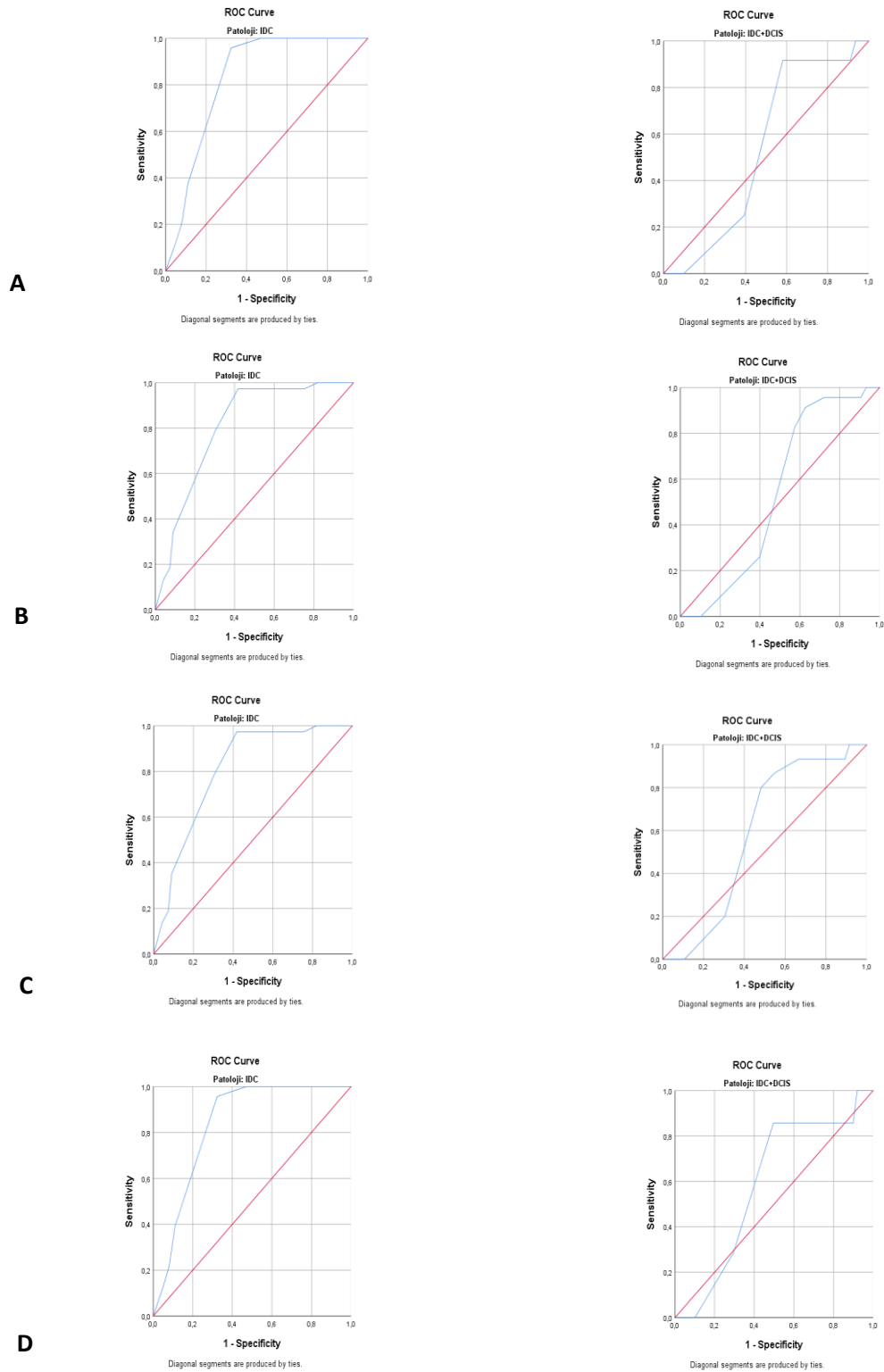
Eşleştirilmiş kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 315 hasta ile yapılan analizde genel sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %7,5 (AUC: 0,778; sensitivite %80, spesifite %69), hastalısız sağkalımı ön görmede kullanılabilir stromal TILs yüzdesi ise %12,5 (AUC:0,74; sensitivite %92, spesifite %54) olarak saptandı.

Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohorttaki hastalar salt IDC ve IDC+DCIS hastaları olarak gruplandırılıp ayrı ayrı sağkalıma etki eden stromal TILs yüzdesi kesme belirlendi (Şekil 4.3.2 A: Tüm kohort genel sağkalım sırasıyla salt IDC ve IDC+DCIS, B: Tüm kohort hastalısız sağkalım sırasıyla salt IDC ve IDC+DCIS, C: Eşleştirilmiş kohort genel sağkalım sırasıyla salt IDC ve IDC+DCIS, D: Eşleştirilmiş kohort hastalısız sağkalım sırasıyla salt IDC ve IDC+DCIS).

Tüm kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 160 salt IDC hastasının genel sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %7,5 (AUC: 0,832; sensitivite %95, spesifite %67) olarak tespit edildi. Tüm kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 246 IDC+DCIS hastası ile stromal TILs yüzdesi kullanılarak genel sağkalım için yapılan ROC analizinde ise AUC: 0,537 olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir kesme değeri tespit edilemedi. Tüm kohorttaki kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan salt IDC'li hastalar için hastalısız sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri ise %12,5 (AUC: 0,806; sensitivite %97, spesifite %58) olarak tespit edildi. Tüm kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan IDC+DCIS hastası ile stromal TILs yüzdesi kullanılarak hastalısız sağkalım için yapılan için yapılan ROC analizinde ise AUC: 0,538 olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir kesme değeri tespit edilemedi.

Eşleştirilmiş kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 159 IDC hastasının genel sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %7,5 (AUC: 0,834; sensitivite %95, spesifite %67) olarak tespit edildi. Eşleştirilmiş kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan 157 IDC+DCIS hastası ile stromal TILs

yüzdesi kullanılarak genel sağkalım için yapılan ROC analizinde ise AUC: 0,587 olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir kesme değeri tespit edilemedi.





---

**Şekil 4.3.2. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC ve IDC+DCIS hastalarında sağkalım için stromal TILs yüzdesi kullanılarak yapılan ROC analizleri**

Eşleştirilmiş kohorttaki stromal TILs yüzdesi verisi olan salt IDC'li hastalar için hastalıksız sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri ise %12,5 (AUC: 0,806; sensitivite %97, spesifite %58) olarak tespit edildi. Eşleştirilmiş kohortta stromal TILs yüzdesi verisi olan IDC+DCIS hastası ile stromal TILs yüzdesi kullanılarak hastalıksız sağkalım için yapılan için yapılan ROC analizinde ise AUC: 0,588 olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir kesme değeri tespit edilemedi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kadınlarda en sık görülen kanser olmakla birlikte kanser ilişkili ölümlerin 2. en sık nedeni meme kanserinin en yaygın görülen histopatolojik alt tipi olan IDC'ye eşlik eden DCIS komponentinin tümör mikroçevresine, tümörün klinik ve patolojik özelliklerine, prognoza ve sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın tüm kohortunu 165 salt IDC, 404 IDC+DCIS hastası olmak üzere 569 hasta oluşturdu. Tüm kohorttaki hastalardan aynı dekatta, AJCC 8. versiyon TNM evrelemesine göre aynı evrede, invaziv komponenti aynı grade ve hormon reseptör/Her 2 pozitiflik durumu aynı olan 164 salt IDC hastası 1:1 oranında 164 IDC+DCIS hastası ile eşleştirilerek ayrıca eşleştirilmiş bir kohort daha oluşturuldu. Her iki kohort için ayrı ayrı IDC'ye eşlik eden DCIS komponentinin prognoz ve sağkalıma etkisi araştırıldı. Bunun yanında eşleştirilmiş kohortta son yıllarda klinik olarak önemi artan, yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt, prognoz ve sağkalımda rolü olduğu gösterilen tanı anındaki tümör stromal TILs yüzdesi de değerlendirildi. Antitümöral immün yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilen stromal TILs düzeyinin prognoza ve sağkalıma etkisi, literatüre uygun olarak düşük, orta ve yüksek stromal TILs yüzdesine sahip hastalar şeklinde gruplandırılarak araştırıldı. Ayrıca ROC analizi ile sağkalıma etkisi olan stromal TILs yüzdesi kesme değeri ve spesifite, sensitivite değerleri belirlendi.

Tüm kohortta salt IDC ve IDC+DCIS hastalarının klinik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldığında IDC+DCIS grubundaki hastalarda daha çok ER ve PR pozitifliği saptanmış olup p değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her biri için  $p < 0,001$ ). IDC+DCIS grubunda hormon reseptör pozitifliği fazla olduğu için bu gruptaki hastaların salt IDC grubundaki hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı daha çok hormonoterapi tedavisi aldığı saptandı ( $p < 0,001$ ). Tüm kohortta salt IDC ve IDC+DCIS grubu ki-67 yüzdesi karşılaştırıldığında IDC grubunda, ki-67 yüzdesinin istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca iki grubun MKC/mastektomi yapılma ve radyoterapi alma durumu karşılaştırıldığında IDC+DCIS

grubundaki hastalara istatistiksel açıdan anlamlı daha fazla mastektomi yapıldığı ve daha az radyoterapi verildiği tespit edildi (sırasıyla  $p= 0,046$  ve  $p= 0,045$ ). Ancak araştırmamızda salt IDC ve IDC+DCIS grubu tanı alma yaşı, tanı anındaki menapoz durumu, tümör çapı, T evresi, N evresi, AJCC TNM evresi, invaziv komponentin histolojik grade durumu, ECE, PNI, LVI, tümör fokalitesi, Her 2 pozitifliği, stromal TILs yüzdesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilemedi.

Literatüre bakıldığında DCIS komponentinin eşlik ettiği IDC'nin, salt IDC'ye göre daha az agresif seyirli olduğunu, salt IDC ve IDC+DCIS tümörlerin biyolojik açıdan farklı davrandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Wong ve arkadaşlarının 1355 hasta ile yaptığı bir çalışmada salt IDC ve IDC+DCIS hastaları IDC ve DCIS komponentlerinin boyutuna göre 3 gruba ayrılmış. IDC ve DCIS komponent boyutuna göre eşleştirilen hastalarda IDC+DCIS hastaları salt IDC hastaları ile karşılaştırıldığında daha çok premenapozal tanı aldıkları ( $p= 0,002$ ), daha çok ER pozitif oldukları ( $p= 0,002$ ), daha çok Her2 pozitif oldukları ( $p< 0,0005$ ) gösterilmiştir. Aynı çalışmada IDC+DCIS tümörlerin hem invaziv komponentlerinin gradenin hem de çalışmamızda olduğu gibi bu tümörlerde ki-67 yüzdesinin daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Özellikle DCIS komponentinin büyüklüğü arttıkça grade ve ki-67 yüzdesinin düştüğü gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyonun IDC/DCIS oranı arttıkça arttığı tespit edilmiştir ( $p< 0,001$ ) (8).

Goh ve arkadaşlarının 3001 salt IDC ve IDC+DCIS hastası ile yaptığı başka bir çalışmada IDC+DCIS hastalarının salt IDC hastalarına göre daha erken yaşta tanı aldıkları ( $p< 0,001$ ), invaziv komponentin histolojik gradenin daha düşük olduğu ( $p= 0,001$ ), daha az reyonel lenf nodu metastazı yaptıkları ( $p= 0,038$ ) saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada IDC+DCIS hastalarında salt IDC hastalarına göre daha çok mastektomi yapıldığı da tespit edilmiştir ( $p= 0,002$ ). Bu çalışmada da yine IDC'ye eşlik eden DCIS'in prognoza pozitif katkısı olduğu gösterilmiştir (98).

Chen ve arkadaşlarının 98,097 salt IDC ve 149,477 IDC+DCIS hastası ile yaptığı yüksek hasta sayılı bir çalışmada IDC+DCIS hastalarının salt IDC hastalarına göre daha genç yaşta tanı aldıkları (ortalama yaş, 58,7 vs 60,4,  $p<0,001$ ), daha çok hastanın tanı alma yaşının 60'ın altında olduğu (%53,4 vs %48,3,  $p< 0,001$ ) tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada IDC+DCIS hastalarının daha az agresif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin IDC+DCIS tümörlerin salt IDC tümörlere göre invaziv

komponentlerinin histolojik gradenin daha az grade 3 olduğu ( %34,2 vs 42,2,  $p < 0,001$ ), daha az ER ve PR negatif olduğu (sırasıyla %16,8 vs 26,1  $p < 0,001$  ve %26,5 vs 35,7  $p < 0,001$ ), AJCC evresine göre daha çok evre 1, N0 ve T1 tümör olduğu (her biri için  $p < 0,001$ ) gösterilmiştir. Bu çalışmada da IDC+DCIS grubuna salt IDC grubuna göre daha az radyoterapi verildiği (%54,6 vs %56,3,  $p < 0,001$ ) ve daha az MKC (%60,2 vs %62,4,  $p < 0,001$ ) yapıldığı gösterilmiştir (99).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde IDC+DCIS tümörlerin daha çok hormon reseptörü (ER, PR) pozitif olduğu ve ki-67 yüzdelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu veriler ışığında çalışmamızda da IDC+DCIS tümörlerin IDC tümörlere göre daha az agresif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak salt IDC ve IDC+DCIS tümörler karşılaştırıldığında literatürden farklı olarak tanı alma yaşı, tanı anındaki menapoz durumu, tümör çapı, T evresi, N evresi, AJCC TNM evresi, invaziv komponentin histolojik grade durumu, ECE, PNI, LVI, tümör fokalitesi, Her 2 pozitifliği açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların ortanca izlem süresi 54 aydı. Tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %90,2 iken salt IDC grubundaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %84,3; IDC+DCIS grubundaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %93,1 olarak saptandı. Tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %83,7 iken salt IDC grubundaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %73,9; IDC+DCIS grubundaki hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %88,1 olarak saptandı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu izlem süresi boyunca hastaliksız olarak takip edilmişti veya nüks/metastatik olan hastaların da büyük çoğunluğu hayattaydı. Genel ve hastaliksız sağkalımın bu derece yüksek olduğu bu hasta grubunda daha uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta ayrı ayrı salt IDC ve IDC+DCIS gruplarının genel ve hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında her iki kohortta hem genel hem de hastaliksız sağkalım süresinin IDC+DCIS grubunda daha uzun olduğu saptanmıştır. Yapılan sağkalım analizlerinde tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta sadece luminal A-B hastalarının olduğu grupta IDC+DCIS hastalarının salt IDC hastalarına göre hastaliksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla log rank  $p < 0,001$ ;  $n=410$  ve log rank  $p= 0,01$ ;  $n= 188$ ). Fakat luminal A-B hastaların olduğu grupta salt IDC ve IDC+DCIS gruplarının genel sağkalım süreleri

karşılaştırıldığında da anlamlı fark tespit edilememiştir. Aynı şekilde tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta Her2 pozitif (sırasıyla n=81 ve n=70) ve triple negatif (sırasıyla n= 78 ve n=70) tümörlü hastaların olduğu gruplarda salt IDC ve IDC+DCIS gruplarının genel ve hastaliksız sağkalım süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası yine anlamlı fark saptanamamıştır.

Son zamanlarda IDC'ye eşlik eden DCIS'in sağkalıma etkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ve yapılan çalışmalarda DCIS komponenti bulduran grubun sağkalımının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Örneğin Goh ve arkadaşlarının 3001 salt IDC ve IDC+DCIS hastası ile yaptığı çalışmada IDC'ye eşlik eden DCIS komponent varlığının 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalıma istatistiksel açıdan anlamlı katkıda bulunduğu gösterilmiştir (IDC 5 yıllık OS %94, IDC+DCIS 5 yıllık OS %96.1, p= 0.018; IDC 5 yıllık DFS %87,5, IDC+DCIS 5 yıllık DFS %90,9, p=0.021). Aynı çalışmada hastalar luminal A, luminal B/Her2 negatif, Luminal B/Her2 pozitif, Her2 pozitif ve triple negatif meme kanseri olmak üzere 5 moleküler alt tipe ayrıldığında sadece Her2 pozitif meme kanserinde IDC'ye eşlik eden DCIS komponentinin sadece DFS'ye katkısı olduğu saptanmıştır (%94,8 vs 78,5; p=0,003). Diğer alt tipler için DFS ve Her 2 pozitif meme kanserleri dahil tüm alt tipler için OS'de iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır. Bu çalışmada çalışmamıza benzer olarak IDC'ye eşlik eden DCIS komponenti içeren tümörlerde hem genel hem hastaliksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (98). Ancak reseptör durumuna göre hastalar gruplandırıldığında bizim çalışmamızda IDC'ye eşlik eden DCIS'in sadece luminal A-B alt tipte DFS'ye pozitif katkı sağladığı gösterilmişken bu çalışmada sadece Her 2 pozitif grupta DFS'ye katkı sağladığı gösterilmiş. Bu durum bizim araştırma kohortumuzdaki IDC+DCIS hastalarının çoğunlukla luminal A-B alt tipte, yukarıda bahsedilen çalışmada da Her2 pozitif alt tipte olmasına bağlı olabilir.

Kole ve arkadaşlarının 494.801 salt IDC ve IDC+DCIS hastası ile yaptığı başka bir çalışmada ise yine çalışmamızla benzer şekilde IDC+DCIS hastalarının IDC hastalarına göre 5 yıllık genel sağkalımı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur (%89,3 vs %85,5; p< 0,001). Hastalar ER, PR ve Her2 pozitif/negatif olma durumlarına göre ayrıldığında ER/PR pozitif, Her 2 negatif (luminal A, luminal B Her2 negatif) ve Her 2 pozitif (luminal B Her2 pozitif grubu da dahil) hastalarda

DCIS komponenti bulunduran sağkalım süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir ancak aynı durum triple negatif kanserler için geçerli olmadığı tespit edilmiştir (9).

Çalışmamızda ayrıca IDC+DCIS grubu da kendi içinde yüksek grade olmayan (grade 1 veya 2) ve yüksek grade (grade 3) DCIS komponenti içeren IDC olarak 2'ye ayrıldı ve salt IDC, IDC+yüksek grade olmayan DCIS, IDC+yüksek grade DCIS grupları arasında hem tüm kohort hem de eşleştirilmiş kohortta genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizleri yapıldı. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta yapılan sağkalım analizlerinde hem genel hem de hastaliksız sağkalım için salt IDC grubunun en kısa sağkalım süresine sahip olduğu gösterildi (Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohort için sırasıyla OS log rank  $p=0,004$  ve  $p=0,036$ ; DFS log rank  $p<0,001$  ve  $p=0,008$ ).

Kim ve arkadaşlarının 1384'ünün (%79) IDC+DCIS olduğu toplamda 1751 salt IDC ve IDC+DCIS hastası ile yaptığı bir çalışmada literatürdeki çalışmalardan ve araştırmamızdan farklı olarak salt IDC ve IDC+DCIS grupları arasında sağkalım için istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilememiştir. Ancak hastalar araştırmamızda olduğu gibi salt IDC, yüksek grade olmayan DCIS komponenti içeren IDC ve yüksek grade DCIS komponenti içeren IDC olarak 3 gruba ayrıldığında araştırmamızdan farklı olarak 5 yıllık hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (IDC+grade 1 veya 2 DCIS, IDC, IDC+grade 3 DCIS için 5 yıllık DFS sırasıyla %97, %93, %86;  $p=0,001$ ). Yine aynı çalışmada yapılan cox regresyon modelinde yüksek grade (grade 3) DCIS komponenti içeren IDC'nin yüksek grade olmayan (grade 1 veya 2) DCIS komponenti içeren IDC'ye göre lokal ve uzak rekürrens riskini 2.5 kat artırdığı tespit edilmiştir (HR, 2,51; %95 CI, 1,12-5,64). Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında eşlik eden DCIS komponentinden DCIS komponentinin grade durumunun sağkalıma etkisi olduğu düşünülmüştür (100). Çalışmamızda yapılan analizde ise yüksek grade (grade 3) DCIS komponenti içeren IDC+DCIS hastalarının sağkalımının IDC hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı daha uzun olduğu tespit edildi.

Ayrıca araştırmamızda tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta bulunan hastalar stromal TILs yüzdesine göre düşük (%0-10), orta (%11-59) ve yüksek ( $\geq$  %60) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasında yapılan sağkalım analizlerine göre tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi. Denkert ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi alan 3771 meme kanseri hastası ile yaptığı bir çalışmada hastalar stromal TILs yüzdesine göre

düşük (%0-10), orta (%11-59) ve yüksek ( $\geq$  %60) olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Ayrıca hastalar hormon reseptörü ve Her2 pozitiflik durumlarına göre alt tiplere ayrılarak incelenmiş. Bu çalışmada TILs yüzdesindeki her %10'luk artışın triple negatif ve her2 pozitif meme kanserli hastalarda DFS'yi istatistiksel açıdan anlamlı uzattığı gösterilmiştir (sırasıyla HR: 0,93; %95 CI:0,87-0,98; p=0,011 ve HR: 0,94; %95 CI:0,89-0,99; p= 0,017). Ancak luminal Her2 negatif hastalarda artan TILs yüzdesinin DFS'ye istatistiksel açıdan anlamlı katkısı olmadığı tespit edilmiştir. TILs yüzdesindeki artışın triple negatif meme kanserli hastalarda OS'yi de istatistiksel açıdan anlamlı uzattığı gösterilmiştir (HR: 0,92; %95 CI:0,86-0,99; p=0,0132). Ancak Her2 pozitif hastalarda artan TILs yüzdesinin OS'ye istatistiksel açıdan anlamlı katkısı olmadığı tespit edilmiştir. Ve son olarak bu çalışmada luminal Her2 negatif kanserlerde ise artan TILs yüzdesinin OS'yi istatistiksel açıdan anlamlı kısalttığı gösterilmiş (HR:1,10; %95 CI:1,02-1,19; p=0,011). Bu çalışmada artan stromal TILs yüzdesinin neoadjuvan kemoterapiye cevap açısından prediktif değere sahip olduğunu göstermiş olup Her2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde de sağkalıma pozitif yönde etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak bu durum luminal meme kanserli hastalar için geçerli değildir (17).

Çalışmamızda tüm kohortta salt IDC grubunda IDC+DCIS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölüm riskinin 2,14 kat, hastalık (lokal nüks veya uzak metastaz veya ölüm) riskinin ise 2,44 kat fazla olduğu tespit edildi. Eşleştirilmiş kohortta ise stromal TILs yüzdesindeki her %1'lik artışın ölüm riskini 0,87 kat hastalık riskini ise 0,89 kat azalttığı saptandı. Araştırmamızda ayrıca ROC analizi ile sağkalıma etkisi olan stromal TILs yüzdesi kesme değeri ve spesifite, sensitivite değerleri belirlendi. Tüm kohort için hem genel hem de hastaliksız sağkalımı ön görmede kullanılabilecek stromal TILs yüzdesi kesme değeri %12,5 (OS için AUC: 0,732; sensitivite %97, spesifite %45) ve DFS için AUC:0,696; sensitivite %91, spesifite %48) olarak saptandı. Son olarak tüm kohort ve eşleştirilmiş kohorttaki hastalar salt IDC ve IDC+DCIS hastaları olarak gruplandırılıp ayrı ayrı sağkalıma etki eden stromal TILs yüzdesi kesme değeri belirlendi. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta salt IDC hastalarının genel sağkalımı ön görmede kullanılabilecek optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri %7,5 (AUC sırasıyla: 0,832 ve 0,834; her iki kohort için de sensitivite %95, spesifite %67) olarak tespit edildi. Tüm kohort ve

eşleştirilmiş kohortta salt IDC'li hastalar için hastalıksız sağkalımı ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri ise %12,5 (her iki kohort için de AUC: 0,806; sensitivite %97, spesifite %58) olarak tespit edildi. Tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta IDC+DCIS hastalarının genel ve hastalıksız sağkalımı için yapılan ROC analizlerinde AUC her bir durum için 0,5 civarında tespit edilmiş olup ön görmede kullanılabilir optimal stromal TILs yüzdesi kesme değeri tespit edilemedi. Bu veriler stromal TILs yüzdesinin salt IDC grubunda sağkalımı tahmin etmekte kullanılabilir bir parametre olduğuna işaret etmektedir, ancak aynı durum IDC+DCIS grubu için geçerli değildir. Bu durum IDC+DCIS grubundaki hastaların stromal TILs yüzdelерinin daha yüksek ve birbirine yakın olması ile ilgili olabilir. Yapılan çalışmalarda biyolojik açıdan farklı davrandığı gösterilen bu iki grup antitümöral immün yanıt açısından da birbirinden farklı davranıyor olabilir. Ve tümöre DCIS eşlik edip etmeme durumunun immünoterapötik tedaviye yanıt açısından önemi olabilir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda IDC+DCIS tümörlerin daha çok hormon reseptörü (ER, PR) pozitif olduğu ve ki-67 yüzdelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu veriler IDC+DCIS tümörlerin salt IDC tümörlere göre daha az agresif özelliklere sahip olduğuna işaret etmektedir.
- 2) Çalışmamızda hastaların ortanca izlem süresi 54 ay olup tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık genel sağkalımı %90,2 iken tüm kohorttaki hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %83,7 saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu izlem süresi boyunca hastalıksız olarak takip edilmiş veya nüks/metastatik olan hastaların da büyük çoğunluğunun hayatta olduğu tespit edilmiştir. Genel ve hastalıksız sağkalımın bu derece yüksek olduğu bu hasta grubunda daha uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 3) Çalışmamızda her iki kohortta hem genel hem de hastalıksız sağkalım süresinin IDC+DCIS grubunda daha uzun olduğu saptanmıştır.
- 4) Yapılan sağkalım analizlerinde tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta sadece luminal A-B hastaların olduğu grupta IDC+DCIS hastalarının salt IDC hastalarına göre hastalıksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Fakat luminal A-B hastaların olduğu grupta salt IDC ve IDC+DCIS gruplarının genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark tespit edilememiştir.
- 5) Aynı şekilde tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta Her2 pozitif ve triple negatif tümörlü hastaların olduğu gruplarda salt IDC ve IDC+DCIS gruplarının genel ve hastalıksız sağkalım süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası yine anlamlı fark saptanamamıştır.
- 6) Salt IDC, IDC+yüksek grade olmayan DCIS, IDC+yüksek grade DCIS grupları arasında hem tüm kohort hem de eşleştirilmiş kohortta yapılan

sağkalım analizlerinde hem genel hem de hastalısız sağkalım için salt IDC grubunun en kısa sağkalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir.

- 7) Çalışmamızda ayrıca tüm kohortta salt IDC grubunda IDC+DCIS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölüm riskinin 2,14 kat, hastalık (lokal nüks veya uzak metastaz veya ölüm) riskinin ise 2,44 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler eşlik eden DCIS komponentinin sağkalım üzerinde pozitif yönde etkisi olduğunu desteklemektedir.
- 8) Ayrıca hastalar TILs yüzdelere göre düşük, orta ve yüksek şekilde gruplandırıldığında yapılan sağkalım analizlerinde tüm kohort ve eşleştirilmiş kohortta genel ve hastalısız sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir.
- 9) Eşleştirilmiş kohortta ise stromal TILs yüzdesindeki her %1'lik artışın ölüm riskini 0,87 kat, hastalık (lokal nüks veya uzak metastaz veya ölüm riskini ise 0,89 kat azalttığı saptanmıştır. Bu veriler meme kanserinde stromal TILs artışının prognoza ve sağkalıma etkisi olduğunu desteklemektedir.
- 10) Sağkalımı ön görmede kullanılacak optimal TILs yüzdesini belirlemek için IDC ve IDC+DCIS hastalarında ayrı ayrı ROC analizi yapıldığında IDC için bir kesme değeri belirlenmiş ancak IDC+DCIS için belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda biyolojik açıdan farklı davrandığı gösterilen bu iki grup antitümöral immün yanıt açısından da birbirinden farklı davranıyor olabilir. Ve tümöre DCIS eşlik edip etmeme durumunun immünoterapötik tedaviye yanıt açısından önemi olabilir. Bu açıdan yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR:**

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(1), 7–33.
3. Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer*, 93(9), 1046–1052.
4. Sgroi D. C. (2010). Preinvasive breast cancer. *Annual review of pathology*, 5, 193–221.
5. Espina, V., & Liotta, L. A. (2011). What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ?. *Nature reviews. Cancer*, 11(1), 68–75.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). National Comprehensive Cancer Network. Version 2 2022-December. ; 20: 2021.
7. Chagpar, A. B., McMasters, K. M., Sahoo, S., & Edwards, M. J. (2009). Does ductal carcinoma in situ accompanying invasive carcinoma affect prognosis?. *Surgery*, 146(4), 561–568.
8. Wong, H., Lau, S., Yau, T., Cheung, P., & Epstein, R. J. (2010). Presence of an in situ component is associated with reduced biological aggressiveness of size-matched invasive breast cancer. *British journal of cancer*, 102(9), 1391–1396.
9. Kole, A. J., Park, H. S., Johnson, S. B., Kelly, J. R., Moran, M. S., & Patel, A. A. (2019). Overall survival is improved when DCIS accompanies invasive breast cancer. *Scientific reports*, 9(1), 9934.
10. Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.
11. Sotiriou, C., Neo, S. Y., McShane, L. M., Korn, E. L., Long, P. M., Jazaeri, A., Martiat, P., Fox, S. B., Harris, A. L., & Liu, E. T. (2003). Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(18), 10393–10398.
12. Cancer Genome Atlas Network (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61–70.

13. Cowell, C. F., Weigelt, B., Sakr, R. A., Ng, C. K., Hicks, J., King, T. A., & Reis-Filho, J. S. (2013). Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Molecular oncology*, 7(5), 859–869.
14. Lesurf, R., Aure, M. R., Mørk, H. H., Vitelli, V., Oslo Breast Cancer Research Consortium (OSBREAC), Lundgren, S., Børresen-Dale, A. L., Kristensen, V., Wärnberg, F., Hallett, M., & Sørli, T. (2016). Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell reports*, 16(4), 1166–1179.
15. Galon, J., Angell, H. K., Bedognetti, D., & Marincola, F. M. (2013). The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity*, 39(1), 11–26.
16. Kashiwagi, S., Asano, Y., Goto, W., Takada, K., Takahashi, K., Hatano, T., Takashima, T., Tomita, S., Motomura, H., Ohsawa, M., Hirakawa, K., & Ohira, M. (2017). Using TILs to Predict Therapeutic Effect of Chemotherapy (Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel) on HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer research*, 37(10), 5623–5630.
17. Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., Lederer, B., Heppner, B. I., Weber, K. E., Budczies, J., Huober, J., Klauschen, F., Furlanetto, J., Schmitt, W. D., Blohmer, J. U., Karn, T., Pfitzner, B. M., Kümmel, S., Engels, K., Schneeweiss, A., Hartmann, A., Noske, A., Fasching, P. A., ... Loibl, S. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet. Oncology*, 19(1), 40–50.
18. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar;17(1):3-9.
19. Stranding S (ed). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.
20. Ricbourg B. Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. *Ann Chir Plast Esthet* 1992; 37: 603–20.
21. Byrd, D. R., Dunnwald, L. K., Mankoff, D. A., Anderson, B. O., Moe, R. E., Yeung, R. S., Schubert, E. K., & Eary, J. F. (2001). Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Annals of surgical oncology*, 8(3), 234–240.
22. Elsevier. *Histology of Normal Breast*. Norm Breast [Internet]. 2012;4.
23. Syed A. Hoda, Edi Brogi, Frederick C. Koerner PPR. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Rosen PP, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2014.
24. Stacey E. Mills. [Histology for pathologists]. 4th ed. Mills, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2012.
25. Kara, F., B. Keskinçilic, *Türkiye kanser istatistikleri 2017*. Halk Sağlığı Genel Müd. Sağlık Bakanlığı, 2021.
26. Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlander, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., Boscoe, F. P., Cronin, K. A., Lake, A., Noone, A. M., Henley, S. J., Ehemann, C. R., Anderson, R. N., & Penberthy, L. (2015). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(6), djv048.

27. de Gelder, R., Heijnsdijk, E. A., Fracheboud, J., Draisma, G., & de Koning, H. J. (2015). The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *International journal of cancer*, *137*(1), 165–172.
28. Munoz, D., Near, A. M., van Ravesteyn, N. T., Lee, S. J., Schechter, C. B., Alagoz, O., Berry, D. A., Burnside, E. S., Chang, Y., Chisholm, G., de Koning, H. J., Ali Ergun, M., Heijnsdijk, E. A., Huang, H., Stout, N. K., Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Mandelblatt, J. S., & Plevritis, S. K. (2014). Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, *106*(11), dju289.
29. Lahmann, P. H., Hoffmann, K., Allen, N., van Gils, C. H., Khaw, K. T., Tehard, B., Berrino, F., Tjønneland, A., Bigaard, J., Olsen, A., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Nagel, G., Boeing, H., Trichopoulos, D., Economou, G., Bellos, G., Palli, D., Tumino, R., Panico, S., ... Riboli, E. (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, *111*(5), 762–771.
30. Eliassen, A. H., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2006). Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*, *296*(2), 193–201.
31. Nelson, H. D., Zakher, B., Cantor, A., Fu, R., Griffin, J., O'Meara, E. S., Buist, D. S., Kerlikowske, K., van Ravesteyn, N. T., Trentham-Dietz, A., Mandelblatt, J. S., & Miglioretti, D. L. (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, *156*(9), 635–648.
32. Green, J., Cairns, B. J., Casabonne, D., Wright, F. L., Reeves, G., Beral, V., & Million Women Study collaborators (2011). Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet. Oncology*, *12*(8), 785–794. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70154-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70154-1)
33. London, S. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., & Colditz, G. A. (1992). A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*, *267*(7), 941–944.
34. Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R. A., Hislop, G., Chiarelli, A., Minkin, S., & Yaffe, M. J. (2007). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *The New England journal of medicine*, *356*(3), 227–236.
35. McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *15*(6), 1159–1169.
36. Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences*, *13*(11), 1387–1397.

37. Rojas, K., & Stuckey, A. (2016). Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(4), 651–672.
38. Nichols, H. B., Berrington de González, A., Lacey, J. V., Jr, Rosenberg, P. S., & Anderson, W. F. (2011). Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(12), 1564–1569.
39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001). 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. *Lancet (London, England)*, 358(9291), 1389–1399.
40. Couch, F. J., Nathanson, K. L., & Offit, K. (2014). Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science (New York, N.Y.)*, 343(6178), 1466–1470.
41. Esserman, L. J., Shieh, Y., Rutgers, E. J., Knauer, M., Retèl, V. P., Mook, S., Glas, A. M., Moore, D. H., Linn, S., van Leeuwen, F. E., & van 't Veer, L. J. (2011). Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast cancer research and treatment*, 130(3), 725–734.
42. Fuller, M. S., Lee, C. I., & Elmore, J. G. (2015). Breast cancer screening: an evidence-based update. *The Medical clinics of North America*, 99(3), 451–468.
43. Pace, L. E., & Keating, N. L. (2014). A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*, 311(13), 1327–1335.
44. Wellings, E., Vassiliades, L., & Abdalla, R. (2016). Breast Cancer Screening for High-Risk Patients of Different Ages and Risk - Which Modality Is Most Effective?. *Cureus*, 8(12), e945.
45. Alcantara, D., Leal, M. P., García-Bocanegra, I., & García-Martín, M. L. (2014). Molecular imaging of breast cancer: present and future directions. *Frontiers in chemistry*, 2, 112.
46. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299:2151–2163.
47. Mann, R. M., Kuhl, C. K., Kinkel, K., & Boetes, C. (2008). Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European radiology*, 18(7), 1307–1318.
48. Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., et al. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *European Journal of Cancer*, 46(8), 1296–1316.
49. Delille, J. P., Slanetz, P. J., Yeh, E. D., Kopans, D. B., & Garrido, L. (2005). Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *The breast journal*, 11(4), 236–241.
50. Espinosa, L. A., Daniel, B. L., Vidarsson, L., Zakhour, M., Ikeda, D. M., & Herfkens, R. J. (2005). The lactating breast: contrast-enhanced MR

- imaging of normal tissue and cancer. *Radiology*, 237(2), 429–436. <https://doi.org/10.1148/radiol.2372040837>
51. Whitehouse, G. H., & Moore, N. R. (1994). MR imaging of the breast after surgery for breast cancer. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 2(4), 591–603.
  52. Dixon, J. M., Renshaw, L., Bellamy, C., Stuart, M., Hoctin-Boes, G., & Miller, W. R. (2000). The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 6(6), 2229–2235.
  53. Millet, I., Curros-Doyon, F., Molinari, N., Bouic-Pages, E., Prat, X., Alili, C., & Taourel, P. (2014). Invasive breast carcinoma: influence of prognosis and patient-related factors on kinetic MR imaging characteristics. *Radiology*, 270(1), 57–66.
  54. Sardanelli, F., Podo, F., D'Agnolo, G., Verdecchia, A., Santaquilani, M., Musumeci, R., Trecate, G., Manoukian, S., Morassut, S., de Giacomo, C., Federico, M., Cortesi, L., Corcione, S., Cirillo, S., Marra, V., High Breast Cancer Risk Italian Trial, Cilotti, A., Di Maggio, C., Fausto, A., Preda, L., ... Del Maschio, A. (2007). Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*, 242(3), 698–715.
  55. Lehman, C. D., Isaacs, C., Schnall, M. D., Pisano, E. D., Ascher, S. M., Weatherall, P. T., Bluemke, D. A., Bowen, D. J., Marcom, P. K., Armstrong, D. K., Domchek, S. M., Tomlinson, G., Skates, S. J., & Gatsonis, C. (2007). Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*, 244(2), 381–388.
  56. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
  57. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Diseases of the Breast, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
  58. Allred D. C. (2010). Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2010(41), 134–138.
  59. Kuerer, H. M., Albarracin, C. T., Yang, W. T., Cardiff, R. D., Brewster, A. M., Symmans, W. F., Hylton, N. M., Middleton, L. P., Krishnamurthy, S., Perkins, G. H., Babiera, G., Edgerton, M. E., Czerniecki, B. J., Arun, B. K., & Hortobagyi, G. N. (2009). Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(2), 279–288.
  60. Sanders, M. E., Schuyler, P. A., Dupont, W. D., & Page, D. L. (2005). The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women

- treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*, 103(12), 2481–2484.
61. Virnig, B. A., Shamliyan, T., Tuttle, T. M., Kane, R. L., & Wilt, T. J. (2009). Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Evidence report/technology assessment*, (185), 1–549.
  62. Casasent, A. K., Edgerton, M., & Navin, N. E. (2017). Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *The Journal of pathology*, 241(2), 208–218.
  63. Sgroi D. C. (2010). Preinvasive breast cancer. *Annual review of pathology*, 5, 193–221.
  64. Doebar, S. C., Sieuwerts, A. M., de Weerd, V., Stoop, H., Martens, J., & van Deurzen, C. (2017). Gene Expression Differences between Ductal Carcinoma in Situ with and without Progression to Invasive Breast Cancer. *The American journal of pathology*, 187(7), 1648–1655.
  65. Alfred C. Ductal carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009.
  66. Elston, C. W., & Ellis, I. O. (2002). 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*, 41(3A), 154–161.
  67. Jo, B. H., & Chun, Y. K. (2006). Heterogeneity of invasive ductal carcinoma: proposal for a hypothetical classification. *Journal of Korean medical science*, 21(3), 460–468.
  68. Pinder S. E. (2010). Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 23 Suppl 2, S8–S13.
  69. Dzierzanowski, M., Melville, K. A., Barnes, P. J., MacIntosh, R. F., Caines, J. S., & Porter, G. A. (2005). Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *Journal of surgical oncology*, 90(2), 71–76.
  70. Fan, C., Oh, D. S., Wessels, L., Weigelt, B., Nuyten, D. S., Nobel, A. B., van't Veer, L. J., & Perou, C. M. (2006). Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *The New England journal of medicine*, 355(6), 560–569.
  71. Hu, Z., Fan, C., Oh, D. S., Marron, J. S., He, X., Qaqish, B. F., Livasy, C., Carey, L. A., Reynolds, E., Dressler, L., Nobel, A., Parker, J., Ewend, M. G., Sawyer, L. R., Wu, J., Liu, Y., Nanda, R., Tretiakova, M., Ruiz Orrico, A., Dreher, D., ... Perou, C. M. (2006). The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC genomics*, 7, 96.
  72. Perreard, L., Fan, C., Quackenbush, J. F., Mullins, M., Gauthier, N. P., Nelson, E., Mone, M., Hansen, H., Buys, S. S., Rasmussen, K., Orrico, A. R., Dreher, D., Walters, R., Parker, J., Hu, Z., He, X., Palazzo, J. P., Olopade, O. I., Szabo, A., Perou, C. M., ... Bernard, P. S. (2006). Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a



- real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast cancer research : BCR*, 8(2), R23.
73. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E., & Børresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), 10869–10874.
  74. Voduc, K. D., Cheang, M. C., Tyldesley, S., Gelmon, K., Nielsen, T. O., & Kennecke, H. (2010). Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(10), 1684–1691.
  75. Cheang, M. C., Martin, M., Nielsen, T. O., Prat, A., Voduc, D., Rodriguez-Lescure, A., Ruiz, A., Chia, S., Shepherd, L., Ruiz-Borrego, M., Calvo, L., Alba, E., Carrasco, E., Caballero, R., Tu, D., Pritchard, K. I., Levine, M. N., Bramwell, V. H., Parker, J., Bernard, P. S., ... Carey, L. A. (2015). Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *The oncologist*, 20(5), 474–482.
  76. Teschendorff, A. E., Miremadi, A., Pinder, S. E., Ellis, I. O., & Caldas, C. (2007). An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome biology*, 8(8), R157.
  77. Demaria, S., Pikarsky, E., Karin, M., Coussens, L. M., Chen, Y. C., El-Omar, E. M., Trinchieri, G., Dubinett, S. M., Mao, J. T., Szabo, E., Krieg, A., Weiner, G. J., Fox, B. A., Coukos, G., Wang, E., Abraham, R. T., Carbone, M., & Lotze, M. T. (2010). Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 33(4), 335–351.
  78. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16–25.
  79. Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P., Zinzindohoué, F., Bruneval, P., Cugnenc, P. H., Trajanoski, Z., Fridman, W. H., & Pagès, F. (2006). Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5795), 1960–1964.
  80. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1949–1955.
  81. Liu S, Foulkes WD, Leung S et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 432.
  82. Seo AN, Lee HJ, Kim EJ et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to

- primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 2705–2713.
83. Bates GJ, Fox SB, Han C et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5373–5380.
  84. Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res* 2009; 69: 2000–2009.
  85. West NR, Kost SE, Martin SD et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 155–162.
  86. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S et al. CD4(+) follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest* 2013; 123: 2873–2892.
  87. Teschendorff AE, Gomez S, Arenas A et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules. *BMC Cancer* 2010; 10: 604
  88. Qi W, Huang X, Wang J. Correlation between Th17 cells and tumor microenvironment. *Cell Immunol* 2013; 285: 18–22.
  89. An T, Sood U, Pietruk T et al. In situ quantitation of inflammatory mononuclear cells in ductal infiltrating breast carcinoma. Relation to prognostic parameters. *Am J Pathol* 1987; 128: 52–60.
  90. Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC et al. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 545–553.
  91. Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., Roller, M., Müller, B. M., Komor, M., Budczies, J., Darb-Esfahani, S., Kronenwett, R., Hanusch, C., von Törne, C., Weichert, W., Engels, K., Solbach, C., Schrader, I., Dietel, M., & von Minckwitz, G. (2010). Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(1), 105–113.
  92. Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., Salgado, R., Viale, G., Van Eenoo, F., Rouas, G., Francis, P., Crown, J. P., Hitre, E., de Azambuja, E., Quinaux, E., Di Leo, A., Michiels, S., Piccart, M. J., & Sotiriou, C. (2013). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(7), 860–867.
  93. Loi, S., Michiels, S., Salgado, R., Sirtaine, N., Jose, V., Fumagalli, D., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Bono, P., Kataja, V., Desmedt, C., Piccart, M. J., Loibl, S., Denkert, C., Smyth, M. J., Joensuu, H., & Sotiriou, C. (2014). Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results

- from the FinHER trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(8), 1544–1550.
94. Scheuer, W., Friess, T., Burtscher, H., Bossenmaier, B., Endl, J., & Hasmann, M. (2009). Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*, 69(24), 9330–9336. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4597>
  95. Luen, S. J., Salgado, R., Fox, S., Savas, P., Eng-Wong, J., Clark, E., Kiermaier, A., Swain, S. M., Baselga, J., Michiels, S., & Loi, S. (2017). Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *The Lancet. Oncology*, 18(1), 52–62.
  96. Pardoll D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer*, 12(4), 252–264.
  97. Taube, J. M., Klein, A., Brahmer, J. R., Xu, H., Pan, X., Kim, J. H., Chen, L., Pardoll, D. M., Topalian, S. L., & Anders, R. A. (2014). Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(19), 5064–5074.
  98. Goh, C. W., Wu, J., Ding, S., Lin, C., Chen, X., Huang, O., Chen, W., Li, Y., Shen, K., & Zhu, L. (2019). Invasive ductal carcinoma with coexisting ductal carcinoma in situ (IDC/DCIS) versus pure invasive ductal carcinoma (IDC): a comparison of clinicopathological characteristics, molecular subtypes, and clinical outcomes. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 145(7), 1877–1886. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02930-2>
  99. Chen, H., Bai, F., Wang, M., Zhang, M., Zhang, P., & Wu, K. (2019). The prognostic significance of co-existence ductal carcinoma *in situ* in invasive ductal breast cancer: a large population-based study and a matched case-control analysis. *Annals of translational medicine*, 7(18), 484.
  100. Kim, J. Y., Han, W., Moon, H. G., Park, I. A., Ahn, S. K., Kim, J., Lee, J. W., Kim, T., Kim, M. K., & Noh, D. Y. (2013). Grade of ductal carcinoma in situ accompanying infiltrating ductal carcinoma as an independent prognostic factor. *Clinical breast cancer*, 13(5), 385–391.