



MEME PATOLOJİSİ REHBERİ

PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU MEME ÇALIŞMA GRUBUNUN
19 EKİM 2024 TARİHİNDE İZMİR'DE YAPTIKLARI
KONSENSUS TOPLANTISINA AİT METİNDİR

***Bu metin aşağıda adları bulunan patolog grubu
tarafından hazırlanmıştır
(soyadına göre alfabetik sıra ile):***

- Fügen Aker
- Sidar Bağbudar
- Aysel Bayram
- Filiz Aka Bolat
- Kemal Kürşat Bozkurt
- Zerrin Calay
- Merih Güray Durak
- Şennur İlvan
- Handan Kaya
- Bilge Ayça Kırmızı
- Semen Önder
- Necmettin Özdemir
- Hülya Şahin Özkan
- Tülin Öztürk
- Hadice Elif Peştereli
- Serpil Dizbay Sak
- Gürdeniz Serin
- Yurdanur Süllü
- Canan Kelten Talu
- Sıtkı Tuzlalı
- Ekrem Yavuz
- Seyran Yiğit
- Osman Zekioğlu



Meme Patolojisi Çalışma Grubu
Meme Patolojisi Rehberi Revizyon Toplantısı
19 Ekim 2024 / İzmir

Değerli Meslektaşlarımız,

Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına düzenlenen önceki rehberlerin hem patoloji uzmanları hem de meme hastalıkları alanında birlikte çalıştığımız farklı disiplinlerdeki meslektaşlarımız tarafından yoğun ilgi görmesi ve son dönemdeki güncel gelişmeler, bu rehberi yenileme yönünde bizi teşvik etmiştir. Bu vesileyle, önceki rehberleri hazırlayan ekiplere ve o dönem çalışma grubu başkanları Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı ile Prof. Dr. Ekrem Yavuz'a içten teşekkürlerimizi sunarız.

Güncelleme süreci, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, meme patolojisi alanında deneyimli meslektaşlarımızın katılımıyla yürütülen kapsamlı bir toplantı ile şekillenmiştir. Rehberde ele alınması planlanan tüm başlıklar ayrıntılı biçimde tartışılmış; güncel bilgi birikimi doğrultusunda uzlaşıya varılan metnin çerçevesi birlikte belirlenmiştir. Toplantının verimli geçmesine katkı sağlayan ve ön hazırlıkları ile ayrıntılı sunumlarıyla süreci zenginleştiren Prof. Dr. Serpil Dizbay Sak, Prof. Dr. Handan Kaya, Prof. Dr. Semen Önder, Prof. Dr. Merih Durak Güray, Prof. Dr. Tülin Öztürk, Doç. Dr. Bilge Ayça Kırmızı, Dr. Öğr. Üyesi Gürdeniz Serin, Uzm. Dr. Aysel Bayram, Uzm. Dr. Sidar Bağbudar, Uzm. Dr. Hülya Şahin Özkan ve Uzm. Dr. Göksenil Bülbül'e teşekkür ederiz.

Bu rehber, meme hastalıklarıyla ilgilenen tüm meslektaşlarımızın günlük pratiğinde hızla yararlanabileceği öz ve net bir başvuru kaynağı olarak kurgulanmıştır. İlk kez, Moleküler Patoloji alt başlığı altında konuya ilişkin güncel uygulamalara da yer verilmiştir.

Ülkemizde meme patolojisinin ayrı bir disiplin olarak gelişmesinde büyük emeği bulunan ve yakın dönemde ebediyete uğurladığımız değerli hocalarımız Prof. Dr. Yıldız Erhan, Prof. Dr. Ahmet Altan İplikçi ve Prof. Dr. Hüseyin Rıdvan İlhan'ı saygı ve minnetle anıyoruz.

İlk rehberimizin önsözünde vurgulandığı üzere, bu çalışmanın güncellemelerle dinamik yapısını koruyarak sürdürülebilir bir başvuru kaynağı olmasını diliyoruz. Rehberin tüm meslektaşlarımıza yararlı olmasını temenni ederiz.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Osman Zekioğlu

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

İKİNCİ METNİN ÖNSÖZÜ

Değerli Meslektaşlarımız,

Meme onkolojisi ile ilgili son yıllarda ortaya çıkan gelişmeler bu rehberin güncellemesini gerekli kılmıştır. Bu güncelleme aşamasında bir önceki rehberdeki gibi, optimum bilginin patoloji raporunda yer alması, ulusal temelde standartların oluşması, hastaya yaklaşımda aynı dilin konuşulması gibi hedefler gözetilmiş ve özlü içerik korunmaya çalışılmıştır. Bu anlamda işimizi kolaylaştıran ilk rehberi hazırlayan ekibe o tarihteki çalışma grubu başkanı Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı'nın şahsında teşekkürlerimizi sunmak isteriz.

Güncelleme aşamasında ülkemizin değişik bölgelerinden meme patolojisi konusunda deneyim sahibi olan meslektaşlarımızla bir araya geldik ve rehberin her tümcesini ayrıntılı bir şekilde değerlendirdik. Uzun tartışmalar sonucunda, genel anlamda hemfikir olarak bu metni ortaya çıkardık. Tartışmalar uzun olsa da metnin özlü olmasına gayret ettik. Toplantı öncesinde üç arkadaşımız (Tülin Öztürk, Gürdeniz Serin ve Kemal Kürşat Bozkurt) farklı bölümlerle ilgili olarak hazırlık yaptılar ve toplantı sırasında metnin değişikliği ile ilgili önerilerini sundular. Bu hazırlığın ve sunumların yapılması, metin üzerindeki tartışmaların daha sağlıklı olmasını sağladı. Bu nedenle, bu üç meslektaşımıza çalışma grubumuz adına teşekkürlerimizi sunarız.

Metin içinde, materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi, immunohistokimyasal ve molekülerin belirteçlerin doğru değerlendirmesi ile ilgili önemli teknik konular da yer almaktadır. Doğru tanı ve yeterli patoloji raporu, doğru klinik yaklaşımı ve doğru tedaviyi sağlar. Bu anlamda, dokunun hasta vücudundan çıkışından, mikroskopik incelemeye hazır bir preparat haline gelmesine kadarki tüm aşamalarda doğru yaklaşımlar kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, patoloji uzmanlarının yanı sıra, meme hastalıkları konusunda beraber çalıştığımız diğer disiplinlerden meslektaşlarımızın da bu metinden faydalanabileceklerini düşünüyoruz.

Güncel metinde ilkinden farklı olarak meslektaşlarımıza faydalı olabileceğini düşündüğümüz bazı şekiller de eklenmiştir. İlkinde olduğu gibi bu metnin de federasyonumuzun web sitesinde (www.turkpath.org) yer alması ve bir kitapçık haline getirilmesi hedeflenmiştir.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Ekrem Yavuz

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

İLK METNİN ÖNSÖZÜ

Değerli meslektaşlarımız,

Meme tümörlü hastaya klinik yaklaşımda patolojinin inkar edilemez önemi, hedefe yönelik tedavilerin yaygınlaşması ile daha da artmıştır. Bu önem beraberinde büyük sorumlulukları da getirmektedir. Tümör boyutlarının ölçümündeki milimetrik farklılıklar kimi zaman çok önemli tedavi değişikliklerine neden olmakta, hormon reseptörü ve c-erb B2 tayininin doğru yapılması çok önemli ve maliyetli ilaçların doğru kullanımını sağlamaktadır. Bu nedenle ülke çapında bazı standartların oluşturulması ve hastaya yaklaşımda aynı dilin konuşulması, optimum bilginin patoloji raporunda verilmiş olması gerekmektedir. Elinizde bulunan metin, bunları sağlayabilmek amacıyla Patoloji Dernekleri Federasyonu bünyesinde oluşturulan “Meme Çalışma Grubu” üyelerinin bir bölümünce yapılan bir ön çalışma ve bunu izleyen iki günlük bir toplantı sonrasında oluşturulmuştur. Bu metinde meme kanseri hastasına yaklaşımda önem taşıyan bilgilerin ne olduğu, bunların ne şekilde belirlenmesi ve nasıl ifade edilmesi gerektiğine ilişkin bilgiler, olabildiğince özet bir biçimde verilmeye çalışılmıştır. Bu rehberin mutlaka eksikleri vardır, bazı tartışmalı konular bugünün bilgileri eşliğinde varılan uzlaşma çerçevesinde bir karara bağlanmıştır. Ancak önümüzdeki dönemlerde uygun periyodlar halinde olarak yapılacak güncellemeler ile dinamik bir rehberimizin olması amaçlanmıştır. Özellikle de teknik konularda oluşan hızlı ilerlemeler bunu gerekli kılmaktadır.

Hasta ile ilgili prognostik ve prediktif parametrelerin doğru belirlenmesi patolojik incelemeden de önce başlamaktadır. Özellikle immunohistokimyasal ve moleküler parametrelerin belirlenmesi operasyon anından itibaren başlayan titiz bir süreci gerektirmektedir. Patoloji raporundaki bu tür bilgiler laboratuvar standardizasyonu ile ilgili olduğu kadar materyalin cerrah tarafından patolojiye gönderiliş biçimi ile de ilgilidir. Bu anlamda elinizdeki metnin klinikte çalışan meslektaşlarımıza da yararlı olacağı kanısındayız. Metnin www.turkpath.org.tr adresinde yer alması ve muhtemel güncellemelerin buradan izlenmesi düşünülmektedir.

Prof Dr Sıtkı Tuzlalı

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

İLK METNİN HAZIRLANMASINA KATKI SAĞLAYAN ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİ

(SOYADINA GÖRE ALFABETİK SIRAYLA):

Tülay Canda, Zerrin Çalay, Beyhan Demirhan, Gülnur Güler, Çiğdem Irkkan, Şennur İlvan, Nilgün Kapucuoğlu, Handan Kaya, Necmettin Özdemir, Işın Pak, Serpil Dizbay Sak, Dinç Süren, Sıtkı Tuzlalı, Ekrem Yavuz

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
A. MATERYALİN PATOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLMESİ¹	1
A.1. Patoloji İstem Formu	1
A.2. Oryantasyon İşaretleri	2
A.3. Fiksasyon	2
B. MAKROSKOPİK İNCELEME	3
B.1. Mastektomi Materyalleri	3
B.2. Eksizyon Materyalleri: Palpabl ve Non-Palpabl	8
B.3. Tamamlayıcı Mastektomiler	10
B.4. Reeksizyon Materyalleri	10
B.5. Tru-cut/kor Biyopsi ve İnsizyonel Biyopsi Materyalleri	10
B.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Geniş Lokal Eksizyon ve Mastektomi Materyalleri	11
B.7. Malignite Dışı Diğer Eksizyon Materyalleri	13
C. İNTRAOPERATİF PATOLOJİK İNCELEME	15
C.1. Cerrahi Sınır Değerlendirmesi	15
C.2. Sentinel Lenf Nodunun İntraoperatif Değerlendirmesi	16
D. LENF NODLARININ İNCELENMESİ	18
D.1. Sentinel Lenf Nodunun Uzun Dönem İncelemesi	18
D.2. Aksiller Diseksiyon Materyalinin İncelenmesi	18
E. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER	21
E.1. Genel Bilgiler	21
E.2. Östrojen Reseptör (ER) ve Progesteron Reseptör (PR)	23
E.3. HER2 (c-erb B2)	26
E.4. Ki-67	28
E.5. Klinik gereklilik halinde uygulanacak belirteçler	29
E.6. Şüpheli olgularda patolojik tanı/ayırıcı tanı için kullanılabilecek belirteçler	30
F. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER YÖNTEMLER	33
F.1. HER2 İN-SİTU HİBRİDİZASYON	33
F.2. PROGNOSTİK, PREDİKTİF VE TEDAVİYE YÖNELİK TESTLER	35
1. Refleks testler	35
2. İmmünoterapiye yönelik testler	35
3. Multigen ekspresyon analizleri	38
4. Diğer moleküler testler	39
F.3. TANIYA YARDIMCI TESTLER	40
F.4. MOLEKÜLER TESTLERİ KİM DEĞERLENDİRMELİDİR?	41
G. PATOLOJİ RAPORU İÇERİĞİ¹	45
G.1. İnvaziv Karsinom Rapor İçeriği	45
G.2. İn Situ Karsinom Rapor İçeriği	47
EK. 1. MEME MATERYALLERİ PATOLOJİ İSTEK FORMU	48
EK. 2. Meme tümörleri sınıflaması (WHO 2019)	49
EK. 3. Lenf Nodu Raporlama (AJCC)	51

¹ Cerrah açısından özel önem taşıyan bölümdür

A. MATERYALİN PATOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLMESİ

A.1. Patoloji İstem Formu:

Tüm meme materyalleri için standardize edilmiş bir form kullanımı önerilmektedir (**Ek 1**). Bu formda yer alan bilgiler gönderilen örnek türüne uygun olmalı ve hastanın demografik/ klinik bilgilerine ek olarak:

1. Operasyonun/biyopsi işleminin gerçekleştiği tarih yazılmalıdır.
2. Gönderilen her bir kabın adedi ve içerikleri belirtilmeli, her bir örnek ayrı ayrı tanımlanmalı ve birbirleri ile olan ilişkileri belirtilmelidir.
3. Klinik öykü ve klinik bulgular: Operasyon/ biyopsi işleminin yapılma nedeni (palpabl kitle varlığı, inflamatuvar meme karsinomu, ülserasyon bulguları, risk azaltma vb.), taraf bilgisi, operasyon/ biyopsinin türü (tru-cut/ kor biyopsi, insizyonel biyopsi, eksizyon, deri ya da meme başı içeren/ içermeyen mastektomi, göğüs duvarı rezeksiyonu vb.), lezyonların sayısı, büyüklüğü, birbirleri ile olan ilişkileri, meme içerisindeki lokasyonu (saat kadranı veya bulunduğu meme kadranı cinsinden), daha önce yapılmış işlem veya tedaviler, aile öyküsü, neoadjuvan tedavi öyküsünün olup olmadığı/ varsa radyolojik yanıt derecesi, hastada memeyi etkileyebilecek diğer hastalıkların varlığı (meme dışı maligniteler, sarkoidoz, diyabet, lupus, yüksek prolaktin vb.), memeyi etkileyebilecek ilaç kullanımı varlığı (hormonlar, psikoaktif ilaçlar, siklosporin vb.) belirtilmelidir.
4. Görüntüleme sonuçları (mammografi, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme) yazılmalıdır.
5. Her bir lezyon için varsa eski biyopsi sonuçları (dış merkezde yapılmış eski biyopsilerin alındığı laboratuvarların ismi ve orijinal rapor) belirtilmelidir.
6. Materyal üzerindeki oryantasyon sütürlerinin nereye ait olduğuna dair bir şekil çizilmeli veya açıklama yapılmalıdır.
7. Eğer materyalin görüntülemesi yapıldıysa tanımlanan lezyonun görülüp görülmediği belirtilmelidir.
8. Radyoaktif işaretleme yapılmış örneklerin radyoaktiviteye sahip olup olmadığı yazılmalıdır.
9. Aksiller örnekler için sentinel lenf noduna mı, nonsentinel lenf noduna mı, yoksa aksiller diseksiyona mı ait oldukları belirtilmelidir.
10. Aksiller diseksiyon materyalleri için hangi seviyeden diseksiyon yapıldığı belirtilmelidir.

A.2. Oryantasyon işaretleri:

1. Cerrahlar operasyon materyallerinin oryantasyonunu işaretleyerek belirtmelidir. Meme koruyucu cerrahi materyalinde üç cerrahi sınır sütürle işaretlenmeli ve hangi sütürün hangi yönü gösterdiği **MUTLAKA** belirtilmelidir. Deri koruyucu parsiyel mastektomi materyallerinde anterior cerrahi sınır/ meme başı yönü işaretlenmelidir. İşaretlemeler sütür uzunluk-sayı protokollerine uygun olarak yapılmalı (uzun sütür (long): lateral, kısa sütür (short): superior ... gibi), protokol dışı işaretleme yapılıyor ise bu durum patoloji istem formunda ayrıca belirtilmelidir.
2. Birden çok materyal gönderildiği durumlarda bunların birbirlerine göre olan oryantasyonları işaretleme ve çizimler ile açıklanmalı, bu şekilde lezyon büyüklüğü ve cerrahi sınırların daha kolay değerlendirilmesi sağlanmalıdır.
3. Aksillanın mastektomi üzerinde olmadığı materyallerde aksilla yönü işaretlenmelidir. Aksiller diseksiyon materyalinde lenf nodlarının seviyelendirilerek incelenmesi isteniyorsa cerrah tarafından gerekli işaretler konulmalıdır.
4. Materyallerin mümkün olduğunca kesi atılmadan, bütün halinde ve taze olarak en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılması sağlanmalıdır.
5. Radyolojik incelemelerle saptanmış, **ele gelmeyen lezyonların** eksizyonlarında **materyal (spesmen) grafisi MUTLAKA** gönderilmelidir.

A.3.Fiksasyon:

1. Tru-cut/ kor biyopsiler, insizyonel biyopsiler, eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri gibi biyopsi ve küçük dokuların patoloji laboratuvarına taze bir şekilde gönderilme zorunluluğu yoktur, ancak işlem yapılır yapılmaz **materyal hacminin en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalin içerisine (ideali şeffaf kutu içine) konularak derhal** gönderilmelidir.
2. Mastektomi materyalleri gibi büyük dokular patoloji laboratuvarına mümkünse taze olarak ve ameliyattan sonra **ilk yarım saat içerisinde** gönderilmelidir. Hemen gönderilemiyor ise +4 °C derecede buzdolabında en fazla 1 saat tutulabilir. Daha uzun süre gönderilemeyecek durumlarda, sadece mastektomi materyallerine sınırlı olmak üzere posteriordan (fasya) tümörden geçen kraniokaudal tek bir kesi cerrah tarafından yapılarak, materyal hacminin en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalin içerisinde **en hızlı şekilde** gönderilmelidir. Formalin içine konmuş materyalde bile santral alanlarda sitoliz olacağından, bu materyaller en kısa sürede patolog tarafından dilimlenmelidir.

B. MAKROSKOPİK İNCELEME

Materyal laboratuara ulaştığında:

1. Biyopsinin türü belirlenir (tru-cut/ kor biyopsi, insizyonel biyopsi, eksizyon (telle veya radyoaktif olarak işaretlenmiş), lumpektomi, kadranektomi, aksiller diseksiyon içeren/ içermeyen parsiyel mastektomi, aksiller dieseksiyon içeren/ içermeyen basit total mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomi).
2. Tüm cerrahi sınırlar boyanmalıdır (tru-cut/ kor biyopsi ve diğer insizyonel biyopsiler hariç). Boyama işlemi materyalin kurulanmasının ardından çeşitli boyalar (çini mürekkebi, alcian mavisi veya çoklu mürekkep metodu vb.) uygulanarak sağlanır. Çoklu mürekkep metodunun taze dokunun sonrasında yeniden incelenmesi gereken durumlarda oryantasyonu koruma avantajı vardır. Ayrıca büyük blok kullanılmasını da kolaylaştırmaktadır. Boyanın materyale penetrasyonunu sağlamak için Bouin's solüsyonu ya da aseton kullanılabilir.
3. İyi fiksasyon, doğru tanı verilmesi açısından olmazsa olmazdır. Bu nedenle yukarıda belirtildiği gibi, materyal laboratuara geldikten sonra boyutuna uygun bir kaba alınarak hacminin en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalinde, gerekli hazırlayıcı kesiler yapıldıktan sonra fikse edilmelidir.

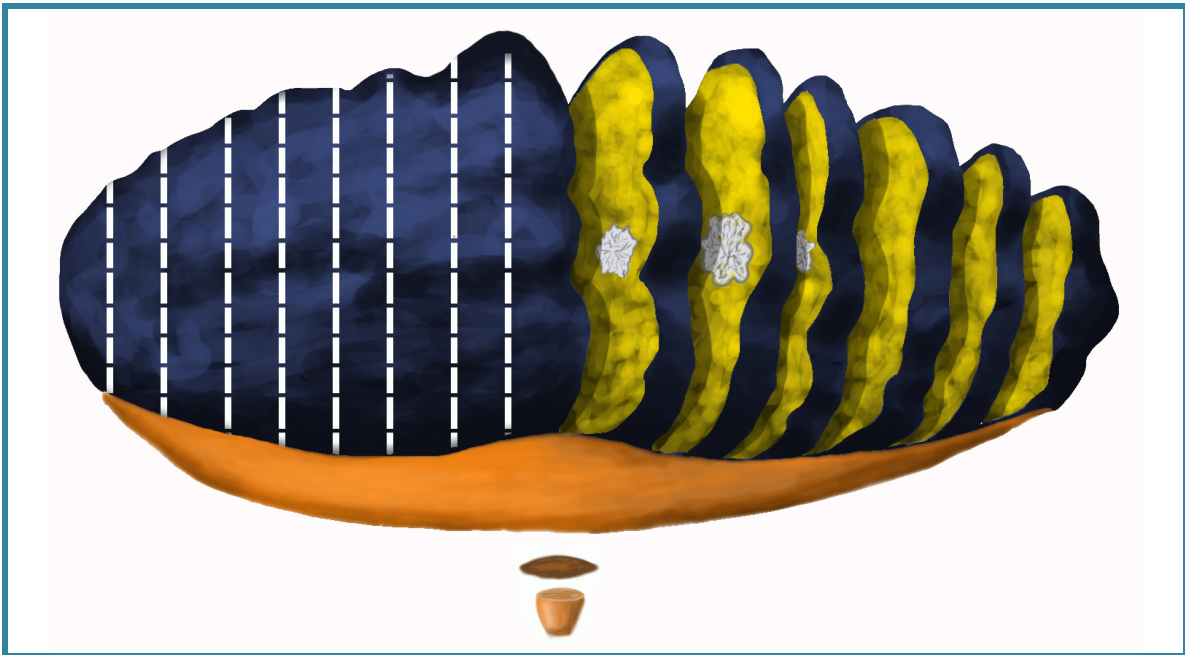
B.1. Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi

Fiksasyondan önce:

1. Materyal tartılır, boyutları ölçülür ve mastektominin türü belirlenir.
2. Materyal üzerinde aksilla var ise oryantasyonu bozmayacak şekilde memeden ayrılabilir. Gerekirse ayırım yerine cilde bir işaret konulur. Meme boyutu ayrı, aksilla boyutu ayrı olarak ölçülür. Basit mastektomilerde bile materyale dahil olabilecek alt aksiller lenf nodları lateral kısımda aranmalıdır.
3. Materyal üzerinde deri elipsi var ise ayrıca incelenir. Boyut, varsa renk değişikliği, retraksiyon, ülserasyon, eski insizyon skarı, deri üzerindeki lezyonlar not edilir. İnsizyon skarının yeri, uzunluğu, meme başına uzaklığı, durumu (taze, sütüre, eski) belirtilir. Meme başı ve areolada izlenen lezyonlar (retraksiyon, inversiyon, kabuklanma, düzensizlik vb.) kaydedilir. Patolojik T evresini etkileyebileceğinden deride ülserasyon, ipsilateral satellit nodül, ödem (peau d'orange görünümü dahil) -pT4b- ya da inflamatuvar karsinom -pT4d- varlığı açısından dikkatli bir makroskopik inceleme yapılmalıdır.
4. Posterior ve diğer cerrahi sınırlar: Fasyadaki düzensiz alanlar ve fasyaya yapışık iskelet kası, boyutu ve lokalizasyonu ile belirtilmelidir. Fasya cerrahi sınırı boyanmalıdır.

Anteriorda deri dışında izlenen yumuşak doku sınırı, gerekiyorsa (lezyon/ tümör bu alana yakınsa) boyanmalıdır.

5. Materyalin uygun fiksasyonu için, taze meme dokusu patoloji laboratuvarına ulaştıktan ve boyandıktan sonra, laboratuvarın çalışma düzeni doğrultusunda meme dokusu posterior yüzden sagittal aks boyunca maksimum 1 cm kalınlıklarla dilimlenir. Palpabl tümör alanına, tümörün daha iyi fikse olmasını sağlamak amacıyla 0,5 cm aralıklarla ek kesiler uygulanır. Meme derisinin tam kat kesilmemesine dikkat edilmelidir. Sonrasında materyal uygun miktardaki %10 formalin içerisinde 6-72 saat fikse edilmelidir. Daha iyi fiksasyon için kesi dilimleri arasına gazlı bez veya kurutma kâğıdı konabilir. Büyük materyallerin alt yüzeyi kap ile temas edeceğinden bu bölgelerde tespit sorunları yaşanmaması için kabın altına da gazlı bez konulabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Mastektomi materyalinin fiksasyon öncesi dilimlenmesi.

6. Materyaldeki tüm dilimler gözle ve palpasyon ile incelenmelidir. Tümör, eski tümör kavitesi ya da başka bir lezyon saptandığında, üç boyutlu olarak ölçüsü belirtilmeli (lateral-medial, superior-inferior, anterior-posterior); rengi, kıvamı, meme başı, meme derisi, posterior ve diğer cerrahi sınırlara mesafesi tarif edilmelidir. Yaygın infiltrate edici paterne sahip olan bazı invaziv lobüler karsinom olgularında, makroskopik tümör boyutunun tespit edilmesi zor veya imkansız olabilir. Bu tür olgularda patolojik T evrelemesi için tümör boyutunun en iyi tahmini, görüntüleme ile belirlenen boyut, makroskopik boyut, mikroskopik bulgular ve eksizyondan daha büyükse önceki iğne biyopsisindeki boyut dikkate alınarak yapılmalıdır.
7. Birden çok lezyon görüldüğünde bu lezyonların birbirlerine ve cerrahi sınırlara uzaklıkları, kadrantları ve her lezyonun boyutu ayrı ayrı tarif edilmelidir.
8. Tümör dışı meme dokusu tanımlanmalıdır: yağdan zengin, fibrotik, parenkimden zengin, fibrokistik görünümde gibi...

9. Saptanan tüm lezyonların mümkünse bir şekil/ şema üzerinde çizerek gösterilmesi önerilir

Fiksasyondan sonra:

1. Tümörden ve diğer alanlardan örnekler alınır.
2. Tümörden tiplendirme ve derecelendirme için yeteri kadar örnek alınmalıdır. Bu örnekleme yöntemine ve lezyonun çeşidine göre farklılık gösterebilir. Genel olarak tümör 1 cm'nin altında ise tamamı, daha büyükse en az 4 blok olacak şekilde, tümör boyutu arttıkça daha fazla parça alınarak örneklenmelidir (mümkünse tamamı, heterojenite açısından ve daha sonraki ek incelemeler için ihtiyaç duyulabileceğinden) (**Şekil 2**).
3. Birden çok odak varlığında, bu odakların mikroskopik olarak birbirleri ile ilişkili olup olmadığını ve/veya geniş bir in situ karsinom alanını temsil edip etmediğini göstermek amacıyla, odaklar arası geçiş alanının örneklenmesi önerilir.
4. Mikroskopik incelemede yalnızca bir in situ karsinom mevcut ise, olası invaziv bir odak varlığı açısından söz konusu lezyonun tümüyle örneklenmesi önerilir. Bununla birlikte, invaziv odağın bulunmadığı durumlarda duktal karsinoma in situ (DKİS) boyutunun (pT evresi açısından gerekli olmasa da), nüks olasılığı ile ilişkili olduğundan değerlendirilmesi gerekmektedir ve yayılımının belirlenmesi için birkaç yöntem bulunmaktadır:
 - **Tek Bloкта DKİS varlığı:** Eğer DKİS sadece bir kesitte mevcut ise, kesitteki boyut yayılımını ölçmek için kullanılabilir.
 - **Seri ardışık örnekleme:** Tüm spesimen ardışık olarak örneklenir ve blok konumları kaydedilir. DKİS'in boyutu, ilgili blokların konumundan belirlenebilir. Bu yöntem, DKİS içermesi olasılığı yüksek olan veya daha önce DKİS tanısı konmuş (iğne biyopsi vs.) tüm eksizyonlar için önerilmektedir.
 - **Sırasız örnekleme:** Spesimen sırayla değil, rastgele örneklenir. DKİS içeren blok sayısı, yayılımını tahmin etmek için kullanılır: Blok sayısı x 0.4 cm (doku kalınlığı)
 - **Sınırlar:** DKİS eğer karşılıklı iki cerrahi sınırı tutmuşsa ya da bu cerrahi sınırlara çok yakınsa, iki sınır arasındaki uzaklık DKİS yayılımını belirlemek için kullanılabilir.
 - **Belirgin makroskopik lezyon:** Yüksek dereceli DKİS vakalarının bazılarında makroskopik olarak ölçülebilen belirgin bir lezyon görülebilir. Ancak yine de makroskopik boyut ölçümü mikroskopik değerlendirme ile teyit edilmelidir.
5. Posterior ve diğer sınırlar: Fasyadaki düzensiz alanlar ve fasyaya yapışık iskelet kasi boyutu ve lokalizasyonu belirtilmelidir. Posterior cerrahi sınır dik olarak örneklenmelidir. Posterior cerrahi sınırda makroskopik tutulum yoksa tümöre en yakın alandan 1 kaset örnekleme yeterlidir. Anteriorda, deri dışında izlenen yumuşak doku sınırı gerekiyorsa

(lezyon/ tümör bu alana yakınsa) boyanarak örneklenmelidir. Deri koruyucu parsiyel mastektomi materyallerinde anterior cerrahi sınır rutin olarak örneklenmelidir.

6. Meme derisinden (varsa eski biyopsi bölgesine uyan bölgeden, yoksa tümöre en yakın alandan) ve meme başından mutlaka örneklem yapılmalıdır. Meme başı epidermisini ve laktiferöz duktusları gösterecek şekilde meme başı cilde dik/ paralel olarak örneklenir (tümör invazyonu, DKİS ve Paget hastalığı açısından). Areolada spesifik bir lezyon yoksa rutin olarak örneklem yapılması önerilmez. Meme başı koruyucu mastektomilerde, meme başı cerrahi sınırı marjin değerlendirmesi için enfaz yatırılarak tüm yüzeyin örneklenmesi sağlanmalıdır.
7. Altta yatan bilinen bir karsinomu olmadan Paget hastalığı saptanan hastalarda ve meme parenkiminde belgelenmiş invaziv karsinomu olmadan aksiller lenf nodunda metastatik karsinomu olan hastalarda geniş kapsamlı fibrotik alan örneklemesi gereklidir.
8. Çevre meme dokusu örneklenirken, her kadrandan meme parenkiminden zengin alanlardan en az birer örnek alınmalıdır. Alınan örnekler tümör alanından uzak olmalıdır. Bunun dışında meme parenkiminde makroskopik olarak saptanan tüm lezyonlar (ayrıca kodlanarak, kadran ve cerrahi sınır mesafeleri belirtilerek) örneklenmelidir.
9. Aksiller diseksiyon içermeyen basit mastektomi materyallerinde, materyalin laterali olası aksiller lenf nodları açısından incelenmelidir.
10. Saptanan tüm bulgular mümkünse bir şekil/ şema üzerinde gösterilmeli, bu mümkün değilse anlaşılabilir kodlarla belirlenmelidir. Mümkün olan durumlarda aşağıdaki kodların kullanılması materyalin yeniden değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir.

T: Tümör (birden fazla tümör varsa bunlar farklı kodlanmalı)

K: Kavite-poş

TD: Tümör-deri

TF/TK/FCS: Fasya/ Kas cerrahi sınırı

MB: Meme başı

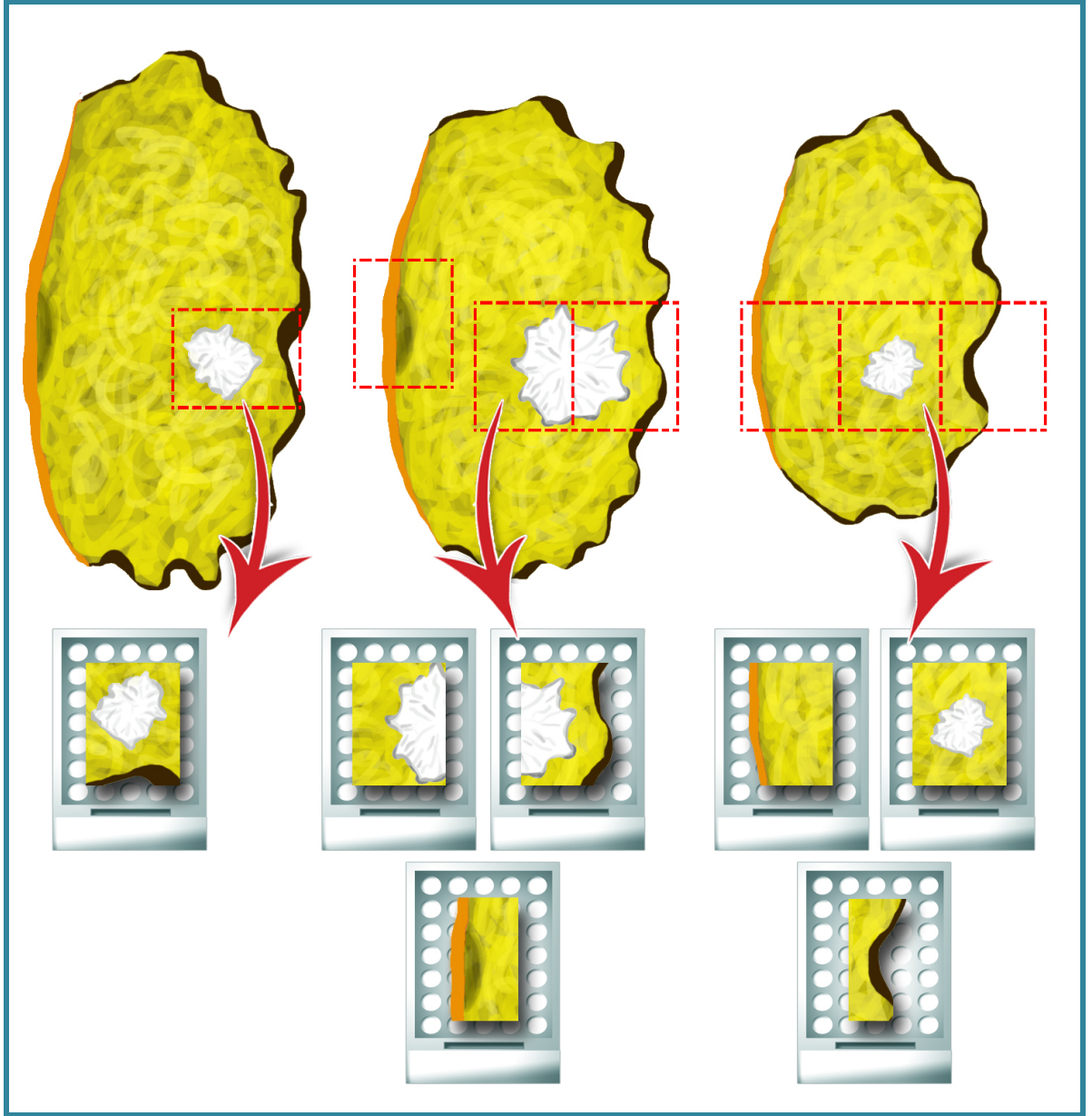
AD: Alt dış kadran

ÜD: Üst dış kadran

AI: Alt iç kadran

Üİ: Üst iç kadran

M veya Ç: Çevre memede saptanan lezyonlar



Şekil 2: Mastektomi materyali içindeki kitlenin örneklenmesi

B.2. Eksizyon Materyallerinin (Parsiyel Mastektomi, Eksizyon, Tel ve Roll ile İşaretli Eksizyon Materyalleri) Örneklenmesi:

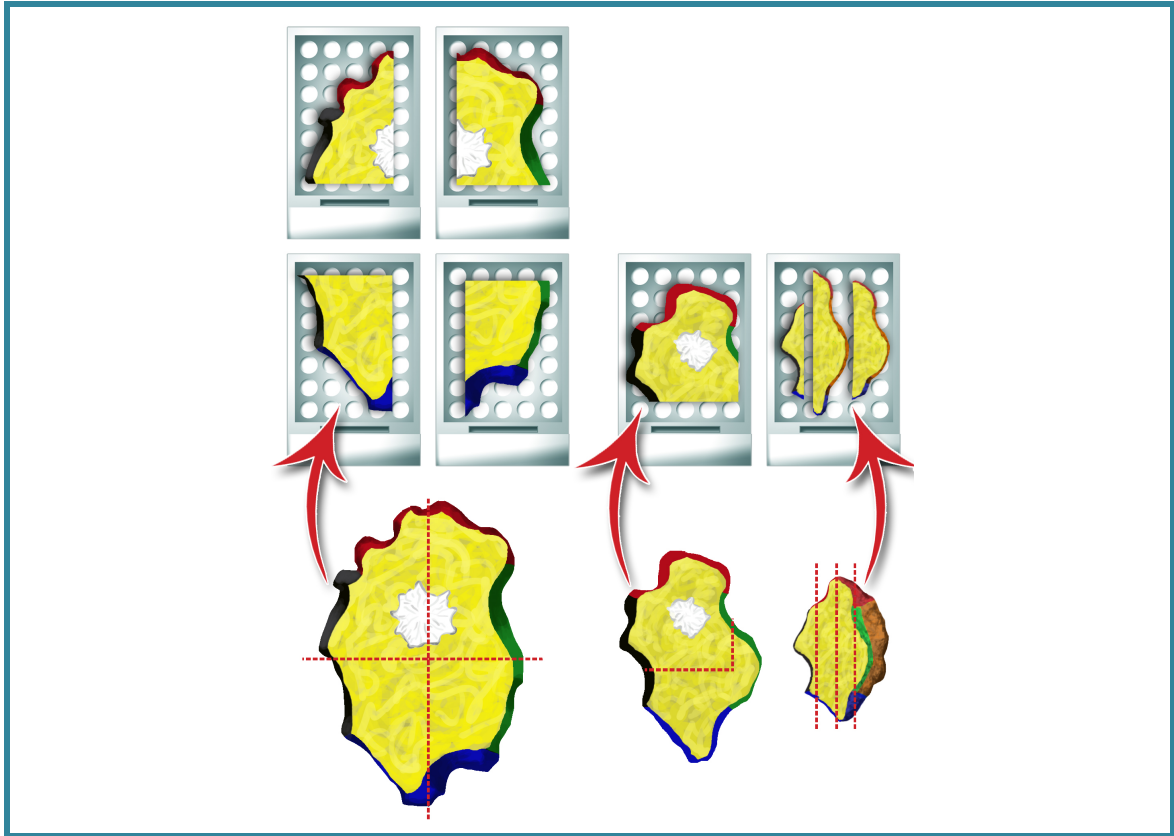
1. Gönderilen materyaller, cerrah tarafından tüm cerrahi sınırların oryantasyonu yapılacak şekilde işaretlenmiş olmalıdır. Meme başı altına denk gelen cerrahi sınır ayrıca belirtilerek işaretlenmelidir. Bunun dışında en yakın anterior cerrahi sınır ve posterior sınır ayrıca örneklenmelidir. Varsa telin eksizyon materyaline giriş yerine göre oryantasyon sağlanır.
2. Materyalin boyutları (üç boyut şeklinde) ölçülür. Belirtilen cerrahi sınırlar mümkünse farklı renk boyalar ile boyanır.

B.2.a. Palpabl lezyonlar:

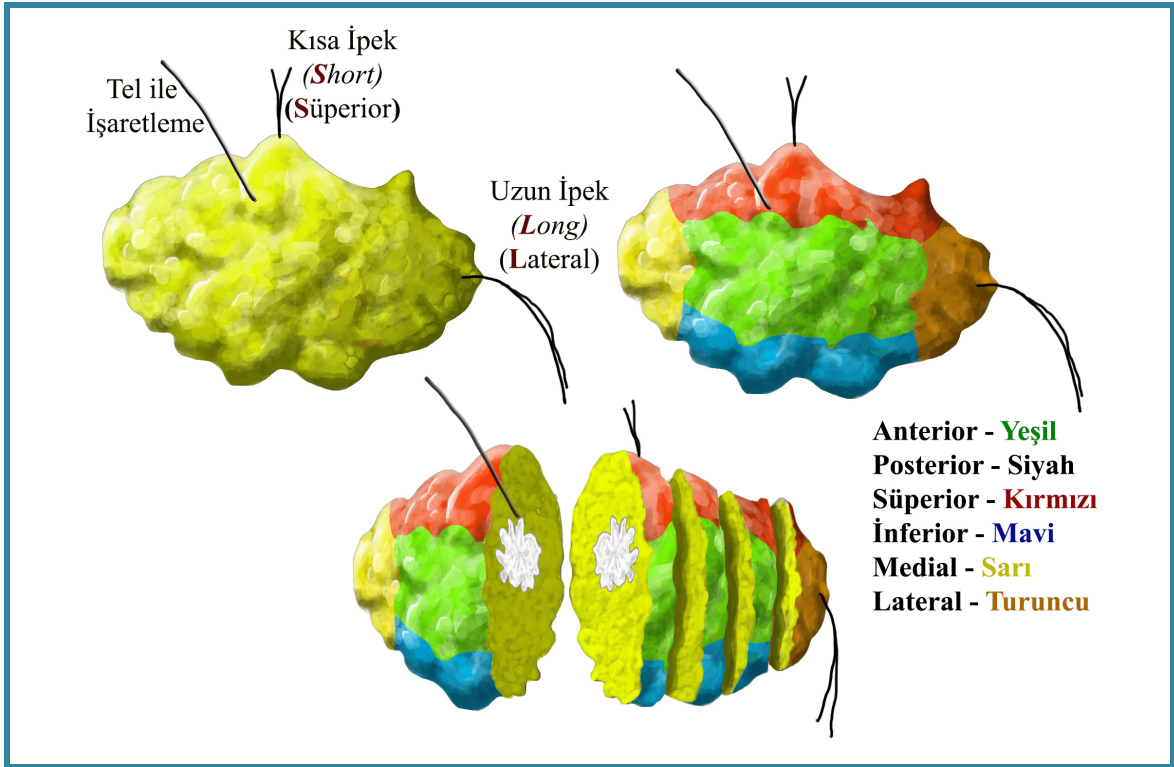
1. Materyal belirlenen bir taraftan diğerine doğru (örneğin lateralinden mediale doğru) uzun eksene dik olarak, 3-5 mm aralıklar ile dilimlenir, 6-72 saat süresince %10 tamponlu formalinle fikse edilir.
2. Bir cm'den küçük tümörlerin tamamı kasete alınarak örneklenir. Tümör örnekleri, en yakın cerrahi sınırlardan birini içeriyorsa makroskopi kağıdında bunun hangi blokta olduğu ve hangi cerrahi sınırı gösterdiği ayrıca belirtilmelidir. Bunun dışında tüm cerrahi sınırlardan tümöre en yakın bölgeyi içerecek şekilde tümöre dik veya paralel olarak örnekleme yapılmalıdır (**Şekil 3**).
3. Deri içeren materyallerde öncelikle tümör ve deri ilişkisini gösterecek şekilde meme derisinden de örnekleme yapılmalıdır.
4. Birden fazla dokunun gönderildiği durumlarda tümör boyutu ve cerrahi sınırlar net olarak belirlenemeyebilir. Bu durumda her parçadaki tümör boyutu ayrı ayrı belirtilmeli, radyolojik bulgular eşliğinde yaklaşık tümör boyutu hesaplanmalıdır.

B.2.b. Non-Palpabl Lezyonlar (Tel ve Roll ile işaretli eksizyon materyalleri)

1. Radyolojik olarak saptanan ancak makroskopik olarak belirgin lezyon içermeyen materyallerde örnekleme çok daha detaylı yapılmalıdır.
2. İdeal inceleme materyal (**spesmen**) **grafisi eşliğinde** olmalıdır.
3. Özellikle cerrahi sınırlar fazla sayıda örnekle, mümkünse tümüyle incelenmelidir.
4. Radyolojik olarak tespit edilen lezyon ya da telin ucuna denk gelen alan ayrıca kodlanarak alınmalıdır. Bu materyallerden alınan örnekler bir şema üzerinde haritalandırılmalıdır (**Şekil 4**).
5. Alınan örnek sayısı, materyal boyutu ve laboratuvar koşullarına göre belirlenir. Beş cm'den küçük materyallerin tümüyle takibe alınması önerilir (ROLL ile eksizyon materyalleri genellikle non palpabl lezyonlar için yapılmış olduğundan materyalin tamamının haritalandırılarak örneklenmesi önerilir).



Şekil 3: Palpabl tümör içeren eksizyon materyalinin örneklenmesi



Şekil 4: Tel ile işaretli eksizyon materyalinin örneklenmesi

B.3. Tamamlayıcı Mastektomi (İnkomplet Eksizyon veya Geniş Lokal Eksizyon Sonrası) Materyallerinin Örneklenmesi

1. Bu mastektomi materyalleri de yukarıda belirtildiği gibi fikse edilmeli, boyanmalı ve dilimlenmelidir. Önceki girişim alanı genellikle hemorajik granülasyon dokusu ve yağ nekrozu içerebilir veya bir kavite olarak gözlenebilir.
2. Önceki raporda cerrahi sınıra yakın/ sınıra bitişik olarak tarif edilen alanlardaki kavite duvarının tamamı ve kavitenin diğer alanlarından da çok sayıda örnekleme (rezidüel tümör çapını doğru verebilmek için birbirini takip eden dilimler halinde veya saat kadranı yönünde) yapılmalıdır.
3. Materyalde meme başı varsa, mastektomide tarif edildiği şekilde örneklenmelidir.
4. Makroskopik olarak başta şüpheli alanlar olmak üzere diğer kadranslardan da örnekleme yapılır.

B.4. Reeksizyon Materyalinin Örneklenmesi:

1. Reeksizyon materyalleri ölçümün ardından, belirtilen yeni cerrahi sınır tarafı boyanıp, 3-5 mm kalınlıkta dilimlenir.
2. Kesitler olası tümöral alan açısından gözle ve palpasyon ile incelenir.
3. Eğer şüpheli alan gözlenirse, bu alan olası rezidüel tümör boyutu ve cerrahi sınırlara uzaklığı belirlemeye imkân verecek şekilde örneklenir.
4. Eğer materyalde hiç tümör yoksa orijinal parçaya göre yeni cerrahi sınırların tümöre olan uzaklığı belirtilmelidir (materyal küçükse tamamı örneklenebilir).

B.5. Tru-cut/kor Biyopsi ve İnsizyonel Biyopsi Materyallerinin Örneklenmesi:

1. Söz konusu biyopsi(ler)in boyutları, sayısı, rengi, kıvamı belirtilir. Kurutma kağıdına alınmış olan biyopsi materyali çok küçük kırıntı şeklindeyse üzerine 1 damla eozin damlatılıp görünür hale gelmesi sağlanır. Kutu içinde veya kapağında biyopsi parçası kalmadığından emin olunmalıdır.
2. Özellikle tru-cut/ kor biyopsi materyallerinde, kor sayısı fazla ise daha sonradan uygulanacak ek incelemeler (immunhistokimya, moleküler vb.) açısından, biyopsi örnekleri birden fazla bloğa yerleştirilerek her bir kasetteki biyopsi sayısı 2-3 ile sınırlandırılabilir.
3. Kalsifiye lezyonları hedefleyen tru-cut/ kor biyopsilerde, spesimen radyografisi ile hangi örneklerin kalsifikasyon içerdiği belirlenip radyolog tarafından belirtildiği takdirde, kalsifikasyon içeren ve içermeyen örnekler ayrı bloklanabilir. Eğer ilk kesitlerde kalsifikasyon görülemezse, kalsifikasyon içeren biyopsilerin bulunduğu bloklara ek kesitler uygulanabilir.

B.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Gerçekleştirilen Geniş Lokal Eksizyon ve Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi:

1. Neoadjuvan tedavi öncesi primer tümör sahasının bir klips ile işaretlenmesi patolojik incelemeyi önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle bu materyallerde klips ile işaretleme özellikle önerilmektedir.
2. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan mastektomi materyallerinin incelenmesi, özellikle iyi ya da komplet sistemik yanıt alınan durumlarda zor olmaktadır. Bu durumlarda materyallerin örneklenmesi klinik bilgiye, görüntüleme bulgularına ve meme içindeki tümöral alanın radyolojik olarak belirtildiği kadrana göre yapılmalıdır.
3. Palpasyon ve dilimleme sonrası tam regrese olmamış tümöral bölgeler belirlenebilir, bu alanlar diğer primer rezeksiyon materyallerindeki gibi örneklenir. Orijinal görüntülemelerde saptanana kıyasla daha küçük bir kitle alanı gözleniyorsa, bu alan ve çevre dokudan çok sayıda örnekleme yapılmalıdır.
4. Eğer belirgin tümör yanıtı var ise tümöral alanın gözle ve palpasyonla tanımlanması güç olabilir; makroskopik olarak yalnızca sınırları net seçilemeyen, soluk, ödemli bir fibrotik alan izlenebilir. Bu durumda (önceki radyolojik lokalizasyonlara da uyduğunu teyit ederek) tümör yatağının tümü, rezidüel hastalığın belirlenmesi amacıyla, haritalandırılarak takibe alınmalıdır.



Neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmek için çok sayıda sınıflandırma sistemi (American Joint Committee on Cancer (AJCC), Miller-Payne, Pinder, Fisher, Rezidüel Kanser Yüğü (Residual Cancer Burden- RCB) vb.) tanımlanmış olup, kuruma ya da kullanılan tedavi protokollerine bağlı olarak bunlardan herhangi biri kullanılabilir (*Şekil 5*).

AJCC klasifikasyonu

- ypT0** - Rezidüel kanser (in situ karsinom dahil) yok
- ypTis** - Sadece rezidüel in situ karsinom var
- ypT1-4** - Rezidüel hastalık var

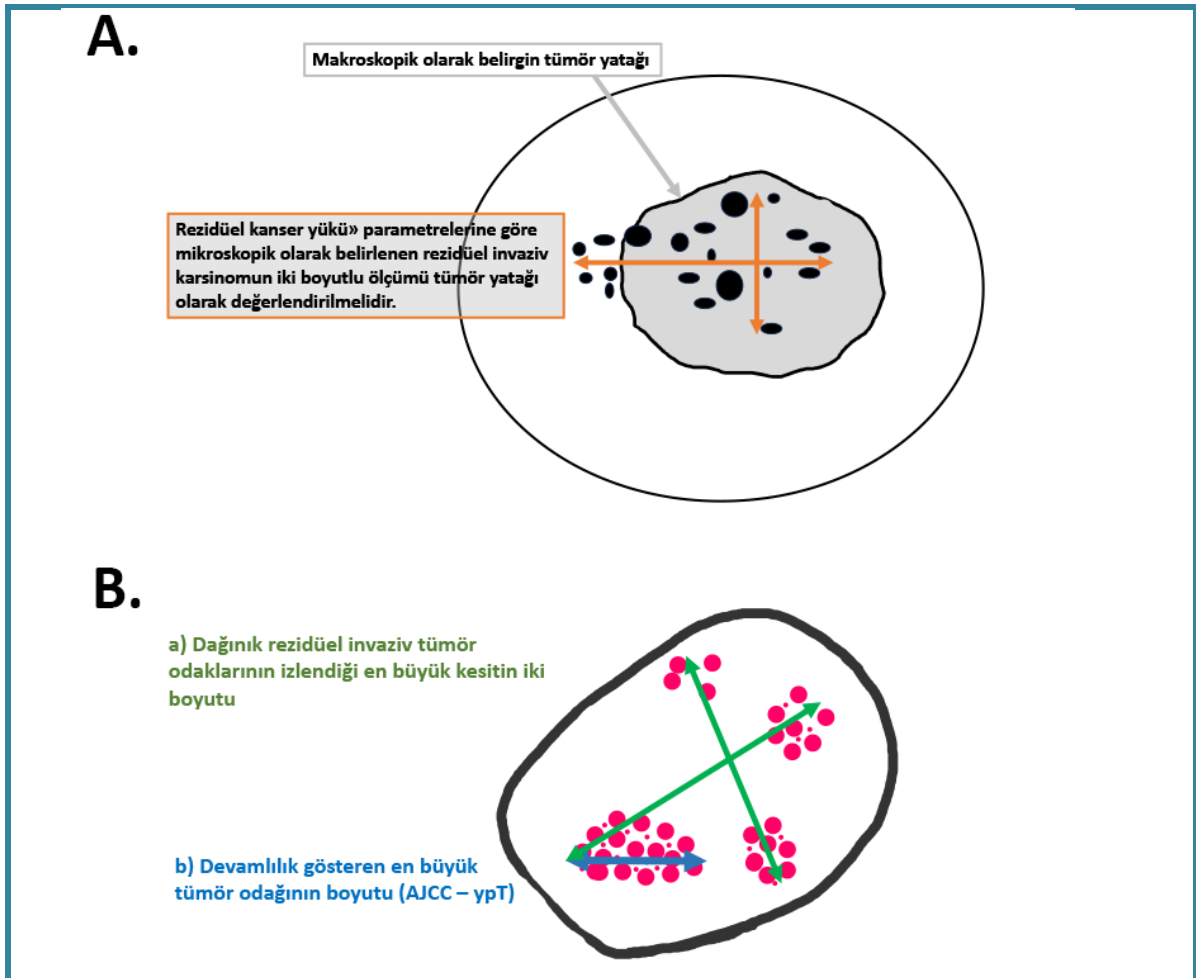
Rezidüel Kanser Yüğü

MD Anderson Kanseri Merkezi tarafından tanımlanan bir klasifikasyon sistemi olup, MD Anderson web sitesinde gerekli parametrelerin sisteme girilmesiyle hesaplanabilmektedir:

<https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

RCB- Makroskopik tümör yatağının belirlenmesi ve örneklenmesi MD Anderson yönergelerinde şu şekilde belirtilmektedir:

- a. Makroskopik boyutlar ölçülmelidir (minimum iki boyut, ideali üç boyut).
 - b. En geniş kesit yüzü örneklenmeli ve örneklenen bloklar tanımlanmalıdır.
 - i. Fotoğraf, radyografi, fotokopi veya akıllı tanımlama (örneğin, "B1- B7 kesitleri tümör yatağının antero-superiordan postero-inferiora doğru sırayla kesitleri") gibi yöntemlerle nasıl örneklendiği belirtilmeye çalışılmalıdır.
 - ii. Eğer çevre meme dokusundan örnekleme yapıldıysa bu alanlar da tanımlanmalıdır.
 - iii. Büyük ve belirgin bir tümör yatağından beş temsili kesit yeterlidir.
5. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan geniş lokal eksizyon ve mastektomi materyallerinde şüpheli alana en yakın olan cerrahi sınır belirtilerek, tüm cerrahi sınırlardan örnekleme yapılmalıdır.
6. Lenf nodları ise neoadjuvan tedavi almamış hastalarinkine benzer şekilde örneklenir.



Şekil 5: Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda makroskopik olarak değerlendirilen tümör yatağı mikroskopik olarak belirlenen rezidüel invaziv karsinom boyutu ile uyuşmuyor ise, tümör yatağı olarak mikroskopik boyut esas alınmalıdır (A), Tümör yatağı içerisinde rezidüel invaziv karsinom odakları dağınık ise en büyük kesitin iki boyutu (a), devamlılık gösteren en büyük tümör odağı ayırt edilebiliyor ise bu odağın boyutu (b) «tümör boyutu» olarak verilmelidir (B).

B.7. Malignite Dışı Diğer Eksizyon Materyallerinin Örneklenmesi:

1. Benign Lezyonlar için Yapılan Eksizyonlar ve Önceden Biyopsisi Olmayan Eksizyonlar:

Daha önceden benign tanısı olan lezyonların (radyal skar/ kompleks sklerozan lezyon vb.) eksizyon materyallerinde, tanının doğrulanması için temsili kesit alınması yeterlidir, spesimenin tümünün örneklenmesine gerek yoktur.

Patolojik tanısı olmayan spesimenlerin değerlendirilmesi ise klinik, radyolojik ve makroskopik bulgularla birlikte yapılmalıdır. Makroskopik lezyon yokluğunda, spesimenin büyüklüğüne göre, fibrotik alanlardan yaklaşık 10 kaset örnekleme yapılması başlangıç için yeterlidir.

2. Fibroepitelyal Lezyonlar için Yapılan Eksizyonlar:

Önceden fibroadenom olduğu bilinen olgularda, bir ya da iki temsili örnek almak yeterlidir.

Önceki biyopside ya da makroskopik değerlendirmede filloid tümör ya da stromal sellüleritesi yüksek bir fibroadenom varlığı şüphesinde, santimetre başına en az bir örnek alınmalıdır. Bu durumda ayrıca lezyon sınırlarının, spesimen cerrahi sınırları ile ilişkisi de belirtilmelidir.

3. Cinsiyet Değişim Cerrahisi:

Bu olgularda yüksek riskli lezyon saptanma olasılığı düşük olduğundan, makroskopik bir lezyon yok ise, her memeden 2-4 arası örnekleme yeterlidir.

4. Redüksiyon Mammoplasti:

Parçalı olarak gönderilen materyaller total olarak tartılmalı; her parça ince dilimler halinde kesilmeli ve tanımlanan belirgin lezyonlar mikroskopik değerlendirme için örneklenmelidir.

Belirgin lezyonların yokluğunda, temsili birkaç fibrotik alan örnekleme yeterlidir. İleri yaştaki kadınlarda daha fazla örnek alınması önerilmektedir.

5. Genetik Yatkınlığı Bilinen Olgularda Risk Azaltıcı Mastektomi:

BRCA1/2 vb. mutasyonlara sahip olgularda uygulanan bilateral mastektomilerde, makroskopik tüm lezyonlar tanımlanmalı ve örneklenmelidir.

Makroskopik olarak belirgin lezyon içermeyen spesimenlerde, her kadrandaki fibrotik alanlardan temsili örnekler alınmalı, eğer var ise meme başı da örneklenmelidir.

Kaynaklar:

1. Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu, Meme Patolojisi Rehberi, 2017.
2. Cleary AS, Lester SC. The critical role of breast specimen gross evaluation for optimal personalized cancer care. *Surg Pathol Clin.* 2022; 15(1): 121-132. doi:10.1016/j.path.2021.11.008
3. Yörükoğlu K. *Patoloji Laboratuvarı*. 1st ed.; 2024.
4. Krishnamurti UG, Allison KH, Fitzgibbons PL, Connolly JL. Protocol for the examination of resection specimens from patients with invasive carcinoma of the breast with guidance from the CAP cancer and CAP pathology electronic reporting committees.; 2024. www.cap.org/cancerprotocols
5. Guzman-Arocho YD, Collins LC. Pragmatic guide to the macroscopic evaluation of breast specimens. *J Clin Pathol.* 2024; 77(3): 204-210. doi:10.1136/jcp-2023-208833
6. Residual Cancer Burden Calculator and Associated Documents (Guide for measuring cancer cellularity and pathology protocol for macroscopic. Accessed June 30, 2024. <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

C. İNTRAOPERATİF PATOLOJİK İNCELEME

İntraoperatif inceleme klinik gereklilik halinde ve operasyon stratejisini değiştirme ihtimali açısından, patoloğun deneyimine ve çalışma koşullarına bağlı olarak yapılabilir.

İntraoperatif patolojik inceleme 3 amaçla yapılır:

1. Cerrahi sınır değerlendirmesi,
2. Sentinel lenf nodu değerlendirmesi,
3. Tümörün primer olarak tanısının konulması (güncel olarak uygulama sıklığı oldukça azalmıştır).

C.1. Cerrahi Sınır Değerlendirmesi

Pozitif cerrahi sınır: Güncel NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve SSO/ASTRO (Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology) kılavuzlarına göre, invaziv karsinomun mürekkeple boyalı cerrahi sınıra bitişik olmasıdır. İntraoperatif cerrahi sınır incelemesinde hedeflenen tümörün en yakın olduğu cerrahi sınırın/sınırların belirlenmesi ve sözü edilen boyalı cerrahi sınıra/sınırlara uzaklığının belirtilmesidir.

İntraoperatif cerrahi sınır incelemesinde makroskopik gözlem, imprint/kazıma sitolojisi ve frozen kesit gibi yöntemlerin biri veya birkaçı kombinasyon halinde olacak şekilde, patoloğun deneyimi ve çalışma koşullarına göre kullanılır. Ancak cerrahi sınır incelemesinde makroskopik gözlem esastır. İntraoperatif ultrason, RSL (radyoaktif çekirdek lokalizasyonu) gibi fiziksel yöntemlerle de cerrahi sınır incelemesi yapılabilse de bu yöntemler günümüzde araştırmalar ile sınırlı olup, rutinde kullanımı önerilmez.

İntraoperatif incelemeye gönderilen meme eksizyon materyalleri cerrah tarafından tüm cerrahi sınırların oryantasyonu yapılacak şekilde işaretlenmiş olmalıdır. Materyal tümüyle mürekkeple dikkatlice boyanır. Kitlesel lezyonun lokalizasyonu palpe edilerek belirlendikten sonra materyal 3-5 mm aralıklar ile bir taraftan diğer tarafa doğru (örneğin lateralden mediale doğru) uzun eksenine dik olarak dilimlenir ve lezyonun en yakın olduğu/ bitişik olduğu boyalı cerrahi sınır/ sınırlar belirlenir.

Günümüzde deri koruyucu ve meme başı koruyucu cerrahilerin sıklığı oldukça arttığı için intraoperatif olarak meme başı cerrahi sınır incelemesi de yaygınlaşmaktadır. Meme başı cerrahi sınır incelemesi iki şekilde talep edilebilir: meme piyesi üzerinde meme başı sınırı ipek ile işaretlenerek gönderilebilir veya cerrah tarafından küçük biyopsi şeklinde ayrıca bir cerrahi sınır örneği olarak gönderilebilir. Piyes üzerindeki işaretli alandan enfaz örnek alınır.

Meme başı cerrahi sınırı değerlendirilmesinde yöntem olarak frozen kesit tercih edilmelidir. Kesitte in situ veya invaziv karsinom varlığı belirtilmelidir.

Benzer şekilde deri koruyucu eksizyon/ mastektomilerde intraoperatif cerrahi sınır incelemesine gerekli durumlarda anterior ve posterior cerrahi sınır incelemesi de eklenebilir.

KISITLILIKLAR:



- Ayırt edilebilir kitle lezyonu olmayan eksizyonlarda ya da parafin incelemeye yeterli miktarda doku kalmayacak kadar küçük boyutlu lezyonlarda frozen kesit ile mikroskopik inceleme önerilmez.
- Multifokal tümörlerde, neoadjuvan tedavi almış vakalarda, in situs baskın veya invaziv lobüler karsinom morfolojisindeki tümörlerde intraoperatif cerrahi sınır incelemesinde kısıtlılıklar olabileceği akılda tutulmalıdır.

C.2. Sentinel Lenf Nodunun İntraoperatif Değerlendirmesi:

Sentinel lenf nodu: Teorik olarak metastazın saptandığı ilk lenf nodları olup, cerrah tarafından çeşitli yöntemler uygulanarak saptanan ve uluslararası kılavuzlara göre sayısı 2-6 arasında değişen lenf nodlarıdır.

Sentinel lenf nodunun intraoperatif incelemesi “**klirik olarak gerekli olduğu**” durumlarda yapılır. İntraoperatif sentinel lenf nodu incelemesinin klinik olarak gerekli olduğu durumların patoloji uzmanının da yer aldığı multidisipliner ekip tarafından belirlenmesi gereklidir. Son yıllarda klinik eğilim intraoperatif sentinel lenf nodu incelemesini daha çok neoadjuvan tedavi alan hastalarda istemeye yöneliktir.

İntraoperatif incelemeye gönderilen sentinel lenf nodlarının her birinin boyutu, rengi (mavi boyalı olup, olmaması) ve diğler özellikleri (karbon, klip ile işaretli olup, olmaması) detaylı olarak belirtilmeli, sentinel lenf nodları uzun eksenine dik ya da paralel olarak dilimlenmelidir.

Sentinel lenf nodlarının intraoperatif incelemesinde ideal yöntemin ne olduğu tartışmalıdır. İntraoperatif olarak imprint/kazıma sitolojisi, frozen kesit veya moleküler yöntemlerle değerlendirme yapılabilir. Patoloğün deneyimine ve teknik imkanlara göre bu yöntemlerden biri veya birkaçı birlikte kullanılabilir. Ancak frozen kesit hazırlandığında %50'ye varan doku kaybı olabileceği, sitolojik incelemenin düşük spesifisite gösterdiği ve moleküler yöntemlerin de düşük pozitif prediktif değeri göz önünde bulundurulmalıdır.

İntraoperatif sentinel lenf nodu incelemesi genellikle imprint/kazıma sitolojisi yöntemiyle yapıldığı için intraoperatif inceleme raporunda boyut belirtilmeden pozitifliği bildirmek

önerilir. Mikrometastaz/ izole tümör hücresi kategorisindeki pozitifliklere intraoperatif olarak “karsinom metastazı” tanısı verilmesinin neden olacağı aşırı diseksiyondan kaçınmak önemlidir.

Neoadjuvan tedavili hastalarda, tedaviye bağlı değişiklikler ön planda olacağı için imprint/kazıma sitoloji gibi yöntemlerle incelenebilir hücre sayısı oldukça az olabilmekte, bu da yöntemin duyarlılığını oldukça azaltmaktadır. İmprint incelemenin yetersiz olduğu/hiç hücre izlenmeyen durumlarda, frozen kesit yapılarak incelenmesi önerilir.

KISITLILIKLAR:



- Moleküler yöntemlerin kullanılması için medikolegal izinlerin alınmış olması önemlidir. Ancak bu yöntemin oluşturacağı medikolegal durumlar belirsiz olduğundan rutin işleyişte kullanılması önerilmemektedir.
- Hangi yöntemi kullanırsak kullanalım, intraoperatif incelemede saptanamayan metastazlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

D. LENF NODLARININ İNCELENMESİ

D.1. Sentinel Lenf Nodunun Uzun Dönem İncelemesi:

Sentinel lenf nodları, merkezin tecrübesine göre uzun eksene dik veya paralel, 2 mm incelikte dilimlenmeli ve tüm dilimler mikroskopik incelemeye alınmalıdır. En az 1 temsili hematoxilen-eozin (H&E) seviyesi incelenmelidir. Ek immünohistokimyasal çalışmalar izole tümör hücrelerini veya mikrometastazları tespit edebilir. Ancak güncel uluslararası kılavuzlara göre immünohistokimyasal yöntemlerle saptanan metastazların klinik etkisi minimaldir.

Tarihsel olarak ve tedavi kararlarının irdelendiği güncel klinik çalışmalarda veriler H&E sonuçlarına bağlı olduğundan NCCN sentinel lenf nodu incelemesinde ek immünohistokimyasal çalışma yapılmasını önermemektedir ve mevcut tedavi kararlarının yalnızca H&E incelemesine dayanarak verilmesi gerektiğine inanmaktadır. H&E kesitlerde metastaz için şüpheli hücreler görülürse kesin tanı için ek olarak keratin immunohistokimyasal incelemesi (İHK) yapılabilir. Sonuç olarak ek yöntem (ek H&E kesitler, İHK) kullanıldıysa belirtilmeli; H&E kesitte olmayan metastaz odakları saptanırsa, bu metastazların İHK yardımıyla bulunduğu raporda vurgulanmalıdır.

Cerrah tarafından sentinel lenf nodlarına komşu palpabl non-sentinel lenf nodları da inceleme için gönderilebilir. Bu lenf nodlarının diğer aksiller lenf nodları gibi tek bir H&E kesitle incelenmesi önerilir.

Neoadjuvan tedavili hastalarda lenf nodlarında tedavi cevabı ve metastaz varlığı önemli bir prognostik faktör olduğu için regresyon varlığı/yokluğunun belirtilmesi gerekmektedir. Pozitif lenf nodlarında pozitif lenf nodu sayısı, metastaz boyutu ve beraberinde tedavi değişikliği varlığı, kapsül dışı yayılım varlığı bildirilmelidir. Negatif lenf nodlarında da tedavi değişikliği/fibrozis varlığı veya yokluğu raporda belirtilmelidir.

D.2. Aksiller Diseksiyon Materyalinin İncelenmesi:

Aksiller diseksiyon: Geleneksel olarak alt aksiller lenf nodu grubu (Level I) (Pektoralis minör kasının lateral sınırına kadar) ve orta aksiller lenf nodu grubu (Level II) (pektoralis minör kasının medial ve lateral sınırları arası ve interpektoral lenf nodları) diseksiyonundan bahsedilmekte olup, ortalama 10-20 lenf nodu içerir. Bazı durumlarda aksiller diseksiyon çok sınırlı tutulduğundan ya da neoadjuvan tedaviye bağlı olarak, elde edilen lenf nodu sayısı az olabilir. Bu durum cerrah ile iletişim kurularak çözülmelidir. Bazı durumlarda gönderilen materyalin tümünü takibe almak gerekebilir.

Aksiller diseksiyon materyali, mastektomi materyali üzerinde (modifiye radikal mastektomi) veya ayrı olarak gönderilebilir.

Diseke edilen lenf nodları sayılmalı, konglomere olup olmadığı belirtilmeli, en büyüğünün en büyük çapı ölçülmeli, ayrıca metastatik lezyon varsa tarif edilmelidir. Makroskopik olarak bariz metastaz içeren lenf nodları, lenf nodunun ve metastatik odağın boyutu ölçüldükten sonra ekstrakapsüler uzanımı en iyi gösterecek şekilde örneklenmelidir. Ancak tümüyle takibe alınması gerekmez. Çapı 5 mm'ye kadar olan lenf nodlarının tümü tek parça halinde kasetlenmesi önerilir. Daha büyük olanlar ise uzun eksenlerine dik ya da paralel olarak 2 mm aralıklarla dilimlenmeli ve duruma göre tamamı takibe alınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J et al. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2024 July 3;131-132.
2. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.
3. Angarita FA, Nadler A, Zerhouni S, Escallon J. Perioperative measures to optimize margin clearance in breast conserving surgery. Surg Oncol. 2014 Jun;23(2):81-91.
4. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688>.
5. Rutgers E, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). Cancer Research 2019;79:GS4-01.
6. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J et al. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2024 July 3;132-135.
7. Huerta-Rosario M, Mir M, Quispe-Vicuña C, Hwang H, Sarode V, Peng Y, Fang Y, Leitch M, Sahoo S. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer treated with systemic neoadjuvant therapy. J Clin Pathol. 2024 Jul 18;77(8):544-550. doi: 10.1136/jcp-2023-208862. PMID: 37258252.
8. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al, Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011;364:412-421.
9. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA 2011;306:385-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.
10. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.

11. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.
12. Krishnamurti UG, Allison KH, Fitzgibbons PL; Connolly JL. Breast Invasive, Resection, College of American Pathologists (CAP) Cancer Protocol Templates, v4.10.0.0, June 2024, available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

E. MEME KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK VE PREDİKTİF İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

E.1. Genel Bilgiler

Tüm invaziv meme karsinomlarında östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (“Human epidermal growth factor receptor 2”; HER2) immünohistokimyasal belirteçlerini içeren bir panelin çalışılması önerilmektedir. Prognostik, prediktif ve medikal tedaviyi belirlemede önemli rolü olan bu panel; hem primer meme karsinomlarında hem de lokal nüks ve uzak metastazlarda uygulanmalıdır.

Uluslararası rehberlerde Ki-67 immünohistokimyasının meme karsinomlarında rutin olarak çalışılması önerilmemiş, opsiyonel bırakılmıştır. Öte yandan, özellikle ülkemiz şartlarında hastaların detaylı genetik testler içeren moleküler panellere ulaşma güçlüğü düşünüldüğünde, ülkemizde tüm primer meme karsinomu olgularında Ki-67 çalışılması önerilmektedir.

Meme karsinomlarında rutin olarak uygulanması gereken immünohistokimya paneli ve kullanıma uygun olan antikor klonları **Tablo 1**’de özetlenmiştir. Belirtilenler dışındaki klonların kullanımı önerilmemektedir. Uygun olmayan bir klonun kullanılması yanlış pozitiflik/yanlış negatiflik gibi sorunlara yol açabileceğinden hastanın yanlış tedavi almasına neden olabilir.

Tablo 1. Meme karsinomlarında patoloji raporunda mutlaka bulunması gereken immünohistokimya paneli ve uygun antikor klonları

İmmünohistokimyasal Belirteç	Klon
Östrojen reseptör (ER)	SP1, 6F11, 1D5
Progesteron reseptör (PR)	1E2, 636, 16, SP2, 1A6, 1294, 312
HER2 (c-erb B2)	4B5, HercepTest, A0485, SP3, CB11
Ki67	MIB1, SP6, MM1, 30-9, IR/IS626

Özellikle üçlü-negatif (triple-negatif; ER, PR ve HER2 negatif) saptanan metastatik meme karsinomlarında programlı hücre ölümü ligandı 1 (“programmed death-ligand 1”; PD-L1) ve apokrin meme karsinomlarında androjen reseptör (AR) immünohistokimyasaları klinik gereklilik halinde uygulanabilir.

En az 6 saat fiksasyon süresi sağlanmış olan ve yeterli tümör dokusu içeren tru-cut biyopsi materyalinde immünohistokimya çalışılabilir. Tru-cut biyopsideki hormon reseptör ve HER2 durumu bilinmeyen (örneğin; dış merkez) olgularda eksizyon spesmeninde (lumpektomi veya mastektomi) immünohistokimya paneli çalışılmalıdır. Tru-cut biyopside hormon

reseptörleri ve HER2'si negatif saptanan olguların eksizyon spesmenlerinde immünohistokimya panelinin tekrarlanması önerilmektedir.

Özellikle aşağıdaki durumlarda immünohistokimya panelini tekrarlanması gereklidir:

- **Tru-cut biyopside tümör çok küçük bir alanda (2-3 mm gibi) izlenmişken, eksizyon spesmeninde daha büyük bir tümör (>1 cm) mevcut ise.**
- **Histomorfolojik bulgular ile tru-cut biyopsideki immünohistokimya sonuçları uyumsuz ise (Örneğin; tümör tübüler, klasik lobüler, müsinöz, kribriform gibi ER-pozitifliği beklenen bir morfolojideyken tru-cut biyopside hormon reseptörleri negatif saptanmışsa VEYA tübüler, klasik lobüler, müsinöz, kribriform veya adenoid kistik karsinom gibi HER2-negatifliği beklenen bir morfolojideyken tru-cut biyopside HER2-pozitif saptanmışsa)**
- **Az diferansiye morfolojide ve tru-cut biyopside üçlü-negatif saptanmış olgularda (Bu morfolojide HER2-pozitifliği de görülebileceğinden, intratümöral heterojeniteyi dışlamak için eksizyon spesmeninde HER2 tekrarı önerilmektedir.)**

Bilateral meme karsinomlarında, her iki memedeki tümöre immünohistokimya paneli uygulanmalıdır. Aynı memede birden fazla (multifokal veya multisentrik) tümör izlenen olgularda, tümör histomorfolojisi benzer ise en büyük boyutlu tümöre immünohistokimya paneli uygulanması yeterlidir. Ancak, daha küçük boyutlu tümörlerde farklı morfoloji görülür ise (Örneğin; farklı histolojik subtip veya yüksek histolojik derece), bunlara da panel uygulanmalıdır.

Tüm immünohistokimyasal testlerde olduğu gibi, meme karsinomlarında uygulanacak immünohistokimyasal testlerin başarısı için de önemli pre-analitik ve analitik süreçler olduğu unutulmamalıdır.

Dikkatle uygulanması ve laboratuvar kayıtlarına not edilmesi önerilen süreçler aşağıda özetlenmiştir:

- **Soğuk iskemi süresi:** Dokunun vücuttan çıkarılması ile fiksatif içerisine alınması arasında geçen zamandır. Soğuk iskemi süresinin 1 saatten az olması, mümkünse dokunun vücuttan çıkar çıkmaz en az iki katı hacminde tamponlu formalin içerisine koyulması önerilmektedir.
- **Fiksasyon süresi:** Tru-cut biyopsi materyallerinin en az 6 saat, eksizyon (lumpektomi veya mastektomi) spesmenlerinin uygun şekilde dilimlenerek en az 24 saat fikse edilmesi önerilir. Fiksasyon süresinin 72 saati geçmemesi önerilmektedir.
- **Kullanılan fiksatif:** Tamponlu formalin (%10'luk) kullanılmalıdır.
- **Dekalsifikasyon, ezilme artefaktı ve benzeri immünreaktiviteyi etkileyebilecek süreçler**

- **İnternal (iç) ve eksternal (dış) kontroller:** Tüm immünohistokimyasal analizlerde olduğu gibi, meme karsinomlarında da lam üzerinde uygun pozitif ve negatif kontrollerin varlığına dikkat edilmelidir:
 - ❖ ER ve PR için normal meme duktal epitel hücreleri internal pozitif kontrol olarak kullanılabilir. İnternal kontroller beklendiği gibi boyanmamış ise, immünohistokimya sonucu negatif olarak kabul edilmemelidir. “Belirlenemedi” şeklinde raporlanarak açıklanmalıdır. Bu durumda mümkünse farklı bir blokta/spesmende immünohistokimya tekrar edilmelidir.
 - ❖ Normal meme dokusunda HER2 (c-erb B2) için pozitif internal kontrol bulunmamaktadır. Bu nedenle HER2 için eksternal pozitif kontrol kullanılmalıdır. Bazı yüksek dereceli duktal in situ karsinomlar HER2 pozitifliği gösterebilir; değerlendirme yapılırken yalnızca invaziv komponent dikkate alınmalıdır.
- **İmmünohistokimyasal değerlendirmenin invaziv tümörde yapılması:** Arada sıkışmış normal epitelyal hücreler ve/veya in situ komponent değerlendirilmemelidir.

Dekalsifikasyon süreci immünreaktiviteyi azaltabileceğinden, mümkünse dekalsifiye materyalde immünohistokimya çalışılmamalıdır. Ancak, bazı olgularda dekalsifiye olmayan tümürlü doku bulunmayabilir. Bu durumda immünohistokimya paneli dekalsifiye dokuda uygulanabilir ve bu durum raporda belirtilir. Özellikle negatif veya zayıf - fokal pozitiflik saptanırsa veya primer karsinom ile diskordans varsa sonuçların güvenilirliği açısından dikkatli olunmalıdır.

E.2. Östrojen Reseptör (ER) ve Progesteron Reseptör (PR)

Meme karsinomlarında hormon reseptör (ER, PR) durumunu değerlendirmek, endokrin terapiden fayda görebilecek hastaları belirlemek için gereklidir. Tüm meme karsinomlarının %75-80 kadarında, düşük dereceli karsinomların tama yakınında ve orta dereceli karsinomların büyük bölümünde hormon reseptör pozitifliği saptanmaktadır.

ER ve PR immünohistokimyasal belirteçleri raporlanırken; nükleer immünekspresyon saptanan (pozitif) tümör hücrelerinin yüzdesi ve boyanmanın şiddeti (intensite) değerlendirilmelidir (Bakınız: **Tablo 2** ve **Tablo 3**). Her iki belirteç için de pozitiflik sınır değeri $\geq 1\%$ 'dir. Ancak, ER immünekspresyonu 1% - 10% aralığında saptanan tümörler **düşük pozitif** (“low-positive”) olarak adlandırılmaktadır. Düşük pozitif terimi, in situ karsinomlar için kullanılmamaktadır.

Tablo 2. Östrojen reseptör (ER) immünohistokimyası için örnek raporlama formatı

Kullanılan antikor/klon: (Belirtiniz)

Sonuç:	Yüzde	Boyanma şiddeti (zayıf-orta-kuvvetli)
Pozitif (>%10)	(Belirtiniz*)	(Belirtiniz**)
Düşük pozitif (%1-%10)***	%1 - %10	(Belirtiniz**)
Negatif (<%1)	<%1	
Belirlenemedi (Açıklayınız)		

Kontrol:

İnternal (iç) kontrol	• Mevcut; Beklenen şekilde çalışmıştır
Eksternal (dış) kontrol	• Mevcut; Beklenen şekilde çalışmamıştır (Açıklayınız)
	• Mevcut değil (Açıklayınız)

* Nükleer immünoekspresyon saptanan tümör hücrelerinin yüzdesi sayısal değer halinde (örneğin: %95) veya onluk aralıklar halinde (örneğin: %11-20, %21-30, %31-40 ve benzeri) raporlanabilir.

** Tümör hücrelerinde izlenen nükleer boyanma şiddeti (intensite); zayıf - orta - kuvvetli olmak üzere üç grupta değerlendirilir. Intensitenin heterojen izlendiği olgularda, ortalama (tümör hücrelerinde yaygın görülen) intensite değerinin raporlanması önerilir. Bununla birlikte, bazı merkezlerde tümör hücrelerinde intensite dağılımını raporlamak da tercih edilebilir (örneğin: tümör hücrelerinin %50'sinde kuvvetli, %20'sinde orta şiddette, %5'inde zayıf).

*** Östrojen reseptör ekspresyonu düşük pozitif saptanan olgularda, şu notun rapora eklenmesi CAP tarafından önerilmektedir: "Mevcut örnekte tümörde düşük pozitif (%1-10) ER immünoekspresyonu saptanmıştır. Bu olgularda endokrin terapinin etkinliği hakkında sınırlı data olmakla birlikte, mevcut bilgilerle olasılıkla fayda gösterebileceği düşünüldüğünden bu olgular endokrin terapiye aday olarak kabul edilmektedir. Bu olguların biyoloji ve gidiş bakımından heterojen olduğu ve genellikle ER-negatif olgulara benzer genetik profil taşıdığı yönünde data mevcuttur."

➤ Allred ve H skoru gibi ek skarlama sistemlerinin rutinde kullanımı çalışma grubumuz tarafından önerilmemektedir.

Tablo 3. Progesteron reseptör (PR) immünohistokimyası için örnek raporlama formatı

Kullanılan antikor/klon: (Belirtiniz)

Sonuç:	Yüzde	Boyanma şiddeti (zayıf-orta-kuvvetli)
Pozitif (>%10)	(Belirtiniz*)	(Belirtiniz**)
Negatif (<%1)	<%1	
Belirlenemedi (Açıklayınız)		

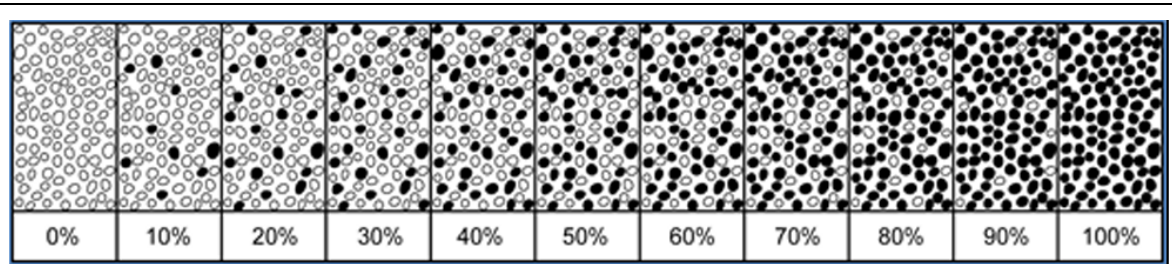
Kontrol:

İnternal (iç) kontrol	• Mevcut; Beklenen şekilde çalışmıştır
Eksternal (dış) kontrol	• Mevcut; Beklenen şekilde çalışmamıştır (Açıklayınız)
	• Mevcut değil (Açıklayınız)

* Nükleer immünekspresyon saptanan tümör hücrelerinin yüzdesi sayısal bir değer halinde (örneğin: %80) veya onluk aralıklar halinde (örneğin: %1-10, %11-20, %21-30 ve benzeri) raporlanabilir.

** Tümör hücrelerinde izlenen nükleer boyanma şiddeti (intensite); zayıf - orta - kuvvetli olmak üzere üç grupta değerlendirilir. İntensitenin heterojen izlendiği olgularda, ortalama (tümör hücrelerinde yaygın görülen) intensite değerinin raporlanması önerilir. Bununla birlikte, bazı merkezlerde tümör hücrelerinde intensite dağılımını raporlamak da tercih edilebilir (örneğin: tümör hücrelerinin %40'ında kuvvetli, %40'ında orta şiddette, %10'unda zayıf).

➤ Allred ve H skoru gibi ek skorlama sistemlerinin rutinde kullanımı çalışma grubumuz tarafından önerilmemektedir.



Şekil 6. ER ve PR immünekspresyon yüzdelерinin görselleştirilmesi

İntensite, nükleer boyanmanın şiddetine göre üç başlıkta değerlendirilmektedir:

- Zayıf (soluk, açık kahverengi boyanma)
- Orta şiddette
- Kuvvetli (koyu kahverengi boyanma)

Hormon reseptör-pozitif meme kansinolarında genellikle ER-pozitif/PR-pozitif profil veya ER-pozitif/PR-negatif profil görölmektedir. Gerçek ER-negatif/PR-pozitif olgular yok denecek kadar az sayıdadır.

İnvaziv kansinomun eşlik etmediği in situ kansinom olgularında, ER ve PR immünohistokimiyalarının çalışılması önerilmektedir. Ancak, bu olgulara HER2 ve/veya Ki-67 çalışılmamalıdır.

E.3. HER2 (c-erb B2)

Meme kansinolarında HER2 ekspresyonunu değerlendirmek, anti-HER2 tedavilerden fayda görebilecek hastaları belirlemek için gereklidir. Tüm meme kansinolarının %15-20 kadarında HER2-pozitifliği saptanmaktadır. İmmünohistokimya ile HER2 over-ekspresyonu saptanması gen amplifikasyonu ile ilişkilidir. Yalnızca çok nadir olguda (<%5) over-ekspresyonun amplifikasyon-dışı mekanizmalara sekonder görölebileceği düşünülmektedir.

Meme kansinolarında HER2 (c-erb B2) immünohistokimyası değerlendirilirken; spesifik membranöz immünekspresyon gösteren tümör hücrelerinin yüzdesi, ekspresyonun inkomplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen) veya komplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen) paternde oluşu ve boyanma şiddeti (soluk, zayıf-orta, kuvvetli) dikkate alınmalıdır (Bakınız: **Tablo 4**).

İmmünohistokimya ile skor 2+ saptanan tüm olgulara refleksi in situ hibridizasyon (İSH) çalışılmalıdır. İmmünohistokimya ve/veya İSH ile HER2 değerlendirilebilmesi için dokuda en az 20 tümör hücresi bulunmalıdır. *İSH ile HER2 analizi hakkında detaylı bilgi için bir sonraki bölüme bakınız.*

İmmünohistokimya ile skor 1+ saptanan veya skor 2+ olup in situ hibridizasyon (İSH) ile amplifikasyon saptanmayan olgular, güncel literatürde “**düşük-HER2**” (“**HER2-low**”) olarak adlandırılabilir. Bu olgular *Trastuzumab Deruxtecan* (T-DXd) terapisine aday olabilir.

Tümör hücrelerinin ≤%10’unda soluk, güçlükle seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma saptanan olgular ise güncel literatürde “**çok düşük-HER2**” (“**HER2-ultra-low**”) olarak adlandırılabilir.

Tablo 4. İmmünohistokimya ile HER2 (c-erb B2) değerlendirme

Sonuç:	Kriter
Negatif (Skor 0)	Membranöz boyanma yok veya Tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda soluk, güçlkle seçilebilen, inkomplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen) membranöz boyanma [§]
Negatif (Skor 1+)	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda soluk, güçlkle seçilebilen, inkomplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen) membranöz boyanma [*]
Şüpheli (Skor 2+) ^{*#}	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda zayıf-orta şiddette ve komplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen) membranöz boyanma veya Tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda kuvvetli ve komplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen) membranöz boyanma [∞]
Pozitif (Skor 3+)	Tümör hücrelerinin $> 10\%$ 'unda kuvvetli ve komplet (sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen) membranöz boyanma [∞]

[§]Tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda soluk, güçlkle seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma saptanan olgular, güncel literatürde "**çok düşük-HER2**" ("HER2-ultra-low") olarak adlandırılabilir.

^{*}İmmünohistokimya ile skor 1+ saptanan veya skor 2+ olup in situ hibridizasyon (ISH) ile amplifikasyon saptanmayan olgular "**düşük-HER2**" ("HER2-low") olarak adlandırılabilir. Bu olgular Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) terapisine aday olabilir.

[#]İmmünohistokimya ile skor 2+ saptanan tüm tümörlerde refleks in situ hibridizasyon (ISH) test yapılmalıdır.

[∞]Kuvvetli ve komplet membranöz boyanma: Küçük büyütmede (örneğin; 4x objektif ile) kolaylıkla görülebilen, homojen ve devamlılık halindeki invaziv tümör hücrelerinde izlenen kaldırım taşı benzeri boyanma paternini ifade etmektedir.

Tablo 5. HER2 (c-erb B2) İmmünohistokimyası için Örnek Raporlama Formatı

Kullanılan antikor/klon: (Belirtiniz)

Sonuç:

Membranöz immünekspresyon yüzdesi ve paterni:

Negatif (Skor: 0)

(Belirtiniz)

Negatif (Skor: 1+)

(Belirtiniz)

Şüpheli (Skor: 2+) *

(Belirtiniz)

Pozitif (Skor: 3+)

(Belirtiniz)

Belirlenemedi (Açıklayınız)

Kontrol:

- Mevcut; Beklenen şekilde çalışmıştır
- Mevcut; Beklenen şekilde çalışmamıştır (Açıklayınız)
- Mevcut değil (Açıklayınız)

* İmmünohistokimya ile skor 2+ saptanan tüm olgularda refleks in situ hibridizasyon (ISH) test yapılmalıdır.

E.4. Ki-67

Ki-67, hücre siklusunun herhangi bir aşamasındaki proliferasyon olmakta olan hücreleri işaretleyerek tümörün proliferasyon indeksini gösteren nükleer bir belirteçtir. Uluslararası rehberlerde Ki-67 immünohistokimyasının meme kanserlerinde rutin olarak önerilmemiş, opsiyonel bırakılmıştır. Öte yandan, özellikle ülkemiz şartlarında hastaların detaylı genetik testler içeren moleküler panellere ulaşma güçlüğü düşünüldüğünde, ülkemizde tüm primer meme kanserinde olgularda Ki-67 çalışması önerilmektedir. Özellikle ER-pozitif/HER2-negatif erken evre olgularda, luminal A - B ayrımının yapılarak neoadjuvan terapi ihtiyacının belirlenebilmesi için Ki-67 proliferasyon indeksi önemlidir.

Ki-67 proliferasyon indeksi için kesin kabul görmüş bir sınır değeri (cut-off) bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda %14 ve %20 değerleri önerilmiş, Meme Kanseri Ki-67 Uluslararası Çalışma Grubu'nun (International Ki67 in Breast Cancer Working Group) son rehberinde, Ki-67 proliferasyon indeksi %5'in altında veya %30'un üzerinde saptandığında prognozu öngörebileceği bildirilmiştir.

Ki-67 proliferasyon indeksinin tümörün hangi kısmında değerlendirileceği konusunda kesin kabul görmüş bir öneri bulunmamaktadır.

E.5. Klinik gereklilik halinde uygulanacak belirteçler

Androjen Reseptör (AR)

Meme karsinomlarında AR-pozitifliğinin pozitif prognostik etkili olması ve özellikle üçlü-negatif apokrin meme karsinomlarında anti-androjenik terapi uygulanabilmesi nedeniyle, klinik gereklilik halinde primer ve/veya metastatik meme karsinomlarında AR immünohistokimyası çalışılabilir. Primer hormon reseptörlerine benzer şekilde, nükleer AR immünekspresyonu saptanan tümör hücrelerinin yüzdesi ve boyanma şiddeti raporlanır.

PD-L1

Metastatik, lokal ileri evre ve/veya erken rekürrens açısından yüksek riskli üçlü-negatif meme karsinomu olgularının tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılabildiğinden, bu olgularda klinik gereklilik halinde PD-L1 immünohistokimyası çalışılabilir. **Detaylı bilgi için bir sonraki bölüme bakınız.**

DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri (“Mismatch repair”; MMR)

Klinik istem halinde meme karsinomlarında MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 immünohistokimyaları ve/veya MSI analizi çalışılabilir. **Detaylı bilgi için bir sonraki bölüme bakınız.**

Pan-Tirozin Reseptör Kinaz (“Pan-Tyrosine Receptor Kinase”; Pan-TRK)

Klinik istem halinde meme karsinomlarında Pan-TRK immünohistokimyası çalışılabilir. **Detaylı bilgi için bir sonraki bölüme bakınız.**

E.6. Şüpheli olgularda patolojik tanı/ayırıcı tanı için kullanılabilecek belirteçler

Tablo 6. Şüpheli olgularda patolojik tanı/ayırıcı tanı için kullanılabilecek belirteçler

Myoepitelyal belirteçler¹:	SMMHC (düz kas myozin ağır zincir), kalponin, P63, CD10, CK5/6, SOX10 gibi
Keratinler²	PanCK, CK7 gibi
E-kaderin³	
Kateninler⁴	β -katenin, p120-katenin gibi
Meme orijinini gösteren belirteçler⁵	GATA3, TRPS1, Mammoglobin, GCDFP15 gibi

¹Histomorfolojik olarak kesin ayrımın yapılamadığı, invazyon açısından şüpheli lezyonlarda myoepitelyal belirteçler uygulanabilir. **Myoepitelyal belirteçlerin ikili olarak uygulanması ve bir nükleer belirteç ile bir sitoplazmik belirtecin kombine edilmesi önerilmektedir.** Örneğin; P63 nükleer immünoekspresyonunun, kalponin sitoplazmik immünoekspresyonu ile birlikte değerlendirilmesi uygun olur. Şüpheli lezyonda her iki myoepitelyal belirteç ile immünoekspresyon saptanmaması invazyon lehinedir.

²Sentinel lenf nodu değerlendirmesinde (özellikle neo-adjuvan terapi sonrası olgularda) ve/veya neo-adjuvan terapi sonrası aşıkâr rezidüel tümör izlenmeyen olgularda primer tümör yatağının değerlendirmesinde Keratin immünohistokimyası kullanılabilir

³Histomorfolojik olarak invaziv ve/veya in situ lobüler neoplaziden şüphelenilen, ancak morfolojik bulgular ile kesin karar verilemeyen olguların ayırıcı tanısında e-kaderin immünohistokimyası kullanılabilir. E-kaderin immünohistokimyasında normal epitelyal hücrelerde ve duktal neoplazilerde tümör hücrelerinde spesifik membranöz immünoekspresyon görülürken, lobüler neoplazilerde membranöz immünoekspresyonda kayıp izlenir. Bazı lobüler karsinom olgularında, özellikle pleomorfik alt-tipte, aberan sitoplazmik ekspresyon da izlenebilmektedir.

⁴Lobüler neoplazilerin ayırıcı tanısından, gerekli olgularda (örneğin, e-kaderin ile optimal sonuç elde edilemeyen şüpheli olgular) katenin immünohistokimyası kullanılabilir. β -katenin immünohistokimyasında olağan komplet membranöz immünoekspresyonun kaybı lobüler neoplazi lehinedir. Tam kayıp, inkomplet membranöz boyanma ve/veya aberan sitoplazmik boyanma gibi paternlerde görülebilir. Benzer şekilde, p120-katenin immünohistokimyası ile sitoplazmik immünoekspresyon izlenmesi lobüler neoplazi yönündedir.

⁵Metastatik karsinomların tanısında, primer meme orijinini göstermek/desteklemek üzere; **GATA3, TRPS1, Mammoglobin, GCDFP15** immünohistokimyasal belirteçleri uygulanabilir. Özellikle lüminal meme karsinomlarında GATA3 ile genellikle yaygın, kuvvetli nükleer immünoekspresyon görülürken, üçlü-negatif karsinomların bir bölümünde GATA3 immünoekspresyonu kaybolmaktadır. Üçlü-negatif ve tükürük bezi benzeri **GATA3-negatif meme karsinomlarında TRPS1 ve SOX10 immünohistokimyaslarının kullanımı önerilmektedir.** Apokrin meme karsinomlarında sıklıkla GATA3-pozitif/TRPS1-negatif immünoprofil görülmektedir. Apokrin meme karsinomlarında diffüz, kuvvetli GCDFP15 ekspresyonu ve AR-pozitifliği önemlidir. Meme karsinomlarının büyük kısmında Keratin7 immünohistokimyası ile yaygın ve kuvvetli immünoekspresyon izlenmektedir.

Kaynaklar:

1. Meme Patolojisi Rehberi 2017, Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Çalışma Grubu, erişim linki: https://turkpath.org.tr/files/MEME_CALISMA_GRUBU_Rehberi_2017.pdf
2. Fitzgibbons PL, Connolly FL. Breast Biomarker Reporting, College of American Pathologists (CAP) Cancer Protocol Templates, v1.5.0.1, March 2023, available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
3. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, Pescia C, Sajjadi E, Cursano G, De Camilli E, Pala O, Mazzarol G, Venetis K, Guerini-Rocco E, Curigliano G, Viale G, Fusco N. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch.* 2024 Jan;484(1):3-14.
4. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 May;144(5):545-563.
5. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):1-26.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-1382.
7. Hoda RS, Brogi E, Wen HY. Quality Issues in Diagnostic Immunohistochemistry in Breast Pathology. *Pathobiology.* 2022;89(5):324-333.
8. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1474-1481.
9. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses: correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109(8):716-721.
10. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, Fusco N. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022 Mar 15;9:834651.
11. Rakha EA, Tan PH, Quinn C, Provenzano E, Shaaban AM, Deb R, Callagy G, Starczynski J, Lee AHS, Ellis IO 1, Pinder SE. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol.* 2023 Apr;76(4):217-227.
12. Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discov.* 2022 Sep 2;12(9):2026-2030.
13. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-1664.
14. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the

- International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201. PMID: 33369635.
15. Kolyvas EA, Caldas C, Kelly K, Ahmad SS. Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2022 Nov 14;24(1):79.
 16. Jagannathan G, White MJ, Cimino-Mathews A. A New Landscape of Testing and Therapeutics in Metastatic Breast Cancer. *Clin Lab Med.* 2023 Jun;43(2):299-321.
 17. Varga Z, Maccio U. Molecular pathology in breast disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic tools. *Virchows Arch.* 2024 Feb;484(2):247-261.
 18. Ivanova M, Frascarelli C, Cerbelli B, Pignataro MG, Pernazza A, Venetis K, Sajjadi E, Criscitiello C, Curigliano G, Guerini-Rocco E, Graziano P, Martini M, d'Amati G, Fusco N. PD-L1 testing in metastatic triple-negative breast cancer: Interobserver and interplatform reproducibility of CE-IVD assays for CPS and IC scores. *Hum Pathol.* 2024 Feb;144:22-27.
 19. Marletta S, Fusco N, Munari E, Luchini C, Cimadamore A, Brunelli M, Querzoli G, Martini M, Vigliar E, Colombari R, Girolami I, Pagni F, Eccher A. Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med.* 2022 Jun 29;12(7):1073. doi: 10.3390/jpm12071073. PMID: 35887569
 20. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras VC, Winer EP, Kockx M, et al. LBA20—Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Post-hoc analysis of IMpassion130; Proceedings of the ESMO 2019 Congress; Barcelona, Spain. 3–6 July 2019; pp. v858–v859
 21. Erber R, Hartmann A. Understanding PD-L1 Testing in Breast Cancer: A Practical Approach. *Breast Care (Basel).* 2020 Oct;15(5):481-490.
 22. de Melo Gagliato D, Buzaid AC, Perez-Garcia J, Cortes J. Immunotherapy in Breast Cancer: Current Practice and Clinical Challenges. *BioDrugs.* 2020 Oct;34(5):611-623. doi: 10.1007/s40259-020-00436-9. PMID: 32870473.
 23. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, Shah PD, Ballinger TJ, Yang ES, Vinayak S, Melisko M, Brufsky A, DeMeo M, Jenkins C, Domchek S, D'Andrea A, Lin NU, Hughes ME, Carey LA, Wagle N, Wulf GM, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Garber JE. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 20;38(36):4274-4282.
 24. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantza V, Pan W, Schmid P. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):217-226.
 25. Euhus DM, Timmons CF, Tomlinson GE. ETV6-NTRK3--Trk-ing the primary event in human secretory breast cancer. *Cancer Cell.* 2002 Nov;2(5):347-8.
 26. De Schepper M, Koorman T, Richard F, Christgen M, Vincent-Salomon A, Schnitt SJ, van Diest PJ, Zels G, Mertens F, Maetens M, Vanden Bempt I, Harbeck N, Nitz U, Gräser M, Kümmel S, Gluz O, Weynand B, Floris G, Derksen PWB, Desmedt C; Pathology Working Group of the European Lobular Breast Cancer Consortium. Integration of Pathological Criteria and Immunohistochemical Evaluation for Invasive Lobular Carcinoma Diagnosis: Recommendations From the European Lobular Breast Cancer Consortium. *Mod Pathol.* 2024 Jul;37(7):100497.

F. MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER YÖNTEMLER

F.1. HER2 İN-SİTU HİBRİDİZASYON

- İHK ile belirsiz (equivocal) (+2) sonuç elde edilen olgularda in-situ hibridizasyon (ISH) çalışması yapılmalıdır.
- Floresan mikroskopta FISH yöntemiyle ya da ışık mikroskopunda CISH ya da SISH yöntemleriyle değerlendirme yapılabilir. CISH ve SISH yöntemleri floresan mikroskop gerektirmemesi, morfolojik korelasyonun FISH yöntemine göre kolay oluşu ve arşivleme avantajları gibi üstünlükler taşımaktadır.
- Tümörü temsil eden invaziv alanda en az 20 hücre, tercihen iki farklı alandan toplam 40 hücre sayılmalıdır. Heterojen tümörlerde bu sayı artabilir. Yapılan sayım sonucu **Tablo 7'**de tanımlanan kesin olmayan gruplara düşen olgular (2., 3. ve 4. gruplar) için ikinci bir gözlemci tarafından tekrar sayım yapılmalı, nihai sonuç İHK durumu da dikkate alarak verilmelidir.
- Kullanılan yöntem ne olursa olsun materyal türü, değerlendirilen invaziv tümör hücre sayısı, ortalama HER2 sinyal sayısı, ortalama CEP17 sinyal sayısı, HER2/CEP17 oranı raporda belirtilmelidir.
- HER2 ve kromozom 17'nin işaretlendiği çift problu ISH çalışması yapılması önerilmekte, yalnızca HER2'nin işaretlendiği tek problu ISH çalışması önerilmemektedir.
- Nükleer çözünürlüğün zayıf olması, sinyallerin zayıf olması, sinyallerin>%10 sitoplazma üzerinde olması, yeterli invaziv tümör alanı bulunamaması durumlarında test tekrarlanır.

HER2/c-erb B2'nin değerlendirilmesinde hangi yöntem kullanılmalıdır?

- Ülkemiz şartlarında bütün meme karsinomu olgularına in situ hibridizasyon uygulanması önerilmez. İmmünohistokimya ile başlayarak bu yöntemle belirsiz (+2) olan olgularda ISH çalışmasına geçilmesi önerilir.

HER2/ c-erb B2'nin değerlendirmesini kimler yapmalıdır?

- Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte in situ duktal karsinom alanlarında, invaziv karsinom alanlarına kıyasla daha fazla HER2 pozitifliği olmaktadır. Dolayısıyla bu değerlendirmeyi yapan kişi in situ duktal karsinom ile invaziv karsinom ayırımını yapabilecek deneyimde (tercihen meme patolojisi konusunda deneyimli) bir patoloji uzmanı olmalıdır.

Tablo 7. HER2 ISH çalışması sonuçlarına göre gruplar

GRUP 1

HER2/CEP17 oranı ≥ 2.0 veOrtalama HER2 sinyali ≥ 4.0

POZİTİF

GRUP 2

HER2/CEP17 oranı ≥ 2.0 veOrtalama HER2 sinyali < 4.0

Yorum ile NEGATİF

IHK 0, 1+, 2+ ise

NEGATİF

IHK 3+ ise

POZİTİF

Teknik olarak bir sorun bulunmadığı takdirde bu grupta 17. kromozom monozomisi söz konusu olabilir. Bu durumda anti-HER2 tedavinin etkinliği konusunda kanıt sınırlıdır.

GRUP 3

HER2/CEP17 oranı < 2.0 veOrtalama HER2 sinyali ≥ 6.0

Yorum ile POZİTİF

IHK 0, 1+

NEGATİF

IHK 2+, 3+ ise

POZİTİF (çoğunlukla)

Koamplifikasyon veya 17. kromozom polizomisi söz konusu olabilir

GRUP 4

HER2/CEP17 oranı < 2.0 veOrtalama HER2 sinyali ≥ 4.0 < 6.0

Yorum ile NEGATİF

IHK 0, 1+, 2+ ise

NEGATİF (çoğunlukla)

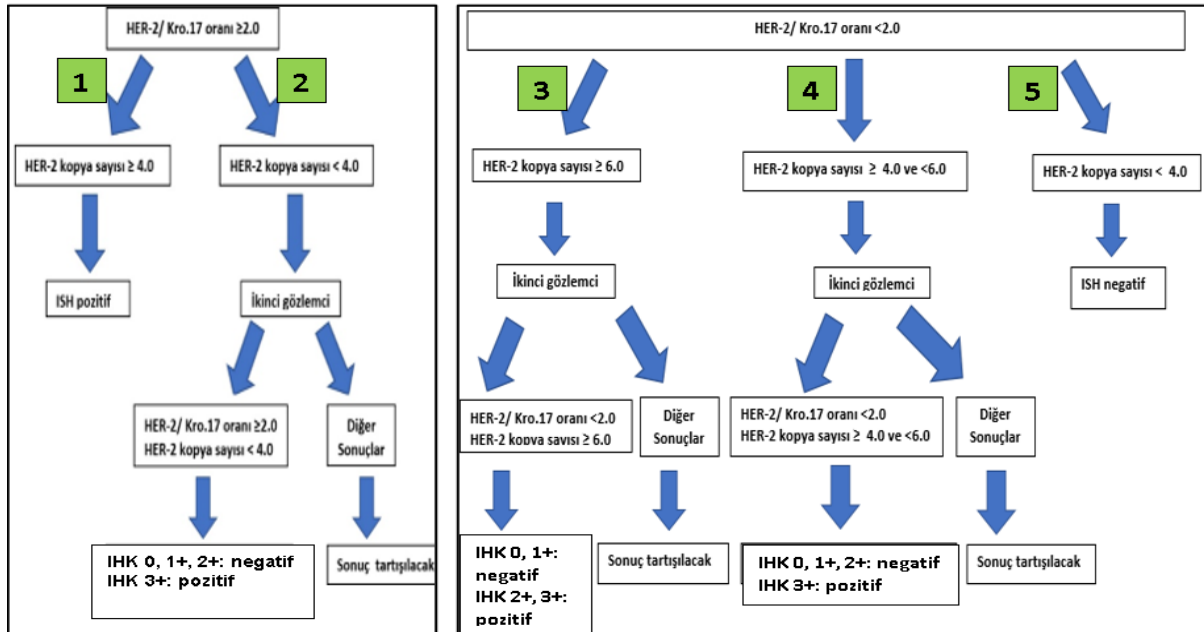
IHK 3+ ise

POZİTİF

GRUP 5

HER2/CEP17 oranı < 2.0 veOrtalama HER2 sinyali < 4.0

NEGATİF



F.2. PROGNOSTİK, PREDİKTİF VE TEDAVİYE YÖNELİK TESTLER

1. REFLEKS TESTLER

Meme kanserlerinde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, cErbB2/HER2 ve Ki-67 immünohistokimyasal testleri (İHK) uygulanmaktadır. cErbB2/HER2 için immünohistokimyasal olarak kesin sonuç alınamayan olgularda in-situ hibridizasyon ile değerlendirme gereklidir. Sözü edilen testler kılavuzun Meme Karsinomlarında Prognostik ve Prediktif İmmünohistokimyasal Belirteçler bölümünde yer almaktadır.

2. İMMÜNOTERAPİYE YÖNELİK TESTLER

2.1- PD-L1

PD-L1 ekspresyonu İHK tekniğiyle değerlendirilir. Belirli bir immünoterapötik verebilmek için PD-L1 tespiti yapılmasında farklı antikor klonları ve bunların kullanılacağı farklı analiz platformları mevcuttur. Bu antikor klonlarında değerlendirmenin yapılacağı hücreler ve eşik değerler farklılık göstermektedir. Meme kanserinde kullanılan PD-L1 İHK testleri ve antikor klonları **Tablo 8**'de listelenmiştir. Meme kanserinde güncel olarak **22C3** antikorunun kullanılması önerilmektedir.

Tablo 8. PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri, ilgili klonlar, platformlar ve skrlama yöntemleri

Antikor Klonu	Önerilen Platform	Skrlama Yöntemi	Prediktif İlaç
SP142	Benchmark Ultra	IH ¹ ya da TH ²	Atezolizumab/Tecentriq (anti PD-L1)
SP263	Benchmark Ultra	TPS ³ , TH ya da IH	Durvalumab/Imfinzi (anti PD-L1)
22C3	Dako Autostainer Link 48	TPS ya da KPS/CPS ⁴	Pembrolizumab/Keytruda (anti PD-1)

1- IH: İmmün hücre skoru

2- TH: Tümör hücre skoru

3- TPS: Tümör proportion skor

4- KPS/CPS: Kombine pozitiflik skoru

PD-L1 skrlama yöntemleri

Tümör Hücre Skoru (TH)

Tüm tümör alanına göre PD-L1 pozitif tümör hücrelerinin kapladığı alanın yüzdesi olarak tanımlanır.

Tümör Oran Skoru (TPS)

PD-L1 pozitif tümör hücrelerinin tüm canlı tümör hücrelerine göre oranını yüzdelik olarak tanımlar

İmmün Hücre Skoru (IH)

Bu skor hesaplanırken tümör içinde ve tümörü çevreleyen dar peritümöral stromal alanda bulunan tüm bağışıklık hücreleri dikkate alınır. Yöntem tüm tümör alanına göre PD-L1-pozitif bağışıklık hücrelerinin (lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve granüositler) kapladığı alanın yüzdesini değerlendirir.

Kombine pozitiflik skoru (KPS/CPS)

Hem tümör hücrelerinde hem de immün hücrelerdeki boyanma dikkate alınır ve kombine skor ile değerlendirilir. Kombine pozitiflik skoru (KPS/CPS) aşağıdaki şekilde hesaplanır. Ortaya çıkan sonuç 100'ün üzerinde olsa bile maksimum skor 100 olarak verilmelidir.

PD-L1 pozitif boyanan tüm hücreler (tümör hücreleri + lenfositler + makrofajlar)

$$\frac{\text{Toplam canlı tümör hücresi sayısı}}{\text{Toplam canlı tümör hücresi sayısı}} \times 100$$

Her bir ilaç için farklı klon, platform, skrlama ve eşik değer önerileri olması PD-L1 testinin yapılmasında ve değerlendirilmesinde zorluklara neden olabilmektedir. Bu nedenle patoloğun yapması gereken, raporunda hangi antikoru hangi platformla uyguladığını açıklayarak, tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde pozitiflik durumunu belirtmek ve uygun skrlama sistemine göre boyanma skorunu belirlemektir.

Doku Seçimi Nasıl Olmalıdır?

Primer tümörden ya da metastazdan alınan dokulardan değerlendirme yapılabilir. İleri evre hastanın en az 100 canlı tümör hücresi içeren ve en güncel olan doku biyopsisi var ise PD-L1 testi için bu doku tercih edilmelidir. Ancak metastatik üçlü negatif meme kanseri hastalarında PD-L1 değerlendirilmesinde primer dokuya öncelik verilmelidir. Genel olarak mevcut öneri tümörün progrese olduğu en yeni dokuyu test etmektir. 5 yıldan daha eski parafin bloklar, sitolojik materyal veya dekalsifiye kemik metastazlarında bu incelemenin yapılması tercih edilmemelidir.

İHK Boyama, Değerlendirme ve Raporlama Nasıl Olmalıdır?

PD-L1 değerlendirmesinde diğer biyobelirteçlerde olduğu gibi preanalitik basamaklar test doğruluğu için çok önemlidir. Küçük biyopsiler veya cerrahi materyaller, numune boyutuna bağlı olarak nötral tamponlu formalinde 6-72 saat süreyle tespit edilmeli ve daha sonra rutin uygulamaya göre işlenmelidir. Başka bir merkezden gelen veya daha önce kesilmiş lamlardan çalışma yapılacaksa oda sıcaklığında birkaç haftadan daha uzun süre beklememiş olması önerilir. Test eksternal bir pozitif kontrol (TONSİL) içermelidir.

- H&E kesiti incelendiğinde en az 50-100 canlı tümör hücresi ve tümörle ilişkili stroma mevcut olmalı ve tüm tümör alanı (nekrotik alanlar hariç) değerlendirilmelidir.
- Tümör hücresi değerlendirilirken boyama yoğunluğu (hafif-kuvvetli) dikkate alınmaz. Komplet ya da kısmi tüm membranöz boyanmalar PD-L1 pozitif olarak değerlendirilir. Tümör hücresinde sitoplazmik boyanma var, ancak membranöz boyanma yoksa, tümör hücresi PD-L1 negatif olarak kabul edilir.
- İmmün hücrelerde granüler sitoplazmik veya kesintili membranöz boyanma pozitiflik için yeterlidir.

Değerlendirme Dışında Tutulması Gerekenler

- Ülserlerle veya diğer inflamatuvar süreçlerle ilişkili mononükleer inflamatuvar hücreler (lenfoid agregatlar dahil)
- Karsinoma in situ ile ilişkili mononükleer inflamatuvar hücreler
- Benign yapılarla ilişkili mononükleer inflamatuvar hücreler
- Lenf nodülü metastazlarında, tümör hücrelerine 0.5 mm'den daha uzak olan mononükleer inflamatuvar hücreler

2.2-Mismatch repair/Mikrosatellit İnstabilitesi

Mismatch repair (MMR) DNA'nın kendini kopyalaması sırasında ortaya çıkan hataları düzelten bir onarım sistemidir. MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 en fazla klinik öneme sahip proteinlerdir. MMR sisteminin yetersiz veya hatalı çalışması, DNA hatalarının birikmesine neden olur. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ise DNA'nın mikrosatellit bölgelerinde (kısa, yinelenen DNA dizilerinde) meydana gelen değişiklikleri ifade eder. Normalde kararlı bir şekilde kalması gereken bu dizilerdeki değişiklikler, fonksiyonu yeterli olmayan MMR sistemi nedeniyle oluşur. MSI testi, kanser tanı ve tedavisinde (immünoterapiye uygunluk) önemli rol oynayan bir laboratuvar testi olarak kullanılır. Tümörler MSI-yüksek (MSI-H), MSI-düşük (MSI-L) ya da mikrosatellit stabil (MSS) olarak gruplanabilir. MSI durumu İHK ile ya da polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı yöntemler ile değerlendirilebilir. MMR proteinlerinde İHK ile nükleer ekspresyon kaybı olması tümörde MSI-H olasılığının yüksek olduğu anlamına

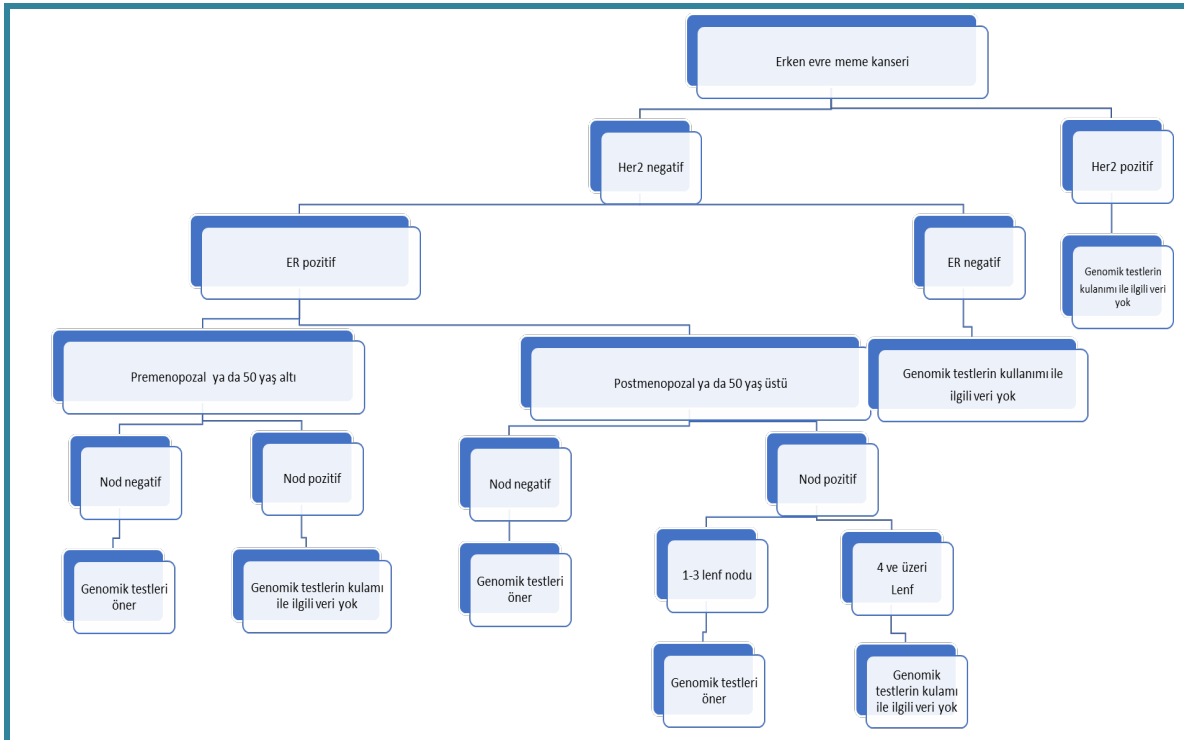
gelmektedir. Metastatik hastalığı olan MSI-H tümörlerde PD-L1 durumlarından bağımsız olarak immün kontrol noktası inhibitörü kullanımı gündeme gelebilmektedir. Ancak meme kanserlerinde MSI insidansının çok düşük olduğu (0-%1,5) akılda tutulmalıdır.

2.3. Tümör Mutasyon Yüğü (TMB)

Tümör mutasyon yükü (TMB), dizilenen genomun megabaz başına somatik mutasyon sayısı olarak tanımlanabilir. TMB incelenen tümör tipinden bağımsız olarak (tümör agnostik) immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı öngören bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak meme kanserinde klinik uygulamada bu biyobelirtecin gerçek rolüyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

3. MULTİGEN EKSPRESYON ANALİZLERİ

HR+/HER2- erken evre meme kanserlerinde multigen analizler, hastaların prognostik ve prediktif değerlendirilmesinde artan bir öneme sahiptir. Bu analizler, çok sayıda genin ekspresyon profilini değerlendirerek, adjuvant tedavinin etkinliği konusunda daha kişiselleştirilmiş tahminlerin yapılmasına olanak verir. **Oncotype Dx, MammaPrint, Meme Kanseri İndeksi, Prosigna, Endopredict** gibi testler bulunmaktadır ve her geçen gün yeni testler eklenmektedir. Aşağıdaki şekilde genomik testlerin kullanım algoritması sunulmuştur.



Şekil 7: Genomik testlerin kullanım algoritması

4. DİĞER MOLEKÜLER TESTLER

4.1- BRCA1 ve BRCA2

BRCA1/2 genleri homolog rekombinasyon DNA tamiri için kritik olan proteinleri kodlamaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu bulunmaktadır. Saptanan bu mutasyonların 2/3'ü germline, 1/3'ü ise somatik mutasyon şeklindedir. BRCA1/2 mutant tümörler platin bazlı kemoterapötiklere iyi yanıt vermektedir. Ayrıca PARP inhibitörlerinin germline BRCA mutant tümörlerin tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Her iki gende de mutasyonların odaklandığı hotspot bulunmaması ve mutasyonların gen üzerinde dağınık yerleşmesi nedeniyle bu genlere ait tüm ekzonların NGS panellerine dahil edilerek incelenmesi gerekmektedir.

4.2. PIK3CA

PIK3CA geni PI3K/ AKT/mTOR yolağında rol oynayan kanser progresyonu için kritik öneme sahip bir gendir ve genellikle ilaç direncinden sorumludur. ER-pozitif meme kanserinde, uzun süreli östrojen yoksunluğuna karşı kazanılmış direnç yöntemi olarak PI3K/AKT/mTOR yolu aktive olabilmektedir. Endokrin tedaviye direnç gelişen hastalarda PIK3CA inhibitörlerinin kullanımı bu direnci ortadan kaldırabilmektedir. Endokrin tedaviye direnç gelişen HR+, HER2- ileri evre meme kanseri olgularında kandan (ctDNA) veya tümör dokusundan NGS, Sanger sekanslama veya PCR ile hotspot mutasyonların bulunduğu ekzonları içerecek şekilde test yapılabilir.

4.3. ERBB2 (HER2) mutasyonları

Meme kanserinde HER2 amplifikasyonu yanı sıra HER2 mutasyonları da önem kazanmıştır. Bu mutasyonlar endokrin tedavi ve antiHER2 tedaviye karşı primer veya kazanılmış dirençte rol oynamaktadır. HER2 aktive edici mutasyonlar, HER2 amplifikasyon durumundan bağımsız olarak hem HER2 amplifiye hem de HER2 amplifikasyonu bulundurmeyen meme tümörlerinde görülebilmektedir. HER2 mutasyonlarının saptanması tümör dokusunda NGS ya da Sanger sekanslama ile hotspot ekzonları içerecek primerler kullanılarak araştırılabilir.

4.4. ESR1

Bu gen bir östrojen reseptörü ve ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörüdür. ESR1 mutasyonuna sahip tümörler genellikle hem aromataz inhibitörlerine hem de tamoksifene dirençlidir. Klinik gereklilik halinde ESR1 geni multiplex PCR ya da NGS panellerine dahil edilebilir.

4.5. NTRK füzyonları

Neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gen füzyonları birçok kanser tipinde bulunan bir tedavi hedefidir. NTRK 1, 2 veya 3 genlerinin birçok farklı genden biriyle kromozomal yeniden düzenlenme oluşturmaları sonucunda onkojenik tirozin kinaz (TRK) füzyon proteinleri oluşur. Pan-TRK antikoru ile immünohistokimyasal olarak değerlendirme yapılabilir, ancak IHC hem wild tip hem de füzyon proteini tespit edebildiği için yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. NTRK genlerinin translokasyonlarını belirlemek için FISH de kullanılabilir. NTRK füzyonlarını tanımlamak için DNA veya RNA tabanlı NGS testleri önerilmektedir.

F.3. TANIYA YARDIMCI TESTLER

Tedaviye yönelik testler yanı sıra meme kanserlerinde sık olmayarak tanı amacı ile de moleküler testlerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Nadir görülen ve tükürük bezi tipi tümörler ile, iğsi hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek İHK ve moleküler testler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 9- Nadir görülen ve tükürük bezi tipi tümörlerin en sık rastlanan İHK ve moleküler profilleri

Tanı	İHK panel	İn Situ Hibridizasyon	NGS
Asinik hücreli karsinoma	S-100+, CK7+, EMA+ SOX-10+, Lizoim+, AR+ ER, PR, HER2 negatif	Spesifik aberasyon yok	TP53 mutasyonları (%80) PIK3CA, BRCA1, INPP4B, MTOR, CTNNB1, ERBB3, ERBB4, FGFR2, MLL3, FOXA1
Adenoid kistik karsinoma	Luminal hücreler: EMA, CK7, CD117, MYB + Bazaloid/miyoepitelyal hücreler: p63, p40, S100, SOX10 + ER, PR, HER2 negatif	MYB::NFIB füzyonu t(6;9)(q22-23;p23-24)	MYB::NFIB füzyonu t(6;9)(q22-23;p23-24)
Sekretuar karsinoma	CEA (poliklonal), S100, mammaglobin, SOX10, MUC4 + Ki-67: <%20 ER, PR, HER2 negatif	ETV6::NTRK3 füzyonu t(12;15)	ETV6::NTRK3 füzyonu t(12;15)
Mukoepidermoid karsinoma	Bazaloid ve epidermoid hücreler: Yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK14) ve p63+ Müköz hücreler: Düşük molekül ağırlıklı keratinler (CK7) +	MAML2::CRTC1 füzyonu t(11;19)(q21;p13)	MAML2::CRTC1 füzyonu t(11;19)(q21;p13)
Polimorfoz adenokarsinoma	BCL2 +, CK7 fokal +, E-cadherin hücre membranında soluk, parsiyel + ER/PR negatif	Spesifik aberasyon yok	SF1R, ERBB3, FGFR2, HNF1A, JAK2, KDR, SMO, STK11 ve TP53
Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinoma	GCDFP-15, GATA-3, Mammaglobin, Kalretinin, yüksek ve düşük molekül ağırlıklı keratinler (CK7, CK5/6 + TTF-1, Tiroglobulin - Nöroendokrin belirteçler -	Spesifik aberasyon yok	IDH2 p.Arg172 hotspot mutasyonları

Tablo 10- İğsi hücreli tümörlerin en sık rastlanan İHK ve moleküler profilleri

Tanı	İHK panel	Moleküler değişiklikler
Fibromatozis	Yüksek düzeyde nükleer β -katenin boyanması	β -katenin geni (CTNNB1) 3. ekzon mutasyonları
Fibromatozis benzeri karsinom	Bazal sitokeratinler (CK5/6, CK14) ve p63 +	TERT promotör mutasyonları, CDKN2A/B kaybı, Claudin-low gen ekspresyon profili
Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom	Bazal belirteçler pozitif (CK5/6, p63, SOX10, EGFR)	PIK3CA mutasyonları
İğsi hücreli metaplastik karsinom	Epitelyal diferansiyasyonun kanıtlanması: sitokeratin ve bazal belirleyiciler (CK5/6, p63) CD34, β -katenin ve CD10 -	PIK3CA ve TP53 mutasyonları, EGFR ve TERT amplifikasyonları, TERT, ARID1A ve MED12 mutasyonları +/-
Malign/borderline filloid tümör	Stromal komponent vimentin, CD34, BCL2 +	MED12 ekzon 2 mutasyonları (olguların yaklaşık 2/3'ünde) PIK3CA, EGFR, RARA, FLNA, SED2, KMT2 ve TERT mutasyonları

F.4. MOLEKÜLER TESTLERİ KİM DEĞERLENDİRMELİDİR?

Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi tanıya yardımcı olmak amacıyla yapılan, ya da prognostik, prediktif ve tedaviyi yönlendirici olan tüm testlerde, morfoloji ve klinik veriler ile korelasyon esastır. Bu nedenle tümör dokusu üzerine yapılan tüm in-situ değerlendirmeler ve somatik mutasyon analizlerinin meme patolojisi konusunda bilgi ve tecrübeye sahip bir tıbbi patolog tarafından yapılması önerilir.

Kaynaklar:

- 1- Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu Meme Kanseri Rehberi, 2017.
- 2- <http://pdl1.azurewebsites.net/EffectiveDrugs>
- 3- PD-L1 IHC 22C3 pharmDx [Instructions for Use]. Carpinteria, CA: Dako, Agilent Pathology Solutions; 2020.
- 4- Herbst, R.S.; Soria, J.C.; Kowanetz, M.; Fine, G.D.; Hamid, O.; Gordon, M.S.; Sosman, J.A.; McDermott, D.F.; Powderly, J.D.; Gettinger, S.N.; Kohrt, H.E.; Horn, L.; Lawrence, D.P.; Rost, S.; Leabman, M.; Xiao, Y.; Mokatrín, A.; Koeppen, H.; Hegde, P.S.; Mellman, I.; Chen, D.S.; Hodi, F.S. Predictive Correlates of Response to the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Cancer Patients. *Nature*. 2014, 515 (7528), 563–567.
- 5- Tumeh, P.C.; Harview, C.L.; Yearley, J.H.; Shintaku, I.P.; Taylor, E.J.; Robert, L.; Chmielowski, B.; Spasic, M.; Henry, G.; Ciobanu, V.; West, AN.; Carmona, M.; Kivork, C.; Seja, E.; Cherry, G.; Gutierrez, A.J.; Grogan, T.R.; Mateus, C.; Tomasic, G.; Glaspy, J.A.; Emerson, R.O.; Robins, H.; Pierce, R.H.; Elashoff, D.A.; Robert, C.; Ribas, A. PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*. 2014, 515 (7528), 568–571.
- 6- Barroso-Sousa, R.; Pacífico, J.P.; Sammons, S.; Tolane, S.M. Tumor Mutational Burden in Breast Cancer: Current Evidence, Challenges, and Opportunities. *Cancers* 2023, 15, 3997.
- 7- Vidula N, Lipman A, Kato S, Weipert C, Hesler K, Azzi G, Elkhanany A, Juric D, Rodriguez E, Faulkner C, Makhoul P, Price K, O'Shaughnessy J, Bardia A. Detection of microsatellite instability high (MSI-H) status by targeted plasma-based genotyping in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Nov 4;8(1):117.
- 8- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817-26. doi: 10.1056/NEJMoa041588. Epub 2004 Dec 10. PMID: 15591335.
- 9- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726-34. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7985. Epub 2006 May 23. PMID: 16720680.
- 10- Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):729-35. doi: 10.1200/JCO.2007.14.3222. PMID: 18258980.
- 11- Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, Liu S, Leung S, Geiss G, Snider J, Vickery T, Davies SR, Mardis ER, Gnant M, Sestak I, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS, Parker JS. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015 Aug 22;8:54. doi: 10.1186/s12920-015-0129-6. PMID: 26297356; PMCID: PMC4546262.
- 12- Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, Greil R, Dubsky P, Stoeger H, Rudas M, Jakesz R, Ferree S, Cowens JW, Nielsen T, Schaper C, Fesl C, Cuzick

- J. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1685-91. doi: 10.1093/annonc/mdv215. Epub 2015 May 1. PMID: 25935792.
- 13- Varga Z, Maccio U. Molecular pathology in breast disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic tools. *Virchows Arch.* 2024;484(2):247-61.
- 14- NCCN-Screening.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
- 15- Browne IM, Okines AFC. Resistance to Targeted Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Advanced Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(12).
- 16- HER-2: Bon G, Di Lisa FS, Filomeno L, Arcuri T, Krasniqi E, Pizzuti L, et al. HER2 mutation as an emerging target in advanced breast cancer. *Cancer Sci.* 2024;115(7):2147-58.
- 17- Yoshino, T. et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann. Oncol.* 31(7), 861–872 (2020).
- 18- Cooper, S. et al. How should we assess the clinical and cost effectiveness of histology independent cancer drugs?. *BMJ* 368, l6435 (2020).
- 19- Rosen, E. Y. et al. Trk fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. *Clin. Cancer Res.* 26(7), 1624–1632 (2020).
- 20- Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2021 Aug 15;23(1):85. doi: 10.1186/s13058-021-01462-3. PMID: 34392831; PMCID: PMC8365900.
- 21- Stavroula Smilkou, Aliko Ntzifa, Dimitra Stergiopoulou, Vasilis Georgoulas, Evi Lianidou, Multiplex detection of ten ESR1 mutations and AKT1 E17K in breast cancer using digital PCR, *The Journal of Liquid Biopsy*, Volume 5, 2024, 100154, ISSN 2950-1954, <https://doi.org/10.1016/j.jlb.2024.100154>.
- 22- MP F. In: Sahin A TL, editor. WHO Classification of Tumours Editorial Board Breast tumours [Internet] 2. 5th ed ed: Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019

G. PATOLOJİ RAPORU AŞAĞIDAKİ BİLGİLERİ İÇERMELİDİR

G.1. İnvaziv Karsinom Raporu:

1. **Kimlik bilgileri:** Ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol ve rapor numarası
2. **Klinik bilgiler:** Gönderen klinisyenin adı, klinik öykü, radyolojik ve fizik muayene bulguları, klinik (ön) tanı, yapılan işlem (eksizyonel biyopsi, lumpektomi,...), işlem tarihi, laboratuara giriş tarihi, materyalin alındığı meme ve kadranı
3. **Makroskopik bulgular**
4. **Mikroskopik bulgular**
 - a. **Histolojik Tip:** WHO 2019 sınıflaması kullanılır (EK.2).
 - b. **İnvaziv tümörün boyutu:** Makroskopide ölçülen tümör boyutu mikroskopi ile de verifiye edilmelidir. En büyük boyut verilmelidir. Birden çok odak varsa, en büyükten başlayarak sırayla belirtilmeli ve birbirlerine olan uzaklıkları bildirilmelidir.

İnvaziv tümör çapı ≤ 1 mm olan tümörler mikroinvaziv karsinom olarak sınıflandırılır.
 - c. **İnvaziv tümörün histolojik derecesi:** Modifiye Bloom-Richardson sistemi önerilir. *Mikroinvaziv karsinomlarda histolojik derecelendirilme yapılmaz. Nükleer derecelendirme verilebilir.*
 - d. **Tümör sayısı:** Multifokal ya da multisentrik tümör var ise belirtilir.
 - e. **Eşlik eden in situ duktal karsinom (İSDK):**
 - İSDK, invaziv tümörün dışında devam ediyorsa bu durum belirtilmeli ve bunun boyutu ayrıca verilmelidir.
 - İn situ odak boyutu veya tümör kitlesi içindeki yüzdesi
 - İSDK yapısal patern, nükleer derece ve nekroz durumu belirtilir.
 - Yaygın İSDK var ise belirtilir
 - f. **Tümör yayılımı:** Deri, meme başı, iskelet kası, göğüs duvarı tutulumu durumu belirtilir.
Deri tutulumu olan olgularda deride ülserasyon varlığı veya yokluğu mutlaka belirtilmelidir.
 - Ülserasyon olmadan invaziv tümörün direkt dermis veya epidermis tutulumu (T evresini değiştirmez)
 - Ülserasyon ile invaziv tümörün direkt dermis veya epidermis tutulumu (T4b)
 - g. **Cerrahi sınır durumu:** Meme koruyucu, subkutan mastektomi, reeksizyon vb materyallerdeki cerrahi sınır türleri makroskopik inceleme ve örnekleme kısmında tanımlanmıştır. Bahsedilen materyallerde invaziv karsinom ya da in situ duktal karsinom varlığında (pleomorfik in situ lobüler ve florid tip in situ lobuler karsinomlar da in situ duktal karsinom gibi düşünülebilir) cerrahi sınır durumu raporlanmalıdır.

- Boyalı cerrahi sınırlarda tümör görülmediği belirtilmelidir.
- Tüm cerrahi sınırlar için 1 cm' e kadar cerrahi sınıra uzaklıklar raporda belirtilmelidir.
- Boyalı cerrahi sınır pozitifliği durumunda yaygın ve fokal pozitiflik durumu belirtilmelidir¹.
- İnvaziv karsinoma eşlik eden İSDK (pleomorfik ya da florid in situ lobuler karsinom da İSDK gibi kabul edilebilir) için de cerrahi sınır durumu benzer kurallar dahilinde verilir.
- Olağan in situ lobüler karsinom için cerrahi sınır durumu bildirmeye gerek yoktur.

h. Lenf nodu durumu: Metastatik (makro-, mikro-, izole tümör hücreleri) ve nonmetastatik lenf nodu sayısı, en büyük metastatik nodun ve metastaz odağının boyutu, perikapsüler yumuşak doku invazyonu varlığı da varsa belirli durumlarda belirtilir. Aşağıda sentinel lenf nodu raporlamasında yazılan ilkeler aksiller diseksiyona ait lenf nodlarında da geçerlidir.

Sentinel lenf nodunun raporlanması:

1. Saptanan metastazların raporda belirtilmesi AJCC evreleme sistemine (Tablo 4) göre yapılır.
2. Lenf nodu evresinin N1 (1-3 lenf nodu metastazı) olduğu durumlarda kapsül dışı yumuşak doku invazyonu varsa derecelendirilmeli ya da ölçülmelidir.
3. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında sentinel lenf nodunda mümkünse regresyon bulgusu olup olmadığı belirtilmelidir. Hem regresyon bulgusu hem de rezidüel metastaz olan olgularda ypN durumunu belirlemek güç olabilir. Bu durumlarda ayrıntılı bir tarif ile birlikte patoloğun kişisel yorumu eklenebilir.

i. Tümör periferinde ve dermal lenfovasküler invazyon

j. Tümörü infiltre eden lenfositler (TILs): Tümör alanı içerisindeki stromada ve tümörün 1 mm çevre stromasında (invaziv kenar) mononükleer hücre (lenfosit+ plazma hücresi) infiltrasyon yoğunluğu % değer olarak belirtilir.

k. Neoadjuvan tedavi etkisi:

Tümörde tedavi etkisi: Tümörde yanıt yok, parsiyel yanıt ve patolojik tam yanıt şeklinde belirtilir.

Lenf nodlarında tedavi etkisi: Yanıt yok, parsiyel yanıt ve tam yanıt olarak tanımlanırken, bu bulguların yanında metastaz varlığı-yokluğu belirtilir.

¹ İnvaziv karsinom için fokal sınır pozitifliği: Tek odakta 4 mm ve daha az büyüklükte sınır pozitifliğidir.

İnvaziv karsinom için yaygın sınır pozitifliği: 5 mm ve daha geniş alanda sınır pozitifliğidir.

İn situ duktal karsinom için fokal sınır pozitifliği: Tek blokta 1 mm genişlikte bir alanda sınır pozitifliğidir.

İn situ duktal karsinom için Yaygın sınır pozitifliği: 15 mm'den geniş sınır pozitifliği ya da 5 ya da daha fazla küçük büyütme alanında pozitiflik, ya da 8 blok kesitinde sınır pozitifliği olmasıdır.

İntermediate (orta derecede) sınır pozitifliği: Fokal ve Yaygın arasında kalan sınır pozitiflikleri

Patolojik tam yanıt memede ve lenf nodunda stromal invaziv tümör hücresi kalmaması olarak tanımlanmaktadır. Parsiyel yanıtın alt derecelendirmesi için çok sayıda derecelendirme sistemi mevcuttur, bu nedenle kullanılan sınıflama sisteminin raporda belirtilmesi gerekmektedir.

l. Ek patolojik bulgular

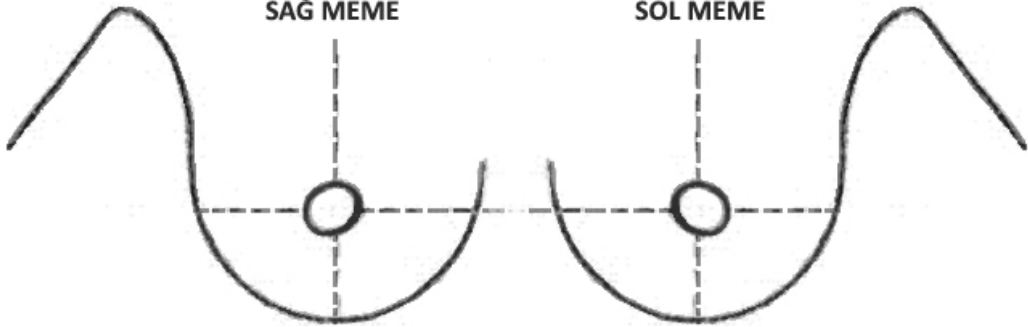
m. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve Ki-67 durumu

- 5. Opsiyonel parametreler:** Tümör nekrozu, in situ lobuler karsinom (İSLK) (AJCC 8. baskı'ya göre pTis olarak sınıflandırılmamaktadır), mikrokalsifikasyon, patolojik evreleme (AJCC-8. baskı)

G.2. İn Situ Duktal Karsinom Raporu:

- 1. Kimlik bilgileri:** Ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol ve rapor numarası
- 2. Klinik bilgiler:** Gönderen klinisyenin adı, klinik öykü, radyolojik ve fizik muayene bulguları, klinik (ön) tanı, yapılan işlem (eksizyonel biyopsi, lumpektomi, vs), işlem tarihi, laboratuara giriş tarihi, materyalin alındığı meme ve kadranı
- 3. Makroskopik bulgular**
- 4. Mikroskopik bulgular**
 - a. Genişlik:** Milimetre olarak ölçü verilebilir ya da tümör içeren blok sayısı yazılabilir.
 - b. Yapısal patern:** Solid, komedo, kribriiform, mikropapiller, papiller, meme başının Paget hastalığı
 - c. Nükleer grade**
 - d. Nekroz:** Komedo ya da punktat nekroz var ise belirtilir.
 - e. Cerrahi sınır durumu:** İn situ duktal karsinom dışında pleomorfik ve florid tipte İSLK için cerrahi sınır değerlendirilmesi invaziv karsinomlar gibi yapılabilir. (bkz. *İnvaziv Karsinom Raporu*)
 - f. Mikrokalsifikasyon:** Lokalizasyonu ve lezyon ile ilişkisi belirtilmelidir.
 - g. Ek patolojik bulgular**
 - h. Östrojen ve progesteron reseptörü durumu**
- 5. Opsiyonel parametreler:** Patolojik evreleme pTis (İSDK) ya da pTis (Paget) olarak belirtilebilir.

EK.1.

MEME MATERYALLERİ PATOLOJİ İSTEK FORMU					
Hasta Adı Soyadı				Ameliyathane No	
Hasta Protokolü				Operasyon Tarihi	
Yaş		Cinsiyet	K ☐ E ☐	Mat. Gönderildiği Tarih	
Operasyonu Yapan Doktor					
Lütfen şekil üzerinde tümör lokasyonunu işaretleyiniz					
					
Materyalin Alındığı Meme		SAĞ ☐ SOL ☐			
	Materyalin türü				
	Materyalin sayısı				
	Materyalin Lokalizasyonu				
	Oryantasyon İşaretleri				
	Süperior				
	Lateral				
	Diğer.....				
Reeksizyon materyali					
	Taraf ve lokalizasyon				
	Oryantasyon işaretleri				
Lenf nodları					
	Sentinel Lenf Nodu				
	Nonsentinel Lenf Nodu				
	Aksiller Lenf Nodu				
Klinik Hikaye:			Görüntüleme Sonuçları:		
Neoadjuvan tedavi					
Multifokalite			Multisentrisite		
Var ☐ Yok ☐			Var ☐ Yok ☐		
Önceki Patoloji Sonuçları (Biyopsi No, Tanı, Yapıldığı laboratuvar)					

EK.2. Meme tümörleri sınıflaması (WHO 2019)

Epitelyal tümörler

İnvaziv karsinomlar:

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv karsinom/özel tip olmayan (invaziv duktal karsinom)

Medüller patern gösteren karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Sebaseöz karsinom

Pleomorfik karsinom

Osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom

Koriokarsinomatöz görünümlü karsinom

Melanotik görünümlü karsinom

İnvaziv lobuler karsinom

Klasik, solid, alveoler, pleomorfik, tubulolobuler, mikst alt tipler

Tubuler karsinom

Kribriform karsinom

Müsinöz karsinom

Müsinöz Kistadenokarsinom

Apokrin diferansiasyonlu karsinom

Taşlı yüzük diferansiasyonlu karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom/özel tip olmayan

Low-grade adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

İğsi hücreli karsinom

Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinom (Kondroid, osseöz ve diğerleri)

Mikst metaplastik karsinom

Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin diferansiasyonlu karsinom

İyi diferansiye nöroendokrin tümör

Az diferansiye nöroendokrin karsinom (küçük hücreli ve büyük hücreli karsinom)

Nöroendokrin diferansiasyonlu karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Adenoid kistik karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorfik karsinom

Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinoma

Tükrük bezi/deri eki türü tümörler

Epitelyal-myoepitelyal tümörler

Pleomorfik adenom

Adenomyoepitelyom

Karsinom içeren adenomyoepitelyom

Adenoid kistik karsinom

Öncü lezyonlar

İn situ duktal karsinom

Lobuler neoplazi

İn situ lobuler karsinom (klasik, florid ve pleomorfik alt tip)

Atipik lobuler hiperplazi

İntraduktal proliferatif lezyonlar

Olağan duktal hiperplazi

Kolumnar hücreli lezyon (flat atipi dahil)

Atipik duktal hiperplazi

Papiller lezyonlar

Intraduktal papillom

Atipik hiperplazi içeren

İn situ duktal karsinom içeren

İn situ lobuler karsinom içeren

Intraduktal papiller karsinom

Enkapsüle papiller karsinom

İnvazyon içeren

Solid papiller karsinom

İn situ

İnvaziv

Benign epitelyal proliferasyonlar

Sklerozan adenozis, apokrin adenozis, mikroglanduler adenozis, radial skar/kompleks sklerozan lezyon, adenom (tubuler, laktasyon, apokrin, duktal adenom)

Mezenkimal tümörler

Fibroepitelyal tümörler

Fibroadenom, Filloides tümör (benign, borderline, malign), hamartom

Meme başının tümörleri

Meme başı adenomu, sringomatöz adenom, Meme başının Paget hastalığı

Malign lenfoma

Metastatik tümörler

Erkek meme tümörleri

Jinekomasti, invaziv karsinom, in situ karsinom

Klinik paternler

İnflamatuvar meme karsinomu, bilateral meme karsinomu

EK.3. Lenf Nodu Raporlama (AJCC)**İzole tümör hücreleri:**

- Tek bir kesitte $\leq 0,2$ mm ve 200'den az tümör hücresi
- Pozitif LN sayısına eklenmez
- **pN0 (i) pN0 (i+)**

Mikrometastaz:

- 0,2 mm'den büyük- 2mm ya da 200'den fazla tümör hücresi
- Pozitif LN sayısına eklenir
(başka bir lenf nodunda makrometastaz olduğu takdirde)
- **pN1mi**

Makrometastaz:

- 2 mm'den büyük

Moleküler teknik:

- **pN0 (mol-):** RT-PCR ile negatif/Histolojik değerlendirme yok/negatif
- **pN0 (mol+):** RT-PCR ile pozitif/Histolojik değerlendirme yok/negatif