



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



SEMPOZYUM e-KİTAPÇIĞI





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



ULUSLARARASI KATILIMLI ÜÇLÜ NEGATİF
MEME KARSİNOMLARI SEMPOZYUMU

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Enver İlhan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

Prof .Dr. E. Canan Kelten Talu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD Başkanı

Doç. Dr. Funda Taşlı, SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

SUNUCU ÖĞRENCİLER

Dr. Ayşegül Tavukçu, Dr. Gamze Dal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD Uzmanlık Öğrencileri

22 ŞUBAT 2022

SALI

(Çevrim içi)

Zoom Meeting ID: 886 0658 7244

Passcode: 572480

KATILIM ÜCRETSİZDİR

Sempozyum E - kitapçığı

düzenlenecektir



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



09:30- 10:00

AÇILIŞ KONUŞMALARI

Prof Dr Cevdet Erdöl, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBU) Rektörü

Prof Dr Enver İlhan, SBU İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

Prof Dr E. Canan Kelten Talu, SBU İzmir Tıp Fakültesi Patoloji ABD Başkanı

10:00- 11:00

1. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Şenmur İlvan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Prof Dr Sibel Bektaş, SBU İstanbul Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

10:00- 10:25

Triple negatif meme karsinomlarında TIL'ın önemi ve PD-L1 değerlendirilmesi, Dr Tülin Öztürk, İstanbul U. Cerrahpaşa Tıp Fak., Tıbbi Patoloji ABD

10:25- 10:45

Triple negatif meme karsinomlarında tanısal, prognostik ve/ya prediktif değeri olan biyobelirteçler, Dr Merih Güray Durak, Dokuz Eylül U. Tıp Fak., Tıbbi Patoloji ABD

10:45- 11:00

Soru-Cevap / ARA

11:00- 12:00

2. OTURUM

Oturum Başkanları

Doç Dr Merih Güray Durak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Prof Dr Neslihan Cabrioğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD

11:00- 11:45

Pathological features and molecular classifications in triple negative breast carcinomas, Prof Dr Fernando Schmitt, (MD, PhD, FIAC, Medical Faculty of Porto University. RISE-Health Research Network, Coordinator)

11:45- 12:00

Soru-Cevap / ARA

12:00- 12:50

3. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Serdar Altınay, SBU İstanbul Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Doç Dr Ülkü Küçük, SBU İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

12:00- 12:20

Tümör mutasyon yükü nedir? Triple negatif meme kanserinde tümör mutasyon yükünün klinik uygulamada yeri var mı? Dr Canan Kelten Talu, SBU İzmir Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

12:20- 12:40

Triple negatif meme kanserinde mikrosatellit instabilite durumu, klinik uygulamada yeri var mı? Dr Ayşegül Akder Sarı, Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Patoloji ABD

12:40- 12:50

Soru-Cevap

12:50- 14:00

ÖĞLE ARASI

14:00- 15:00

4. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Handan Kaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Prof Dr Fügen Aker, SBU İstanbul Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Olgular eşliğinde Triple negatif meme karsinomları-I (klasik Triple negatif meme karsinomları ve metaplastik karsinomlar)

14:00- 14:20

Konuşmacılar:

Dr Gürdeniz Serin, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD (Medüller özellikli meme karsinomları ve Apokrin karsinomlar)

14:20- 14:40

Dr Semen Önder, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD (Metaplastik karsinomlar)

14:40- 15:00

Soru-Cevap / ARA



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



15:00–16:00

5. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Nilgün Kapucuoğlu, Koç Üniversitesi Tıbbi Patoloji ABD

Prof Dr Sema Hücümenoğlu, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Olgular eşliğinde Triple negatif meme kansinimleri-II (Tükruk bezi tipi kansinimler ve WHO 2019 yeni tanımlanan triple negatif meme kansinimleri)

Konuşmacılar:

15:00–15:20

Doç Dr Funda Taşlı, SBD İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

15:20–15:40

Doç Dr Emel Ebru Pala, SBD İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

15:40–16:00

Soru-Cevap / ARA

16:00–17:00

6. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Enver İlhan, SBD İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD

Doç Dr Mustafa Emiroğlu, SBD İzmir Tepecik SUAM, Genel Cerrahi Kliniği

16:00–16:20

Triple negatif meme kanserlerinde cerrahi tedavi yaklaşımları, Dr Neslihan Cabrioğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD

16:20–16:40

Triple negatif meme kanserlerinde radyoterapinin yeri, Dr Didem Karaçetin, SBD İstanbul Hamidiye Tıp Fakültesi, Başakşehir Çam ve Sakura SUAM

16:40–17:00

Soru-Cevap / ARA

17:00–18:00

7. OTURUM

Oturum Başkanları

Prof Dr Vahit Özmen, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD

Doç Dr Asuman Argon, SBD İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

17:00–17:30

Hangi meme kanserli hastaya genetik test istenmelidir? BRCA mutasyonu pozitif hastalarda meme kanserinin yönetimi, Dr Banu Arun (MD Anderson Kanser Araştırma Merkezi, Medikal Onkoloji)

17:30–17:50

Triple negatif meme kanserlerinde tedavi rejimleri ve yenilikler, Dr Mutlu Doğan, SBD Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM, Tıbbi Onkoloji)

17:50–18:15

Soru-Cevap / KAPANIŞ





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



ÜÇLÜ NEGATİF MEME KARSİNOMLARINDA PDL1 EKSPRESYONU

Doç Dr Tülin Kılıçaslan Öztürk

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

Meme kanserinde mikro çevre ve immün aracılı faktörlerin önemi uzun yıllardır bilinmektedir. Son zamanlarda bu mekanizmaların bazı meme kanserlerinde oynadığı önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Meme kanseri öncelikle immünojenik bir tümör olarak kabul edilmemekle birlikte son çalışmalar bazı kötü gidişli üçlü negatif meme kanserlerinin immünojenik olduğunu, kemoterapiye direnç gösterdiğini ve kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir.

İmmünoterapi den fayda görece hastalıkları belirlemek zor olabilir. Tümörde bağışıklık cevabını uygun şekilde değerlendirmenin en önemli adımı, tümör infiltre edici lenfositlerin tanımlanmasıdır. Tümör içi lenfositleri değerlendirmek için bir metodoloji oluşturulmuştur. Meme kanserinde tümör içi lenfositleri değerlendiren patologlar, değerlendirmelerini kolaylaştırmak ve standardize etmek için bu yönergeleri takip edebilirler. Programlanmış ölüm ligandı PDL1 bir bağışıklık kontrol noktası molekülüdür. PDL1, B ve T lenfositlerinde, tümör hücrelerinde ve ayrıca makrofajlar da ve dentritik hücrelerde eksprese edilir. PDL1 tümör hücrelerinde veya inflamatuvar hücreler de aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Yakın tarihli bir meta-analiz meme kanserinin PDL1 ifade ettiğini göstermiştir. PDL1 genel olarak daha agresif ve daha kısa hayatta kalma süresi ile ilişkili iken tümör içi lenfositlerde ki ifadesi olumlu prognozun bir göstergesi olabilir. Tümör mikro çevresinin ve bileşenlerinin rolünün daha iyi anlaşılması immünoterapi için yeni belirteçlerin belirlenmesine ve hedefe yönelik tedavinin daha spesifik olmasına yardımcı olacaktır. Tip 1 transmembran protein olan PDL1 hücre dışı bir immünglobulin benzeri ve benzeri alanlara, bir hidrofobik transmembran bölgesine ve ardından 30 aminoasitlik bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir. PDL1; dendritik hücreler, makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri gibi hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücrelerde ayrıca kaslar ve sinirler dahil olmak üzere bazı epitelyal ve endotelyal hücrelerde düşük oranda eksprese edilir. Ek olarak bazı tümör hücrelerinde



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



bulunan PDL1 ekspresyon seviyesinin T hücrelerinin fonksiyonunu baskılaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PDL1 in amplifikasyonu dahil olmak üzere ekspresyonunu düzenleyen çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir.

PDL1'in regülasyonu kanser hücrelerinde çeşitli hücresel süreçlerin yanı sıra kanser ve bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimlerinin düzenlenmesinin temel mekanizmalarından biri amplifikasyon dur. Meme kanserlerinde PDL1 amplifikasyonu tüm kanserler içinde yüksek orandadır. Meme kanseri alt tipleri arasında sadece üçlü negatif ve HER-2 pozitif kanserler, PDL1 amplifikasyonu gösterirler. PDL1 gen amplifikasyonu ve PDL1 protein ekspresyonu her zaman korelasyon göstermeyebilir. Düşük ile orta tümör mutasyon yüküne rağmen PDL1 amplifiye kanserler immün-kontrol noktası inhibitörlerine olumlu yanıt verebilirler. Birçok çalışma tümör mikro çevresinde tümör içi lenfosit varlığının immün-kontrol noktası inhibitörlerinin daha yüksek yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek tümör içi lenfosit varlığı, neoadjuvan tedavi yaklaşımlarını içeren klasik bir kemoterapiye yanıtı önceden öngörebilir. Tümör mikro çevresi PDL1 ekspresyonu da benzer şekilde immünoterapi rejimlerini takiben dinamik değişikliklere uğrayabilir. Östrojen negatif meme kanserlerinin sıklıkla tümör içi lenfositler tarafından zenginliği bilinmektedir. Meme kanserindeki tümör içi lenfositler ağırlıklı olarak sitotoksik T hücrelerinden ve ardından regülatuar T hücrelerinden ve benzer diğer hücrelerinden oluşur. Meme kanseri hücrelerinde PDL1 ekspresyonu ayrıca stromada ki CD8 T lenfositlerin sayısı ve ekspresyonu ile ilişkilidir. Ek olarak kanser hücreleri üzerinde PDL1 ekspresyonu tümör içi lenfositlerin varlığında adaptif bir bağışıklık direnci ile ilişkilendirilebilir. Bazı klinik çalışma sonuçları üçlü negatif meme kanserli hastalarda daha yüksek tümör içi CD8 lenfosit yüzdesinin varlığının, immün-kontrol noktası ilgili tedavilerine daha iyi yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Meme kanserinde tümör lenfositleri potansiyel prognostik ve prediktif değer göz önüne alındığında, meme kanserinde uygun tümör içi lenfosit değerlendirmesi için uluslararası konsensus yönergelerine göre, tümör içi lenfositler yalnızca kanser stroması içinde değerlendirilmelidir. Değerlendirme invaziv karsinom alanında yapılmalıdır. Karsinoma in situ veya normal meme çevresinde bulunan lenfositler değerlendirilmemelidir.

Tümör hücreleri üzerindeki PDL1 ekspresyonu anti-PDL1 ve anti-PDL1 tedavilerini yanıtın güvenilir bir tahminçisi olarak kabul edilir. Bununla birlikte düşük veya negatif PDL1 ekspresyonu olan birkaç kanserde immün-kontrol noktası inhibitörlerine verilen yanıtlar da





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



gözlenmiştir. Meme kanserinde artan tümör içi lenfosit yoğunluğu ile birlikte PDL1 ekspresyonu özellikle neoadjuvan tedavide geleneksel kemoterapiye yanıtı tahmin etmede önemli bir role sahip tir. PDL1 değerlendirmesi için FDA tarafından küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, özofagus karsinomlarında ve mesane karsinomlarında Ventana'dan SP 142 ve DAKO'dan 22C3 klonları, Meme karsinomlarında ise sadece Ventana'dan SP142 klonu onaylanmıştır.

Meme kanseri başlangıçta immunojenik olmayan bir kanser olarak düşünülse de birçok çalışma meme kanserinde veya inflamatuvar hücreler de PDL1 in ekspresyonunu ortaya çıkarmıştır. Meme kanserinde farklı klonlar için farklı platformlarda PDL1 değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bazı özel meme kanseri tiplerinde PDL1 ekspresyonu araştırılmış ve medüller tip için %50.4, apokrin tip için %27, metaplastik karsinomlarda ise %40 oranında tespit edilmiştir.

PDL1'in immuno-onkoloji için öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanımı birkaç önemli sorunu da beraberinde getirmiştir. Bunlar arasında farklı antikor kullanımı çeşitli değerlendirme yaklaşımları ve kansere karşı inflamatuvar hücreler de PDL1 varlığı ve biyopsinin hangi dokudan alındığı, metastatik veya primer tümör den alınıp alınmadığına dair çeşitli sorunlardır. Diğer kanserlere benzer şekilde meme kanserinde immün-kontrol noktası inhibitörlerine yanıt yaygın değildir ancak öncelikle bazı oldukça agresif alt tiplerde etkili olabilir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda önceden yoğun şekilde tedavi edilmiş metastatik veya ileri evre üçlü negatif meme karsinomlarında immün-kontrol noktası inhibitörlerinin klinik faydası doğrulanmıştır.

PDL1 durumunun belirlenmesi bazen karmaşık ancak merak uyandırıcıdır. Kanser hücrelerinde çeşitli hücresel süreçleri içerir bunun yanı sıra kanser ve bağışıklık hücreleri yani tümörü infiltre eden lenfositler arasındaki etkileşimler de bu durumu belirler. Bazı meme kanseri alt tipleri örneğin üçlü negatif olanlar immünojenik tir ve PDL1 aşırı eksprese edebilir. Bu kanserlerin immün-kontrol noktası inhibitörleri gibi bağışıklık tedavilerine daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Tümör infitre edici lenfositlerin varlığı hem neoadjuvan hem de adjuvan ortamında geleneksel sitotoksik tedavilere daha olumlu yanıt ile ilişkilidir. Immunohistokimya ile PDL1 değerlendirmesi eşlik eden bir tanı testi olarak onaylanmış olmasına rağmen, immün-kontrol noktası inhibitörlerine yanıtın öngörücü biyobelirteçleri meme kanserinde tam olarak optimize edilememiştir.





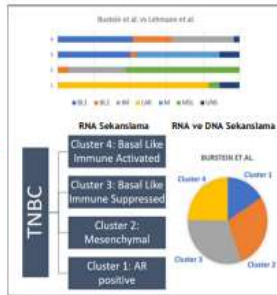
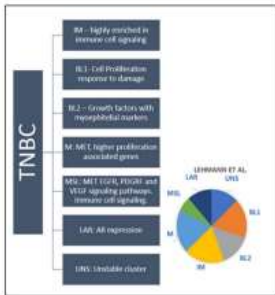
Triple-Negatif Meme Karsinomlarında Tanısal, Prognostik, Prediktif Biyobelirteçler

Dr.Merih Güray Durak
DEÜTF Patoloji ABD

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları- 15
Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu
22.Şubat.2022

Triple-negatif meme kanseri (TNMK)

- ▶ Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmakta
- ▶ ER (-), PR (-), HER2 (-)
- ▶ Premenapozal, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda daha yaygın
- ▶ Erken relaps, metastatik yayılım, agresif davranış ve kötü klinik gidiş ile karakterize
- ▶ Oldukça heterojen bir grup tümör
- ▶ Standart yaklaşım kemoterapi
- ▶ Biyobelirteçlere dayalı tedavi yaklaşımı giderek artmakta



✓ Prognostik ve prediktif gösterge

da Silva JL et al. Crit Rev Oncol Hematol 2020; 145: 102855.

Tanısal Biyobelirteçler

- ▶ GATA3 (GATA binding protein 3)- %70-90 (TNMK- %15-60)
- ▶ GCDP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein 15)- %40-60 (TNMK- %10-30)
- ▶ Mammaglobin- %50-80 (TNMK- %10-30)
- ▶ SOX10 (Sry-related high-mobility-group/HMG box 10)
- ▶ TRPS1 (Trichorhinophalangeal sendrom tip 1)- TNMK- %86

Hum Pathol 2019; 85: 221-7.
Histopathology 2022; 80: 589-97.

Mod Pathol 2021; 34: 710-9.

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

EGFR (epidermal growth factor receptor)

- ▶ ErbB ailesine ait bir reseptör tirozin kinaz
- ▶ Anjiogenez, hücre proliferasyonu, metastaz yanı sıra apoptozis inhibisyonu ile ilişkili
- ▶ TNMK'da EGFR protein ekspresyonu daha sık (%13-76)
- ▶ Bağımsız prognostik gösterge (DFS, OS)
- ✓ EGFR tirozin kinaz inhibitörler (TKI)
- ✓ Anti-EGFR monoklonal antikolar

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

VEGF (Vascular endothelial growth factors)

- ▶ Endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyararak, endotelial hücre apoptozunu baskılayarak ve yeni kan damarı oluşumlarını destekleyerek anjiogenezi kolaylaştırır.
- ▶ TNMK'da VEGF ekspresyonu %30-60
- ✓ Bevacizumab (monoklonal antikor)
 - ✓ Neoadjuvan kullanım- pCR↑
 - ✓ Adjuvan kullanım- DFS/OS üzerine etkisi yok

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

FGFR (Fibroblast growth factor receptor)

- ▶ Diferansiyasyon, proliferasyon ve anjiogenez gibi hücre fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir transmembran reseptör
- ▶ FGFR1-4 reseptör tirozin kinaz
- ▶ TNMK'da FGFR1 protein aşırı ekspresyonu %18 (gen amplifikasyonu %33)
- ✓ Tirozin kinaz inhibitörleri

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

Androjen reseptör (AR)

- ▶ Steroid reseptör ailesinin üyesi; nükleer transkripsiyon faktör olarak işlev görür
- ▶ TNMK'da AR ekspresyonu %30-35
- ▶ AR ekspresyonu;
 - ▶ LAR (Luminal Androjen Reseptör) alttıpti ile,
 - ▶ Düşük tümör derecesi ile
 - ▶ Daha düşük nodal tutulum riski ile
 - ▶ Tanı sırasında daha ileri yaş ile ilişkili
- ▶ Ki-67 proliferasyon indeksi daha düşük; kemoterapiye sensitivitesi daha az; pCR oranı daha düşük
- ✓ Anti-androjen tedavi (bicalutamide, enzalutamide)

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

NOTCH sinyal yolağı

- ▶ Hücre diferansiasyonu, proliferasyonu ve hücre ölümü ile ilişkili birçok geni aktive eden bir yolak
- ▶ 4 reseptör (Notch-1-4), 5 ligand (Delta-like 1,3,4, Jagged-1,2)
- ▶ TNMK'da Notch fonksiyon kazanımı mutasyonları %10
- ✓ Notch inhibitörleri (AL101- pan-Notch gamma sekretaz inhibitörü)

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

TP53 mutasyonu

- ▶ TP53 geni, p53 transkripsiyon faktör proteinini kodlar, 17. kr üzerinde lokalize
- ▶ DNA zedelenmesi olduğu zaman p53 transkripsiyonu artar; bu da hücre siklus arestini kolaylaştırarak DNA tamiri ya da apoptoza olanak sağlar
- ▶ TNMK'da TP53 gen mutasyonu %75-80
- ✓ PRIMA-1, APR-246, PK11007 ve COTI-2 gibi bileşenlerin mutant p53'ü reaktifte ettiği ve wildtype özellikleri yeniden kazandırdığı gösterilmiş.

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

BRCA1/2 (Breast Cancer tip 1 ve tip 2) germline mutasyonu ve homolog rekombinasyon yetmezliği (HRD)

- ▶ BRCA1/2- homolog rekombinasyon ile DNA tamirinde görev alan tümör supresör proteinleri kodlayan genler
 - ▶ HRR- Konservatif, hata içermeyen DNA tamir mekanizmasıdır
- ▶ TNMK hastalarında germline BRCA mutasyonu: %11-31
 - ▶ BRCA mutasyonu- homolog rekombinasyon yetmezliğine (HRD) yol açar
 - ▶ DNA zedelenmesinin tamiri konservatif olmayan mekanizmalar ile (ör. NHEJ)
- ✓ PARP [poly (ADP'-riboz) polimeraz] inhibitörleri
 - ✓ PARP, DNA'daki tek sarmal kırılmalarını onarmada önemli bir protein
 - ✓ BRCA1/2 gen mutasyonu olanlarda- PARP inhibitörleri DNA onarımını önleyerek hücre ölümüne yol açmaktadır

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

BRCA1/2 (Breast Cancer tip 1 ve tip 2) germline mutasyonu ve homolog rekombinasyon yetmezliği (HRD)

- ▶ HRD- BRCA1/2 mutasyonu taşımayan tümörlerde de belirlenebilir
- ▶ BRCAness fenotipi
 - ▶ BRCA-mutasyonu gösteren hastalarla benzer moleküler ve klinik özellikler gösterdiği
 - ▶ Çeşitli farklı mekanizmalar yoluyla DNA tamir defektleri içerdiği
 - ▶ BRCA'nın epigenetik inaktivasyonu
 - ▶ HR sisteminde görev alan diğer anahtar genlerde (ATR, PALB2, RAD51, ATM, CHK1, WEE1 gibi) germline/somatik mutasyonlar

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

PI3K/AKT/mTOR yolu

- ▶ Hücre metabolizması, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve yaşamı ile ilişkili yolak
- ▶ TNMK hastalarında
 - ▶ %10 *PIK3CA* aktive edici mutasyonu;
 - ▶ %30-50 *PTEN* değişiklikleri
- ▶ Farklı TNMK alttiplerinde spesifik PI3K yolak mutasyonları/değişiklikleri görülmekte;
 - ▶ ör. *PIK3CA* ve *AKT1* mutasyonları daha çok AR pozitif TNMK hastalarında
- ✓ *PI3K* inhibitörleri, *AKT* inhibitörleri

Prognostik/Prediktif Biyobelirteçler

MikroRNA'lar (miRNA'lar)

- ▶ Dolaşımda bulunan, 17-27 nükleotidden oluşan, kodlamayan RNA molekülleri
- ▶ Onkogenik yolağa yer alan onkogen, tümör supresör gen gibi genlerin post-transkripsiyonel ekspresyonunu düzenlerler
- ▶ Stabil oldukları için kan, serum, idrar gibi noninvaziv örneklerde çalışılabilen
- ▶ Spesifik miRNA imzalarının TNMK'da prognostik önemi var

İmmün-ilişkili Biyobelirteçler

- ▶ TNMK- immunojenitesi diğer meme Ca alttiplerine göre daha yüksek
- ▶ İmmünoterapi- yeni ve efektif bir tedavi opsiyonu
- ▶ Tümör-infiltrate eden lenfositler (TILs)
- ▶ PD-L1 (programmed death ligand 1) ekspresyonu
- ▶ Tümör mutasyon yükü (TMB)
- ▶ Mikrosatellit instabilite (MSI)
- ▶ Mismatch repair deficiency (MMR- yanlış eşleşme tamir yetersizliği)

Prognostik Biyobelirteçler

Dolaşan tümör hücreleri (CTC) ve hücre içermeyen DNA (cfDNA) veya dolaşan tümör DNA'sı (ctDNA)

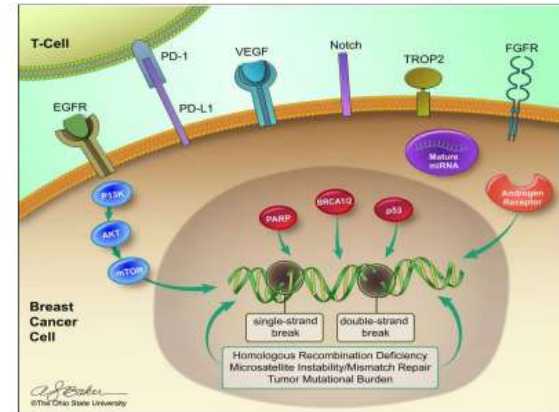
- ▶ CTC- damarlarda kan akımı içerisinde bulunan, nükleuslu kanser hücreleri
- ▶ cfDNA/ctDNA- plazmada saptanan, apoptoz ya da nekroza uğramış tümör hücrelerinden salınan DNA fragmanları
- ▶ Likid biyopsiler
- ▶ Farklı yöntemler
 - ▶ IHC
 - ▶ Flow cytometry
 - ▶ RT-PCR

Prognostik Biyobelirteçler

Antikor-ilaç konjugatları (ADCs)

- ▶ Monoklonal antikor ile konjuge olan potent sitotoksinden oluşan antikanser ilaçlar
- ▶ Monoklonal antikor, kanser hücresinin yüzeyinde bulunan antijeni hedeflemektedir
- ▶ Bazı ümit vaat eden antijenler;
 - ▶ Trop-2 (trofoblast hücre yüzey antijeni)
 - ▶ GPNMB (glikoprotein nonmetastatik b)
 - ▶ LIV
 - ▶ Müsin 1-bağlı sialoglycotype CA6

TNMK'da temel sinyal iletim mekanizmaları ve tümörigenez



Expert Rev Anticancer Ther 2021; 21: 135-48.

TÜMÖR MUTASYON YÜKÜ NEDİR? ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNDE TÜMÖR MUTASYON YÜKÜNÜN KLİNİK UYGULAMADA YERİ VAR MI?

Prof Dr E. Canan Kelten Talu

SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD

İmmünojenik olarak tanımlanan tümörler için, FDA (Food and Drug Administration), a) PD-L1 aktivitesi varlığı; b) defisitli mikrosatellit instabilite durumu (dMMR); ve c) yüksek Tümör Mutasyon Yüğü (TMY) varlığını birer prediktif biyobelirteç olarak belirtmiş ve bu biyobelirteçlerin durumuna göre immün kontrol noktası inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceğini bildirmiştir (El-deiry W 2019).

Tümör mutasyon yükü, DNA'da megabaz başına düşen somatik mutasyon sayısını (mut / Mb) ifade etmektedir. Pek çok çalışmada, yüksek TMY'ne sahip olgularda, immunoterapiye daha yüksek yanıt ve daha uzun survi ile ilişki saptanmıştır.

Çeşitli uyaranlar (sigara içimi, ultraviyole, yaşlanma, dMMR vb gibi...) DNA genomunda mutasyonların oluşmasına neden olur. DNA'da TMY arttıkça, NEOANTİJEN oluşumu da artar ve bu yeni oluşan neoantijenler tümör hücre yüzeyinde eksprese edilir. Tümör hücre yüzeyinde artan neoantijen sunumu, başta T lenfosit ve NK (natural killer) hücreleri olmak üzere daha fazla immün sistem hücrelerinin tümör hücrelerini tanıyarak etrafında yoğunlaşmasına neden olur.

Tümör mutasyon yükü, ilk aşamada WES (tüm ekzon sekanslama) yöntemi ile belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu yöntemin maliyetinin yüksek ve sonuçlanma süresinin uzun bir süre (4-6 hafta) aldığı bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde tüm ekzon sekanslama yerine hedeflenmiş kapsamlı NGS (yeni nesil sekanslama) panelleri bu görevi üstlenmiştir. NGS panelleri, daha az sayıda DNA baz çifti sekanslayarak, daha kısa sürede ve daha düşük maliyetle bu işlemi tamamlar. Kapsamlı NGS panelleri ile tek bir test kaspamında sadece TMY değil aynı zamanda MSI durumu ve tümör ilişkili genlerdeki tüm moleküler değişiklikler (tek nükleotid değişiklikleri, insersiyon-delesyon, kopya sayısı değişiklikleri ve yapısal varyantlar) araştırılabilir. Günümüzde optimal TMY kesim değerlerini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Farklı tümör tiplerinde farklı TMY kesim değerleri mevcuttur. Bununla birlikte genel olarak megabaz başına düşen 10 mutasyon ve üzerindeki TMY düzeyi, 'yüksek TMY değeri' olarak kabul edilmektedir. Önemli bir nokta, TMY değerlendirmek için 1 Mb ve üzerindeki DNA fragman uzunluğunun ideal kabul edildiğidir. 0.5 Mb ve altındaki bir DNA

örnekleme TMY değerlendirmek için yetersiz bulunmaktadır. Aşağıda WES ve NGS panelleri ile genomda değerlendirilen özellikler belirtilmiştir.

WES (tüm ekzon sekanslama)	Kapsamlı NGS paneli (yeni nesil sekanslama)
Non-sinonim baz çiftlerini sayar ↓ Non-sinonim değişiklikler, bir proteinin aminoasit diziliminde farklılıklara neden olur ↓ Proteini kodlayan değişiklikler ile TUMÖR GENOMUNDA yeni oluşan antijen sayısı (NEOANTİJEN SAYISI) arasında direk ilişki vardır.	Non-sinonim baz çiftleri yanı sıra, + Sinonim baz çiftleri Kısa delesyon ve insersiyonları da sayar ↓ TMY hesaplamada, saptanan varyantların sayısını artırarak NGS yönteminin duyarlılığını artırır.

Bir tümördeki TMY saptamaya yönelik çeşitli ticari formlarda uygulamalar bulunmaktadır. FDA tarafından onaylanan iki ticari form mevcuttur. Bunlar; Foundation One CDx assay (Foundation Medicine, Inc, Cambridge, MA) ile MSK-IMPACT'dir (Memorial Sloan Kettering Center, New York, NY). Diğer ticari formlar arasında; Illumina TruSight 500, Thermo Fisher Scientific OncoPrint, Caris Molecular Intelligence, NEO New Oncology NEO plus v.2 RUO, TruSight Tumor 170 ve Tempus Platform bulunmaktadır.

Meme kansinömlerinde TMY ile ilgili literatür bilgileri değerlendirildiğinde, çoğu çalışmada TMY'nün immünoterapi sürecini belirlemede etkili olabilecek diğer biyobelirteçler ile (PD-L1 veya MSI durumu gibi) birlikte incelendiği dikkati çekmektedir (Krieger T, 2020). Krieger ve arkadaşlarına ait bir metaanaliz çalışmasında, içinde meme kansinömlerinin de bulunduğu çok sayıda solid tümör dokusu, TMY ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri bakımından irdelenmiştir. Buna göre TMY ve PD-L1 ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesi, melanom ve küçük hücreli dışı AC kanserlerinde immünoterapiye yanıtı öngörmeyi artırırken, memenin de içinde bulunduğu diğer tümörlerde immünoterapiye yanıtı öngörmeye katkı sağlamamıştır. Bir başka çalışmada, TMY bakımından hipermutasyon gösteren meme kanserlerinin sıklığı, mutasyon paternleri ve genomik profillemeye araştırılmıştır (Barroso-Sousa R 2020). Olguların yaklaşık %5'inde yüksek TMY saptanmıştır. En sık saptanan mutasyon tipleri APOBEC aktivitesi (Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3) ve dMMR olarak bildirilmiştir. Yüksek TMY, metastatik meme kanserlerinde



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



(%8.4), primer meme kanserlerinden (%2.9) daha sık saptanmıştır. Metastatik olgular arasında, histolojik alt tip olarak invaziv lobüler karsinomlar (%17), invaziv duktal karsinomlara (%7.8) oranla daha sıklıkla yüksek TMY göstermiştir. Bir başka metaanalizde, meme kanserini de içeren çok sayıda kanser tipinde, primer tümör ve metastazlarında, immünoterapiye etkili biyobelirteçler ve uyumsuzlukları değerlendirilmiştir (Zou Y, 2020). Buna göre primer tümör ve metastazında, TMY ve MMR durumu bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, PD-1, PD-L1, PD-L2 ve TIL biyobelirteçleri bakımından fark anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada, immünoterapi kararında, primer tümör ve metastazlarında biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Bir diğer kapsamlı çalışmada ise, çeşitli tümör tiplerinde PD-L1 ekspresyon sıklığı araştırılarak TMY, MSI durumu ve PD-L1 (*CD247*) gen amplifikasyonu ile ilişkisi incelenmiştir (Huang RSP, 2021). Bu çalışmada TMY ile PD-L1 ekspresyonu arasında, TMY ile dMMR durumu arasında ve PD-L1 ekspresyonu ile *CD274* gen amplifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yüksek TMY ile birlikte PD-L1 ekspresyonu gösteren olgular irdelendiğinde, her iki biyobelirteçi yüksek oranda ifade eden tümörler arasında melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri başı çekerken, her iki biyobelirteci daha az yaygınlıkta ifade eden tümörler arasında santral sinir sistemi tümörleri ve yumuşak doku tümörleri gelmiştir. Meme kanserleri, her iki biyobelirteç ekspresyonunu birlikte göstermesi bakımından daha orta sıralarda bulunmuştur. Bu çalışmada, immünoterapiye yön verecek klinik çalışmaların planlanmasında PD-L1 ve TMY'nü birlikte içeren çalışmalara daha fazla yer verilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Meme kanserlerinde, özellikle de üçlü negatif meme kanseri alt grubunda, immünoterapinin klinik önemine dair son 5 yıldır çeşitli çalışmalar gündeme gelmiştir (Melo Gagliato D 2020, Bianchini G 2022). Bu çalışmalarda, meme kanseri gelişiminde, tümör ve tümör çevresinin birlikte etkili olduğu, tedavinin belirlenmesinde, sadece tümör dokusunun değil tümör mikroçevresine ait özelliklerin de eklenerek bir bütün olarak değerlendirilme yapılması vurgulanmıştır. İmmünolojik yanıtı yüksek tümörlerde, tedavi sürecinin planlanmasında immünogram'ların oluşturulmasına değinilmiştir. Günümüzde, üçlü negatif meme kanserlerinde immünhistokimyasal olarak PD-L1 değerlendirmesi sonrası immünkontrol noktası inhibitör tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağı belirlenmektedir. FDA, Haziran 2020'de, 'Yüksek TMY'ne sahip' (megabaz başına 10 ve üzeri mutasyon varlığı), *rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörler için pembrolizumab tedavisini onaylamıştır*. Bu klinik tanımlamaya uyan meme kanserlerinde de, TMY değerlendirilerek immünoterapi seçeneği netleştirilebilmektedir. Günümüzde, meme kanserinde immünoterapinin belirlenmesinde etkili olabilecek 'optimal biyobelirteç kombinasyonu'na' yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



KAYNAKLAR

The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz HJ, Shields AF, Gibney GT, Tan AR, Brown J, Eisenberg B, Heath EI, Phuphanich S, Kim E, Brenner AJ, Marshall JL. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul;69(4):305-343. doi: 10.3322/caac.21560. Epub 2019 May 22.

Targeted literature review on use of tumor mutational burden status and programmed cell death ligand 1 expression to predict outcomes of checkpoint inhibitor treatment. Krieger T, Pearson I, Bell J, Doherty J, Robbins P. *Diagn Pathol.* 2020 Jan 30;15(1):6. doi: 10.1186/s13000-020-0927-9.

Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E, Lin N, Tolancy SM, Wagle N. *Ann Oncol.* 2020 Mar;31(3):387-394. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.010. Epub 2020 Jan 9.

Discordance of immunotherapy response predictive biomarkers between primary lesions and paired metastases in tumours: A systematic review and meta-analysis. Zou Y, Hu X, Zheng S, Yang A, Li X, Tang H, Kong Y, Xie X. *EBioMedicine.* 2021 Jan;63:103137. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103137. Epub 2020 Dec 11.

A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases. Huang RSP, Haberberger J, Severson E, Duncan DL, Hemmerich A, Edgerly C, Ferguson NL, Williams E, Elvin J, Vergilio JA, Killian JK, Lin DI, Tse J, Hiemenz M, Owens C, Danziger N, Hegde PS, Venstrom J, Alexander B, Ross JS, Ramkissoon SH. *Mod Pathol.* 2021 Feb;34(2):252-263. doi: 10.1038/s41379-020-00664-y. Epub 2020 Sep 3.

Immunotherapy in Breast Cancer: Current Practice and Clinical Challenges. de Melo Gagliato D, Buzaid AC, Perez-Garcia J, Cortes J. *BioDrugs.* 2020 Oct;34(5):611-623. doi: 10.1007/s40259-020-00436-9.

Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Feb;19(2):91-113. doi: 10.1038/s41571-021-00565-2. Epub 2021 Nov 9.





SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNDE MİKROSATTALİTE İNSTABİLİTE DURUMU KLİNİK UYGULAMADA YERİ VAR MI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ, TIBBİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ

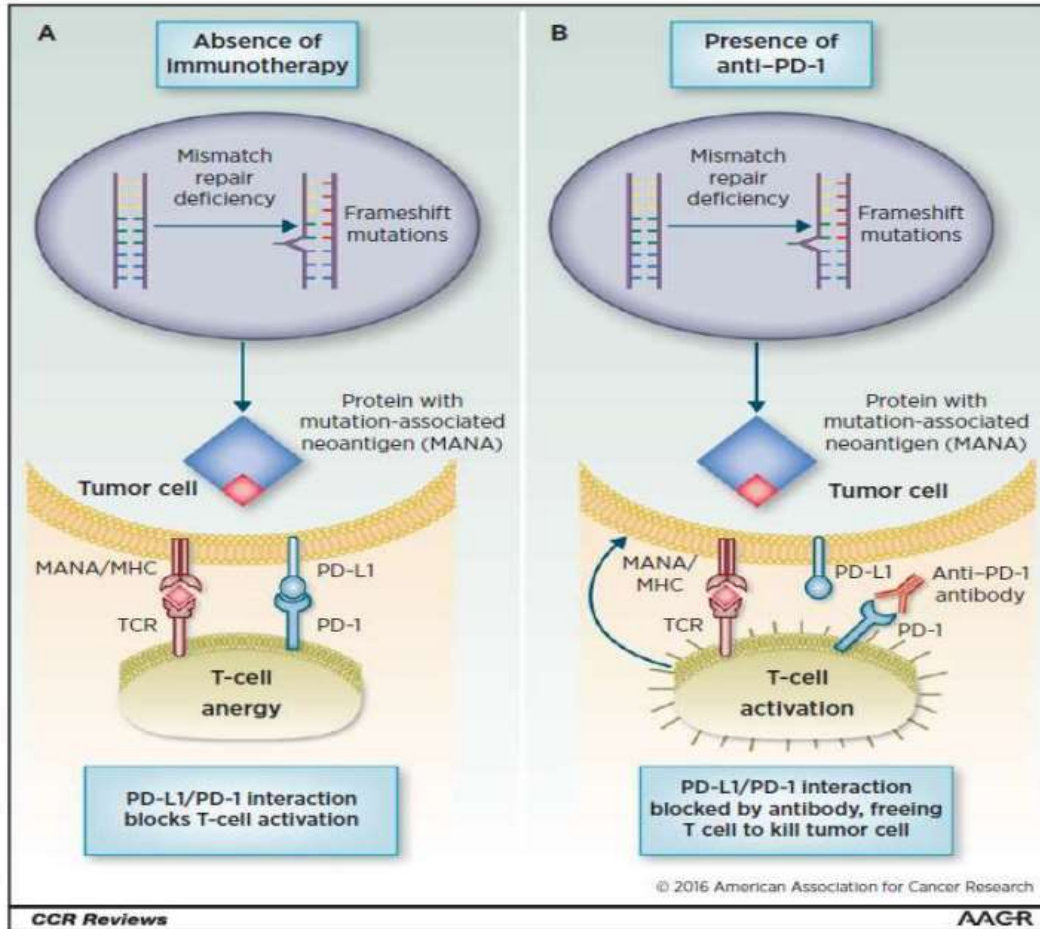


DR. AYŞEGÜL AKDER SARI



Mikrosattalite İnstabilite

- **DNA yanlış eşleşme tamir geni (MMR) hasarlı** olan karsinomlarda ortak moleküler fenotip: **Miskrosattalite instabilite (MSI)**
 - Herediter (Lynch Sendrom (LS))
 - Sporadik (somatik mut, epidemik..)
- MSI, **en sık** Lynch Sendrom spektrumundaki kanserler, **kolon ve endometrial kanserlerde** bulunur (*diğerleri gastrik, ince barsak , ürotelial, SSS tm, Sebasöz gland neoplazm ...*)
- LS spekturumunda yer almayan bir çok kanser tipinde de MSI (+)



MSI/immunoterapi

MSI tümörler, yanlış eşleşme hatalarına yatkın mikrostatlite alanlarında **binlerce mutasyon** içerirler

MSI tümörler, mikrosattalite stabil (MSS) tümörlere göre **10-100 kat fazla mutasyon (+)**.

Yüksek mutasyon yükü anti-PD-1/PD-L1 ilaçlara yanıtta prediktdir

MSI tümörler **immune checkpoint proteinleri (PD-1 ve PD-L1) belirgin upregülasyon** gösterirler

MSI-İmmunoterapi FDA onayı

23 Mayıs 2017:

- US Food and Drug Administration (FDA), MSI-H/ dMMR, gösteren (ileri dönem/metastatik herhangi tip bir solid tümör için, immune check point inhibitörü(PD-1 inhibitör) pembrolizumab onayı verdi
- MSI immunoterapi için prediktif bir biomarker
 - Meme kanseri dahil çok farklı kanser tipinde, MMR statusunu değerlendirmenin önemini arttırdı

MSI-İmmunoterapi FDA onayı

- Meme kanserinde özellikle de **TNBC** için önemli,
 - *Yüksek dereceli, uzak metastaz, agresif gidiş
 - *Kemoterapi- sistemik tedavi seçeneği kısıtlı (ER &PR(-), HER-2 (-))
 - **Daha fazla tedavi stratejisi ve spesifik biomarker ihtiyacı*
- *İMMUNOTERAPİ SEÇENEĞİ* olarak;
 - **MSI /d MMR statusu**
 - **NASIL TESPİT EDELİM?**

Mikrosattalite Instabilite test yöntemleri

➤ **İmmunohistokimyasal analiz**

- ❖ MMR proteinleri (**MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**) için antikorlar

➤ **Moleküler analiz**

➤ **Mikrosattalite Instabilite Testi (MSI-test)**

- Polimeraz chain reaksiyonu (PCR) –Fragman analizi

➤ **NGS**

MMR-İHK değerlendirme

İKİ ÖNEMLİ PARAMETRE (nükleer boyanma/internal kontrol)

NORMAL: MMR-İNTAKT
İnakt/ nükleer ekspresyon var

Tümör-MSS kabul edilir
MSI olasılığı düşük...

ANORMAL: MMR-HASARLI
Kayıp/nükleer ekspresyon yok

Tümör-MSI-H kabul edilir

***KUŞKULU(Equivocal) /DEĞERLENDİRİLEMİYOR**
(bu sonuç **çok nadir olarak verilir.** Özellikle eski bloklarda sorun olarak çıkar.)

Demeden önce:
Aynı/başka bloğa/önceki biyopsiye dene

Sonuç yine aynıysa: **Kuşkulu/DEĞERLENDİRİLEMİYOR**
NEDENİ:.....

PCR-MSI TESTİ ÖNERİLİR

Yoğunluk ya da boyanma yüzdesi
şeklinde rapor EDİLMEZ!!!
Örnek %30 zayıf pozitif..... **!**

PCR-MSI testi

PCR-MSI SONUÇ DEĞERLENDİRME:

- Eğer ≥ 2 markerda ($\geq 30\%$ marker) MSI varsa : **MSI-high (MSI-H)**
- Eğer sadece bir markerda ($< 30\%$ marker), MSI varsa: **MSI-low***
- Eğer 5 markerda da MSI yok ise: **MSS** (mikrosattalite stable)

PCR-MSI testi sonuçları ile MMR-İHK arasında yüksek korelasyon mevcut ($>90\%$)



Immunohistochemistry

- Cheap
- Short turnaround time
- Widely available/accessible
- Low amount of material needed (tissue slides)
- Intra-tumor heterogeneity identification
- Gives indication to screen germlines

STRENGTHS



qPCR-based MSI analysis

- Cost-effective
- Short turnaround time
- Widely available/accessible
- Guidelines with high consensus > highly reproducible
- Wide choice of MSI panels
- Identification of dMMR with intact staining

WEAKNESSES

- No tumor-specific guidelines for analysis and interpretation
- No information on mutation/methylation
- No discrimination sporadic vs. hereditary
- Pre-analytical issues
- Low-throughput (only 4 markers)



Next-Generation Sequencing

- Multi-target --> High throughput profiling
- Low amount of material needed
- Tumor mutational burden estimation
- Wide choice of panels
- Discrimination sporadic vs. hereditary (if matched normal tissue available)
- Identification of dMMR with intact staining

- Expensive (if no optimization of the lab workflow)
- Long turnaround time
- Not widely available
- Requires highly trained personnel
- No tumor-specific guidelines on the gene panels
- Tumor cell content/purity may affect the results

ROUTINELY EMPLOYED

FUTURE APPLICATION



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

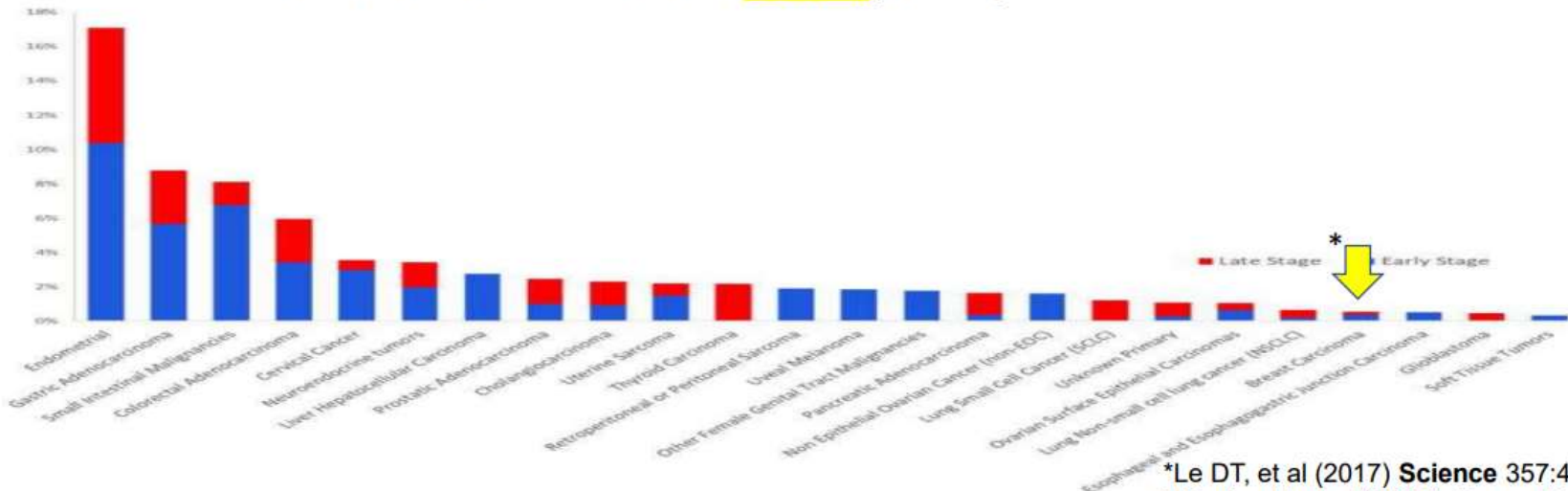
Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



**MEME KANSERLERİNDE & TRİPLE NEGATİF MEME
KANSERLERİNDE MSI DURUMU**

Solid Kanserlerde MSI Oranları

- 32 kanser tipi, 12.019 olgu, MMR gen sekansı, (NGS based)
- Meme kanserinde MMR hasar oranı $< \%2^*$
- Tüm Genom Sekanslama, MSI oranı $\%1,7^{**}$ (11/640)



*Le DT, et al (2017) **Science** 357:409–413

Davies H, et al (2017). **Cancer Res 77:4755–4762

British Columbia -Meme Kanseriinde hMMR

- **1635** meme kanseri
- MMR-İHK; **Tissue Mikroarray (TMA)**
- 31/1635 (**%1,9**) hMMR
 - **Yüksek dereceli/ yüksek TIL /düşük PR**
- DAĞILIMI OLDUKÇA FARKLI!
 - 25 olgu tek protein kaybı
 - 6 olguda paired kayıp
 - Tümör heterojinitesi TMA de false negatif sonuca yol açmış olabilir...

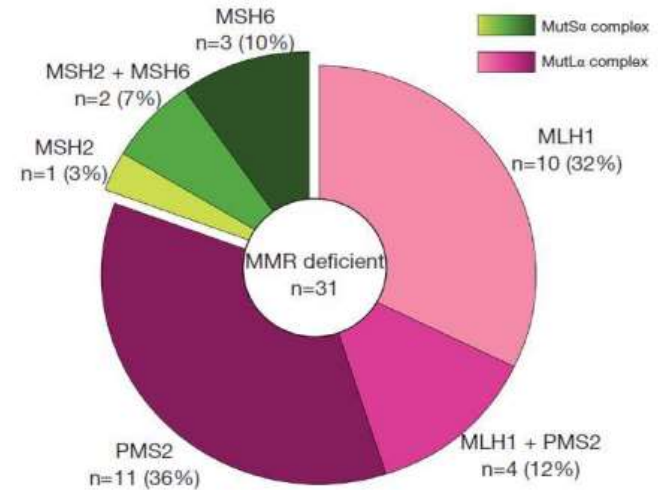
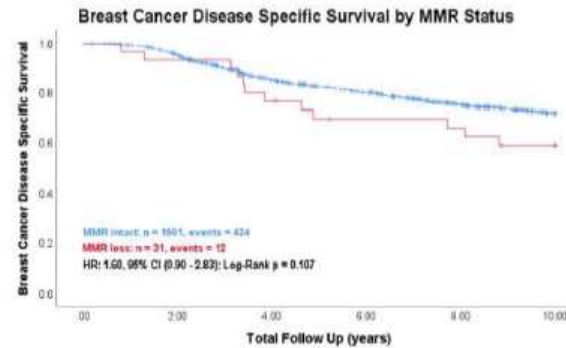
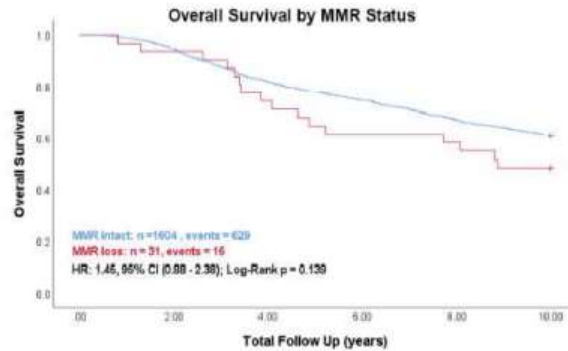


Figure 1 Frequency and patterns of mismatch repair protein loss across 31 mismatch repair deficient breast cancers from the British Columbia cohort.

British Colombia -Meme Kanserinde hMMR

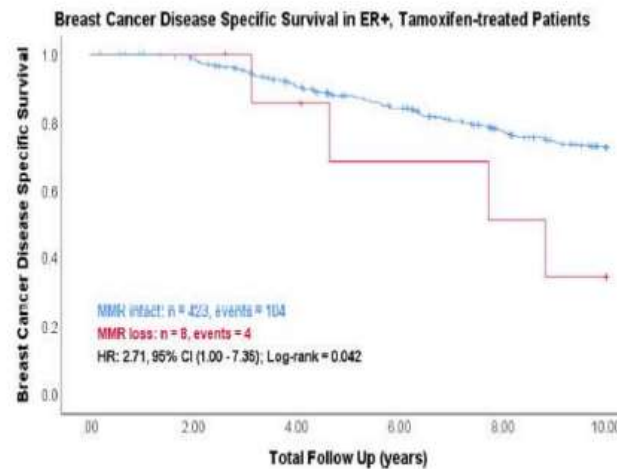
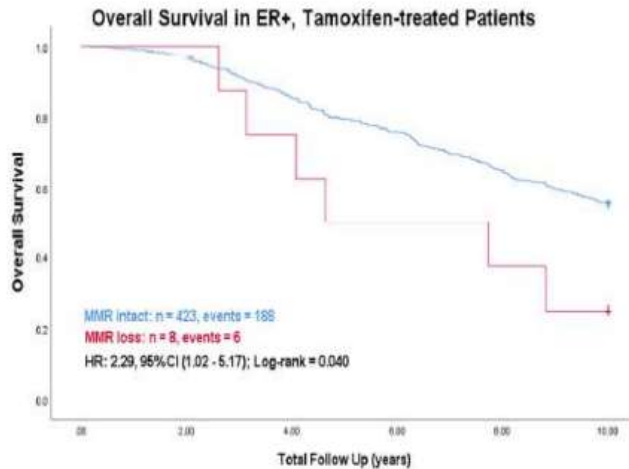
- Tümör subtip X hMMR oranları arası istatıksel fark yok
 - ***TNBC % 0.5**, Luminal A %1,6 , Luminal B 2.4%, HER2 + (ER,PR(-)), 1.5%
- Tüm kohortta OS ve DSS açısından anlamlı ilişki yok



British Columbia -Meme Kanserinde hMMR

Tedavilere göre stratifiye edildiğinde;

- Sadece Tamoksifen, 431 ER(+), hMMR : kötü OS ve DSS ile ilişkili
 - (ER negatif olguların sayısı az olduğundan yorum yapılamadı)



Öneri:

ER (+) tamoksifen (+) kohorttaki kötü survival;

MMR statusu immune checkpoint inhibitörlerden yarar görebilecek ER (+) hasta subpopulasyonunu tanımlayabilir

MSI'den bağımsız MMR protein kaybı Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktive Biomarker

- 444 meme kanseri,
- **MMR-İHK**, TMA: 75/444 (**%17**) kayıp; 55/444 (%12) heterojen kayıp
- **PCR MSI-analizi**: 7/444 MSI-high (**%1.6**)
- **MMR-İHK ve PCR-MSI analizi arasında çok büyük uyumsuzluk!**
 - Kendi yorumları: MSI analizindeki 5 marker meme kanserindeki MMR statusunu değerlendirmek için yetersiz...MMR / MSI analizi interchangeable olarak kullanılamaz
 - *Literatür yorumu: İHK vs MSI uyumsuzluğu için; **internal positive kontrol gerekliliğinden net olarak bahsetmemiş? Teknik olarak false negatif?*
 - *Resim ?-supplement?*

MSI'den bağımsız MMR protein kaybı Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktive Biomarker

hMMR dağılımı oldukça ilginç:

%45: bir protein kayıp

%32: pairs

%11: triplets

***%12: 4protein kaybı** birden!!!...*

Yaşam süresi

hMMR, ER (+) & KT (-); < intakt MMR

hMMR, ER(-) &KT (+) ise; yaşam süresi > intakt MMR

Triple (-) & Diğer (Non-Triple (-)) Meme kanserinde hMMR

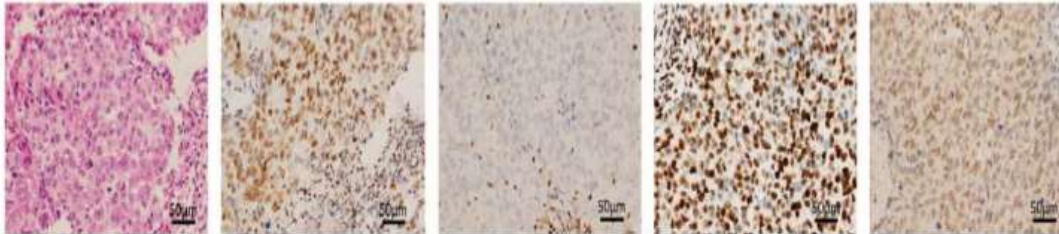
- **226 TNBC & 90 non-TNBC;** MMR-IHK (TMA) & MSI-analizisi
 - *hMMR olan olguların hepsinin tam doku kesitinde MMR tekrar*
- MMR-IHK; hMMR oranı: **TNBC: 4/226 (1.8%) , Non-TNBC: 0/90**
 - Dağılım, 3 MLH1& PMS2, 1 MSH2 & MSH6;
 - *LS ilişkisi saptanmamış: LS için tarama testi olmal olasılığı az..*
- **MMR & MSI analiz uyumu:**
 - 4 hMMR olgunun 3 tanesi PCR-MSI ile analiz; **sadece biri MSI-H**
 - *İHK MMR-hasarını saptamada daha hassas....*

Triple (-) & Diğer (Non-Triple (-)) Meme kanserinde hMMR

- Tüm MMR yoksun (hepsi **TNBC**) tümörler (n=4):
 - Tümü **yüksek nükleer ve histolojik dereceli** duktal karsinom
 - 2 olgu **belirgin intratümöral lenfositler** içermekte
 - 4 olgunun klinik karakteristikleri ve survival dataları oldukça farklı

TNBC, Çinli kohortta MSI & dMMR DURUMU :

- Pekin Union Medical College Hospital, MMR-İHK & PCR-MSI analiz
- 440 olgu ; Tümü İHK-TMA
 - MMR-İHK : **1 olgu h-MMR (%0.2)** (MSH2 hasarlı, yüksek derece, germline yok, **PDL-1 negatif**)
 - **PCR-MSI analizi ile bu olgu MSI-H değil !** (**!!AJSP ile benzer sonuç, MMR-IHK daha hassas..**)
 - **MSI-low olgularla , (4/195 (%7,2)) klinikopatolojik ve prognostik veriler arası ilişki yok**



TNBC, MSH2 hasarlı

hMMR/MSI, PDL 1 ekspresyonu ilişkisi?

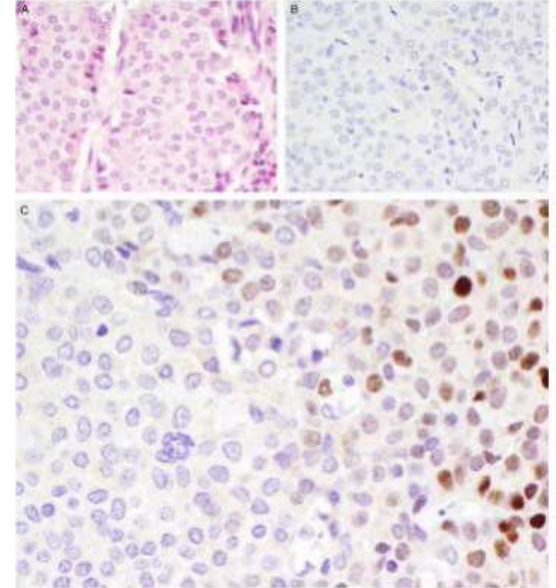
- Solid tümör hMMR → PD-1/PD-L1 aksizini hedefleyen immunoterapiye yatkın
- MMR kaybı → kolorektal ve endometrial kanserlerde yüksek PD-L1 ekspresyonu ile yüksek korelasyon
- MMR kaybının çok nadir olduğu meme karsinomlarında PDL-1 ekspresyonu & MMR kaybı ilişkisi?
 - **Önemi:** PDL-1 (-) ama MMR-hasarlı olgular tespit edilebilir mi?

Meme Kanserlerinde hMMR ve PD-L1 ekspresyon ilişkisi

- 245 primer & 40 metastatik meme karsinomu (TMA)
- **PDL1 (+) : %12** (TNBC'in %32'si ; HR(+) %5)
- **hMMR : TMA- 3 olguda MMR kaybı;**

Ancak tam kesitte: Sadece 1 olgu (%0,04);

- TNBC, yüksek dereceli
- **PDL1(+)**
- MLH1&PM2 kaybı



Sonuç;

- Meme kanserinde immunoterapi için MMR-İHK rutin uygulanması efektif olmayabilir
- Rutin uygulamanın sakıncalarından biri de;
 - MMR-İHK da sık olarak izlenen **yamasal soluk veya heterojen boyanma**, yeterli deneyim olmadığında false MMR-hasarlı olarak rapor edilebilir
 - hMMR-hasta ; genetik konsültasyon, germline testler—gereksiz masraf ve endişe...

Japon kadınlarda TNBC- MSI durumu

228 TNBC, MSI analizi

- MSS: %97,4 (222/228)
- MSI-L: %1,7 (4/228)
- MSI-H: %0,9 (2/228)
 - Nükleer grade 3
 - Ki67>%30
 - Tümör infiltre eden lenfositler açısından farklı
 - Bir olguda PDL1 (+)



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

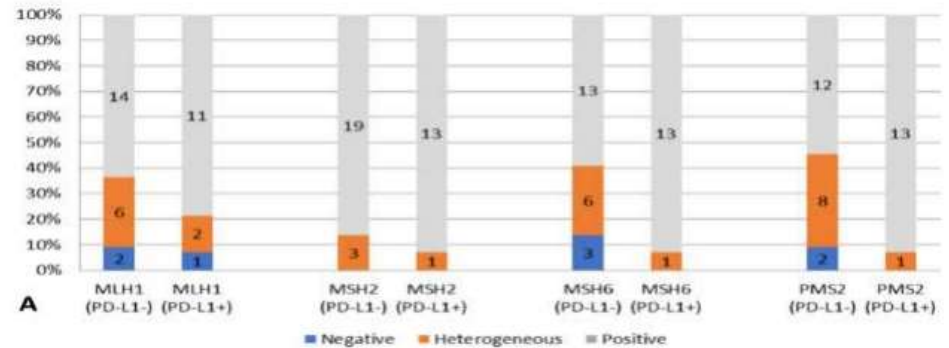
Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



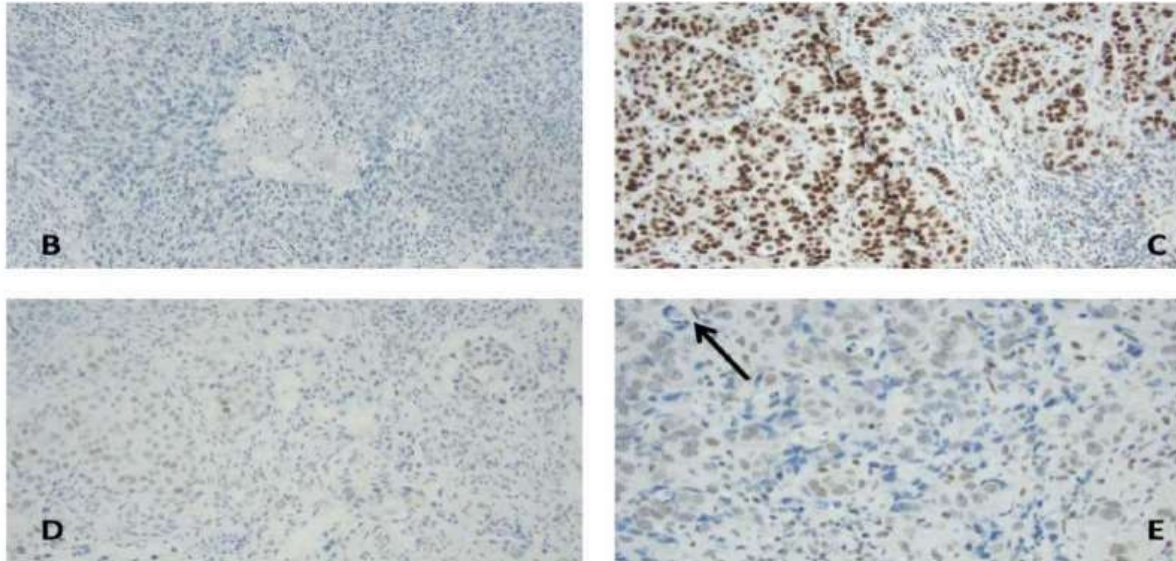
MMR-immunohistokimya da
Boyanma Skorlaması yapılabilir mi?

TNBC hastalarında hMMR ve TILs tespiti İmmunoterapi Seçeneğini arttırabilir mi?

- Çalışmanın Amacı: **PD-L1 negatif TNBC 'de TILs ve hMMR statusu anti-PD-L1 immunoterapisi için aday olabilir mi?**
- 38 TNBC tam kesit MMR-İHK
- MMR-İHK değerlendirilmesi Alred göre:
 - **İntensity/yoğunluk:** 0-3
 - **(+) hücre oranı:** %0-0; (%1-9)-1; - (%10-49)-2; (%50-89)-3, (%90-100)-4
 - Total skor 0-2: dMMR
 - Total skor 3-5: heterojenMMR
 - Total skor 6-7: pMMR



TNBC hastalarında hMMR ve TILs tespiti İmmunoterapi Seçeneğini arttırabilir mi?



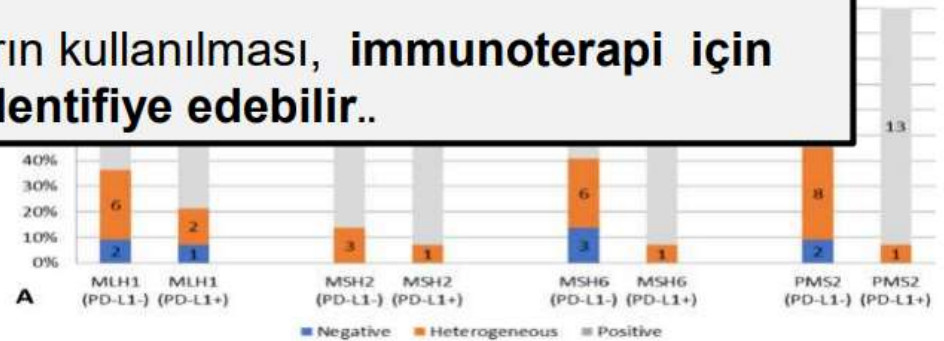
(B, C), Immunohistochemical staining of MLH1 showing complete negativity (dMMR) (B) and retained expression (pMMR) in the tumor nuclei (C) (Immunohistochemical staining of MSH6 (D) and PMS2 (E) showing heterogeneous expression (hMMR)(original magnifications, 200x and 400x, respectively). Notice the positive internal control in the fibroblasts (arrow).

TNBC hastalarında hMMR ve TILs tespiti İmmunoterapi Seçeneğini arttırabilir mi?

- Amaç: PD-L1 negatif TNBC 'de TILs ve hMMR statusu anti-PD-L1 immunoterapisi için aday olabilir mi?

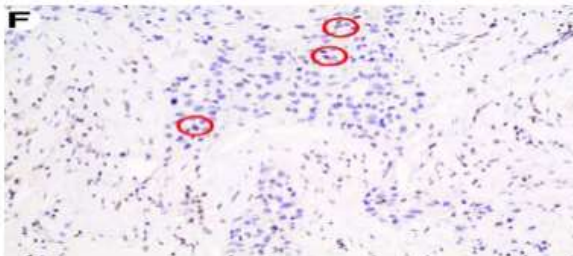
- Sonuç:
- **PDL-1 (-) TNBC hastalarının bir kısmı MMR da tam/parsiyel kayıp ve/veya yüksek TIL göstermekte;**

PDL-1 yanısıra bu biomarkerların kullanılması, **immunoterapi için seçilecek TNBC hastalarını identifiye edebilir..**



TNBC & HER2 (+) Meme Kanserlerinde hMMR & PD-L1 İlişkisi

- 119 TNBC, 216 HER2 (+) kanser, Tissue microarray (TMA)
- **TMA:** %4,4 (n=13) hMMR ,tam kayıp (7si TNBC, 6si HER2+ ca)
- **TAM KESİT :** 13 olgunun **bir tanesi tam kayıp** ;
 - 12 olguda **PARSİYEL KAYIP** (MMR-proteinlerinde en az %10 kayıp gösteren heterojen boyanma =parsiyel kayıp)
- **Parsiyel boyanma patterni artmış PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili**; meme kanserlerinde MMR testini anti-PD-L1 immunoterapisi açısından potansiyel bir tarama metodu olarak önermekte..



IHC of MSH6 shows retained nuclear staining only in rare circled tumor nuclei, but loss of staining in the majority of tumor nuclei;

Human Pathology 2018

Lenfosit Baskın Meme Kanserinde MSI ve MMR protein ekspresyonu

- 63 TIL high TNBC & 38 Medullary kanser (lenfosit predominant meme kanseri)
- MSI analiz: **Hepsi MSS**
- MMR-İHK: sadece **iki olgu (2/101) MMR kaybı ****
 - 1 TNBC MLH1&PMS2 kaybı aynı zamanda PMS2 kaybı
 - 1 Medullary ca; MLH1&PMS2 kaybı
- Ancak MMR-İHK boyanma **cut of %50 alındığında: LOW vs HIGH**
- **TIL high TNBC & low MLH1** : yüksek PD-L1 ekspresyonu göstermekte...



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



KLİNİK PRATİK DENEYİM?

İleri (advanced) Meme Karsinomlarında MMR değerlendirilmesi klinik pratik deneyimi

- **Advanced TNBC de rutin olarak ve FDA approvaldan beri diğer meme karsinomlarında klinik istek üzerine MMR testi yapılmakta olan bir merkez (Ohio State University)**
- **Gerçek klinik pratikteki deneyim**
- **163 ileri meme kanserinde MMR durumu (131 İHK&32 NGS)**
 - (5 primer, 14 lokal rekürrent, 144 metastatik meme kanseri)

İleri (advanced) Meme Karsinomlarında MMR değerlendirilmesi klinik pratik deneyimi

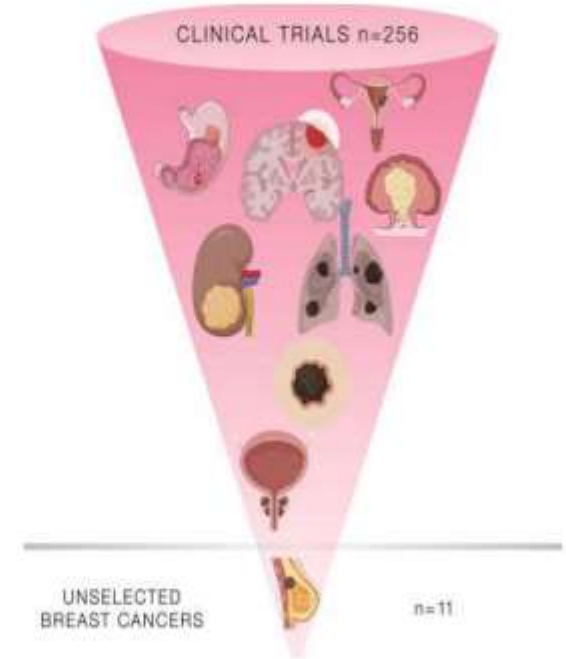
- hMMR oranı : **1/163 (%0,6)** (1 olgu ER(+),HER2(-). **127 TNBC hepsi intakt;)**
- PD-L1 (+) oranı : 18/66 (+) (**%27**)
- PD-L1 & hMMR arasında korelasyon yok
- Meme karsinomlarında hMMR çok nadir olduğundan Immunoterapi için rutin MMR test yapılması **cost-effective gözükmemekte**
- Bu sonuçlardan sonra **meme karsinomlarında rutin uygulama kesildi...**

Meme kanseri/MSI /İmmunoterapi

Pembrolizumab Response Rate by Tumor Type.*			
Tumor Type	No. of Tumors	Patients with a Response no. (%)	Range of Response Duration mo
Colorectal cancer	90	32 (36)	1.6+ to 22.7+
Endometrial cancer	14	5 (36)	4.2+ to 17.3+
Biliary cancer	11	3 (27)	11.6+ to 19.6+
Gastric or gastroesophageal junction	9	5 (56)	5.8+ to 22.1+
Pancreatic cancer	6	5 (83)	2.6+ to 9.2+
Small-intestine cancer	8	3 (38)	1.9+ to 9.1+
Breast cancer	2	2 (100)	7.6 to 15.9
Prostate cancer	2	1 (50)	9.8+
Other cancers	7	3 (43)	7.5+ to 18.2+

*Response was as defined by RECIST. "Other cancers" includes one patient each with the following tumor types: bladder, esophageal, sarcoma, thyroid, retroperitoneal, small-cell lung cancer, and renal cell cancer (includes two patients who could not be evaluated and were considered not to have had a response). A + sign indicates that the response was ongoing at the time of data cutoff.

New England Journal of Medicine, 2017



- MMR hasarında immünoterapi onaylanmasına ışık tutan klinik çalışmalarda meme kanseri sayısı çok az

Meme kanserinde MMR statusunu değerlendirmede rutin pratikteki sorunlar

- Çoğu meme kanseri olgusunda tarif edilen heterojen boyanma MMR-İHK değerlendirme de sorun
 - Ama belkide meme kanserlerinde Parsiyel/heterojen boyanmanın anlamı var??
- MMR-İHK ve MSI testleri meme kanseri için birbirinin yerine kullanılabilir (interchangeable) gözükmemekte (MMR-İHK daha hassas..)
- MMR değerlendirmek için **tümör spesisik rehber** ve önerilen tanısal diagnostik test yok**



ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach

C. Luchini¹, F. Bibau², M. J. L. Ligtner^{3,4}, N. Singh⁵, A. Nottgar⁶, T. Bosse⁷, R. Miller⁸, N. Riaz⁹, J.-Y. Douillard¹⁰, F. Andre^{11*} & A. Scarpa¹²

Amaç;

MSI/hMMR konsepti ile ilişkili tanımlamalar

MSI/dMMR durumunu test etme metodları

MSI, TMB ve PD-1/PD-L1 ekspresyonu arası ilişkiyi tanımlamak

Konsensus önerileri oluşturmak

Medikal onkolojinin en önemli profesyonel organizasyonu:

ESMO

Annals of Oncology 0: 1–12, 2019

doi:10.1093/annonc/mdz116



Table 2. Recommendation for MSI testing in different cancer types and in the framework of immunotherapy

Cancer type	MSI prevalence (all stages)	Specific MSI-associated histotype, if any
All common or rare tumour types not belonging to the spectrum of Lynch syndrome with low prevalence of MSI and little data available on the reliability of IHC and MSI-PCR, to be tested using NGS		
Unknown primary	1.8%	
Cervical		
Extrahepatic bile duct		
Pancreatic		
Prostate		
Non-small-cell lung cancer		
Head and neck		
Melanoma		
Sarcomas	2%	Uterine, peritoneal and retroperitoneal
Anal	NS	
Kidney	NS	

DEĞİŞİK KANSER TİPLERİNDE İMMUNOTERAPİ AÇISINDAN MSI TESTİ İÇİN ÖNERİLER:

LS spekturumunda yer almayan ve düşük MSI prevelansı gösteren/ IHC ve MSI-PCR güvenilirliğinde az data olan tümörler NGS ile test edilmeli

5800 dolar?

IHC, immunohistochemistry; MSI-PCR, microsatellite instability-polymerase chain reaction; NGS, next-generation sequencing; NS, no significant evidence.

Meme kanserinde /TNBC MMR statusunu değerlendirmede klinik pratikteki sorunlar-SONUÇ

- ESCO tarafından NGS önerilmekle birlikte çok pahalı ve kolay ulaşılabilir bir yöntem değil
- **Yüksek spesifite ve sensitiveyi** sağlamak için mevcut diagnostik araçlar/kriterler gözden geçirilerek **tümör spesifik rehberler geliştirilmeli**
- TNBC de dMMR/MSI-H oranın çok düşük ; MMR/MSI durumunun immunoterapiye cevabı veya prognozu belirlemede efektif bir indikatör olup olmadığını göstermek için daha fazla dataya ihtiyaç var gibi gözükmemekte...





Olgular Eşliğinde Triple Negatif Meme Karsinomları

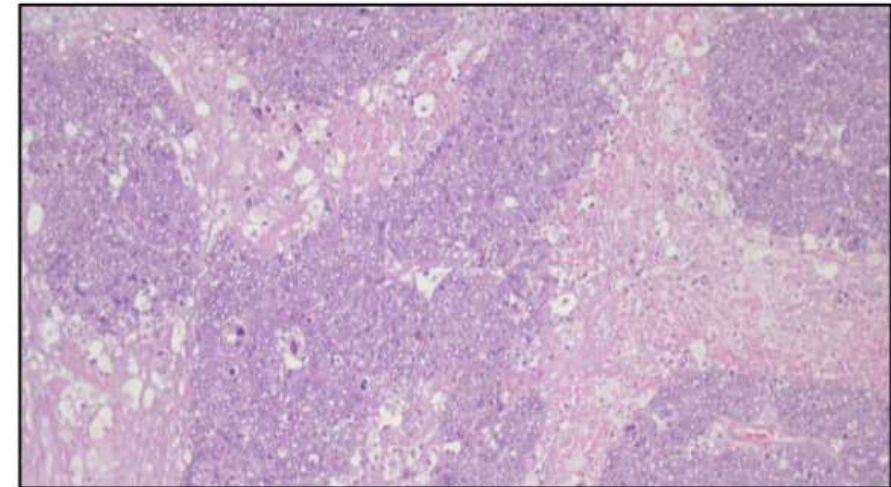
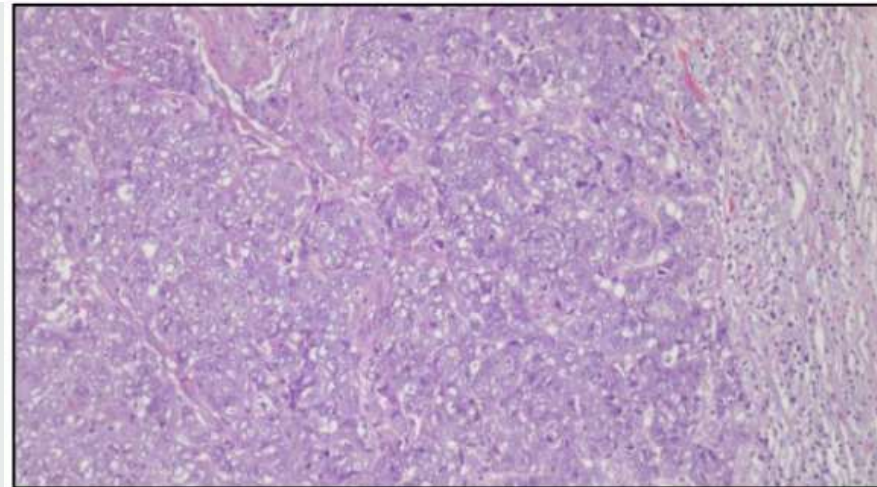
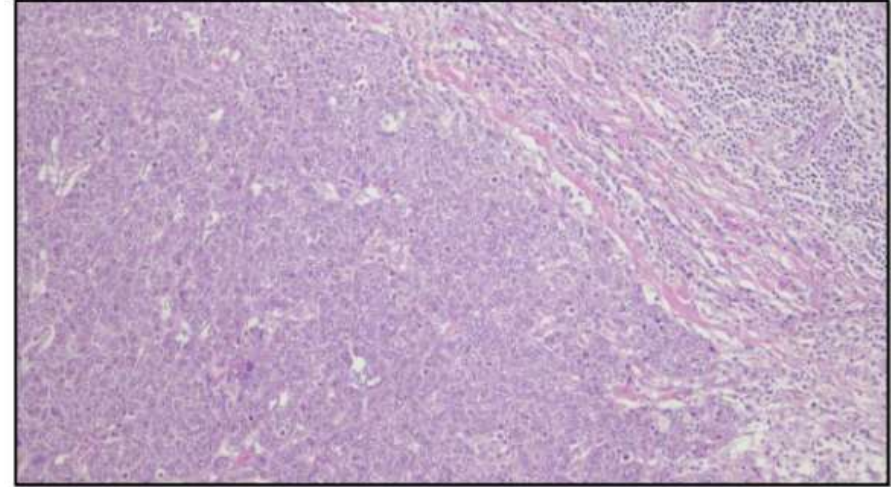
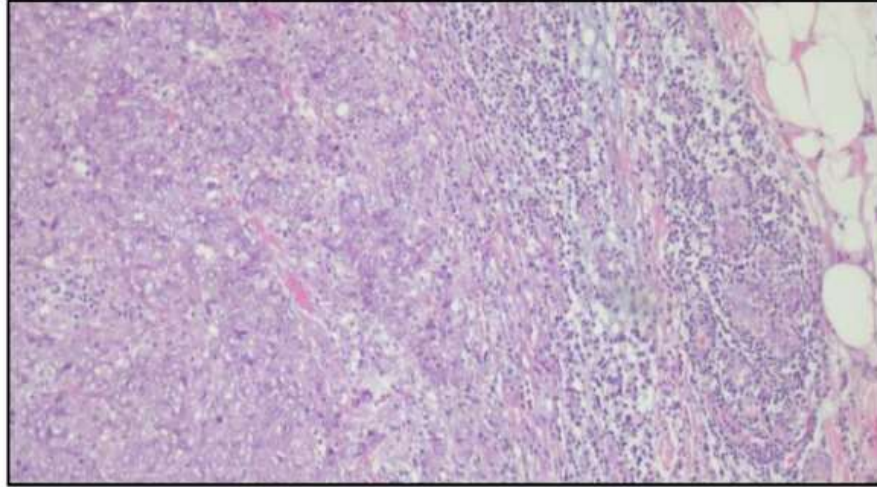
« Medüller Özellikli Meme Karsinomları ve Apokrin Karsinomlar »

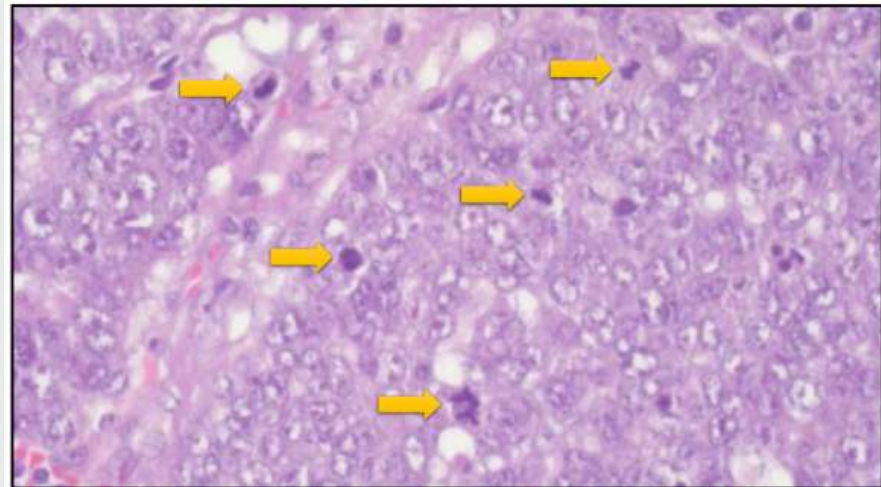
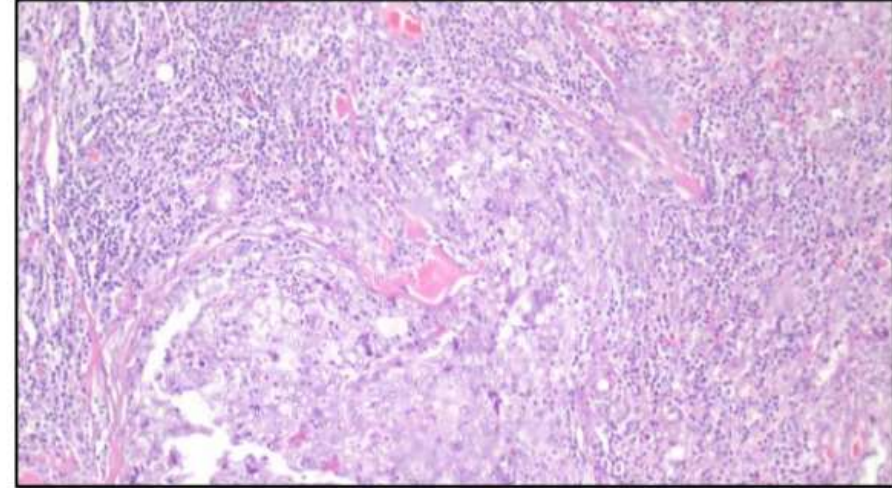
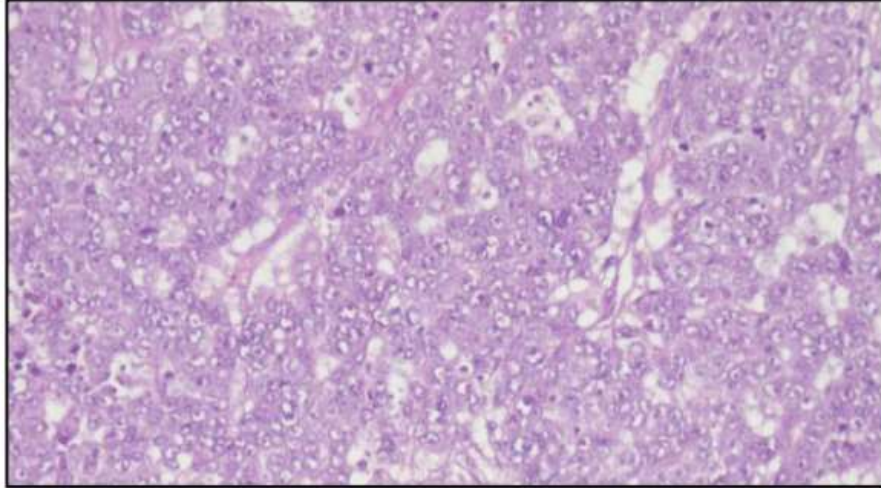
Dr.Gürdeniz SERİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

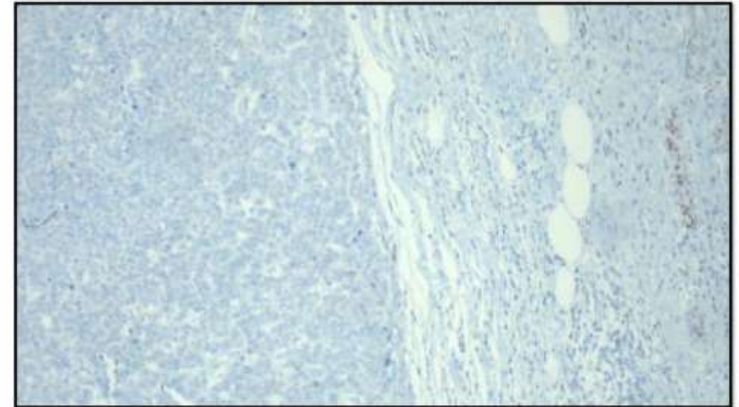
Olgu 1

- 44 yaşında Kadın
- Sağ memede ele gelen kitle
- **USG:** Sağ Memede BIRADS4c Malignite Kuşkulu Solid Lezyon

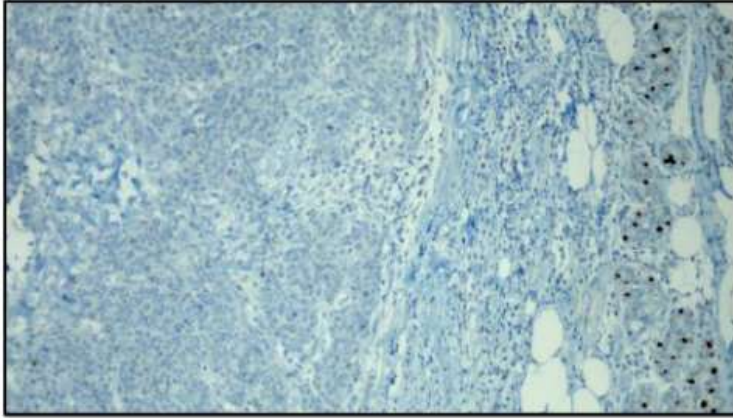




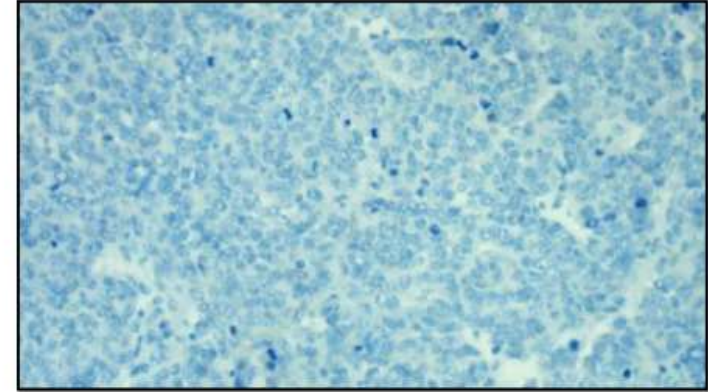
ER



PR



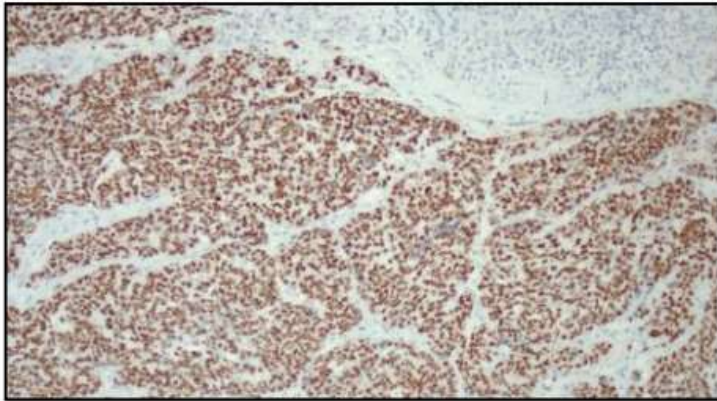
CerbB2



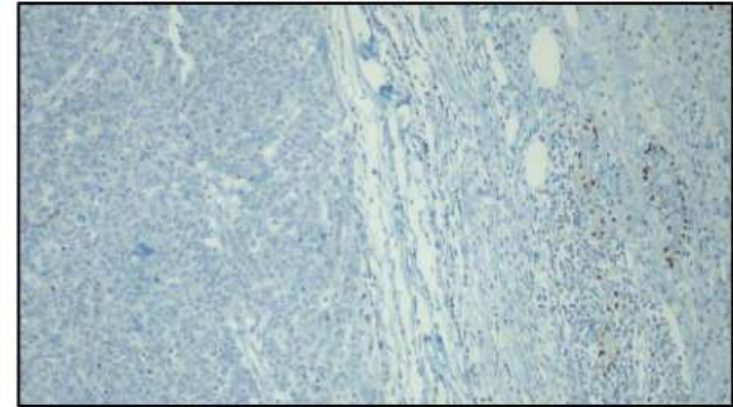
Kontrol



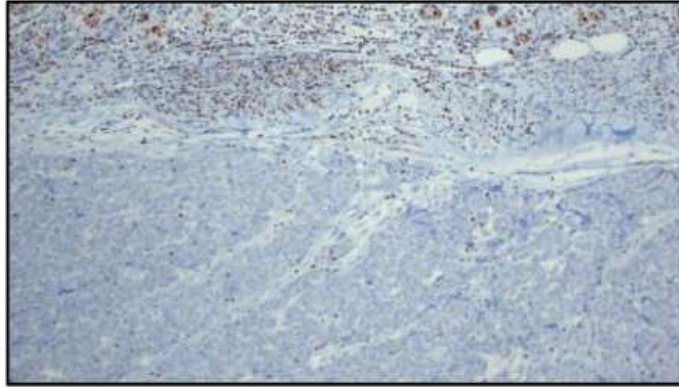
P53



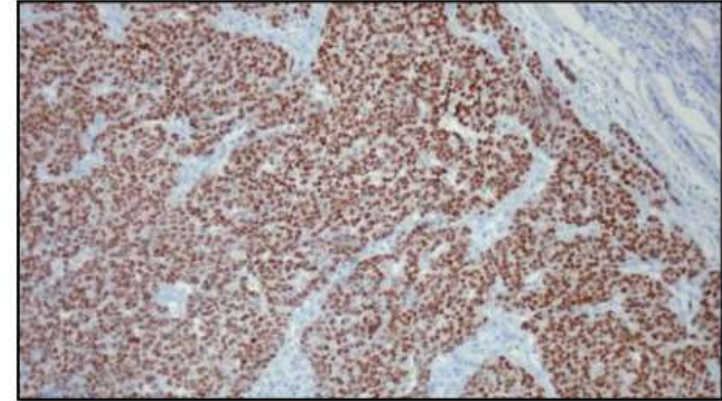
P63



GATA 3



SOX 10



Ad Soyad

44y

TANI	MEME, PM, SOL: Medüller Paternli İnvaziv Meme Karsinomu									
Tümör Çapı	2,7 cm									
MBRD	III	HD	3	ND	3	M	3	IHK İnceleme		
Sentinel	RLN 0/3							ER	-	
Non-Sentinel	RLN 0/1							PR	-	
Aksilla								P53	%100	
LVI	-							Cerb-B2	-	
Deri Tutulumu								Ki-67	%60	
Cerrahi Sınır	Salim	Sup. ve ant.	CS'a 0,3 cm					AR	-	
NOT										
Orta düzeyde lenfositik yanıt izlenmiştir (%30)										

TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARI Olağan Morfoloji

Triple Negatif Meme Karsinomları morfolojik bir spektrum olmasına rağmen

Bu tümörlerin çoğu:

- Yüksek dereceli (Histolojik, Nükleer)
- Çok yüksek mitoz (yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi – sıklıkla >%80)
- Solid büyüme paterni
- İtici marjin
- Coğrafi nekroz
- Santral skar ve/veya Geniş santral asellüler zone
- Bazı tümörlerde yoğun lenfositik stromal infiltrasyon
- DKLS hormon pozitif tümörlere göre daha az oranda saptanır



Ameliyat Sonrası Genetik inceleme : » » » » » » » » BRCA 1 mutasyon

TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARI Olağan Morfoloji

Triple Negatif Meme Karsinomları morfolojik bir spektrum olmasına rağmen

Bu tümörlerin çoğu:

- Yüksek dereceli (Histolojik, Nükleer)
- Çok yüksek mitoz (yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi – sıklıkla >%8)
- Solid büyüme paterni
- İtici marjin
- Coğrafi nekroz
- Santral skar ve/veya Geniş santral asellüler zone
- Bazı tümörlerde yoğun lenfositik stromal infiltrasyon
- DKİS hormon pozitif tümörlere göre daha az oranda saptanır

BRCA1 germline mutasyonu
ile ilişkili tümörler
sıklıkla bu morfolojidedir

TRİPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARI Olağan Morfoloji

Triple Negatif Meme Karsinomları morfolojik bir spektrum olmasına rağmen

Bu tümörlerin çoğu:

- Yüksek dereceli (Histolojik, Nükleer)
- Çok yüksek mitoz (yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi – sıklıkla >%8)
- Solid büyüme paterni
- İtici marjin
- Coğrafi nekroz
- Santral skar ve/veya Geniş santral asellüler zone
- Bazı tümörlerde yoğun lenfositik stromal infiltrasyon
- DKİS hormon pozitif tümörlere göre daha az oranda saptanır

BRCA1 germline mutasyonu
ile ilişkili tümörler
sıklıkla bu morfolojidedir

Düşük ER pozitifliği (ve HER2 Negatif) tümörler
sıklıkla Yüksek Dereceli Triple Negatif tümörlere
daha benzer histolojik özelliklere sahiptir

MEDÜLLER KARSİNOM

Tarihçe

WHO-2003

1. Sinsityal arşitektür (>%75)
2. Glandüler ve tubüler yapılar yok veya minör komponent
3. Diffüz lenfositik stromalinfiltrasyon belirgin
4. Orta-Belirgin Nükleer Atipi – Belirgin Mitoz
5. İtici marjin- Düzgün sınırlı tümör

Atipik Medüller Karsinom

MEDÜLLER KARSİNOM

Tarihçe

WHO-2012

Medüller Karsinom
Atipik Medüller Karsinom
Medüller Özellikler İçeren invaziv karsinom-NST

Diagnostik kriterlerin uygulanabilirliği düşük
Gözlemler arası uyumsuzluk yüksek

Medüller Özellik Gösteren Meme Karsinomu

MEDÜLLER KARSİNOM

Tarihçe

WHO-2019

Medüller Özellik Gösteren Meme Karsinomu

İNVAZİV MEME KARSİNOMU - NST

Spesifik Morfolojik Paternler → Medüller Patern

İnvaziv Meme Karsinomu-NST

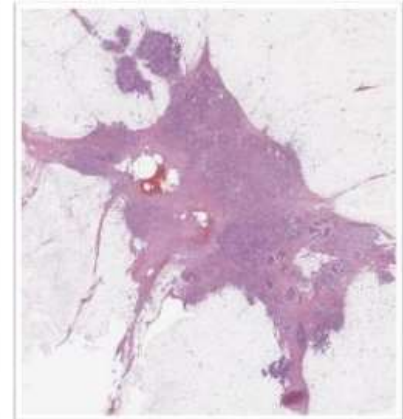
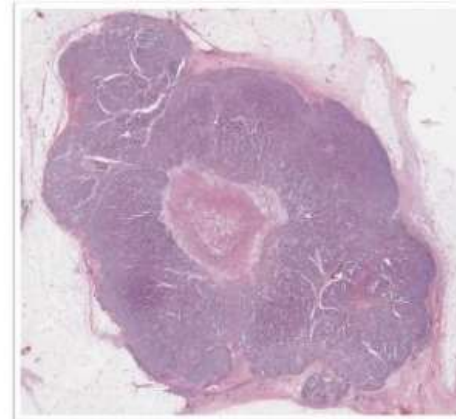
Medüller Patern

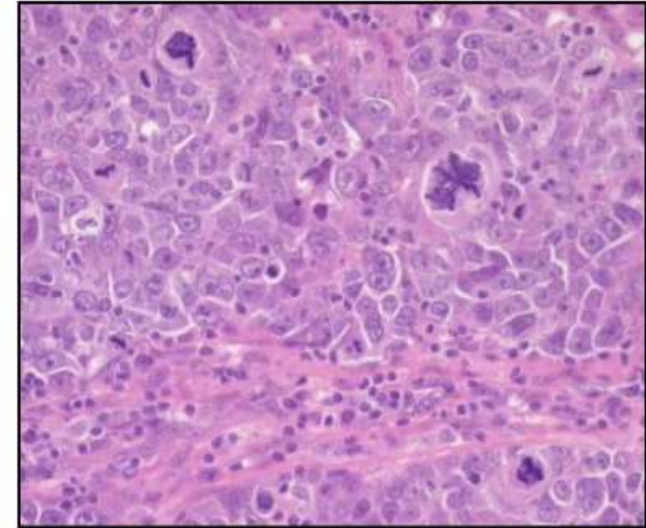
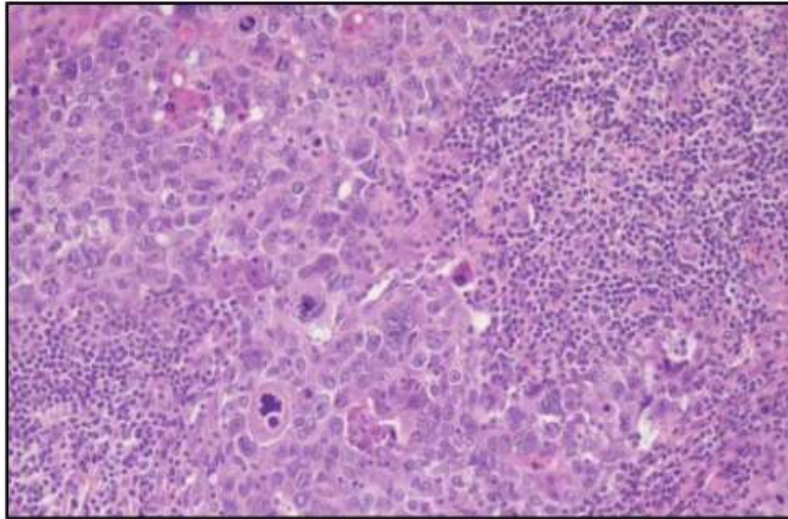
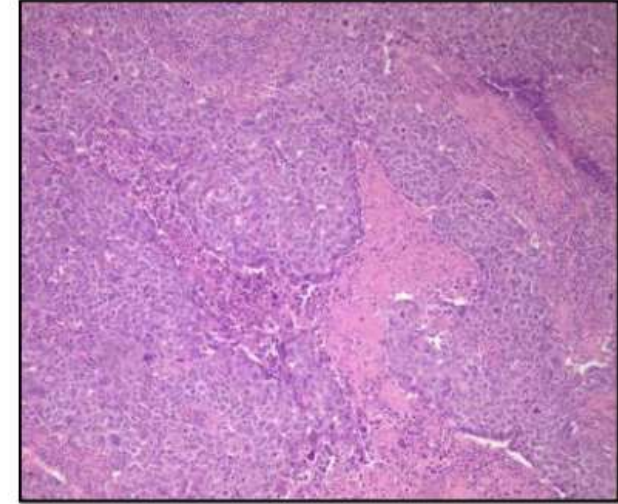
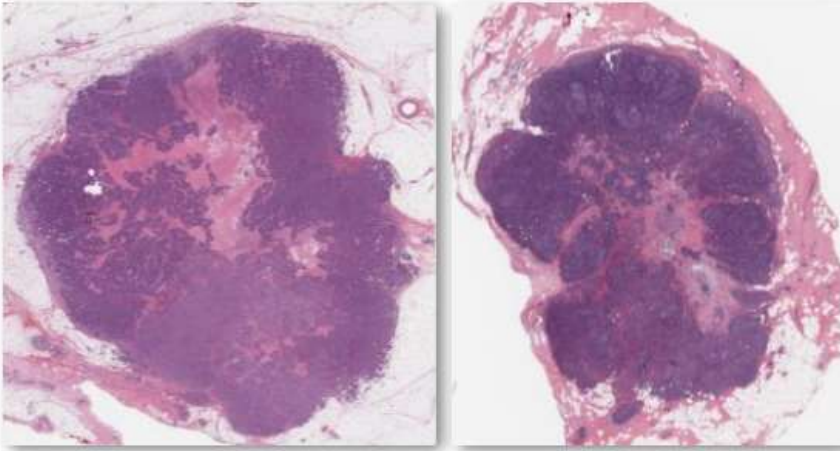
- Bu tümörlerin çoğu Triple Negatif
- Değişik oranlarda p53 ve Bazal belirleyici (CK 5/6, CK14, EGFR) ekspresyonu
- Zayıf fokal hormon reseptör ekspresyonu da bulunabilir
- Bu tümörlerin daha iyi prognoza sahip olmasının nedeni TILs
- Artık medüller paternli karsinomların, farklı bir morfolojik alt tipten ziyade TIL açısından zengin İnvaziv meme karsinomu-NST spektrumunun bir ucunu temsil ettiğini düşünülmekte

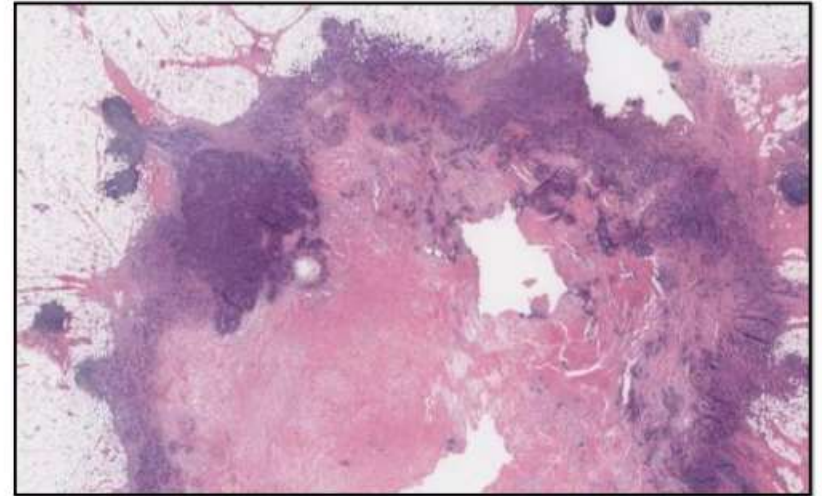
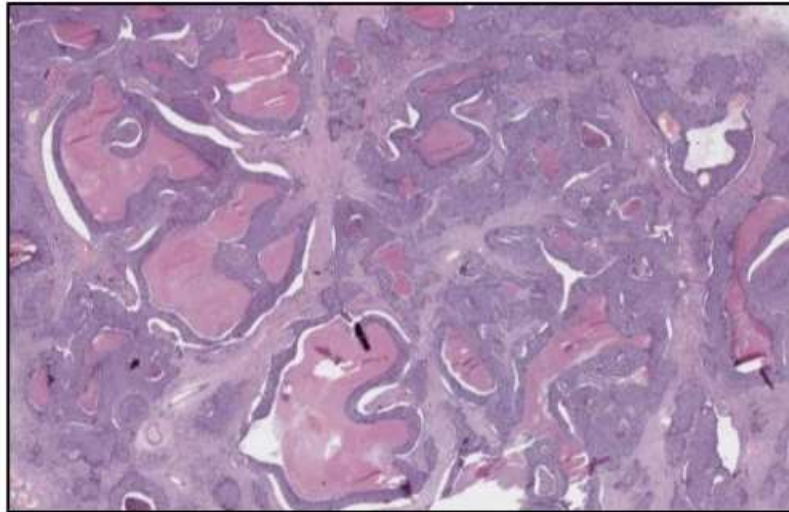
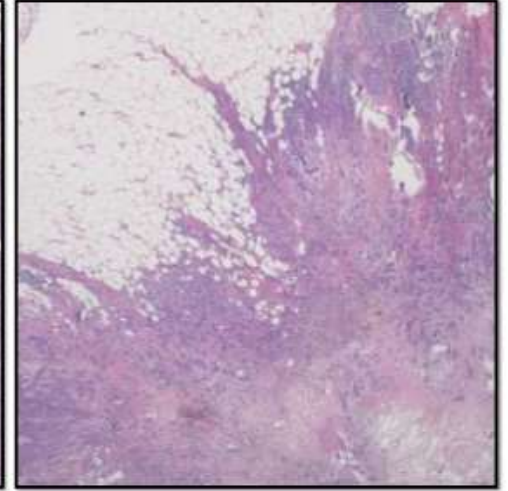
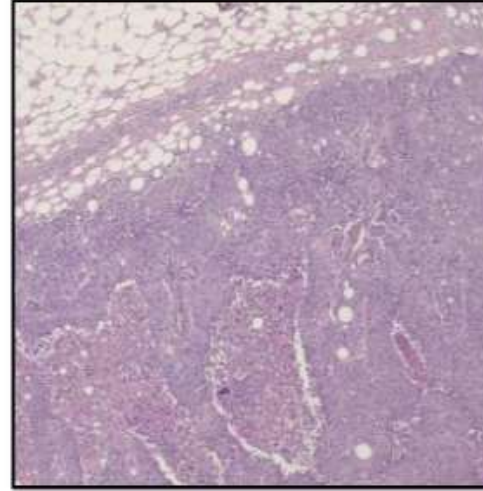
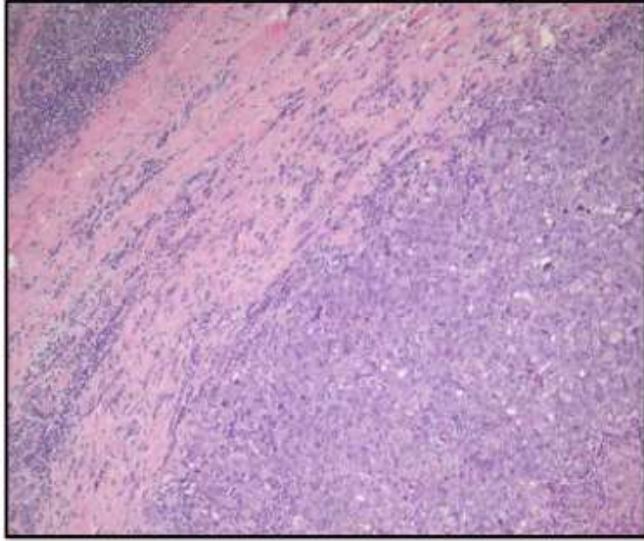
İnvaziv Meme Karsinomu-NST

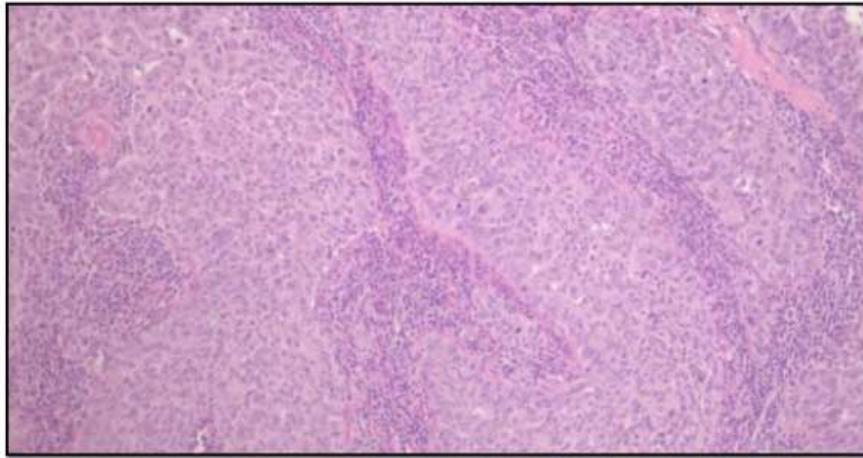
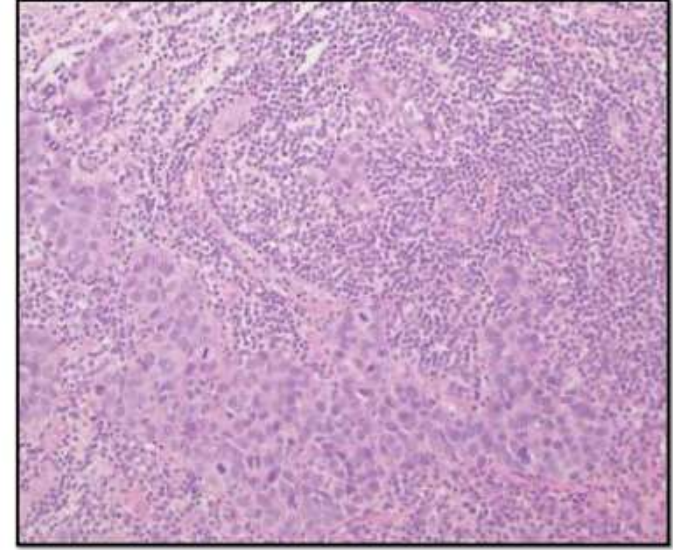
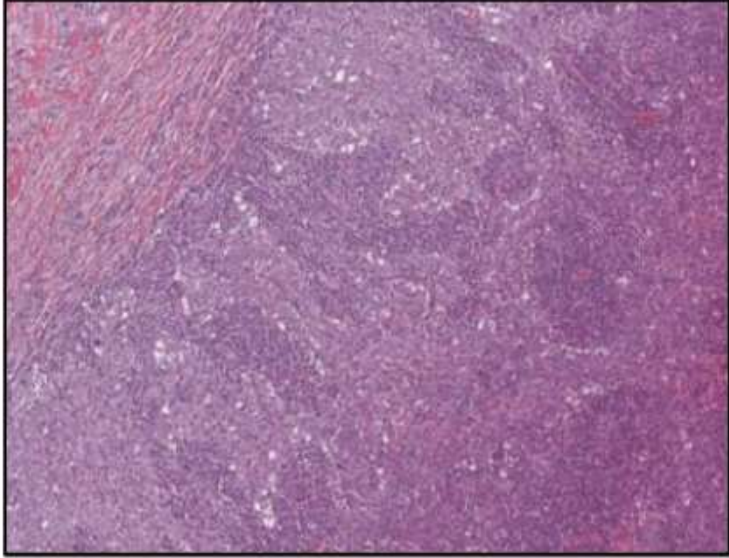
Medüller Patern

- Bu tümörler bazal benzeri moleküler profil ile ilişkili histolojik özelliklere sahip olarak tanımlanabilir
- Bazal benzeri veya Medüller paternli İnvaziv Meme Karsinomu olarak raporlanabilir



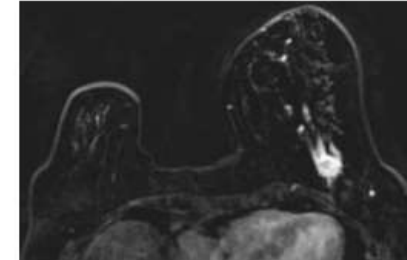


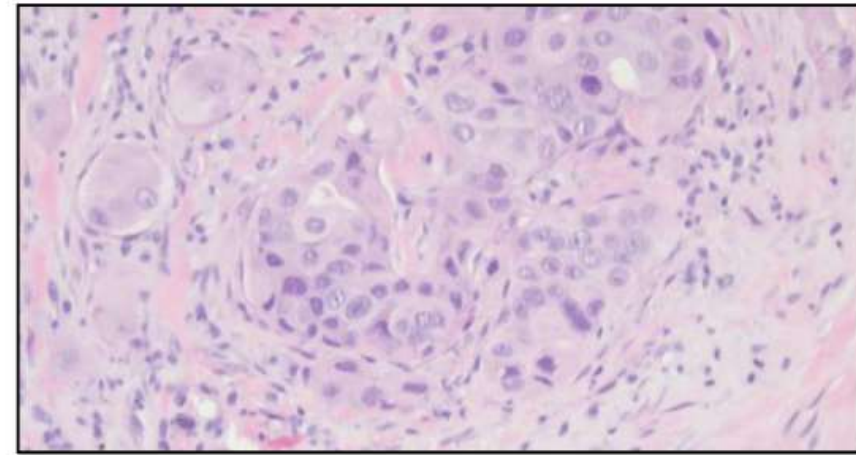
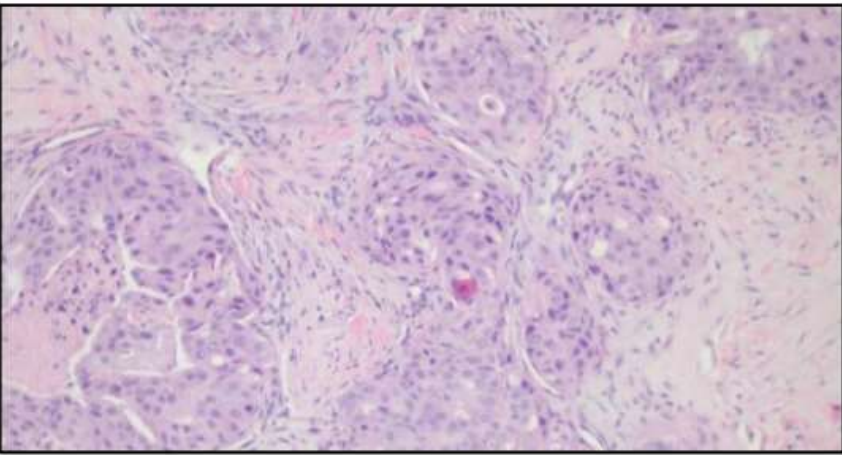
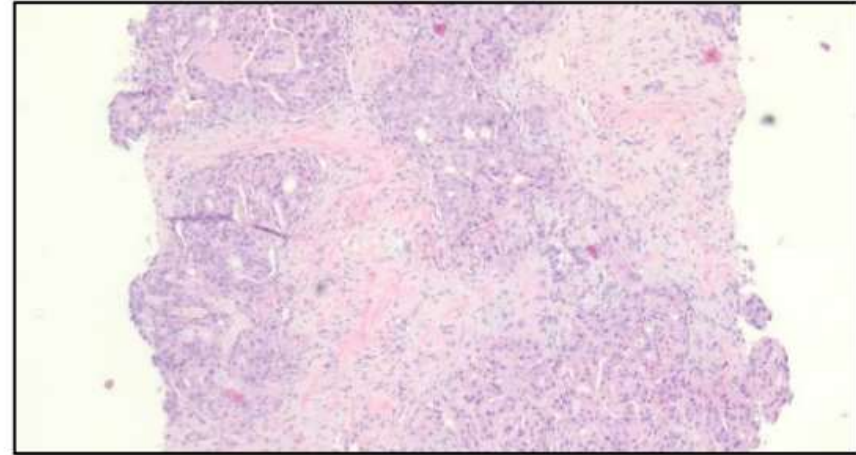
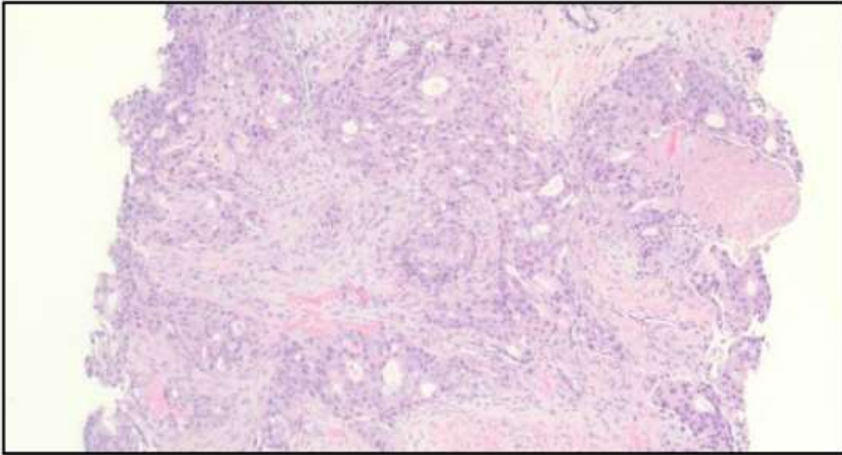


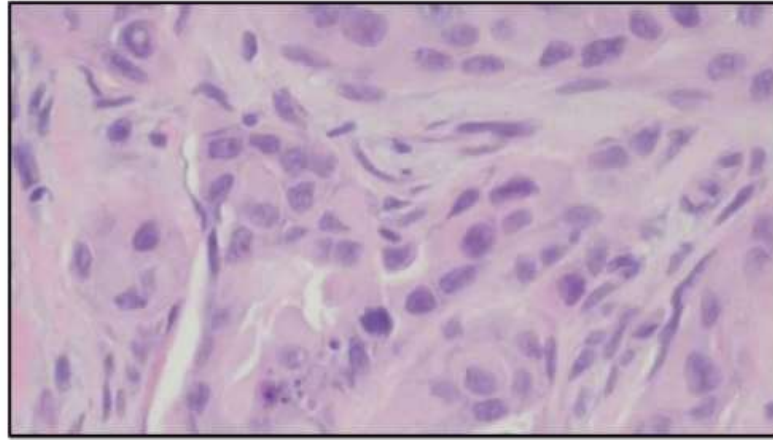


Olgu 2

- 76 yaş Kadın
- Sol Meme Alt Dış kadranda ele gelen kitle
- **Radyoloji:** Sol meme alt dış kadranda periferik yerleşimli, yaklaşık 1.7 cm çaplı yuvarlak şekilli, düzensiz konturlu kitle lezyonu
- Tru-cut bx

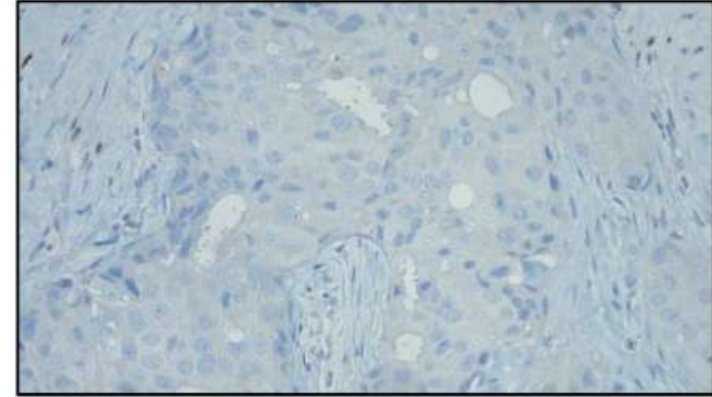






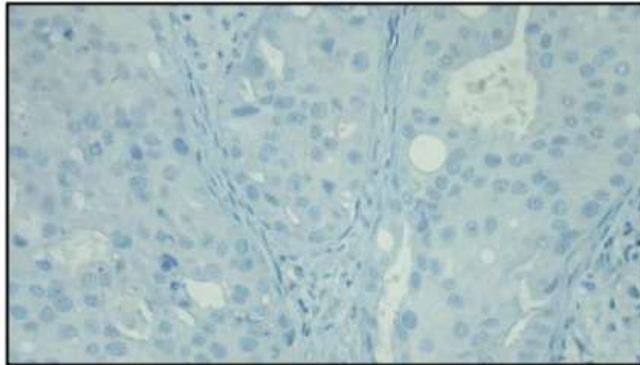
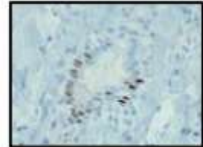
ER

Kontrol



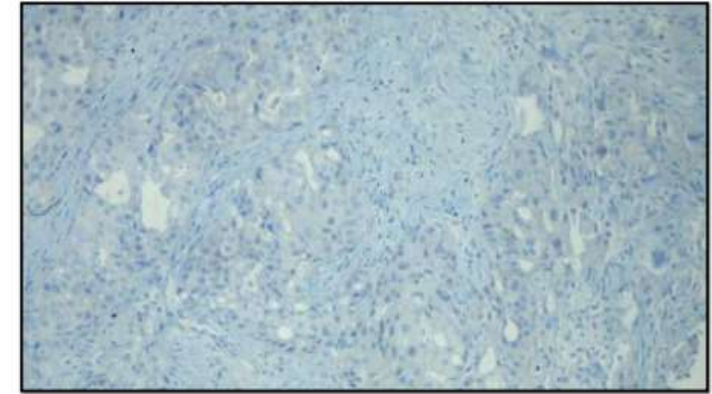
PR

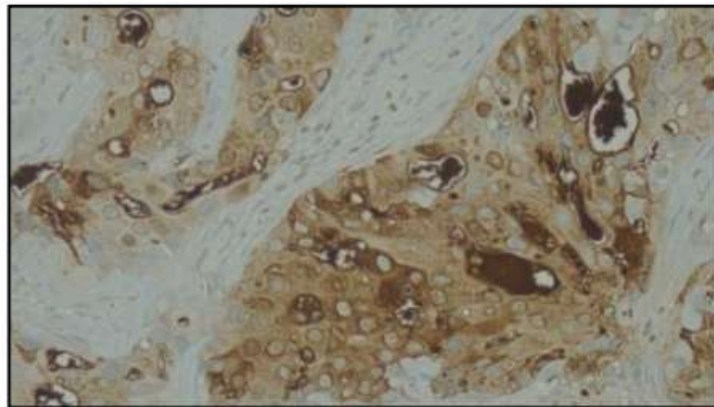
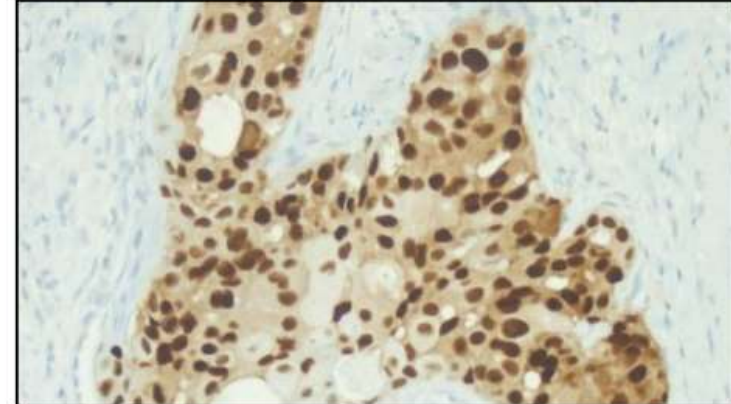
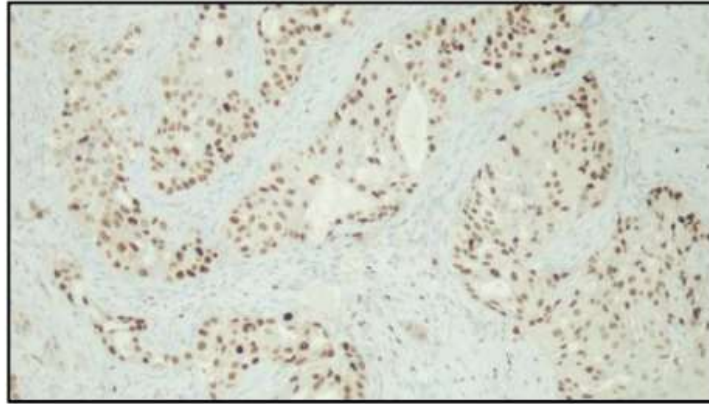
Kontrol



CerbB2

Kontrol



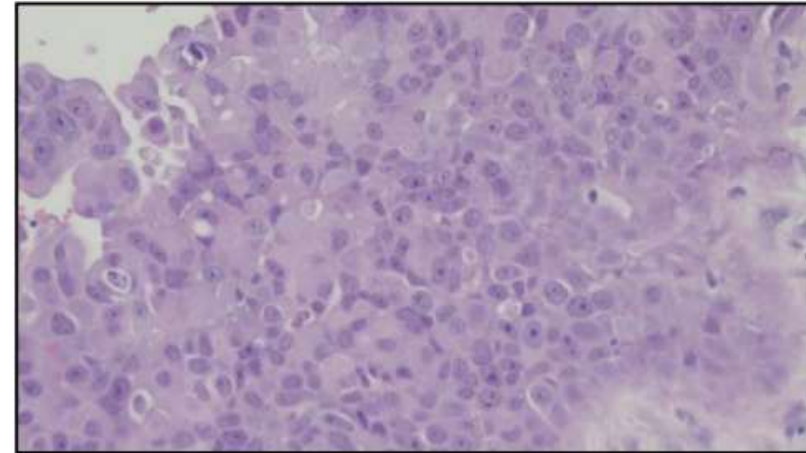
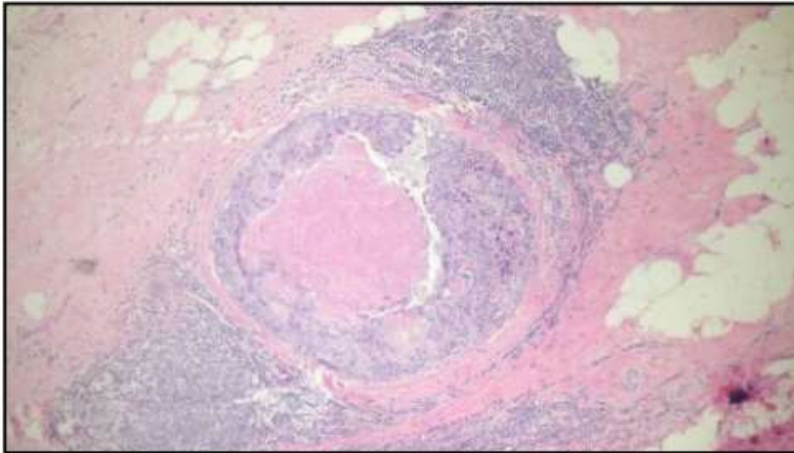
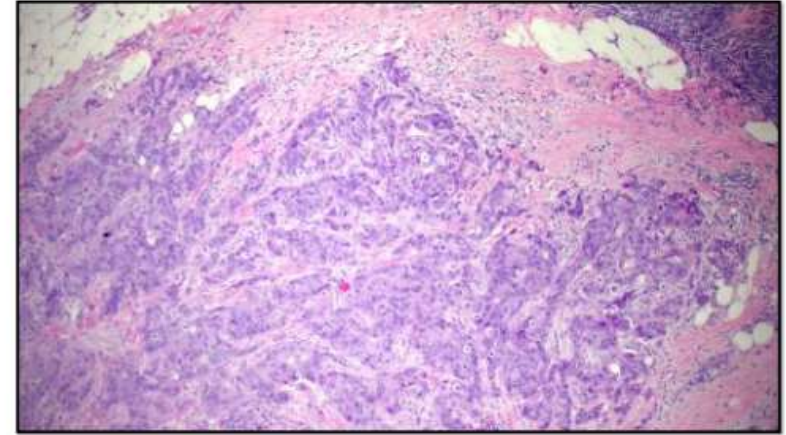
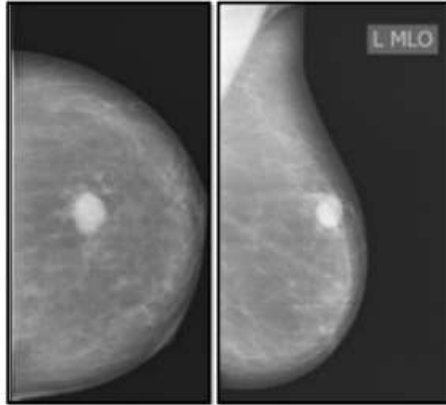


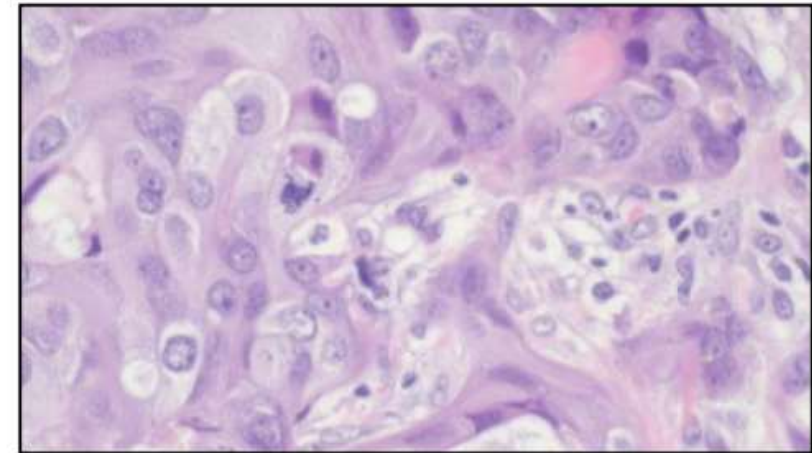
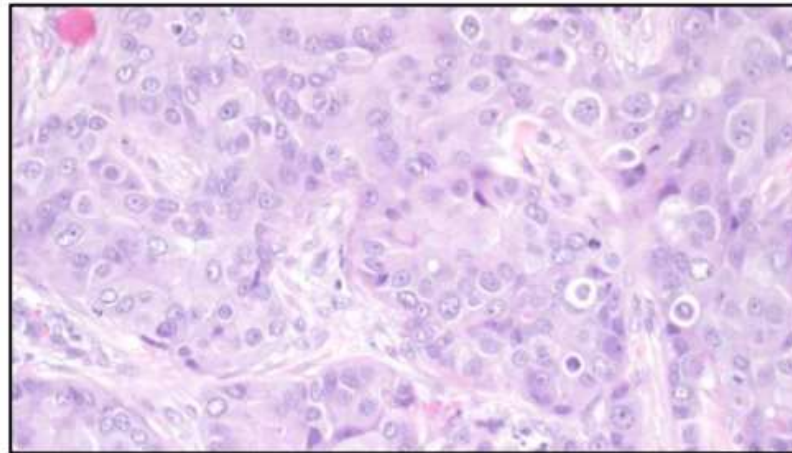
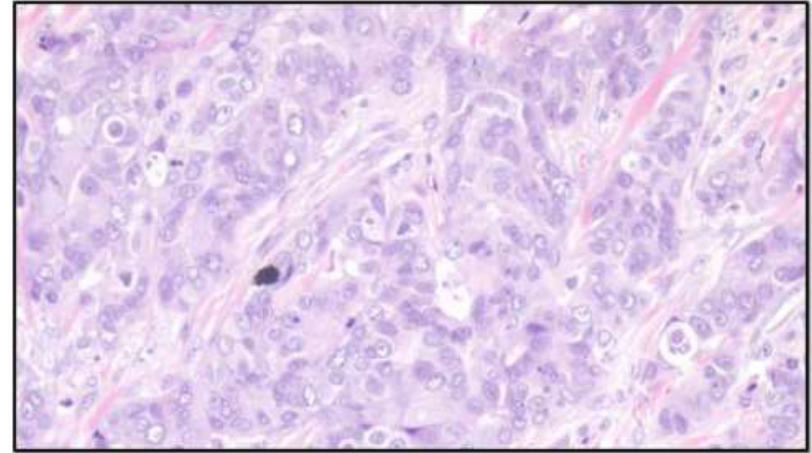
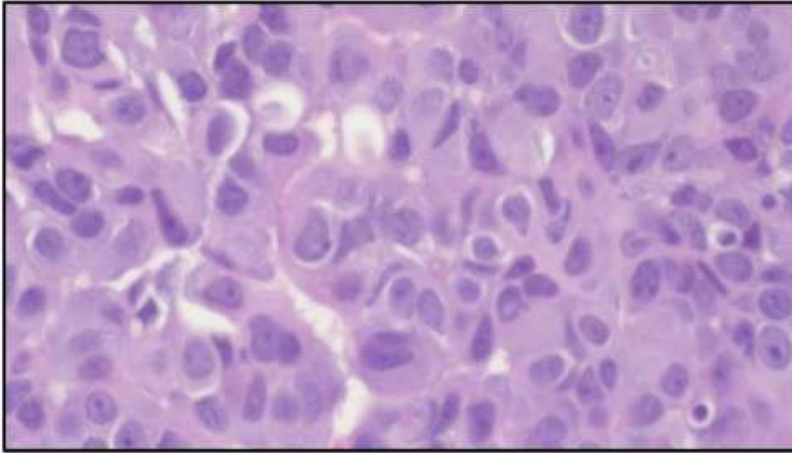
76y

TANI		MEME, TBX, SOL: İnvaziv Apokrin Karsinom									
Tümör Çapı		Tru-cut bx									
MBRD	III	HD	3	ND	3	M	2	İHK İnceleme			
Sentinel							TOPLAM	ER	-		
Non-Sentinel								PR	-		
Aksilla								P53	%5		
LVI	-							Cerb-B2	-		
Deri Tutulumu								Ki-67	%15		
Cerrahi Sınır								AR	%100	3+	
NOT											

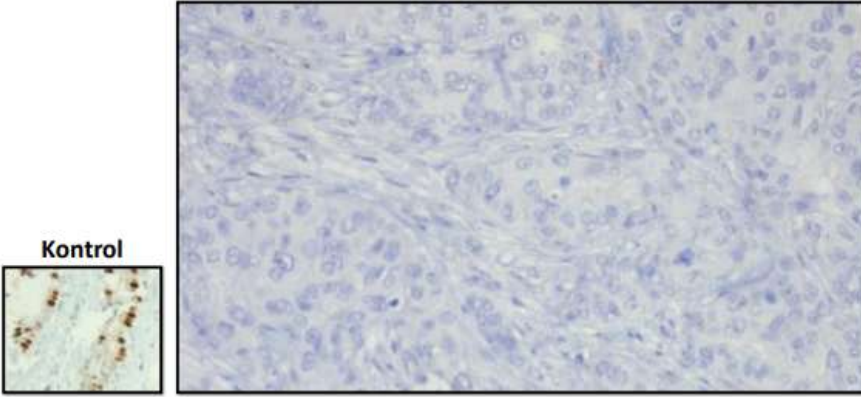
Olgu 3

- 75 yaş Kadın
- Sol memede ele gelen kitle
- Radyoloji:**
 - Sol meme üst kadran orta hatta yaklaşık 2.5cm çapında kitle opasitesi
 - USG:**
 - 2,5 cm yoğun içerikli kistik natürde lezyon
 - Lezyon superior duvarında hipoekoik görünüm (yoğun içerik-solid komponent?)
- PM Makroskopi:** 2,4x1,7x1.2 cm boyutlarda bir yarısı kistik görünümlü tümör

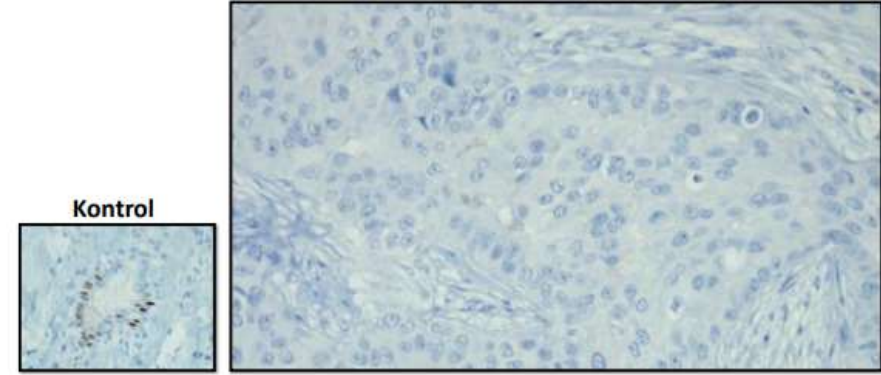




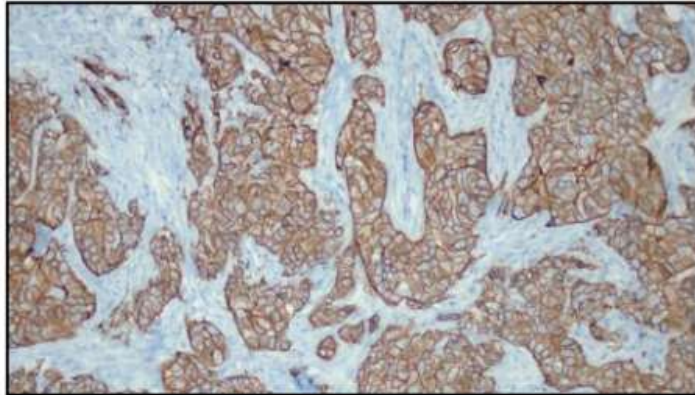
ER



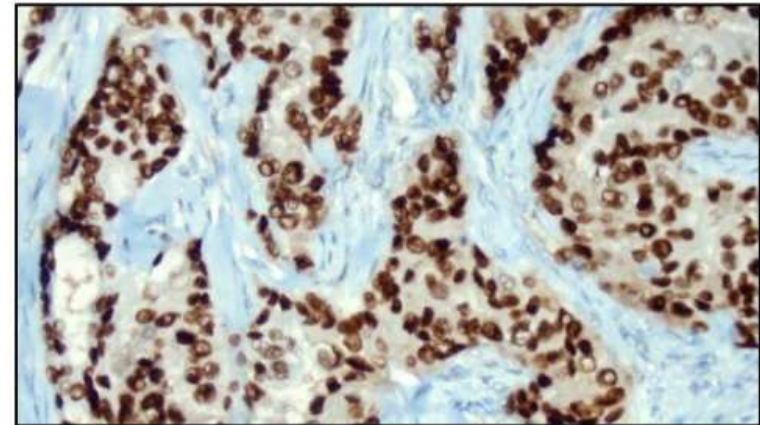
PR



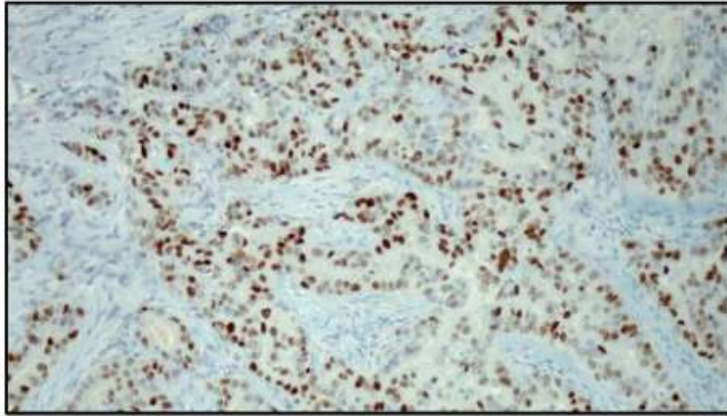
CerbB2



AR



P53



Ad Soyad

75y

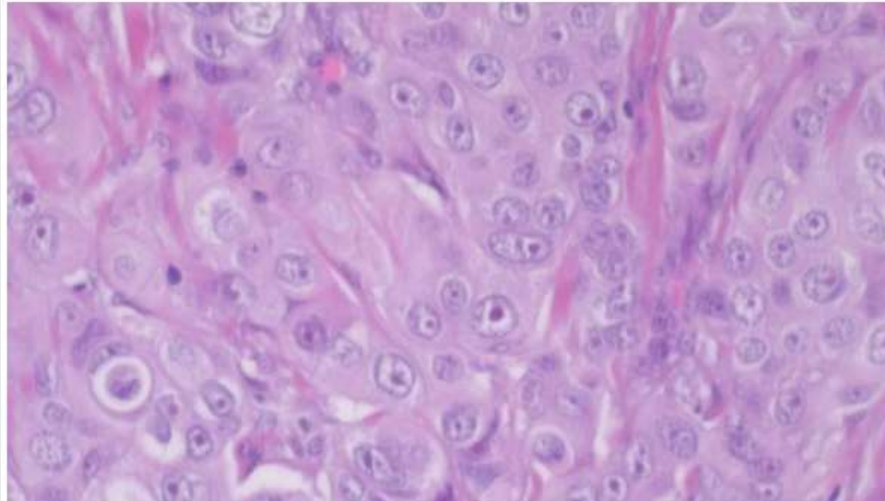
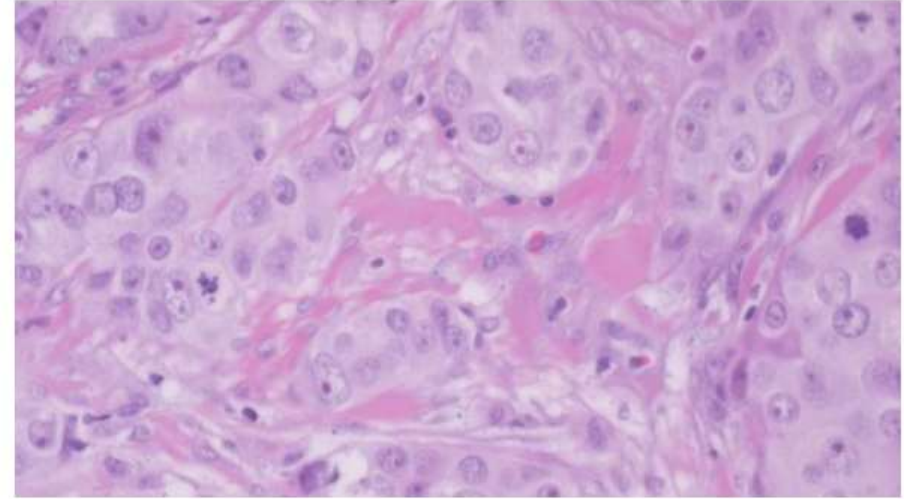
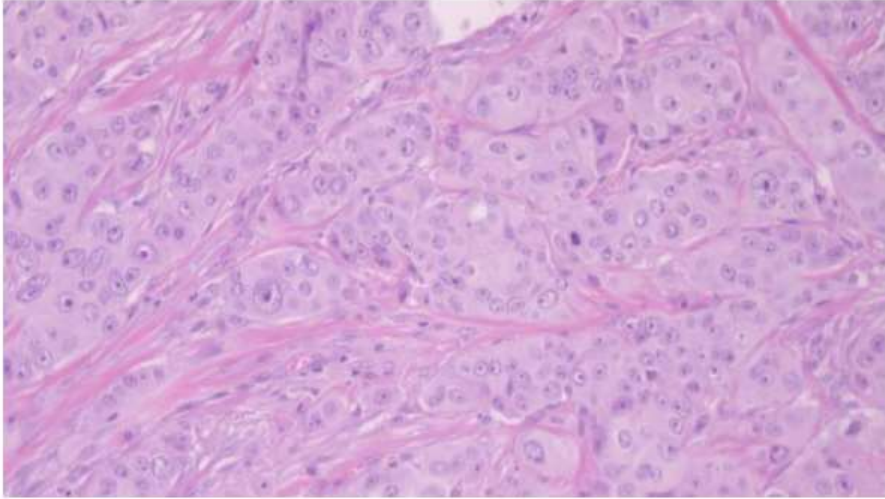
TANI		MEME, PM, SOL: İnvaziv Apokrin Karsinom + DKİS (yüksek dereceli)									
Tümör Çapı		2,4 cm (%10 DKİS)									
MBRD	III	HD	3	ND	3	M	3	İHK İnceleme			
Sentinel	0/3	TOPLAM 0/3						ER	-		
Non-Sentinel								PR	-		
Aksilla								P53	%70		
LVI	-	Cerrahi Sınır Salim (Anterior ve medial cs'a 0,6 cm)						Cerb-B2	%100	3+	
Deri Tutulumu								Ki-67	%40		
								AR	%100	3+	
NOT											

Apokrin Karsinom

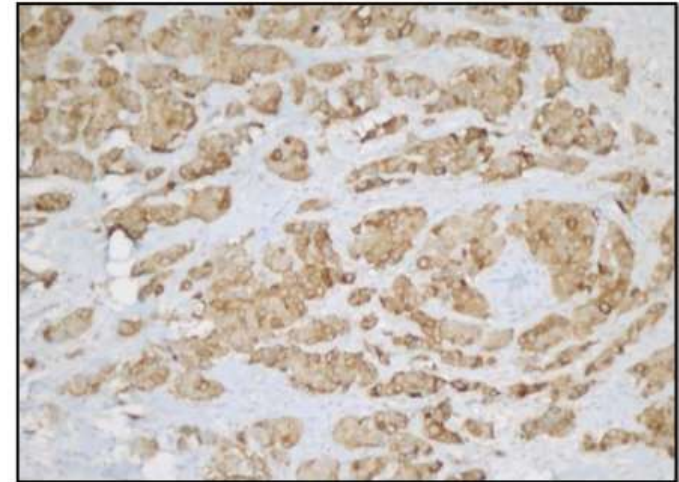
- Apokrin diferansiyasyonlu Karsinom
- İnvaziv apokrin karsinom
- Apokrin karsinom

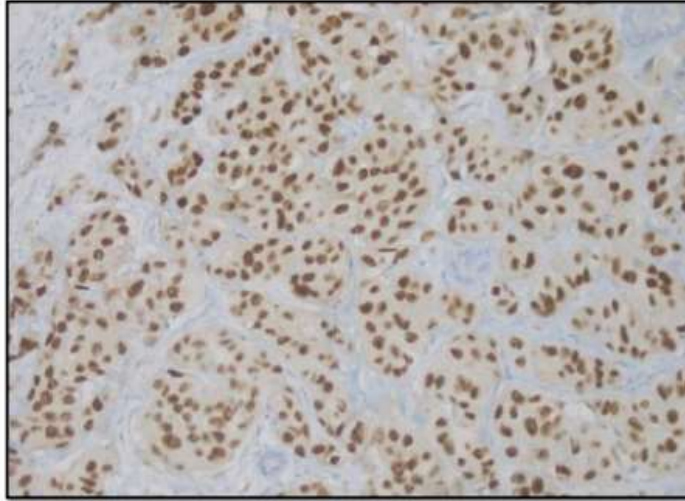
Apokrin Karsinom

- Apokrin morfoloji tümör hücrelerinin >%90
- ER/PR negatif, AR pozitif
- HER2 overekpresyonu ve/veya amplifikasyonu %30-60
- Apokrin morfolojiye sahip Triple Negatif Karsinomların
 - %90'nında GATA-3 pozitif
 - %50-80 AR pozitif



GCDFP-15





AR

Apokrin Karsinom Ayırıcı Tanı

TANI	Morfoloji		İmmünohistokimyasal Profil							
	Sitoplazma	Nükleus	CK	GCDFF-15	ER	AR	S100	CD68	EK	
Inv. Meme Karsinomu, Onkositik Patern	Geniş Eosinofilik ve granüler Seçilebilir hücre sınırları	Yuvarlak ve santral yerleşimli Belirgin nükleol	+	+/-	Sıklıkla +	+/-	-	-	%20 HER2 +	
Apokrin Karsinom	Geniş Granüler ve eosinofilik veya vakuolize Belirgin hücre sınırları	Büyük yuvarlak-oval Orta-belirgin atipi Belirgin nükleol	+	+	-	+	+/- Fokal-zayıf	-	%30-60 HER2 + GATA 3 +	
Granüler Hüc. Tm.	Geniş Granüler ve eosinofilik	Nükleer atipi yok	-	-	-	-	+	+		
Histiositik proliferasyon	Soluk-köpüksü	Nükleer atipi yok	-	-	-	-	+/-	+		

Apokrin Karsinom Ayırıcı Tanı

- Apokrin morfoloji bazen Müsinöz, Mikropapiller, Pleomorfik lobüler karsinomlarda da izlenebilir
- Apokrin Atipi/Apokrin DKİS:
 - Özellikle sklerozan lezyonların tutulumu invaziv tümörü taklit edebilir
 - Myoepitelyal belirleyiciler yardımcı (P63-DKA-CD10)
- Histiosit benzeri köpüksü sitoplazmalı GCDFP-15 pozitif apokrin hücrelerden oluşan nadir tümörler
 - E-cadherin çoğu olguda negatif
 - Apokrin diferansiyasyon gösteren İLK (?)





METAPLASTİK KARSİNOM

DOÇ DR SEMEN ÖNDER

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ AD
Jinekopatoloji Bilim Dalı



DSÖ-TANIM



Neoplastik epitelin skuamöz hücrelere ve/veya mezenkimal-görünümlü elemanlara (iğsi-kondroid-osseöz ile sınırlı değil) diferansiye olduğu heterojen bir grup meme karsinomu.





WHO SINIFLAMASI-2012



Metaplastik karsinom, NOS

- Low grade adenoskuamöz karsinom
- Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- İğsi hücreli (spindle) karsinom
- Metaplastik karsinom
 - ☐ Kondroid diferansiyasyon
 - ☐ Osseöz diferansiyasyon
 - ☐ Diğer tiplerde mezenkimal diferansiyasyon
- Mikst metaplastik karsinom
- Myoepitelyal karsinom



SİNONİMLERİ:

Karsinosarkom

Sarkomatoid karsinom

Psödosarkomatöz metaplazili ca

Psödosarkomatöz stromalı ca

WHO SINIFLAMASI-2018

- Low grade adenoskuamöz karsinom
- Fibromatozis-benzeri metaplastik karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Heterolog mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinom
- Mikst metaplastik karsinom





Metaplastik karsinom, NOS



SİNONİMLERİ: ~~Karsinosarkom~~



~~Sarkomatoid karsinom~~

~~Psödosarkomatöz metaplazili ca~~

~~Psödosarkomatöz stromalı ca~~



Tüm meme karsinomlarının %0,2-1'ini oluşturur.

Triple negatif bir meme karsinomudur (>%90)

Ort tanı yaşı: 58 (47-67)

SCC-48 yaş
İğsi hücreli-56 yaş
Kondroid dif-71 yaş

Farklı morfolojik ve moleküler özellikteki tümörleri kapsayan heterojen bir grup tümör

Genetik çalışmalar heterojen komponentlerdeki monoklonal orjini göstermişlerdir.



HİSTOLOJİK PATERNE GÖRE



EPİTELİYAL

LG ADENOSKUAMÖZ

HG ADENOSKUAMÖZ

SAF SKUAMÖZ



SAF (MONOFAZİK) SARKOMATOİD

İĞSİ HÜCRELİ

MATRİKS ÜRETEN



BİFAZİK EPİTELİYAL VE SARKOMATOİD



ÖR-PR-cerbB2

>%90

SK5

>%70-75

SK14

p63

>%77

EGFR

>%70-80

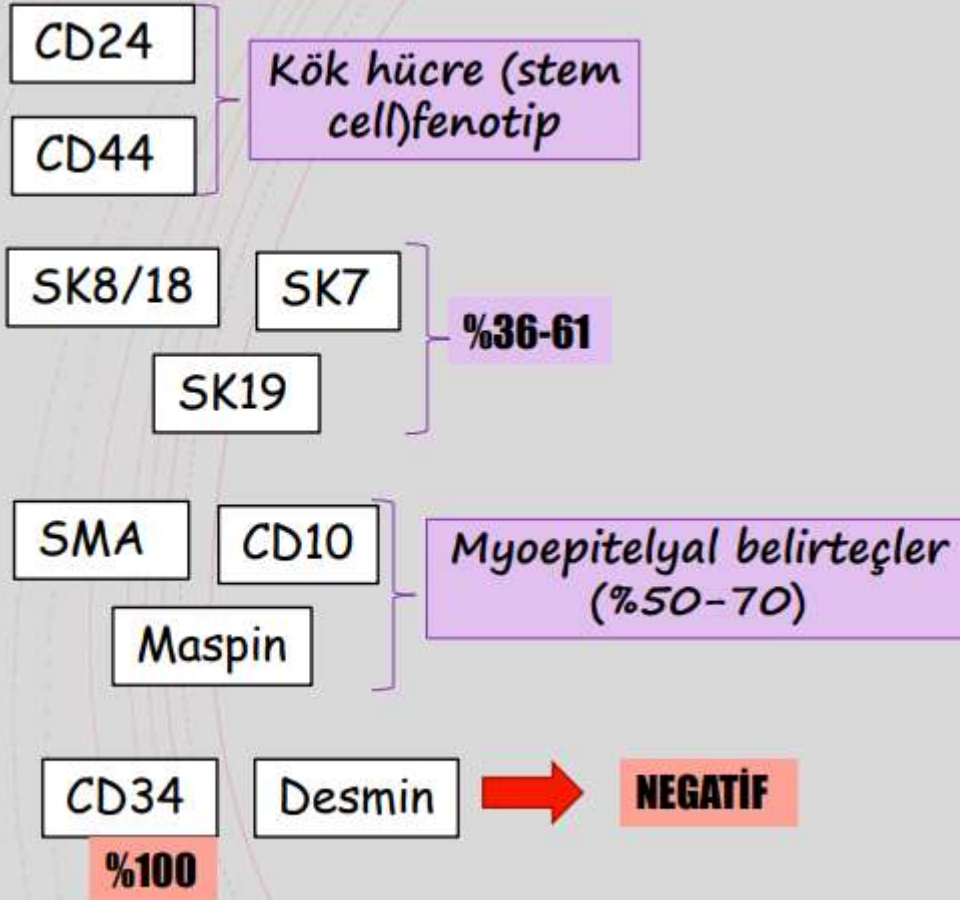
C-KİT

SOX-10

İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR



İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR



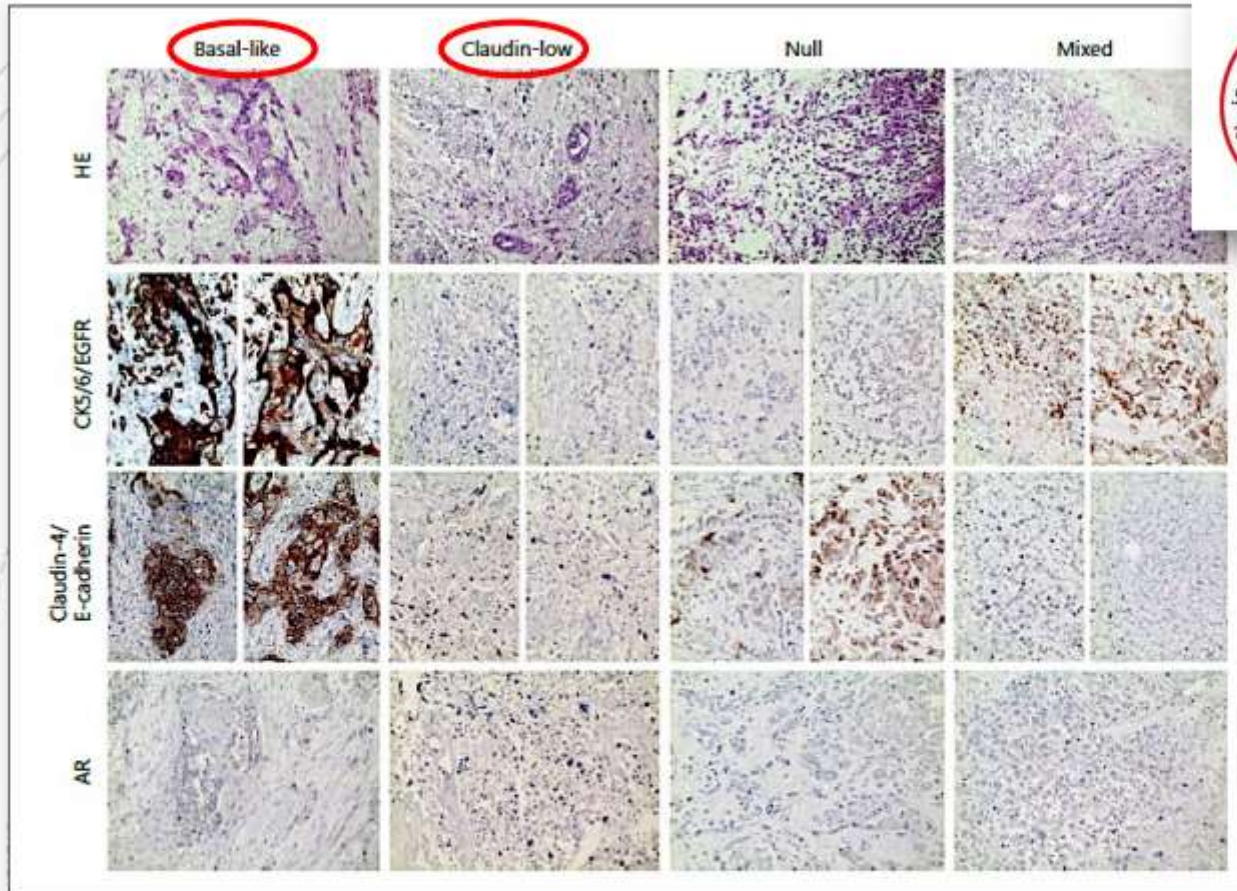
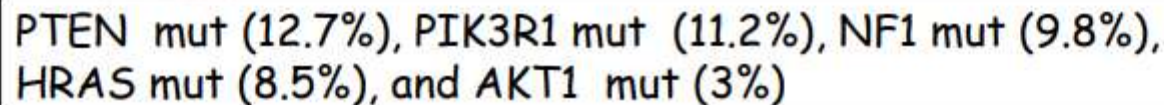


Fig. 1. IHC expression in metaplastic carcinoma. The basal-like type shows squamous cell histology and intense expression of CK5/6, EGFR, claudin-4 and E-cadherin. The claudin-low type demonstrates spindle cell histology and no expression of CK5/6, EGFR, claudin-4 and E-cadherin. The null type exhibits negative

CK5/6, EGFR and AR expression along with positive expression of claudin-4 and E-cadherin, suggesting that this profile does not belong to any type. The mixed type was positive for CK5/6 and EGFR as well as negative for claudin-4 and E-cadherin, revealing characteristics of both the basal-like and claudin-low types.



MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT)

Epidermal growth faktör reseptör (EGFR)

Fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) yolağı

Nitrik oksit (NO) yolağı

WNT/B-katenin yolağı

PD-1/ PD-L1 yolağı

Hücre siklusunu regüle eden proteinler



PD-1/ PD-L1 yolağı

		MBC	TNBC
Kalaw et al. [135]	(Antibody clone E1L3N) PD-L1% in tumor $\geq 5\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 5\%$	$n = 145$ 73% 63%	$n = 79$ ~18% 63%
Morgan et al. [133]	(Antibody clone SP263) PD-L1% in tumor $\geq 1\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 1\%$	$n = 27$ 29.6% 59.3%	$n = 119$ 10.1% 73.1%
Stephen et al. [137]	(Antibody clone E1L3N) PD-L1% in immune cells $\geq 5\%$	$n = 12$ 41.5%	$n = 18$ 38%
Joneja et al. [30]	(Antibody clone SP142) PD-L1% in tumor $\geq 5\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 5\%$	$n = 72$ 46% 43%	
Lien et al. [138]	(Antibody clone SP142) PD-L1% in tumor $\geq 1\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 1\%$	$n = 82$ 17% 47.5%	
Chao et al. [134]	(Antibody clone SP142) PD-L1% in tumor $\geq 1\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 1\%$	$n = 60$ 50% 60%	
Vranic et al. [13]	(Antibody clone SP142) PD-L1% in tumor $\geq 1\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 1\%$	$n = 23$ 30.4% 8.7%	
Dill et al. [136]	(Antibody clone SP142) PD-L1% in tumor $\geq 1\%$ PD-L1% in immune cells $\geq 5\%$	$n = 5$ 40% 80%	



PD-L1 (+): %30-70

Daha düşük OS, DFS





METAPLASTİK KARSİNOM

ÜÇLÜ NEGATİF MEME
KARSİNOMLARINDAN
FARKLARI





- ➔ Primer tümör boyutları DAHA BÜYÜK
- ➔ Lenf nodu tutulumu DAHA NADİR
- ➔ Heterojenite daha BELİRGİN
- ➔ Daha İLERİ EVREDE prezente olurlar.
- ➔ Prognozları DAHA KÖTÜ **Ki-67↑** **p53↑**
- ➔ Sistemik-neoadjuvan KT'ye yanıtları DAHA KÖTÜ
- ➔ Sürvi beklentisi DAHA AZ



LOW GRADE ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM

- %1'den az,
- Sklerozan lezyonlar ve adenomyoepitelyoma ile birliktelik seyrek değil,
- Üçlü negatif ancak iyi prognozlu
- Nadiren nüks, LG ve uzak metastaz

1987 yılında Rosen ve Ernsberg tarafından tanımlandı.

The American Journal of Surgical Pathology 11(5): 351-358, 1987

© 1987 Raven Press, New York

Low-Grade Adenosquamous Carcinoma
A Variant of Metaplastic Mammary Carcinoma

Paul Peter Rosen, M.D., and Debra Ernsberger



LOW GRADE ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM-Ayırıcı

Meme başının syringomatoid adenomu
Tubuler ca
Skvamöz ve diğer metaplastik ca
Fibromatozis benzeri ca
Sklerozan lezyonlar



FİBROMATOZİS BENZERİ METAPLASTİK KARSİNOM



- 2012 yılında DSÖ sınıflamasına girmiştir.
- Kollajenize bir stromada %5 epitelyal hücreler-hafif atipili/siz içsi hücreler
- Fibromatozise benzer-lokal nüks eğilimi olması ve iyi prognozlu olması nedeniyle diğer tiplerden ayrılır.
- İndolan klinik seyir: düşük LN/ uzak met eğilimi



FİBROMATOZİS BENZERİ METAPLASTİK KARSİNOM-AYIRICI TANISI



- Ayırıcı tanı sakın görünümlü içsi hücreli lezyonlar:
- PASH
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Adenomyoepitelyoma
- Soliter fibröz tümör
- Myofibroblastoma
- Nodüler fasiit
- Diğer metaplastik karsinomlar



TEDAVİ VE PROGNOZ

Mastektomi, KT+RT

Matriks üreten karsinom.....İYİ PROGNOZLU

Low grade adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

İğsi hücreli karsinom.....KÖTÜ PROGNOZLU

Skuamöz hücreli karsinom

3-YILLIK ORT SAĞKALIM: %77

5-YILLIK ORT SAĞKALIM: %62

10-YILLIK ORT SAĞKALIM: %53





SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları - 15
ULUSLARARASI KATILIMLI ÜÇLÜ NEGATİF
MEME KARSİNOMLARI SEMPOZYUMU



OLGULAR EŞLİĞİNDE NADİR GÖRÜLEN TRIPLE NEGATİF MEME KARSİNOMLARI

DOÇ. DR. FUNDA TAŞLI
SBÜ İZMİR TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Olgu 1

- 39 yaş, Kadın hasta
- Şikayeti sol meme ve koltuk altında belirgin ağrı

FM: Ele gelen kitle saptanmıyor. Aksilla olağan.

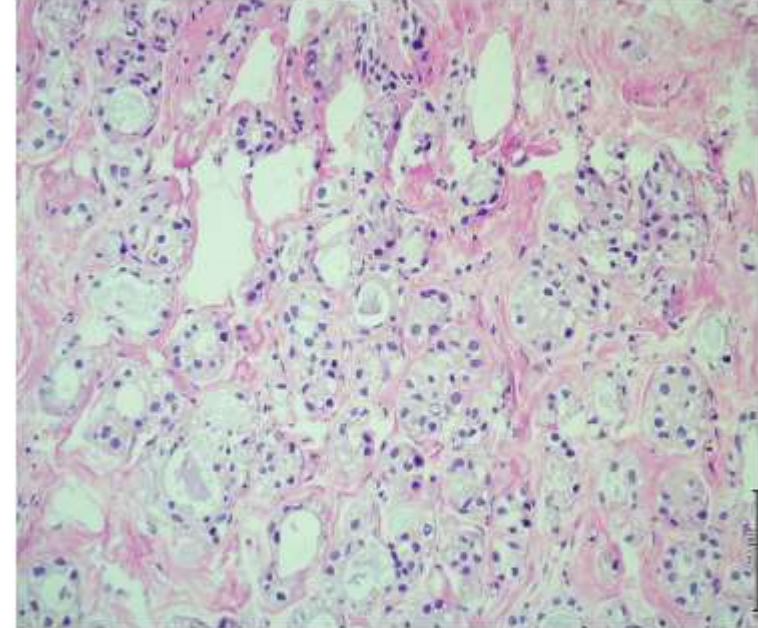
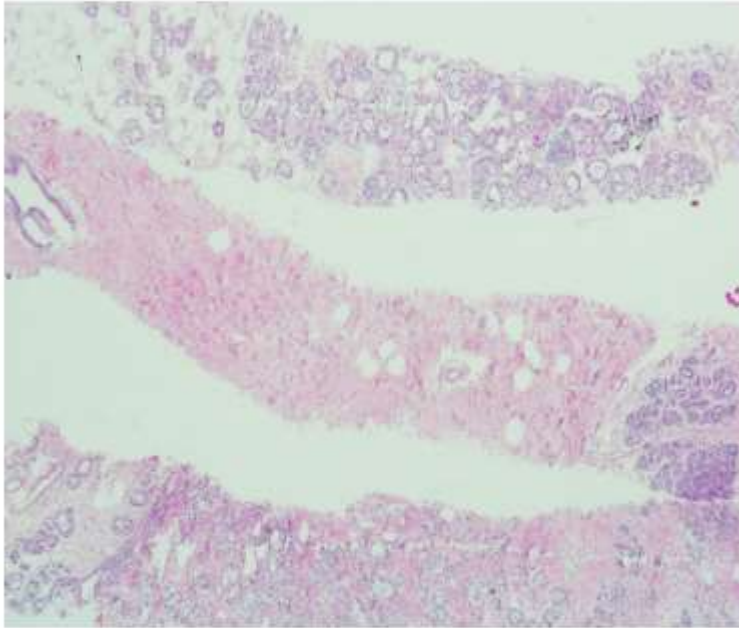
MAMMOGRAFI: Sol memede doku distorsiyonu gösteren 2 cmlik bir alan izlenmiştir.

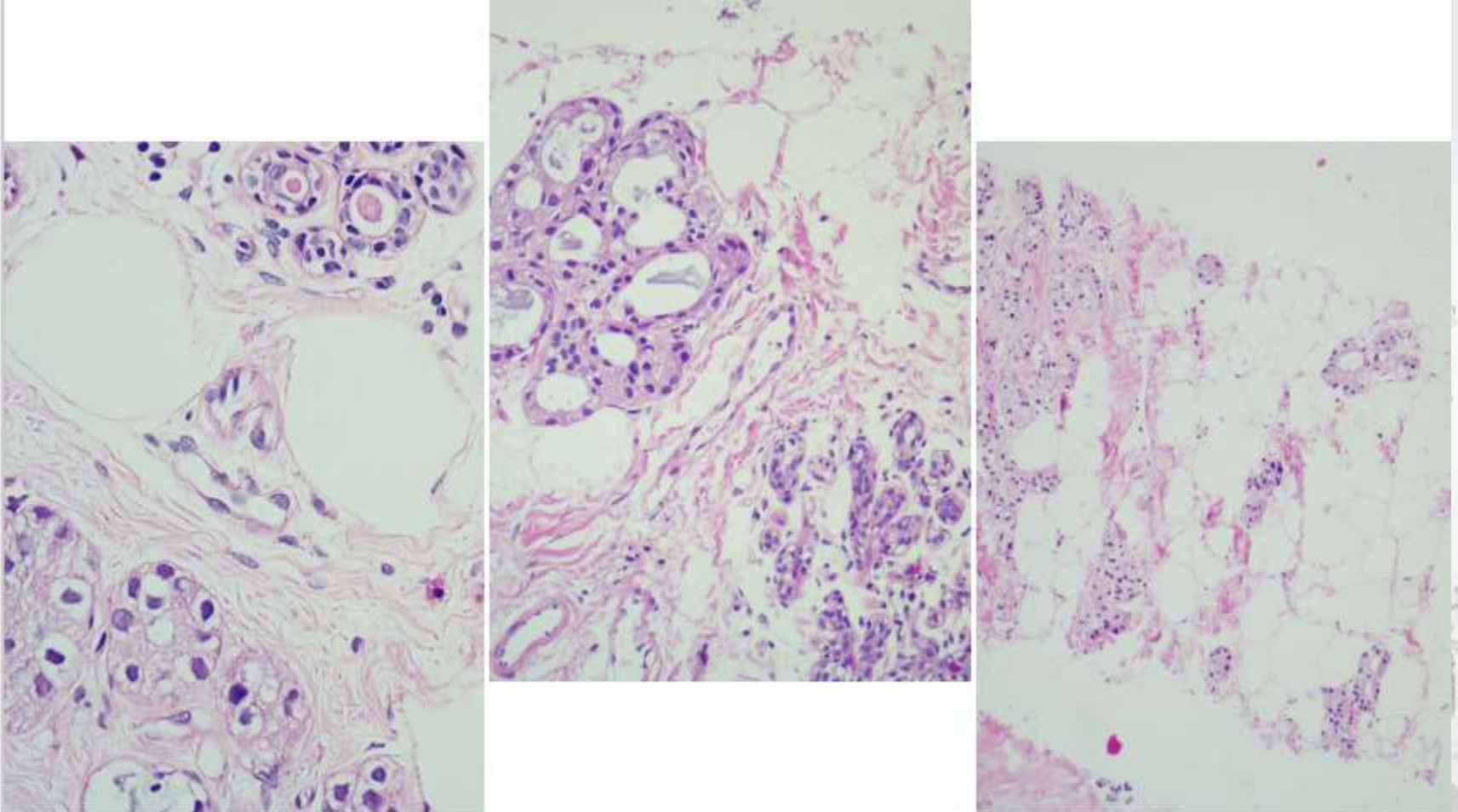
MEME US: Sol meme ÜDK'da hafif hipoekoik kısmen mikrolobüle konturlu yaklaşık 17x10 mm boyutta ve 6-7 mm çaplı 2-3 adet hipoekoik odak

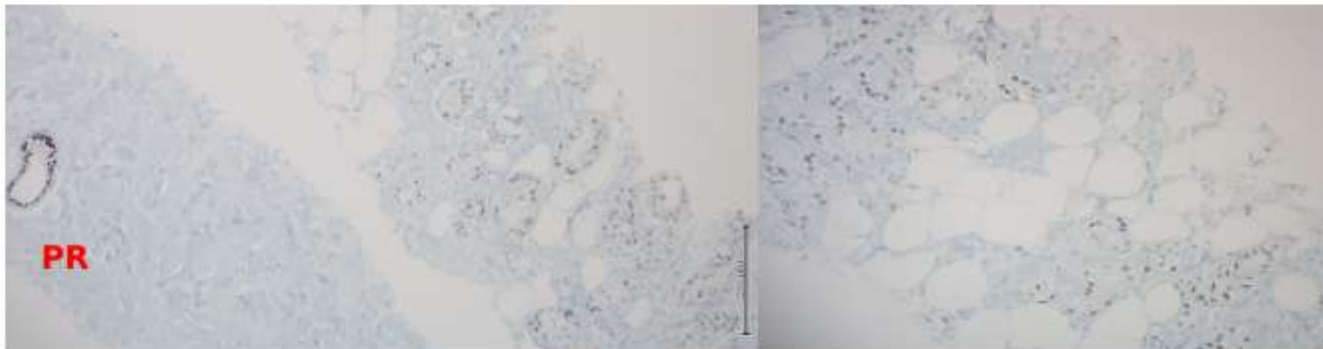
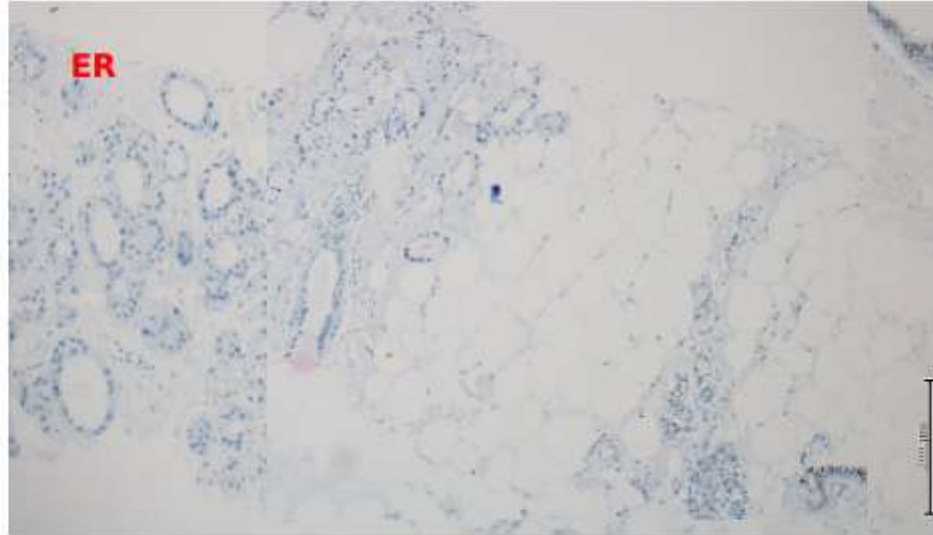
MEME MR: Sol meme üst dış kadranda düzensiz konturlu, 27x17mm boyutta belirgin diffüzyon kısıtlaması göstermeyen, konturları mikrolobüle, kitlesel form oluşturma eğiliminde BI-RADS 4 C bir lezyon

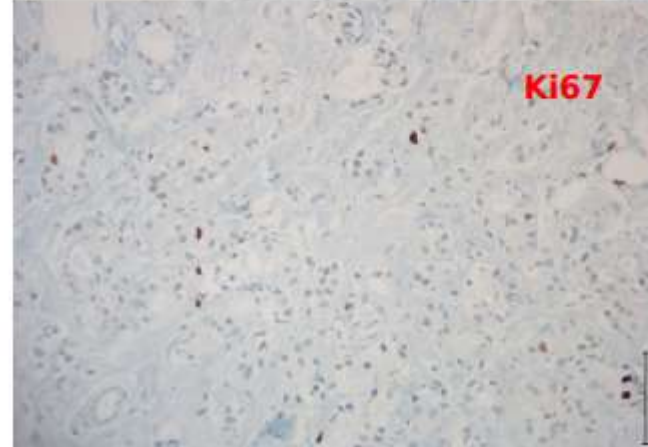
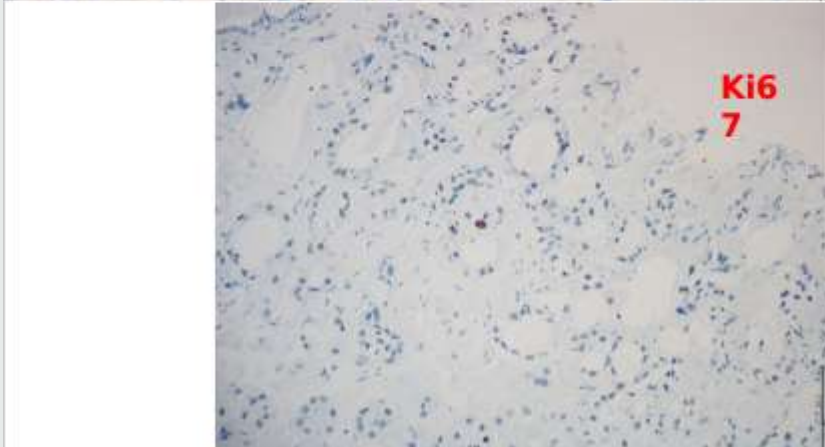
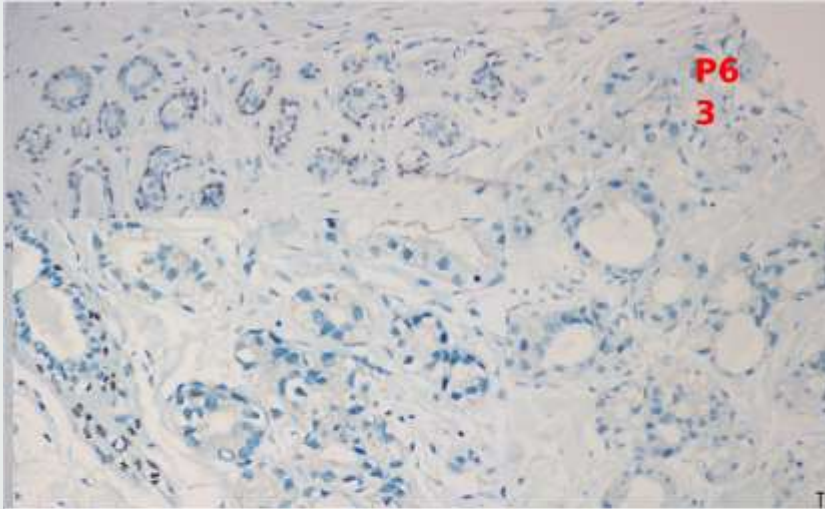


- Malignite - erken evre malignite yada Granülomatöz lezyon ön tanıları ile **Tru-ct bx** uygulanıyor

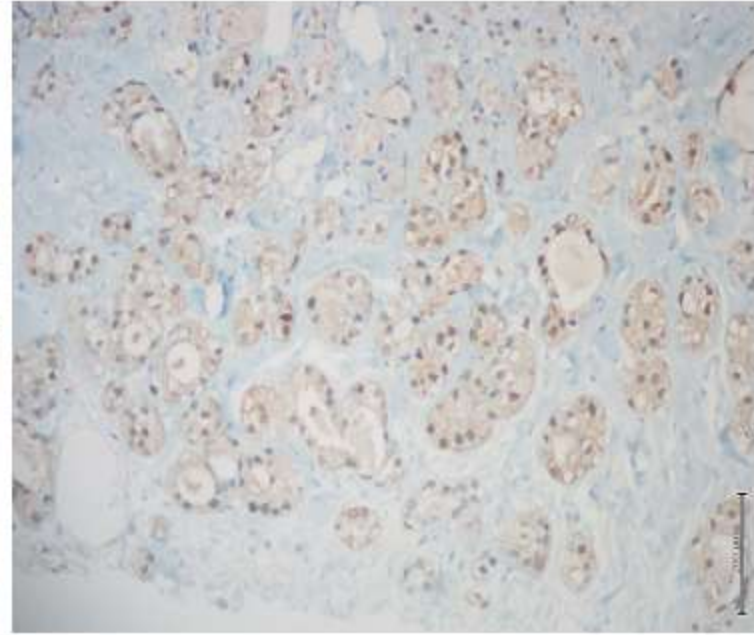
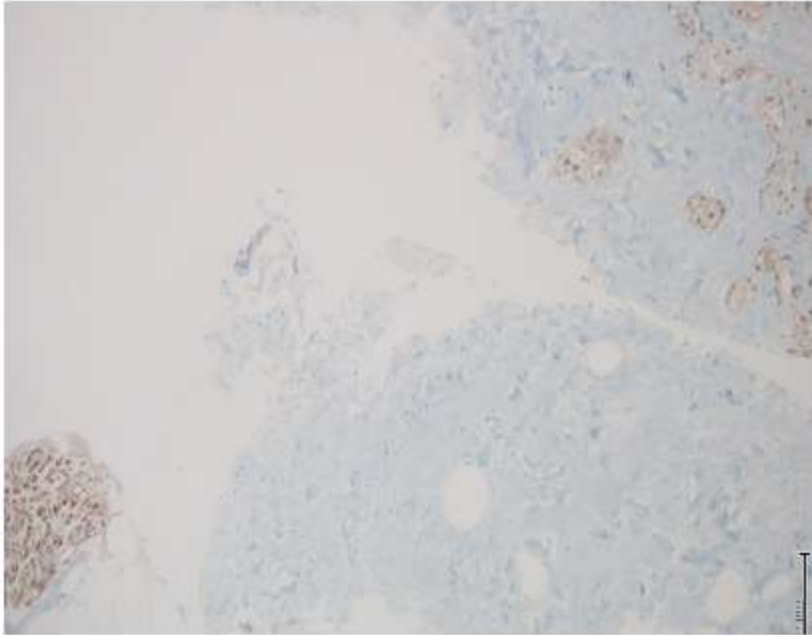








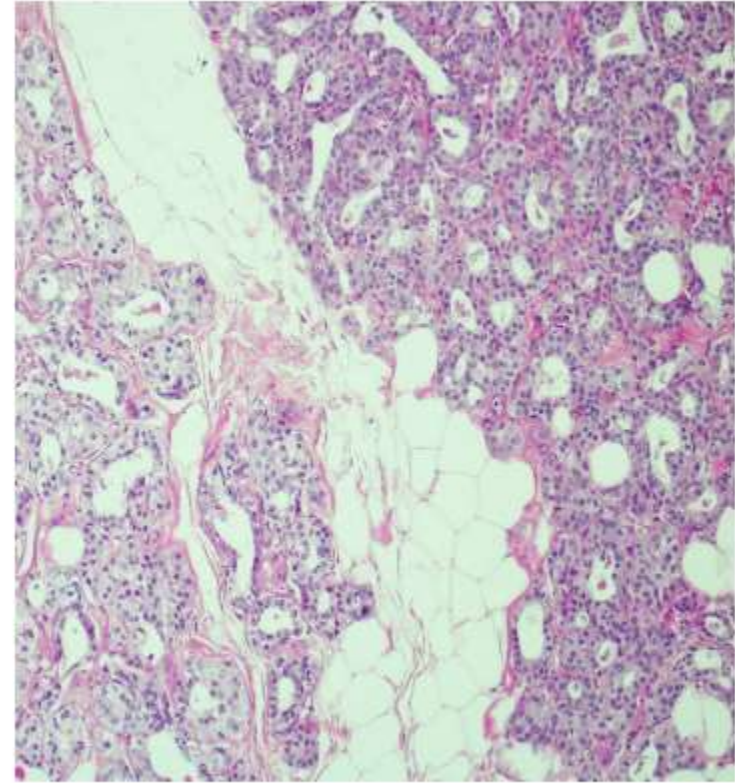
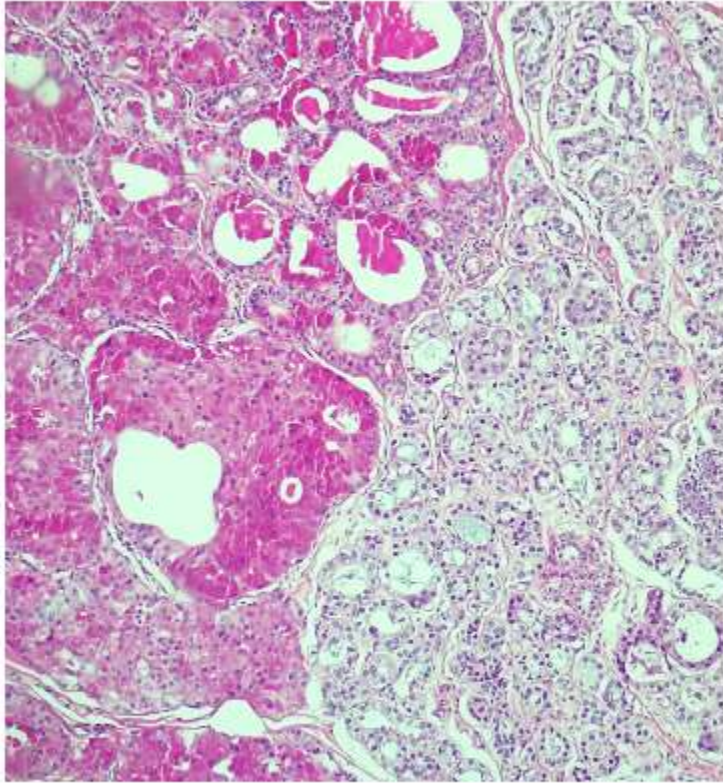
S100

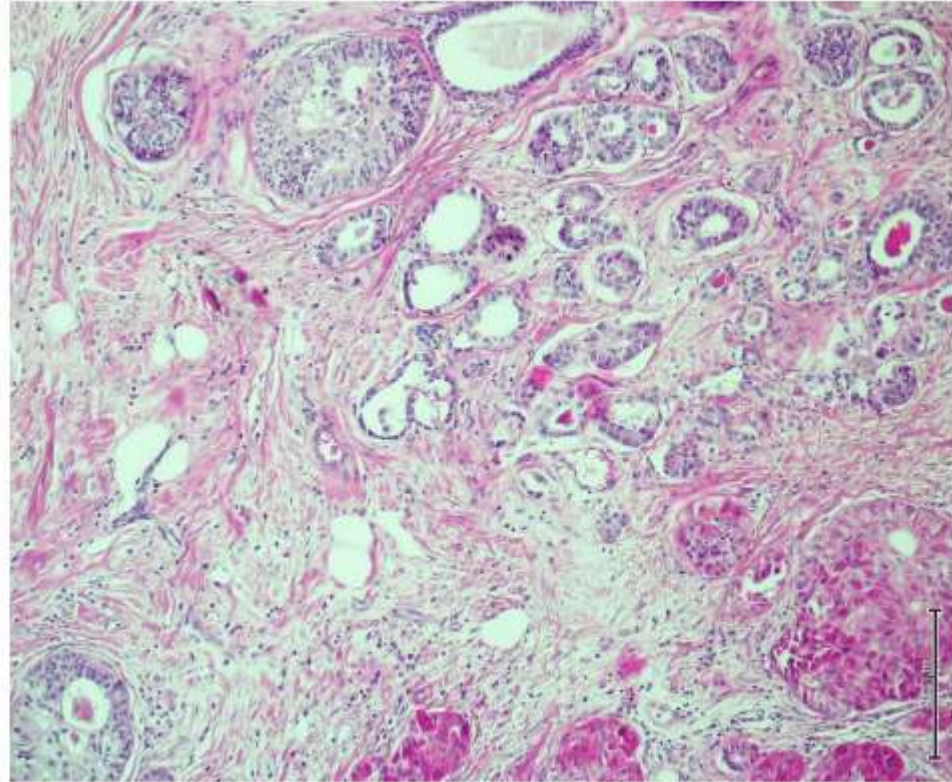
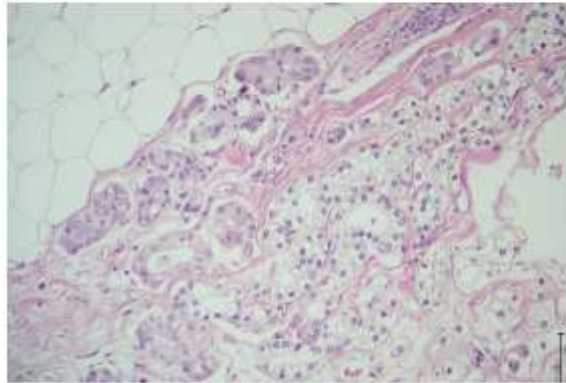
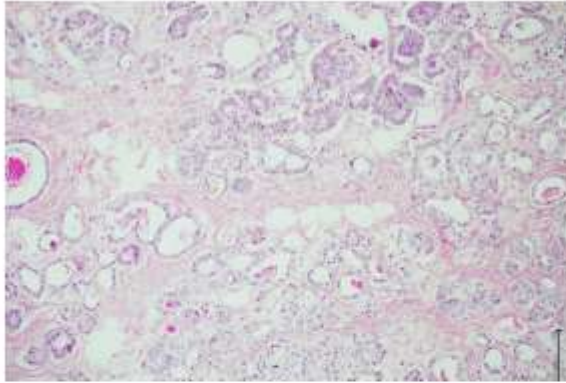


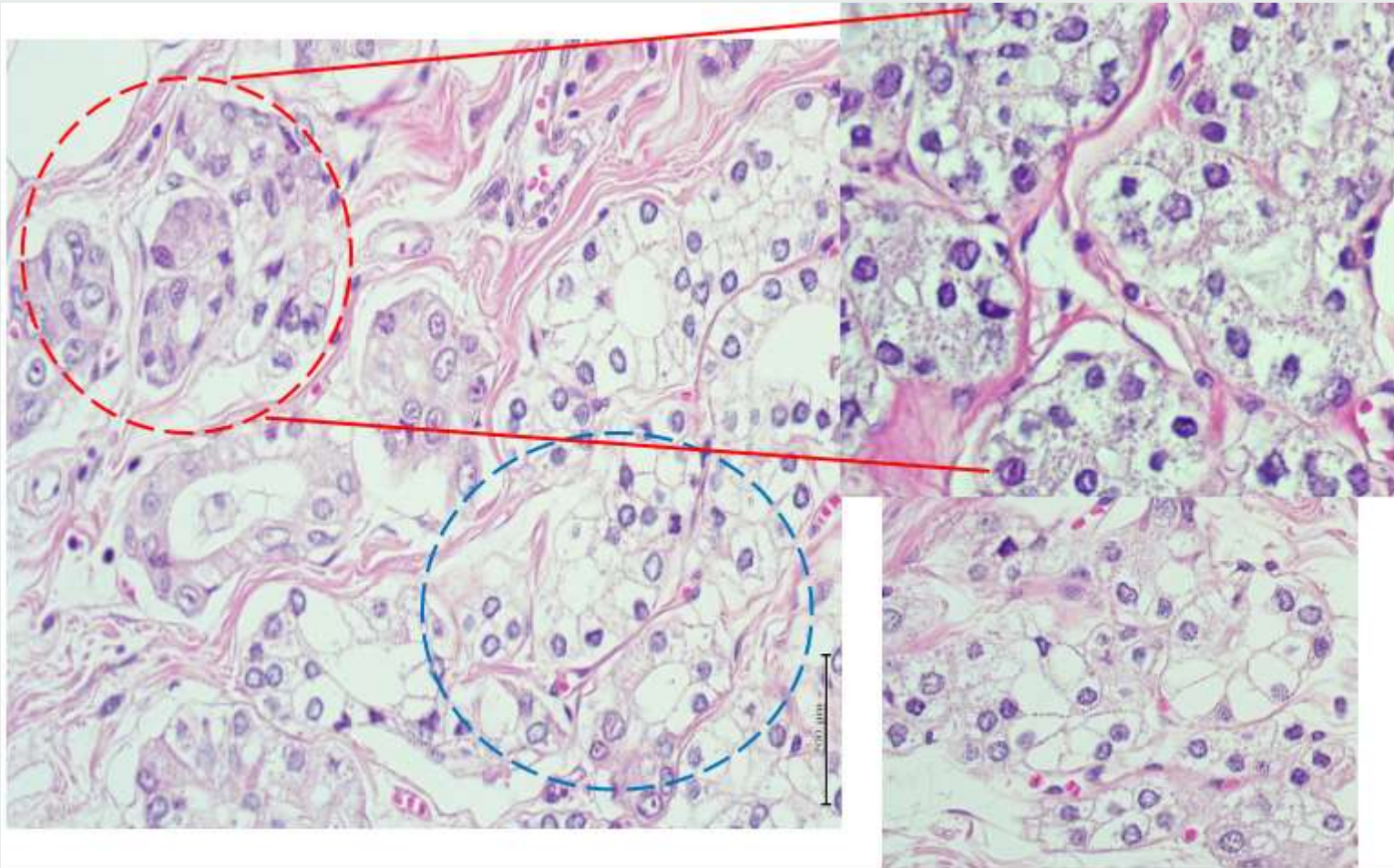
İmmünohistokimyasal yöntem:

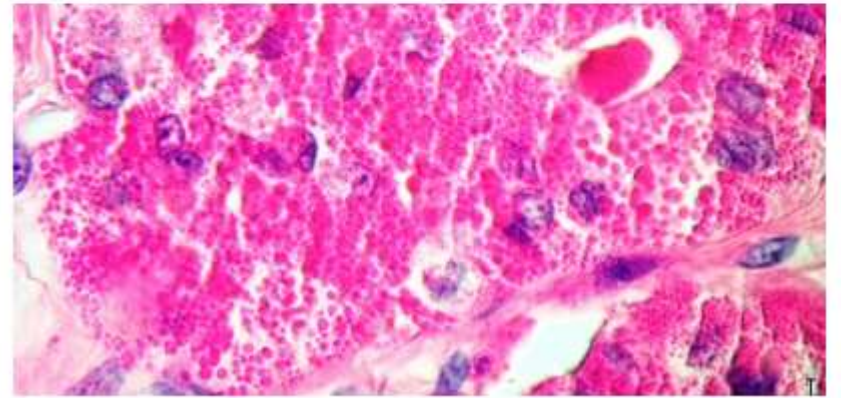
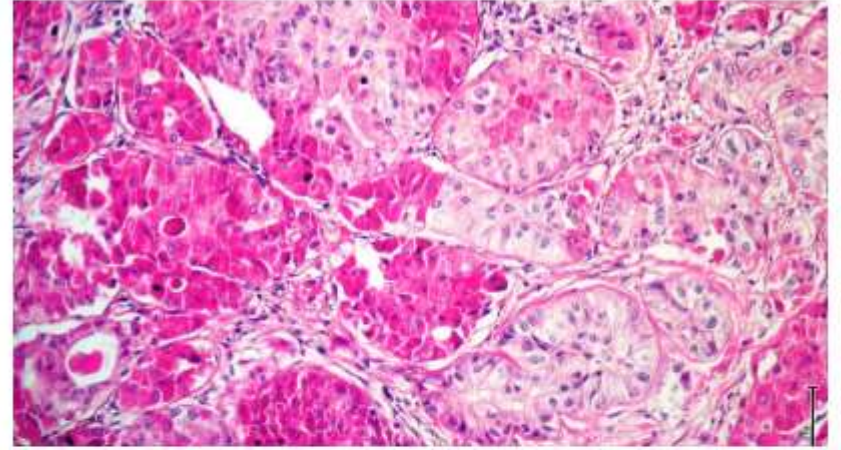
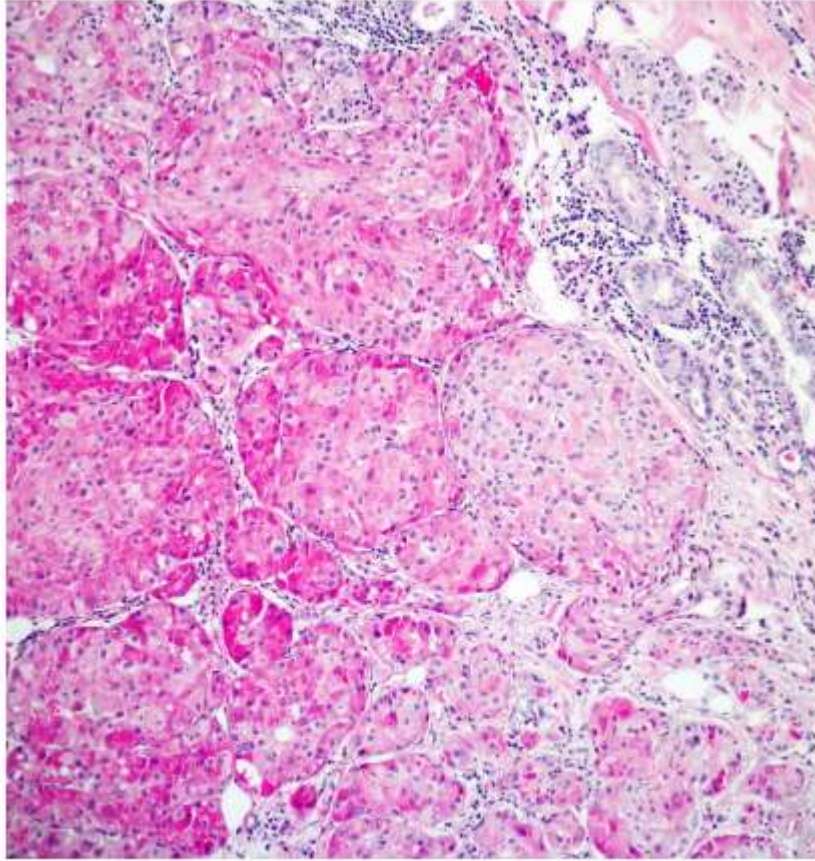
- CEB2 (-)
- E-cad heterojen (+)
- P53 (-)
- Bu bulgular eşliğinde olguda düşük dereceli duktal bir malignite ile mikroglandüler adenozis tanısı arasında ayırıcı tanı yapılamamıştır. Mikroglandüler adenozis malignite öncüsü ve/veya diğer malignitelere eşlik eden bir lezyon olarak kabul edilmektedir. Bu nedenlerle lezyonun güvenli cerrahi sınırlar eşliğinde total eksize edilmesi uygun olur.

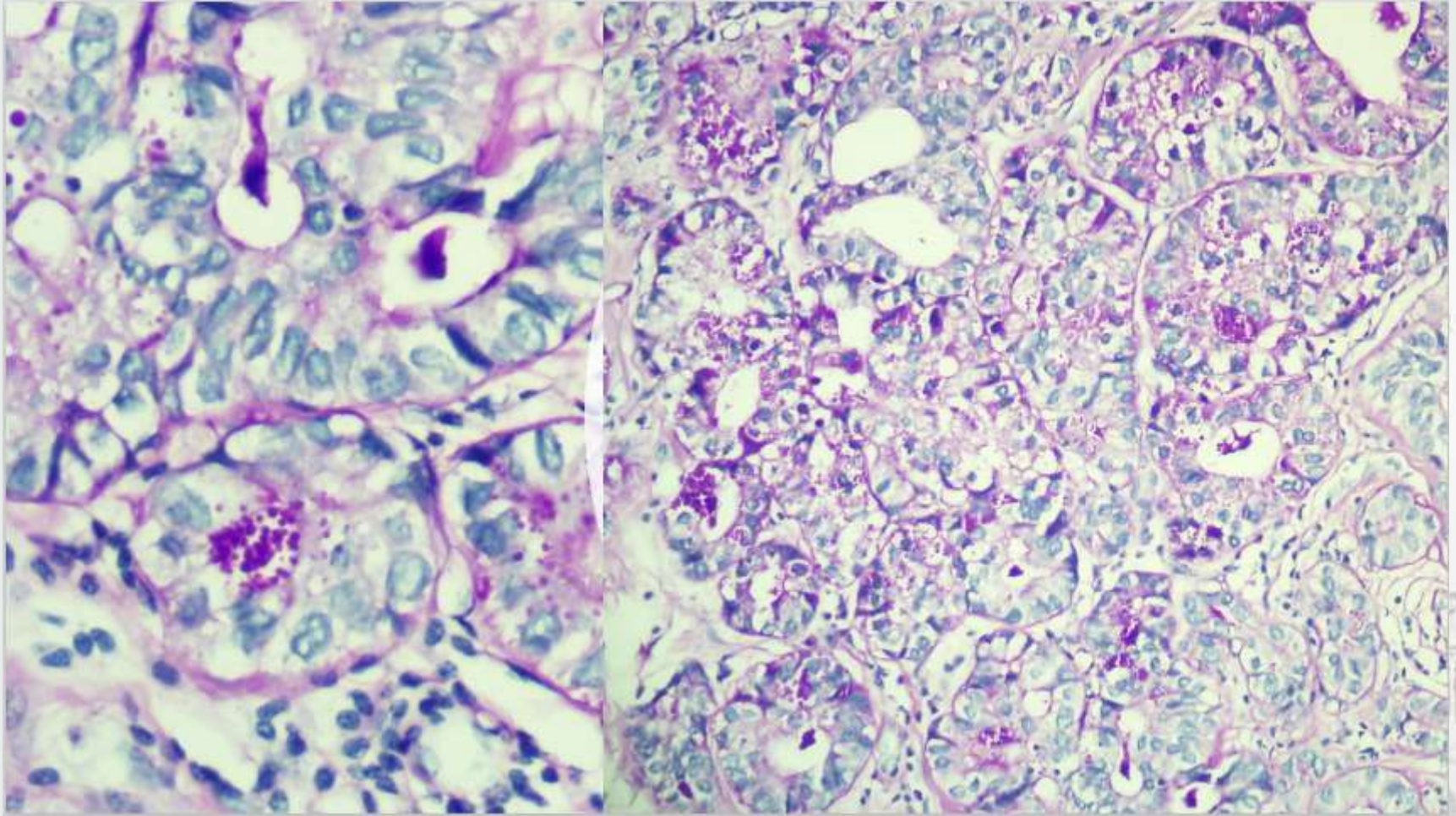
- SOL MEME USG İLE GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE İŞARETLEME SONRASINDA SOL LUMPEKTOMİ
- Üzerinde 4x1 cm lik deri bulunduran 8x4,6x2,5 cm boyutlarında sol memeye ait lumpektomi materyali
- Makroskopik olarak sınırları net değerlendirilemeyen, yumuşak kıvamlı 4x3,5x3,5 cm boyutlarında bir alan, cerrahi sınırlar salim

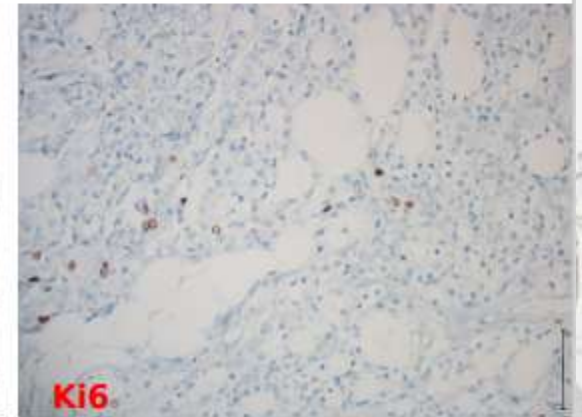
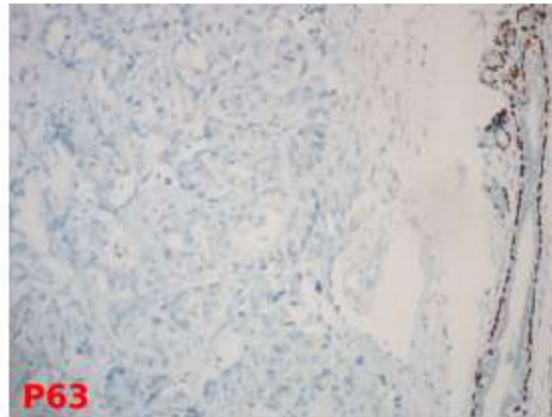
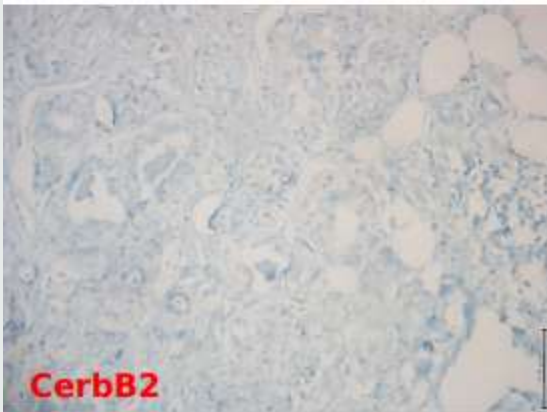
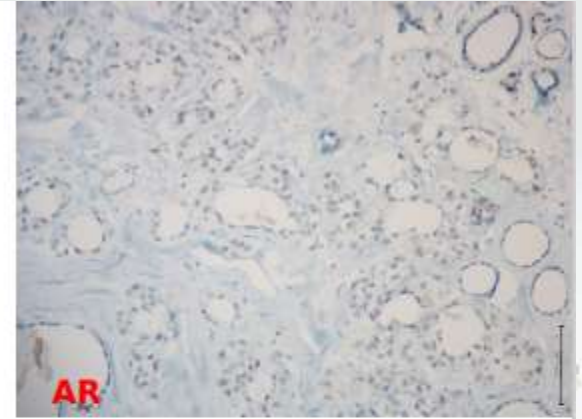
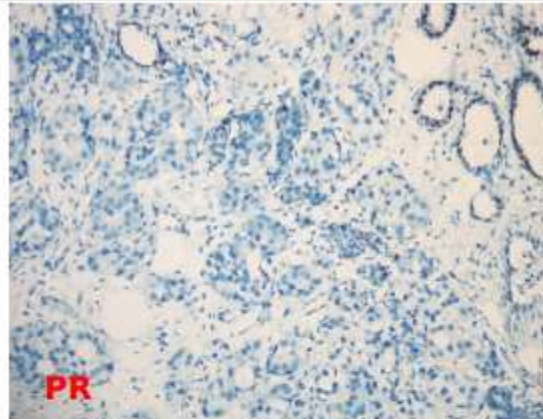
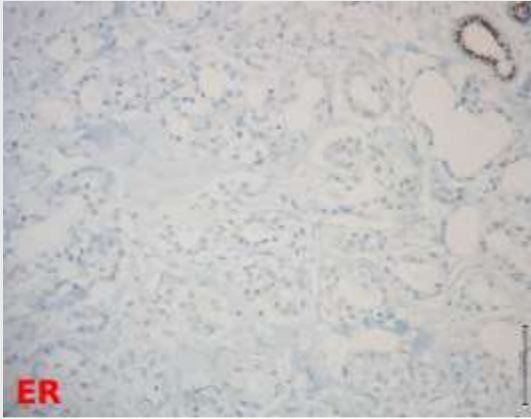


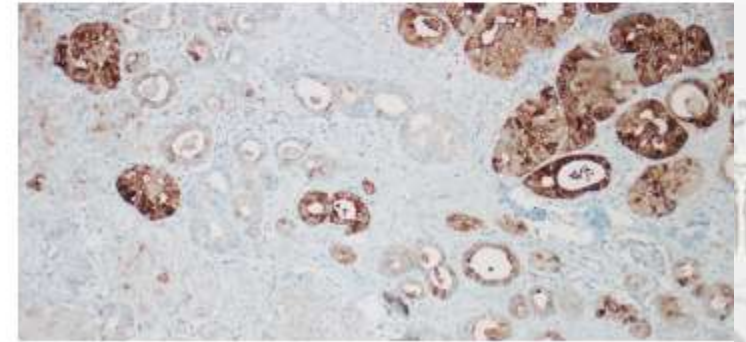
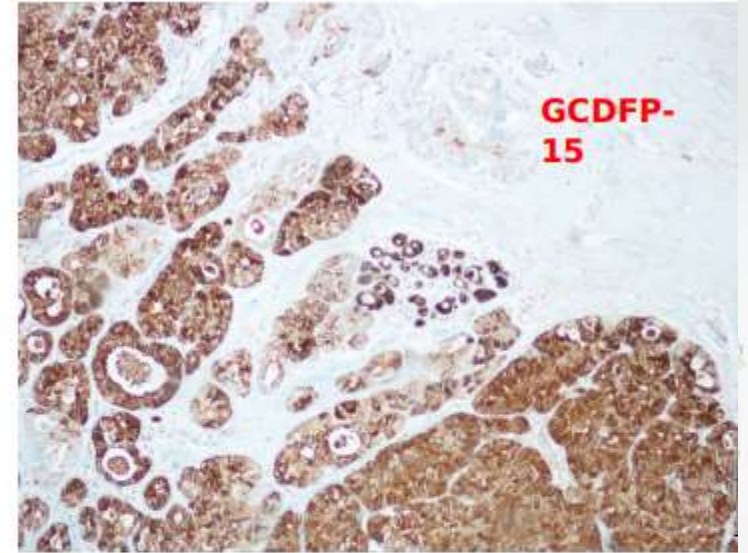
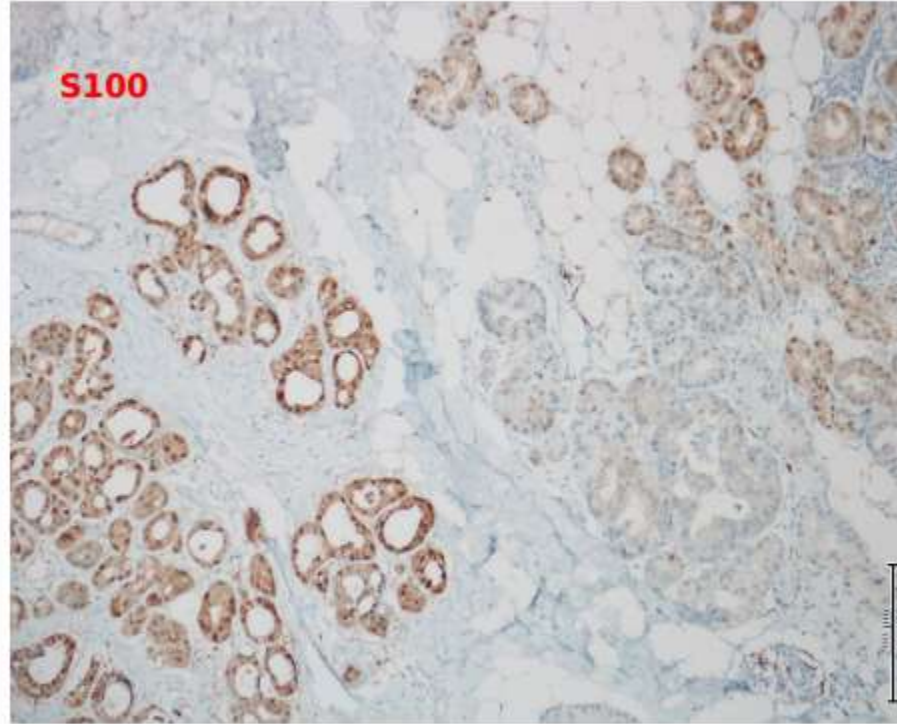


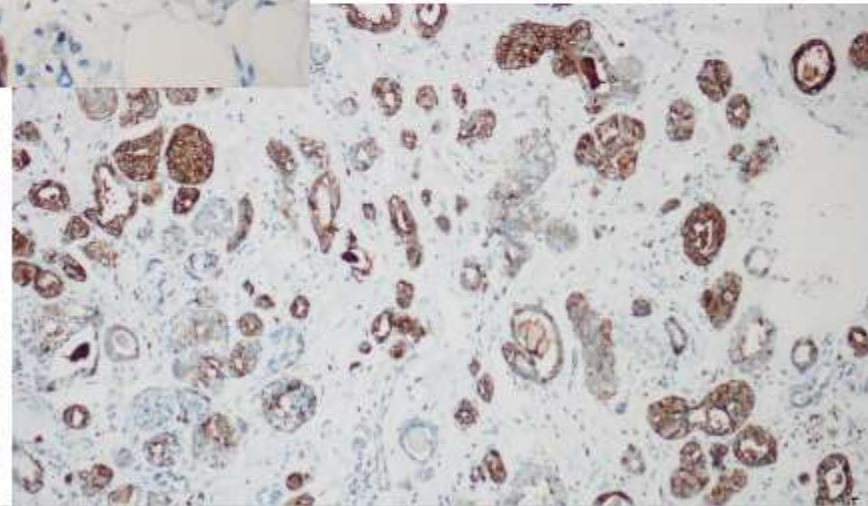
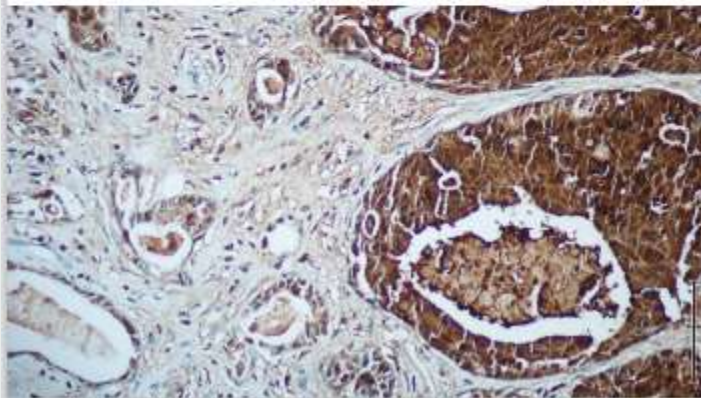
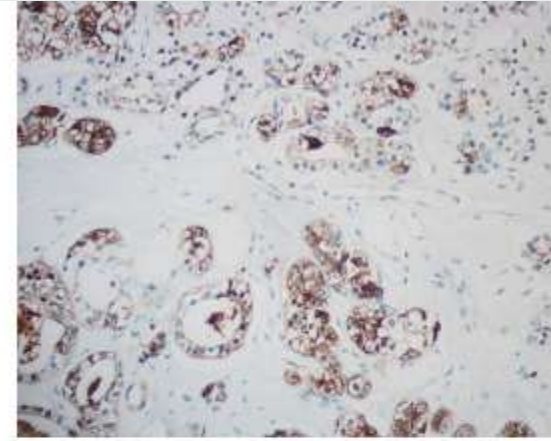
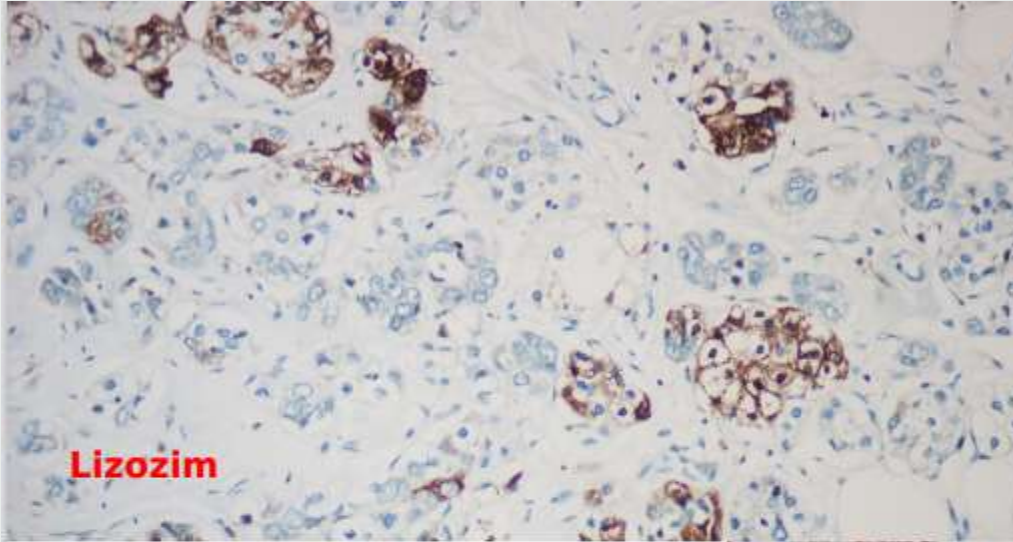




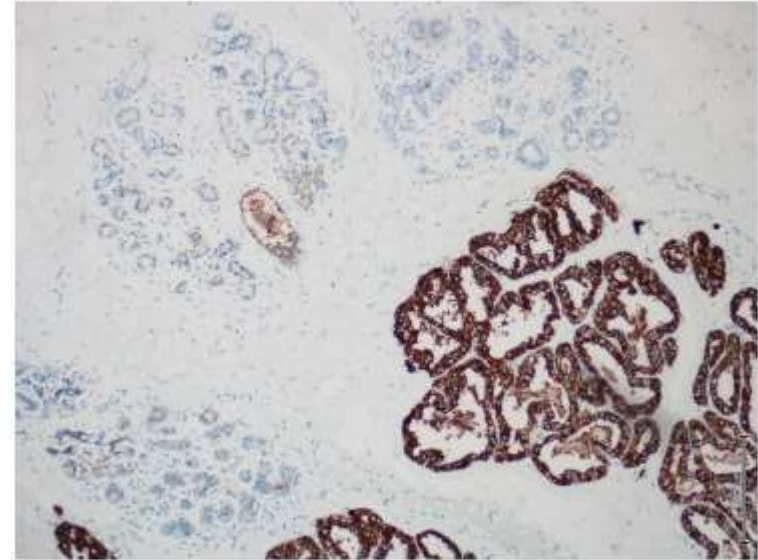
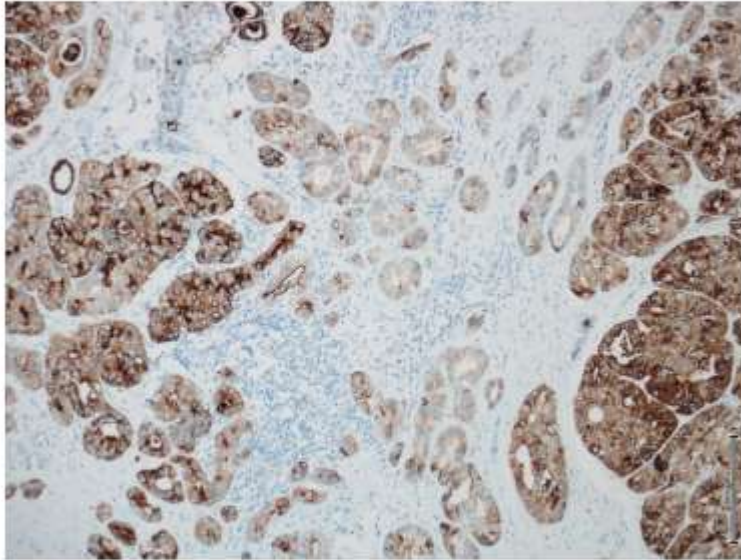






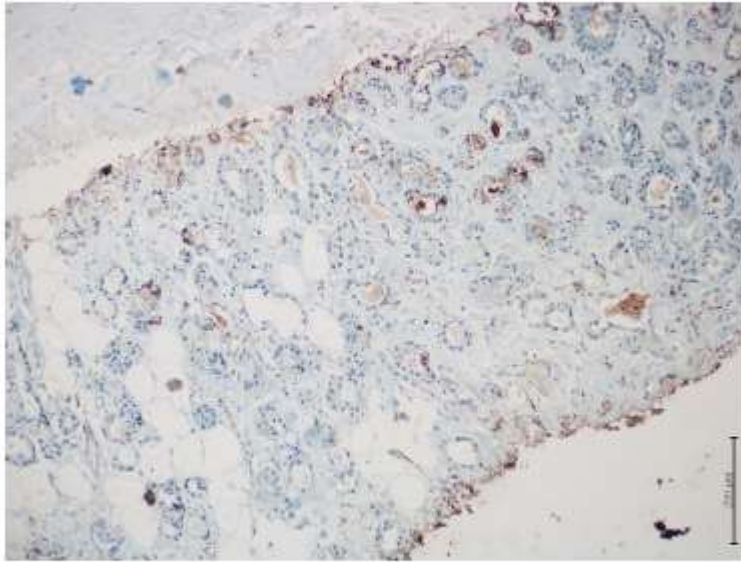


EMA

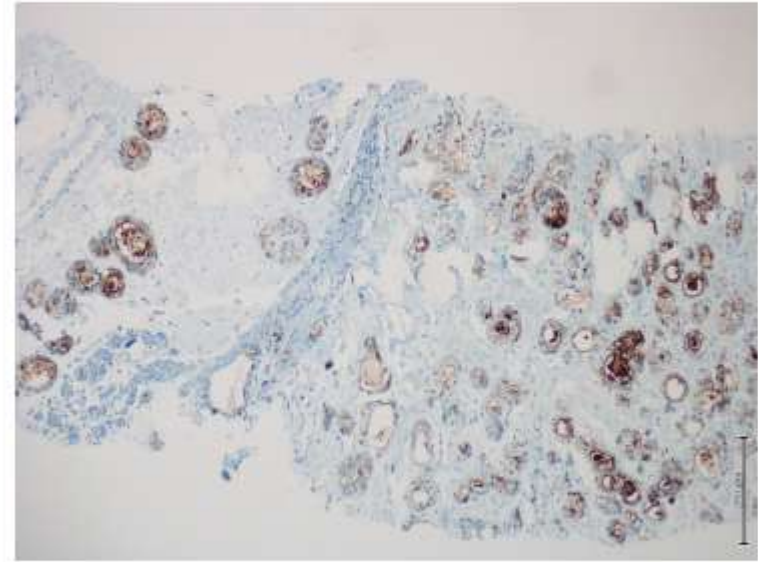


İMMÜNHİSTOKİMYA:

- CK5/6 (-)
- GATA 3 ile soluk boyanma
- TANI:
- ASİNİK HÜCRELİ KARSİNOM
- SOL SLNB (İKİLİ YÖNTEM)(PARAFİN)
- REAKTİF LENF NODU (6 ADET) (SOL AKSİLLA, SENTİNEL 1-4 VE PARASENTİNEL LENF NODU, EKSİZYON)



**Lizozi
m**



EMA

Asinik Hücreli Karsinom

- DSÖ sınıflamasında tükrük bezi tipi tümörler arasında yer alan nadir meme tümörü
- Düşük veya orta agresif potansiyelli kabul ediliyor
- Meme ve tükrük bezi benzer yapılanma ve benzer sellüler komponentler içerir
- Meme, tükürük bezlerinde karşılaşılan tüm tümör tiplerini geliştirebilir.

Morfoloji

- Yüksek gradeli ve kötü diferansiye komponent de içerebilen geniş bir morfolojik spektruma sahip tümörler
- Solid, tubuler yada infiltratif patern sergileyebilirler
- Tubullerde sıklıkla kolloid benzeri materyel izlenir
- Tümöral glandları döşeyen hücreler şeffaf stoplazmalı yada belirgin eozinofilik ve bazofilik granüller içeren sitoplazmaya sahip olabilirler, bu da tümöre alacalı bir görünüm verir.
- Nukleuslar genelde yuvarlak oval, tek nukleollü hafif pleomorfik düşük-intermediate grade de izlenir

- Tümör hücreleri:
- Seröz asinik diferansiyasyon belirteçleri Lizozim ve a1-antikimotripsin ile pozitiftir.
- S100, **EMA** ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif.
- GCDFP-15 ile fokal pozitiflik görülebilir.

Patogenez:

- Memenin tükürük bezlerinde görülen seröz asiner hücrelere benzer şekilde saf asiner farklılaşma gösteren lobüller içerebildiği ve ACC lerin bu asinilerden köken alabileceği düşünülmektedir.
- İyi gidişli Triple negatif meme karsinomları grubunda tanımlanıyor, ancak bu tartışmalı
- genelde ER, PR, CerbB2 negatiftir.
- Ancak literatürde az sayıda olguda PR pozitifliği bildirilmiştir
- AR pozitif olabilirler

Histopathology



Histopathology 2019, 75, 931–937, DOI: 10.1111/his.13962

SHORT REPORT

Whole-exome sequencing and RNA sequencing analyses of acinic cell carcinomas of the breast

Francisco Beca,¹  Simon S K Lee,² Fresia Pareja,²  Arnaud Da Cruz Paula,³ Pier Selenica,² Lorenzo Ferrando,^{2,4}  Rodrigo Gualarte-Mérida,^{2,3}  Hannah Y Wen,² Hong Zhang,² Elena Guerini-Rocco,^{5,6} Emad A Rakha,⁷ Britta Weigelt² & Jorge S Reis-Filho² 

- Whole-exom sekanslama ile 3 olgu değerlendirilmiş
- ACC e özgü patognomonik genetik bir alterasyon izlenmemiş
- Triple negatif tümörlerde görülen benzer somatik mutasyonlar saptanmış

Ayırıcı Tanı

Yüksek dereceli invaziv karsinom:

Sekretuar karsinom:

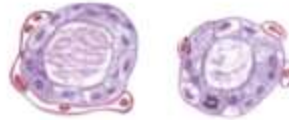
t(12;15) ETV6-NTRK3 translokasyonu yokluğu

Mikroglandüler Adenozis:

MA



ACCa



Maria P. Foschini, Vincenzo Eusebi. Microglandular adenosis of the breast: a deceptive and still mysterious benign lesion. Human Pathology (2018) 82, 1-9

Mikroglandüler Adenozis (MGA)

- Nadir borderline neoplastik bir lezyon
- Meme biopsilerinin %0.1 inden daha azında görülür
- Sadece memeye özgü bir lezyon değildir (Nazal seromusinöz hamartom/mikroglandular adenozis)
- Bu lezyonların yüksek dereceli Triple negatif lezyonların non-obligate prekürsörleri olarak sınıflandırılması önerilmektedir

Journal of Pathology

J Pathol 2016; 238: 677–688

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.4691

ORIGINAL PAPER

Microglandular adenosis associated with triple-negative breast cancer is a neoplastic lesion of triple-negative phenotype harbouring *TP53* somatic mutations

Elena Guerini-Rocco,^{1,2,†} Salvatore Piscuoglio,^{1,†} Charlotte KY Ng,^{1,†} Felipe C Geyer,^{1,3} Maria R De Filippo,¹ Carey A Eberle,¹ Muzaffar Akram,¹ Nicola Fusco,^{1,4} Shu Ichihara,⁵ Rita A Sakr,⁶ Yasushi Yatabe,⁷ Anne Vincent-Salomon,⁸ Emad A Rakha,⁹ Ian O Ellis,⁹ Y Hannah Wen,¹ Britta Weigelt,^{1,8} Stuart J Schnitt¹⁰ and Jorge S Reis-Filho^{1,8}

10 olgu 2si pür, 8 i tümör ilişkili

236 gen bakılmış

Pür MGA da klonal nonsinonim somatik mutasyon yok ve sınırlı CNA izlenmiş

MGA ve ilişkili tümör analizlerinde CNA ve somatik mutasyonların TN tümör profiline benzediği bulunmuş

MGA nın TN hastalığın metatsaz potansiyeli olmayan minimal lokal agresif sakin bir formu olduğu, ancak yüksek grade lezyonlara progresyon potansiyeli olduğu sonucuna varılmış

prognoz

- Pur ACC iyi seyirli tümör
- Agresif adjuvan kemoterapiye yanıtızsız
- ACC da high grade alanlar yada eşlikçi bir meme karsinom subtipi varlığında davranışı daha agresif olabilir

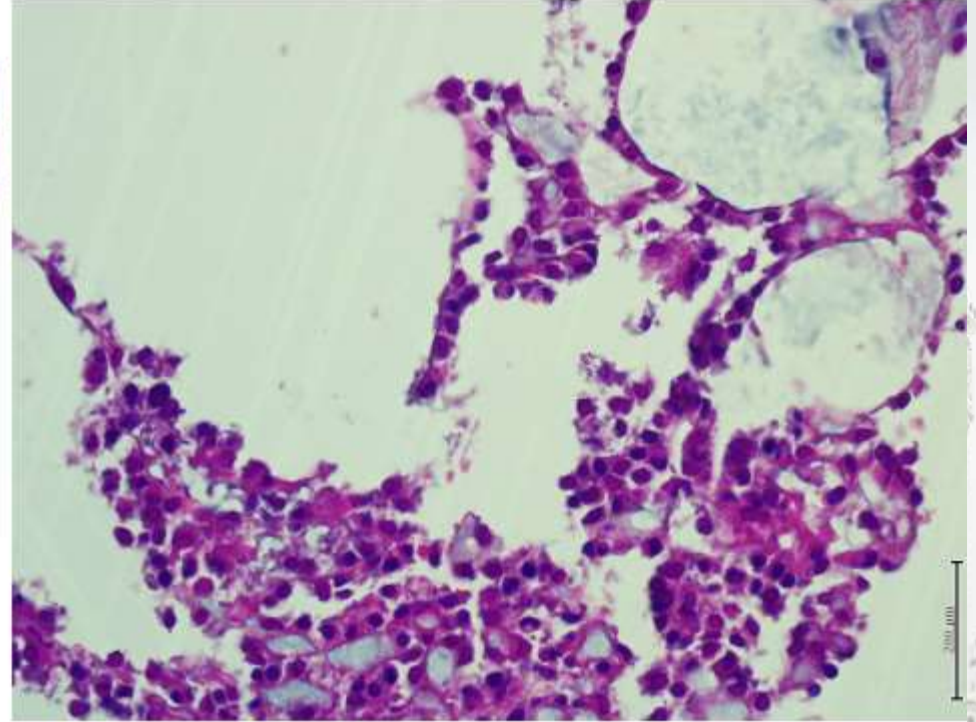
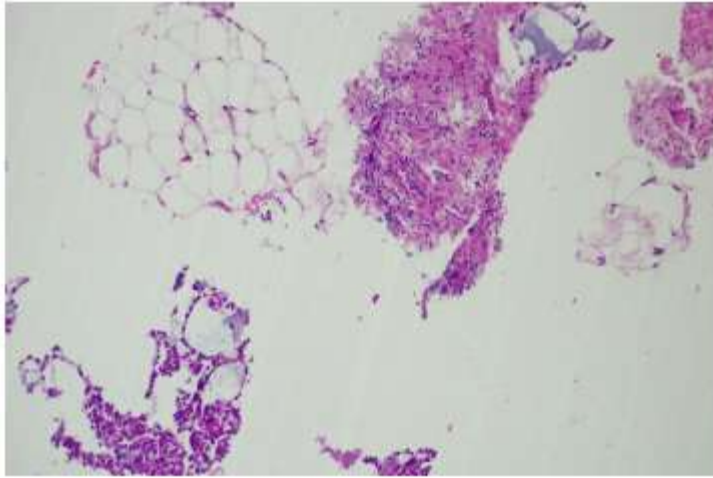
2. olgu

83 Y, Kadın

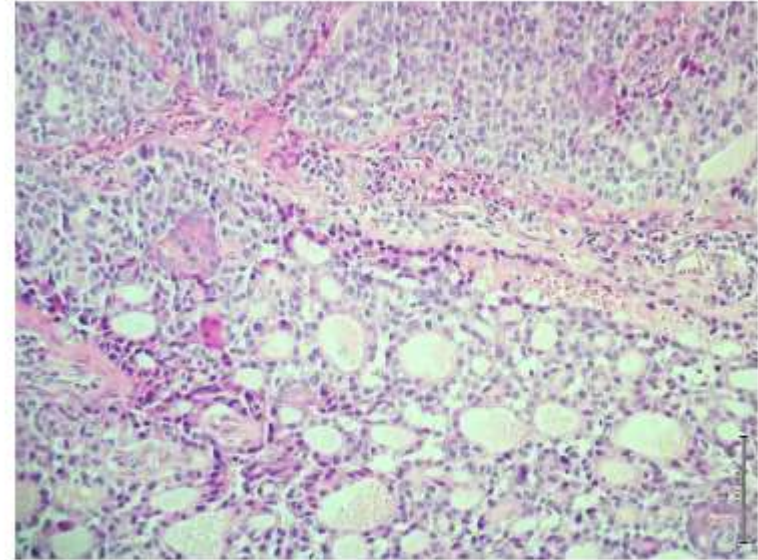
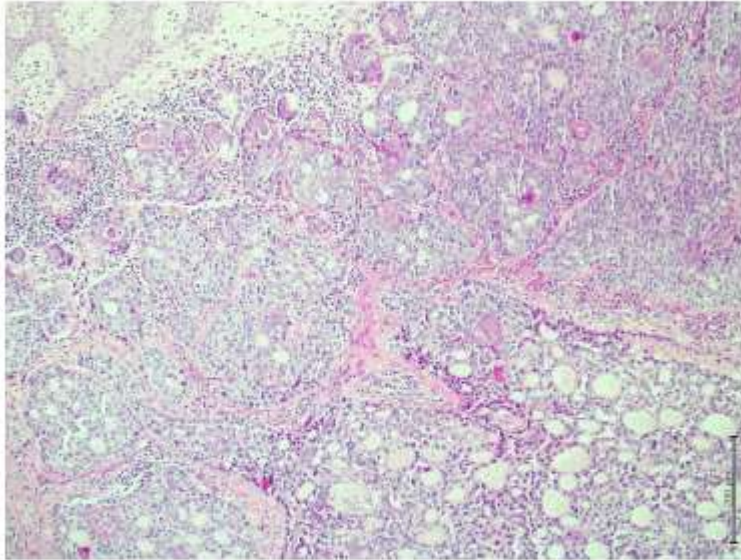
2018 yılında Sol memede kitle şikayeti ile başvuruyor

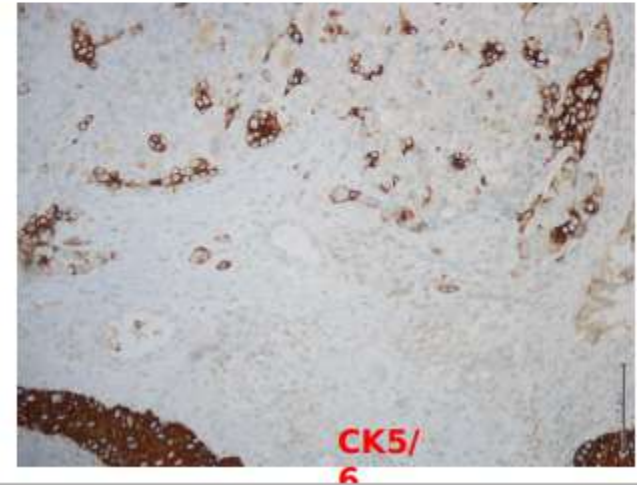
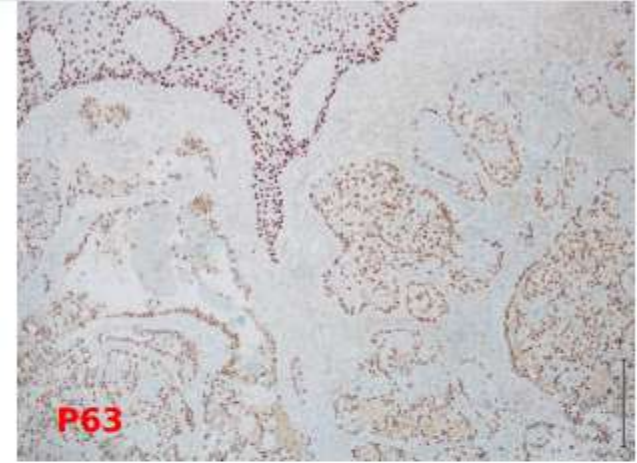
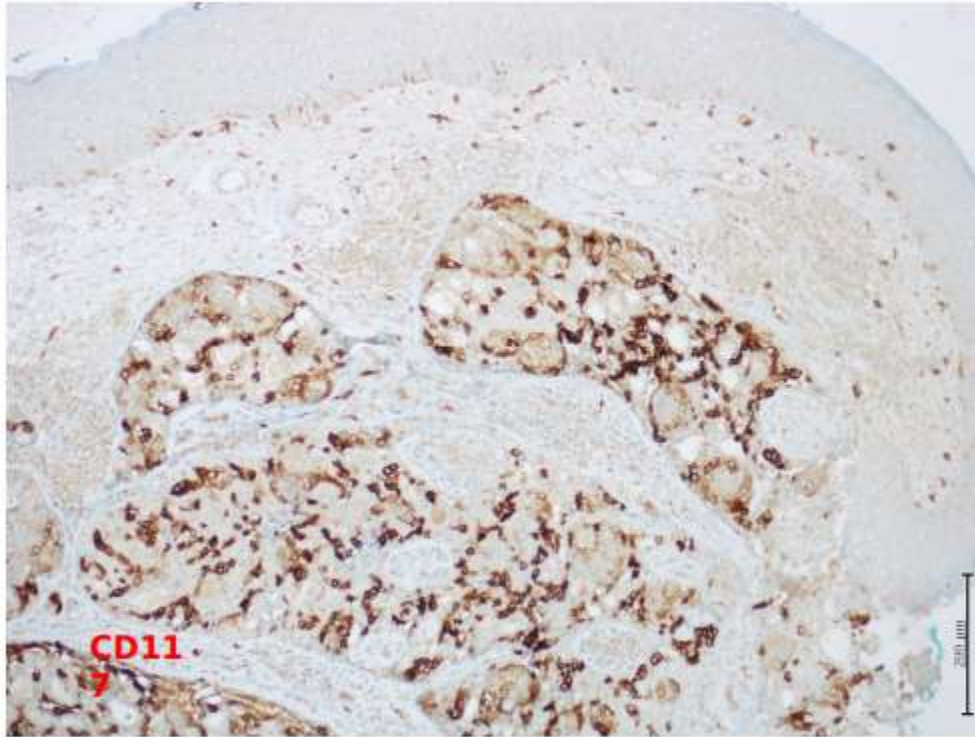
USG:Sol meme ÜDK'dan başlayarak aksillaya doğru devam eden semisolid görünümde ve bilobüle görünümde 10x4cm boyutta ciltte kızarıklık ve enflamatuvar etki oluşturmuş kitle lezyonu izlenmiştir

MR: Sol meme aksillar kuyruk ve aksillar lojda en büyüğünün boyutu yaklaşık olarak 6,5x9cm olarak ölçülen hemen distalinde yine daha küçük boyutlarda yaklaşık olarak 7x4cm boyutlarda lezyonlar izlenmiştir. Post kontrast incelemede lezyonların santrallerinde belli belirsiz kontrast tutuluşu izlenmektedir.



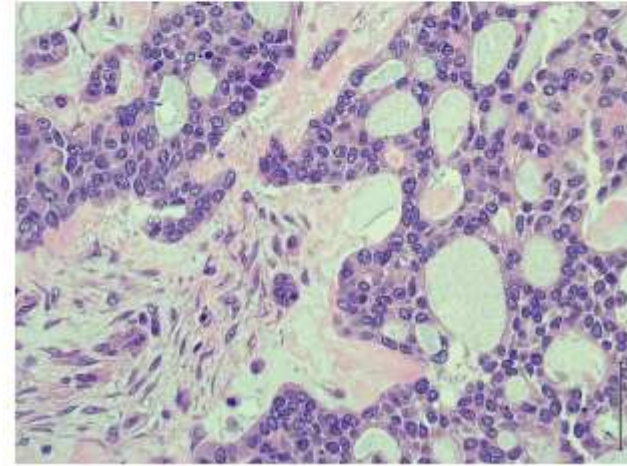
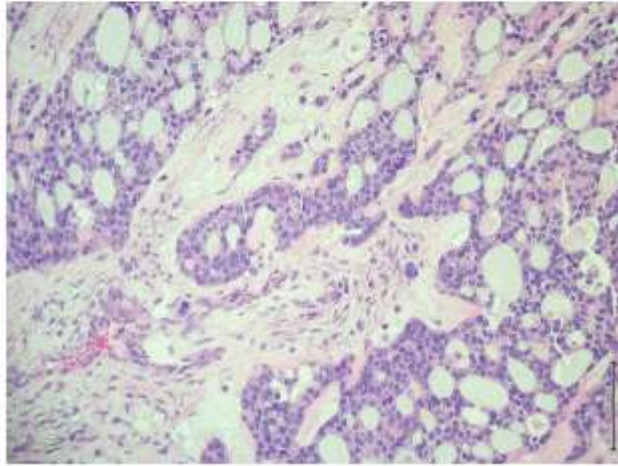
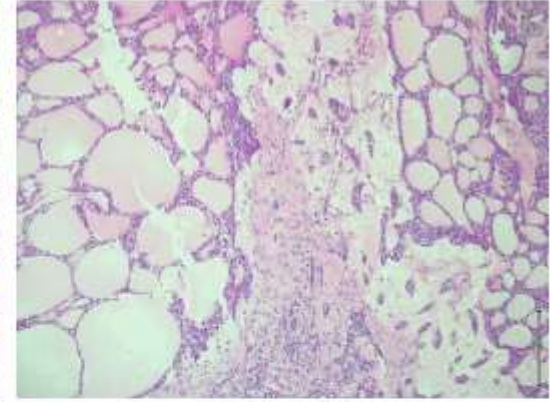
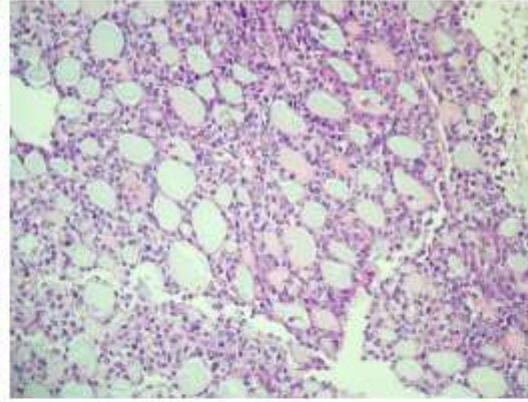
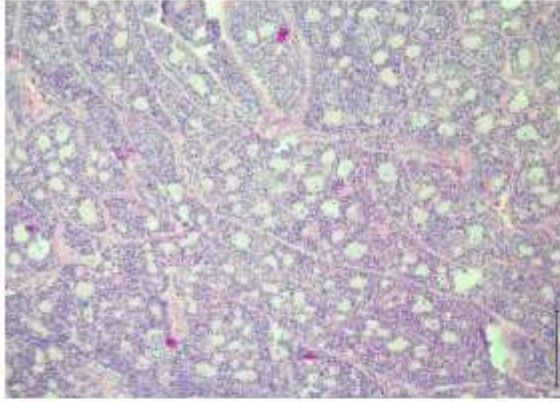
- Hasta 2020 yılına kadar hastaneye gelmiyor
- 2020 yılında geldiğinde kitlenin cilde fistülize olduğu görülüyor,
- İnsizyonel biopsi uygulanıyor

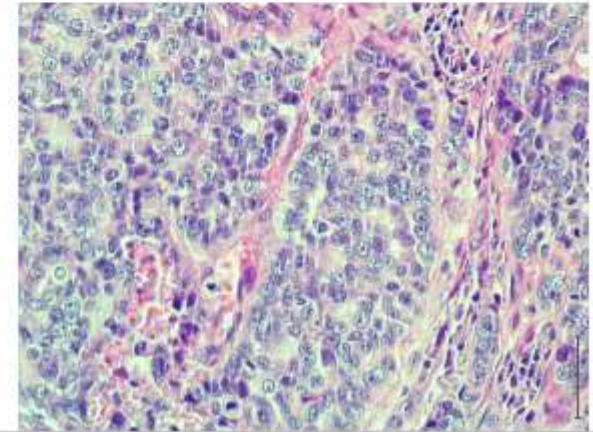
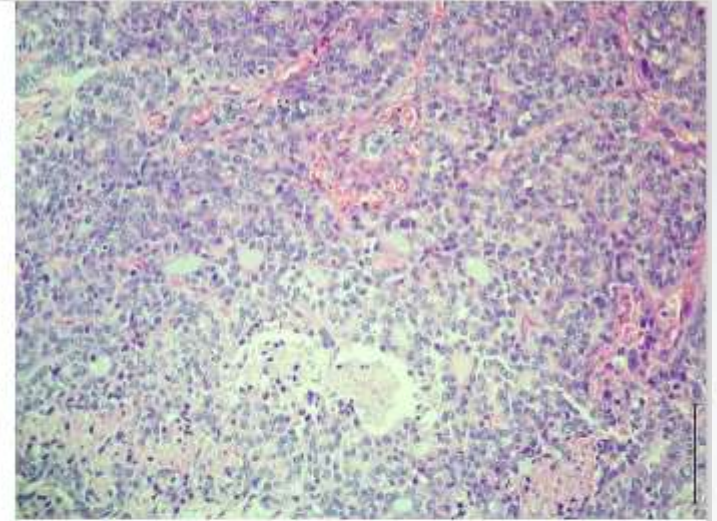
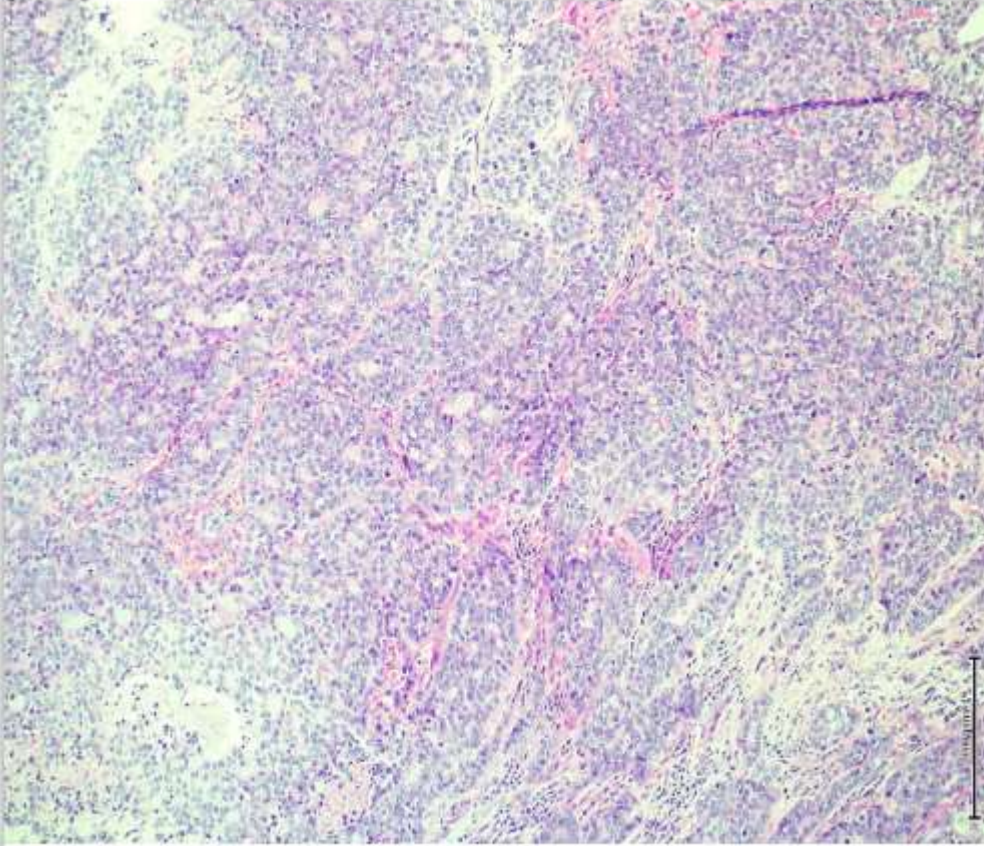


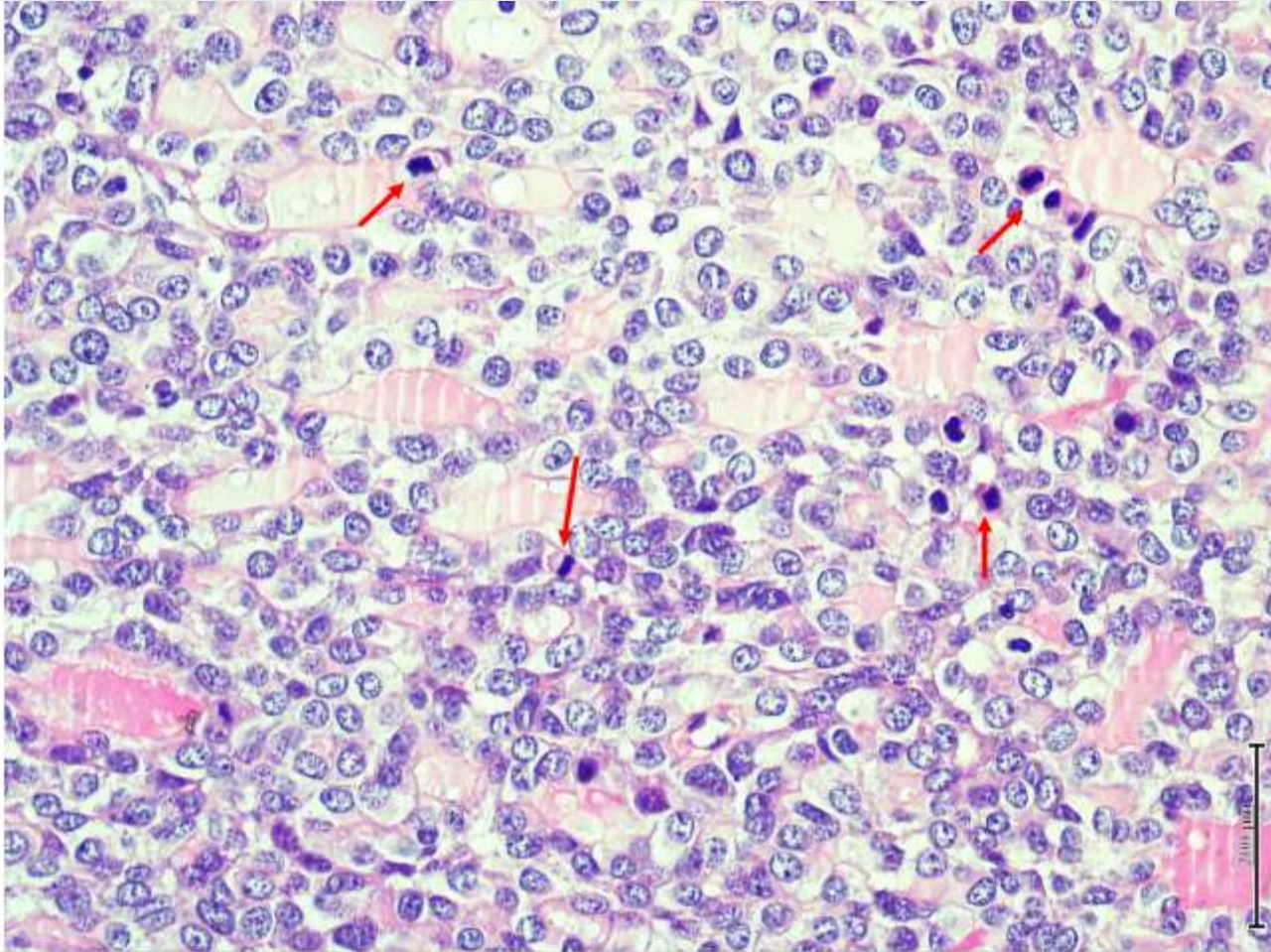


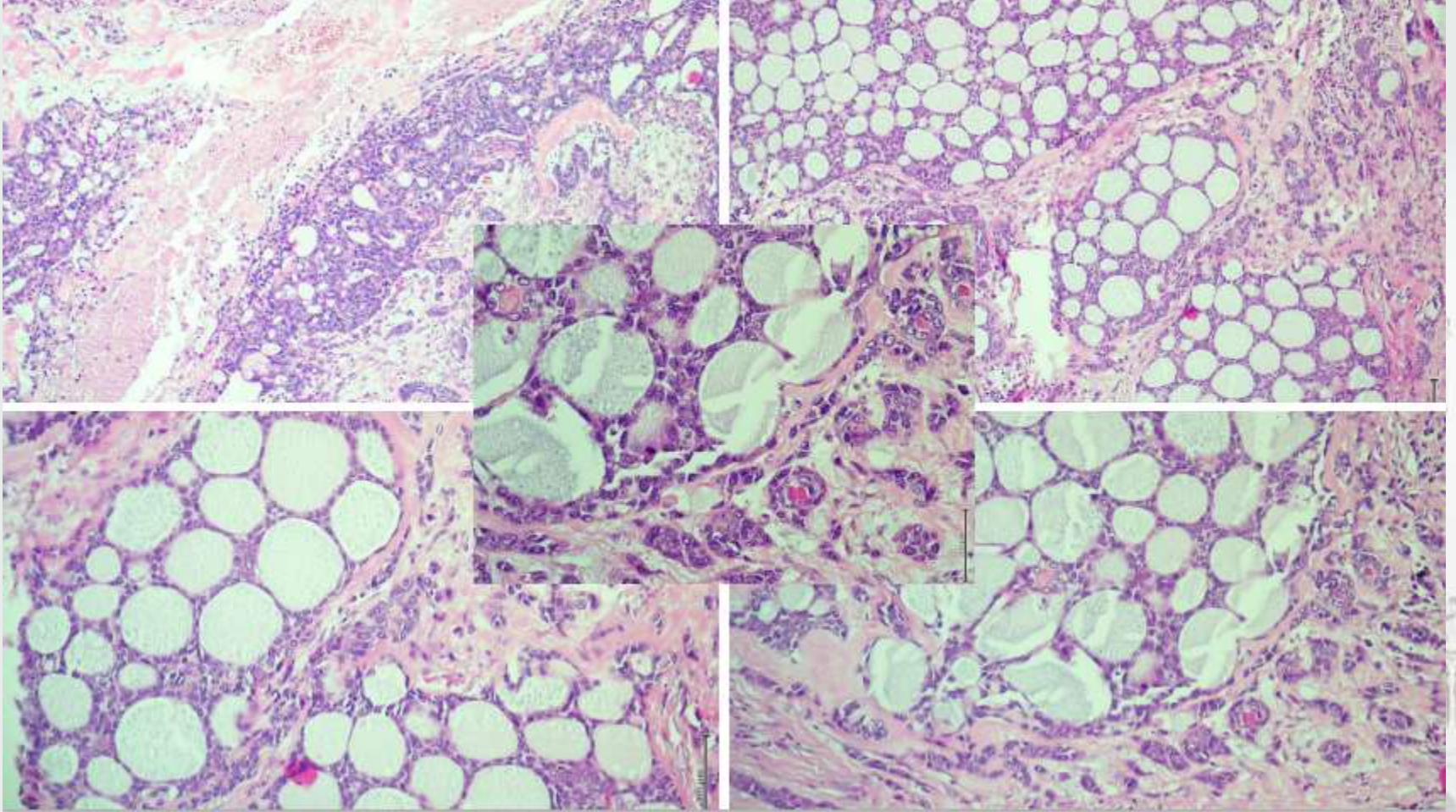
- Yapılan IHK çalışmada tümör hücreleri ER (-), PR (-), CerbB2 (-), Ki67 %70 (+) tir. Lüminal sekret AB (+) tir.
- Histolojik ve IHK bulgular öncelikle "Adenoid Kistik Karsinom"u düşündürmektedir. Olgunun primer meme karsinomu kabul edilmeden önce sistemik taraması, adenoid kistik karsinomun görülebildiği diğer olası odakların (akciğer, tükürük bezi, deri vb) ekarte edilmesi önerilir.

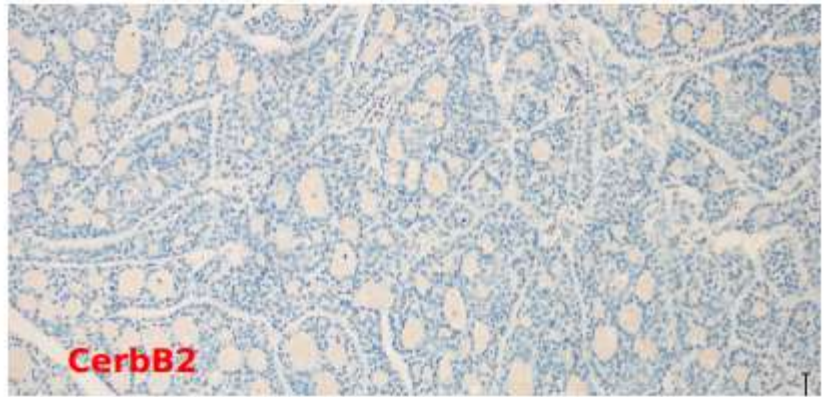
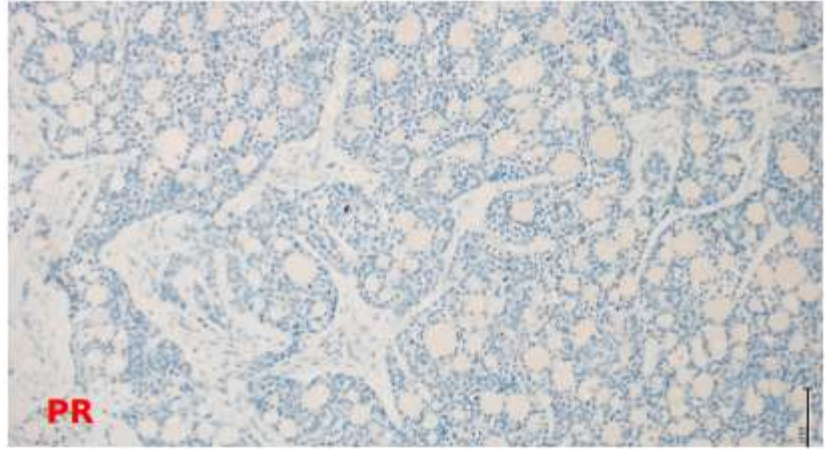
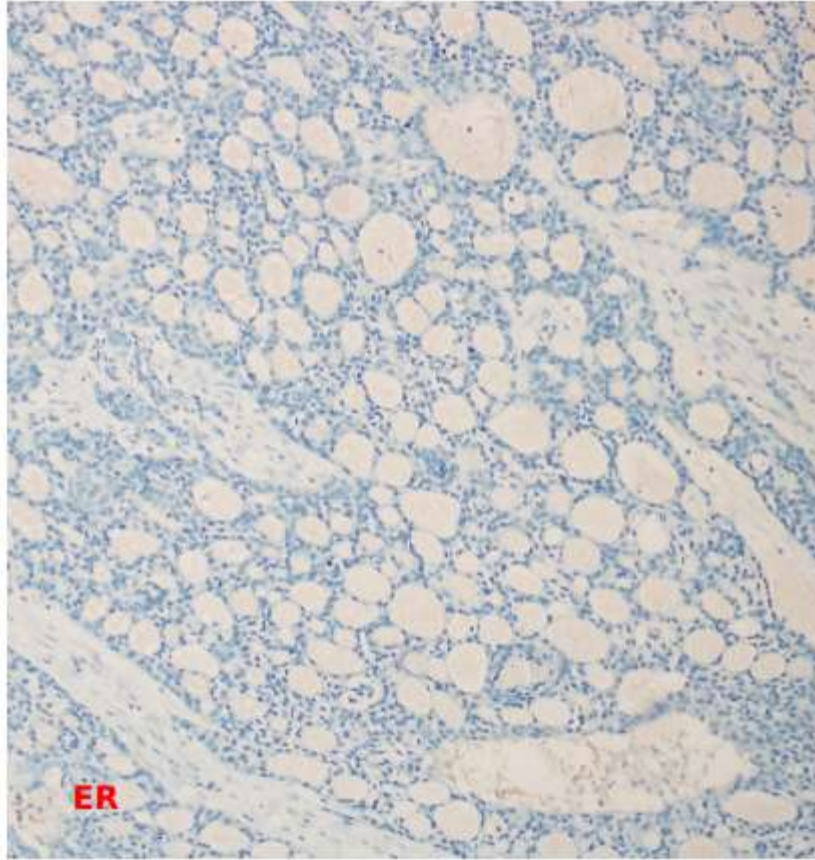
Olguya Parsiyel Tuvalet Mastektomi uygulanıyor
Boyutları 22x12x6,2 cm, üzerinde 13,5x4 cm lik deri elipsi bulunduran segmental mastektomi materyali. Deri elipsi üzerinde 3 cm çapında kenarları kabarıklık yapmış ülser alanı mevcut. Kesitlerde 20x7x7 cm boyutlarında olan kısmen düzgün sınırlı solid, kirli beyaz renkli, sert tümör alanı izlenmiştir. Bu tümörün 6 cm lik alanı abse formatında nekrotik görünümündedir. Bu alana uyan cilt 3 cm çapında fistülize görünümündedir.

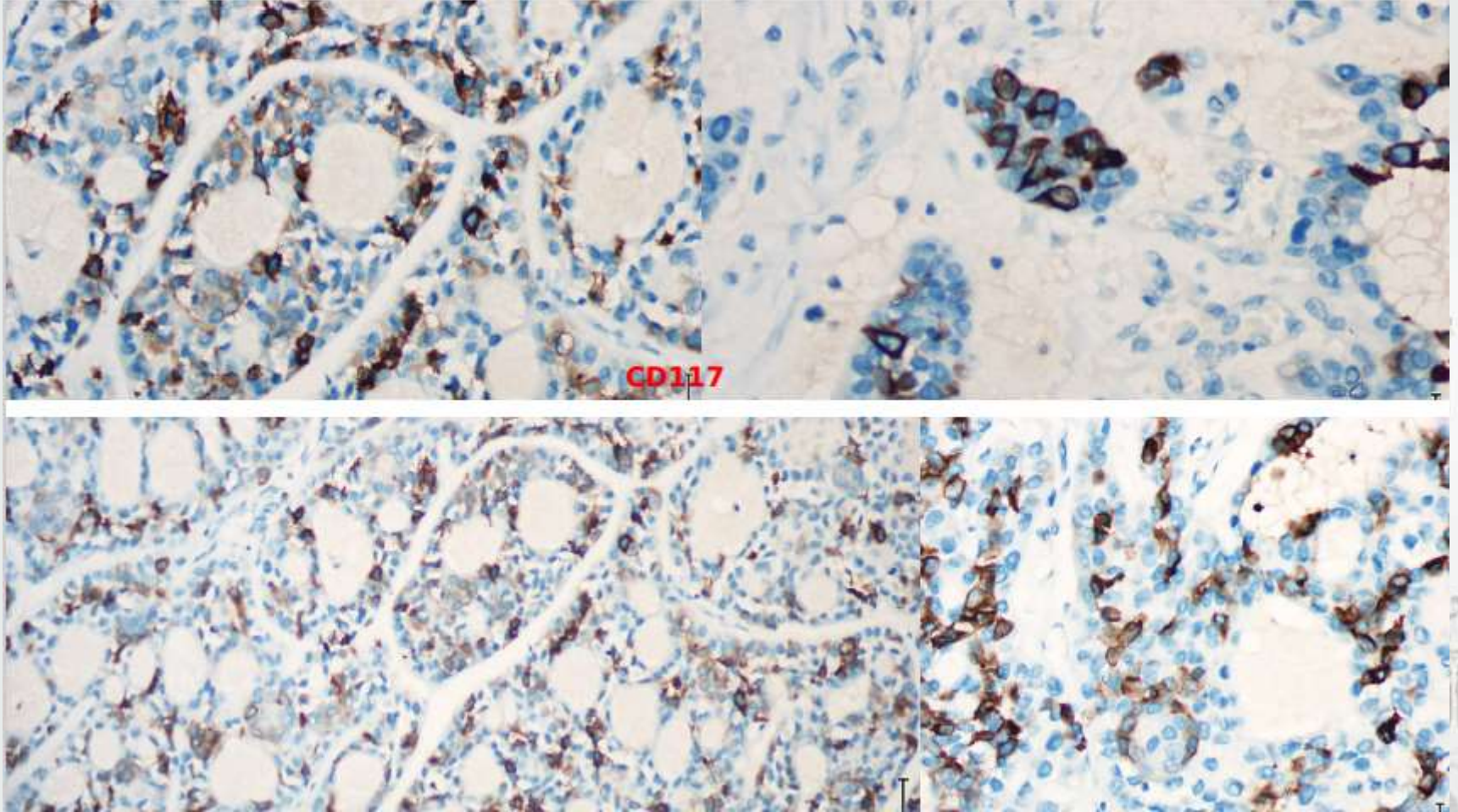


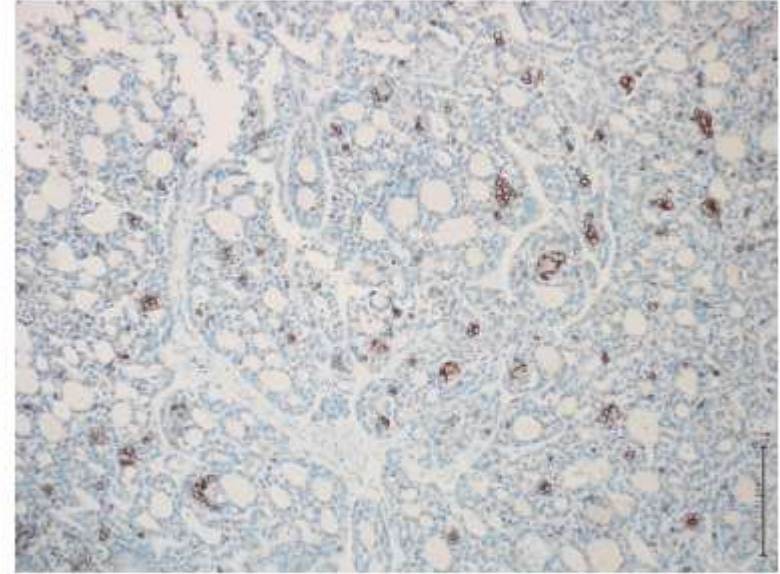
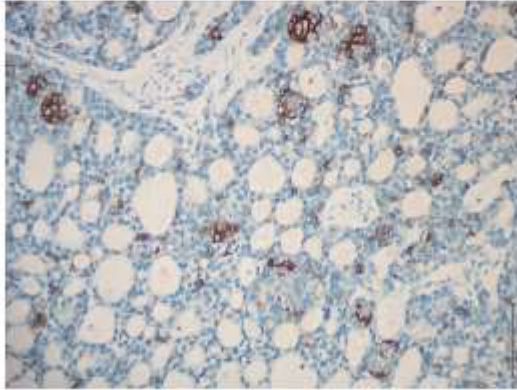
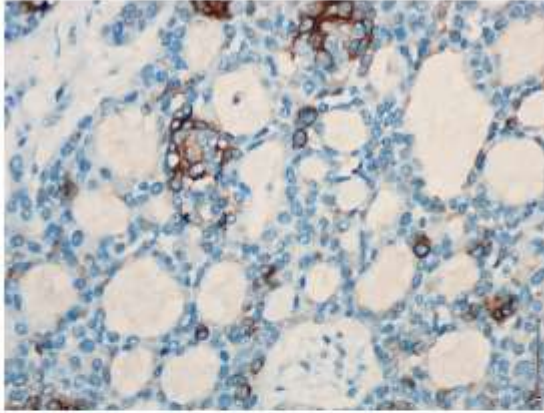






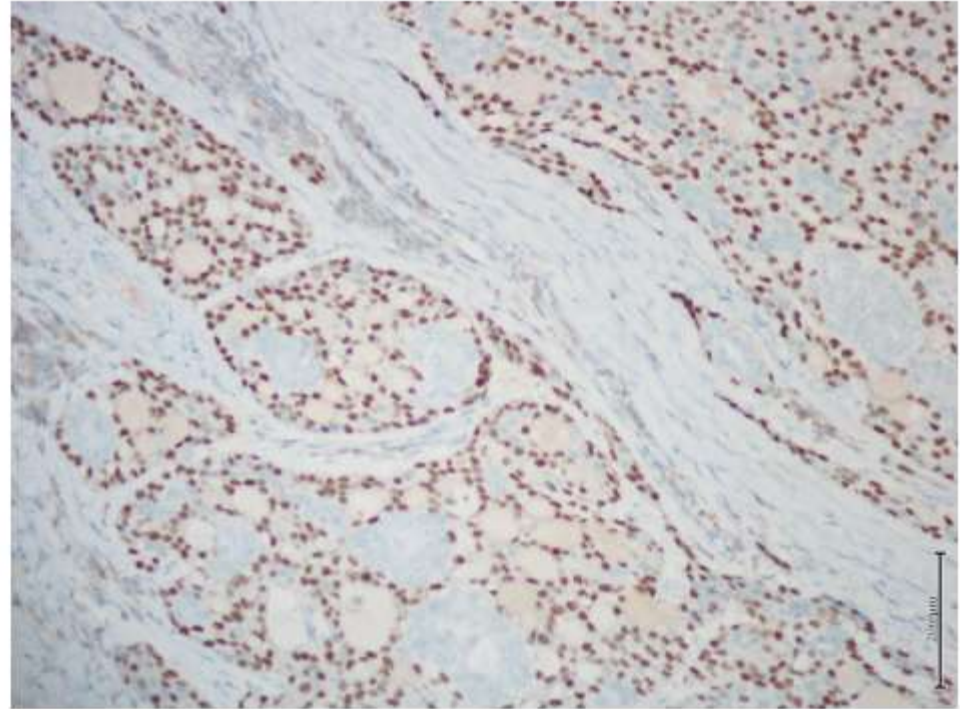
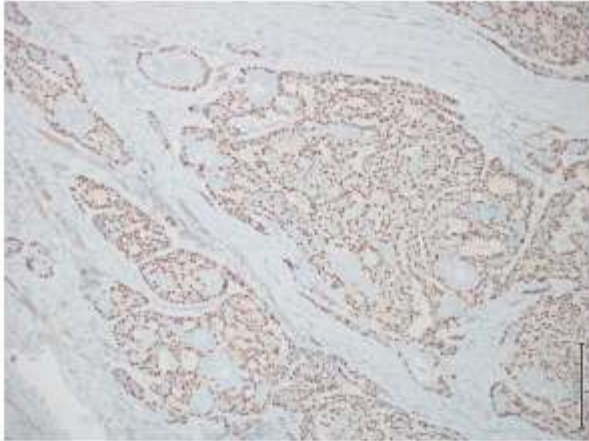






CK5/6

P63





- Tanı:
- ADENOİD KİSTİK KARSİNOM



- Genelde ileri yaşta
- Tüm meme kanserlerinin %0.1u

Mikroskopî

- Tükürük bezi AdCC ları ile benzer morfolojiye sahiptir
- Sitolojik ve yapısal özelliklerine göre 3 tip'e ayrılır
 - 1- Klasik AdCC
 - 2- Solid Bazoloid AdCC (SB-AdCC)
 - 3- Yüksek grade transformasyonlu AdCC

Klasik AdCC

- Baskın tubuler paternli periferik alanlarla çevrili santral kribriform alanlardan oluşur
- Heriki alan benzer sellüler kompozisyon içerir (epitelial-myoepitelial hücreler)
- Epitelial hücreler musin üretir
- Nükleer pleomorfizm ve nekroz yoktur, mitoz düşüktür
- Solid patern klasik AdCC de görülebilir

Solid bazoloid tip

- 2002 yılında tanımlanmıştır
- Klasik AdCC alanları yanısıra belirgin atipi, yüksek mitoz ve nekroz içeren solid hücre adaları mevcuttur
- Ayırıcı tanıda NEC akılda tutulmalıdır

Solid morfoloji: Yoğun yada baskın epitelial hücre komponenti, Azalmış myoepitelial komponent

Modern Pathology (2020) 33:1041–1055
<https://doi.org/10.1038/s41379-019-0425-3>

USCAP

ARTICLE

Solid-type adenoid cystic carcinoma of the breast, a distinct molecular entity enriched in *NOTCH* and *CREBBP* mutations

Julie Masse^{1,2} · Caroline Truntzer³ · Romain Boidot³ · Emmanuel Khalifa¹ · Gaëlle Pérot^{4,5} · Valérie Velasco¹ · Laëtitia Mayeur¹ · Claire Billerey-Larmonier¹ · Larry Blanchard¹ · Hélène Charitansky⁶ · Isabelle Soubeyran¹ · Richard Iggo^{2,7} · Laurent Arnould³ · Gaëtan MacGrogan^{1,7}



Yüksek grade transformasyonlu AdCC

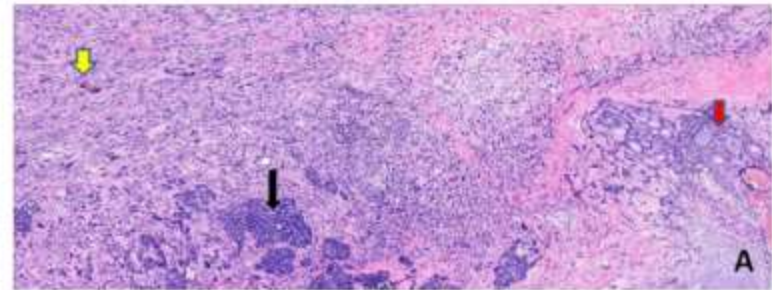
- Bu subtip tükrük bezinde iyi tanımlanmıştır
- Memede nadir vaka bildirilmiştir
- Klasik olarak farklı diferansiye alanlar içerir

Head and Neck Pathology (2020) 14:1094–1104
<https://doi.org/10.1007/s12105-019-01120-3>

CASE REPORTS

Adenoid Cystic Carcinoma with Transformation to High Grade Carcinomatous and Sarcomatoid Components: A Rare Case Report with Review of Literature

Anupurva Dutta¹ · Pattatheyl Arun² · Indu Arun¹ 



Ayırıcı tanı

- Kollojenöz sferülozis (CD117 negatifliği)
- Kribriform duktal karsinoma insitu (myoepitelial belirteçlerde internal boyanma izlenmez)
- İnvaziv kribriform karsinom (ER pozitifliği)

- İHK:
- ER, PR, CerbB2 negatif
- Epitelial hücreler: CD117, LMWK (CK7, CK8) ve EMA, Bazen CK5/6
- Myoepitelial hücreler: CK5/6, P63 (bazen diğer myoepitelial belirteçler de pozitif olabilir)
- EGFR, SOX10, ERalfa36 *

*Kosuke Miyai, Mary R Schwartz, Mukul K Divatia, Rose C Anton, Yong Wook Park, Alberto G Ayala, Jae Y Ro. Adenoid cystic carcinoma of breast: Recent advances. World J Clin Cases 2014 December 16; 2(12): 732-741

Management of Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: A Single-Institution Study

Wenxiang Zhang¹, Yi Fang^{1*}, Zhihui Zhang^{2*} and Jing Wang^{1*}

Original Article

Eur J Breast Health 2020; 16(1): 44-47
DOI: 10.5152/ejbh.2019.5068

Androgen Receptor Expression in Adenoid Cystic Carcinoma of Breast: A Subset of Seven Cases

Seyran Yigit¹, Demet Etir¹, Leyla Hayrullah¹, Murat Kemal Atahan¹

¹Department of Pathology, İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Department of General Surgery, İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

14 olgu
6 olgu HR pozitif
4 olgu ER ve PR, 2 olgu sadece PR
Ancak boyanma şiddeti ve oranı bildirilmemiş
Hastaların %14.3 ünde lokal nüks, %1.7 sinde uzak met gelişmiş (hepsi HR negatif grup)

Table 2. Immunohistochemical results of the tumors

Case no	Size (cm)	Grade	ER/PR	c-erbB2	AR	Ki67	BKs	CD117	P63	MEs
1	7.5	1	N/N	N	30% 1 (+)	520	P	P	P	N
2	3	1	P/N	N	10% 3 (+)	15%	P	P	P	N
3	5	2	N/N	N	2% 1 (+)	520	P	P	P	N
4	3	1	N/N	N	20% 2 (+)	10%	P	P	P	N
5	3	2	N/N	N	N	40%	P	P	P	N
6	3	1	N/N	N	1% 1 (+)	15%	P	P	P	P
7	7	1	N/N	N	10% 2 (+)	15%	P	P	P	P

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; N: Negative; P: Positive; AR: Androgen Receptor; BKs: Basal keratins; MEs: Calponin; caldesmon; smooth muscle actin

Patogeneze

- AdCC, TN ve bazal like meme kanserlerinde sıklıkla izlenen TP53, PIK3CA, RB1, BRCA1 and BRCA2 genlerindeki mutasyonları içermez
- Çoğu AdCC MYB-NFIB füzyon geni taşır (tüm lokalizasyonlarda)
- Bu tümöre özgü değil

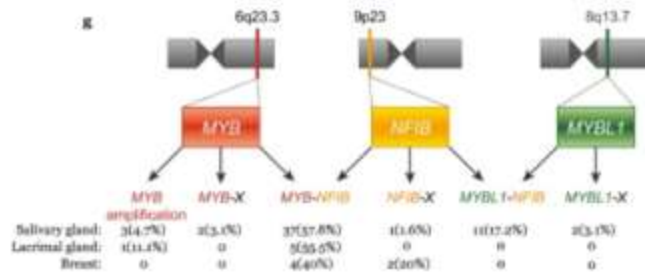
Modern Pathology (2018) 31:1211–1225
https://doi.org/10.1038/s41379-018-0005-y

USCAP

ARTICLE

Adenoid cystic carcinomas of the salivary gland, lacrimal gland, and breast are morphologically and genetically similar but have distinct microRNA expression profiles

Simon Andreassen^{1,2} · Qihua Tan¹ · Tina Klitmøller Agander⁴ · Petr Steiner^{5,6} · Kristine Bjørndal⁷ · Estrid Høgda Stine Rosenkilde Larsen⁹ · Daiva Erentaitė¹⁰ · Caroline Holkmann Olsen¹¹ · Benedicte Parm Ulhei¹² · Sarah Linéa von Holstein^{13,14} · Irene Wessel² · Steffen Heegaard^{4,13} · Preben Homøe¹



64 tükürük bezi, 9 lakrimal bez, 11 meme AdCC olgusu

global miRNA ekspresyon profili, bu tümörleri menşeye göre ayırır ve farklı şekilde eksprese edilen miRNA'lar, memedekilere kıyasla tükürük bezi adenoid kistik karsinomunda daha agresif bir klinik seyirden sorumlu olabilecek hücrel süreçlerin düzenlenmesinde rol

Primer meme AdCC da tümör ve normal meme miRNA ekspresyon profillerinin benzer oluşu, diğer alanlarda görülen tümörlerden farklı bir özellik olarak tanımlanmış

Prognoz

Predictors of Outcome in Mammary Adenoid Cystic Carcinoma

A Multi-Institutional Study

Elzbieta Slodkowska, MD, FRCPC,* Bin Xu, MD, PhD, FRCPC,*
Zacuna Kos, MD, BSc, FRCPC;† Anita Bane MR, BCh, PhD, FRCPath,‡
Maja Barnard MD, FRCPC,*§ Judith Zubovitz MD, FRCPC,*¶ Pratibha Iyengar, MD, FRCPC,*¶
Hala Faragalla, MD, BSc, MSc, FRCPC,*# Dmitry Turbin, MD, PhD, FRCPC,**
Phillip Williams, MD, BSc (Hons), MSc, FRCPC;††
Penny J. Barnes, MD, BMedSci, FRCPC;‡‡ and Anna Marie Mulligan, MB, BCh, FRCPath*§§

Am J Surg Pathol • Volume 44, Number 2, February 2020

108 AdCC olgusu incelenmiş
64 olgu pür klasik, 23 olgu pür
bazoloid tip
70 olgu hastalıksız
9 olgu LN metastatik (tamamı
bazoloid)
Uzak metatstaz bazoloid tipin
%40ı, klasik tipin %7 si
%30 üstü solid component DFS
ile ilişkili



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



TEŞEKKÜRLER...



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları - 15

ULUSLARARASI KATILIMLI ÜÇLÜ NEGATİF
MEME KARSİNOMLARI SEMPOZYUMU



OLGULAR EŞLİĞİNDE ÜÇLÜ NEGATİF MEME KARSİNOMLARI

Dr. Emel Ebru Pala

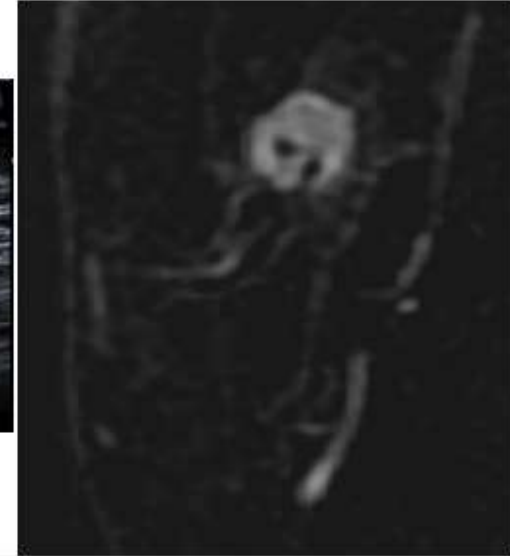
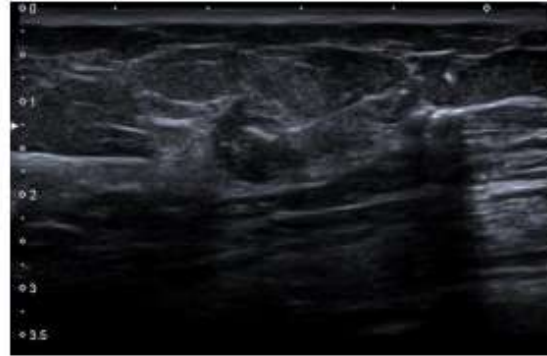
SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Patoloji AD

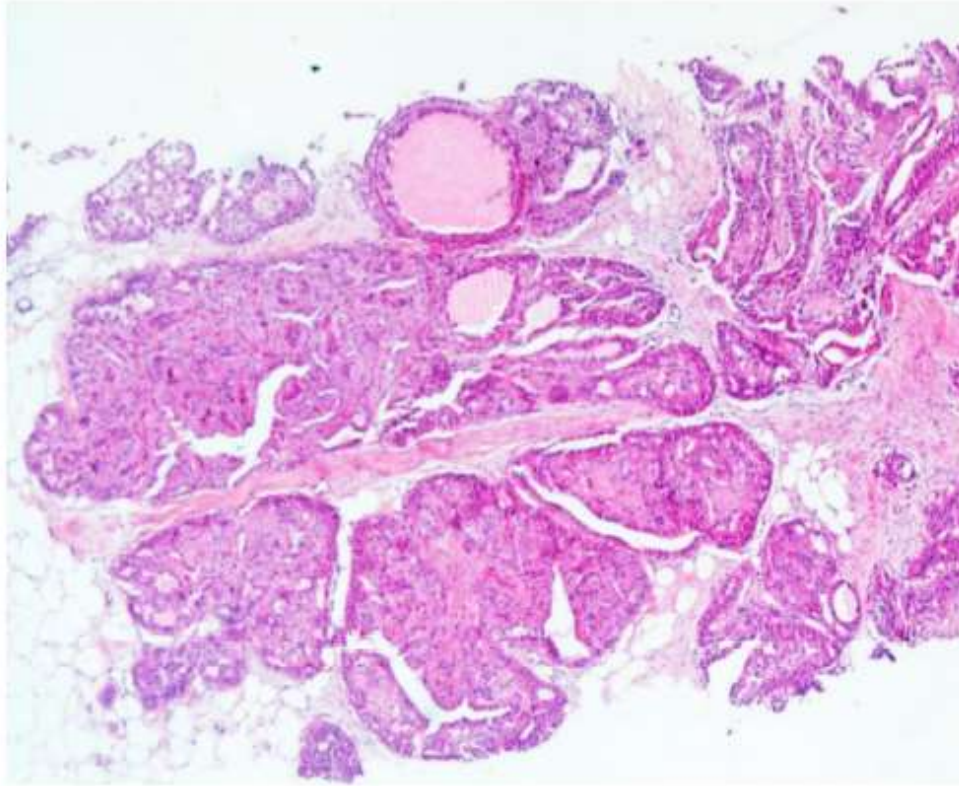
İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi

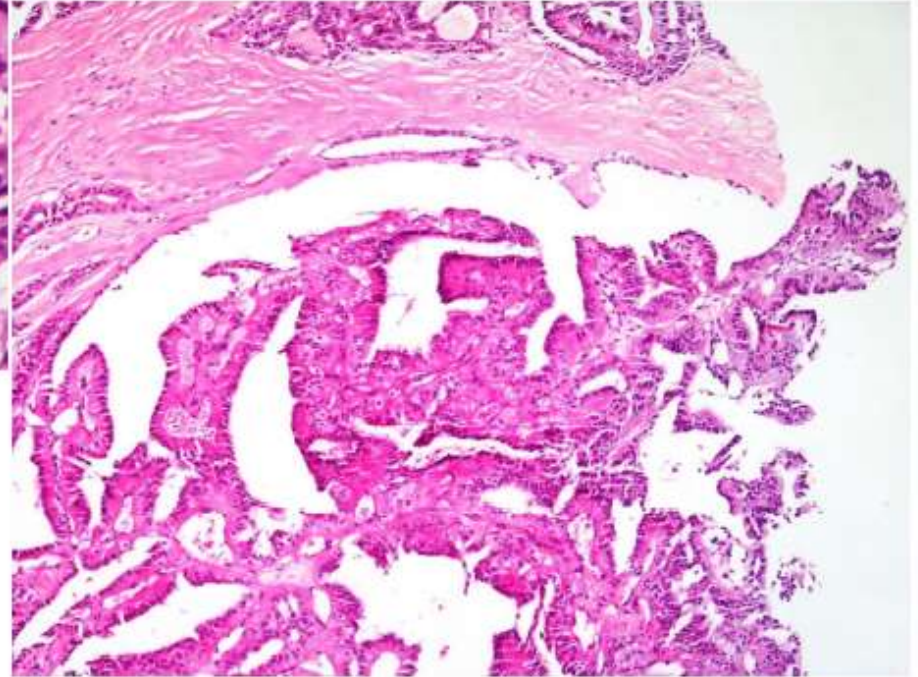
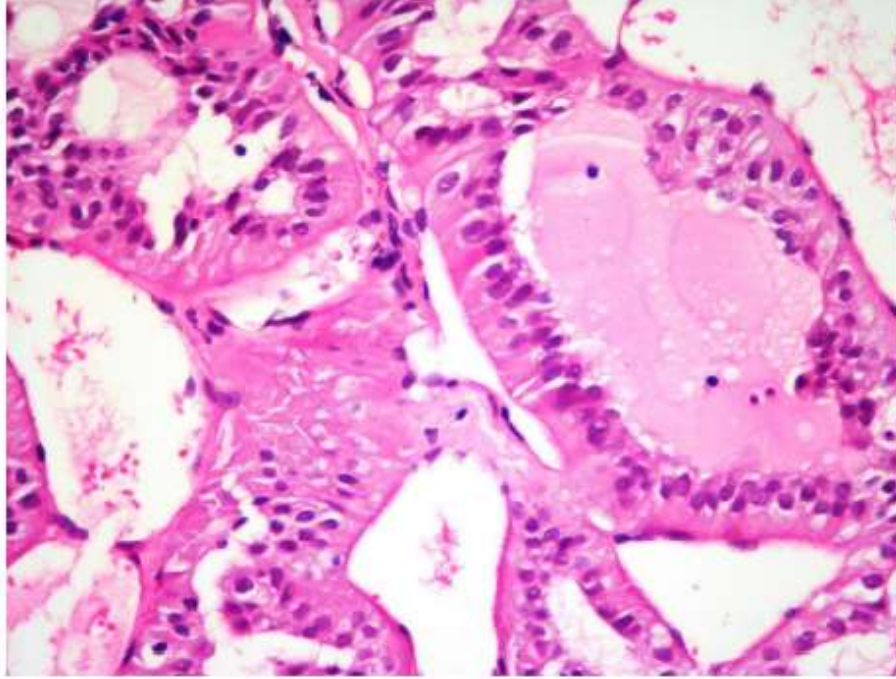
22.02.2022

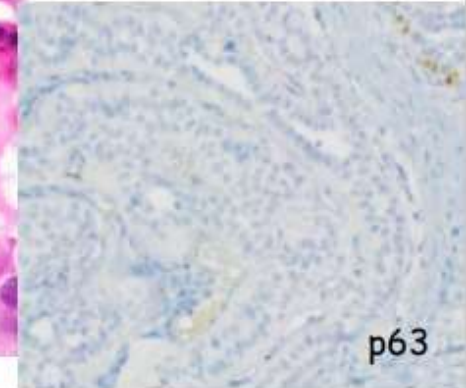
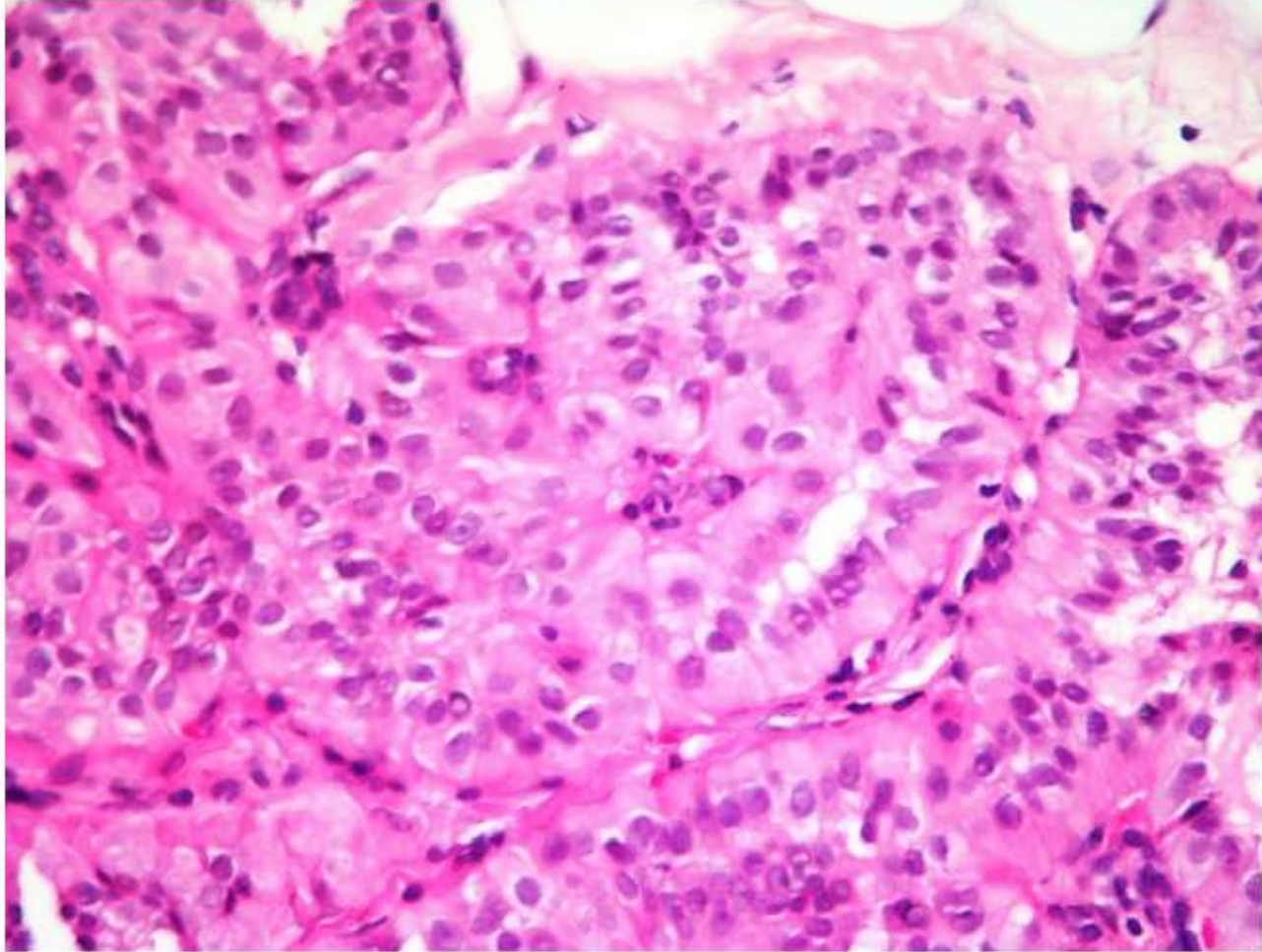
Olgu-1

- 77 yaş, kadın
- Radyoloji: Sol meme ÜDK'da 15 mm çapında heterojen, hipoekoik, MR'da kontrast tutan kitle
- Trucut biyopsi

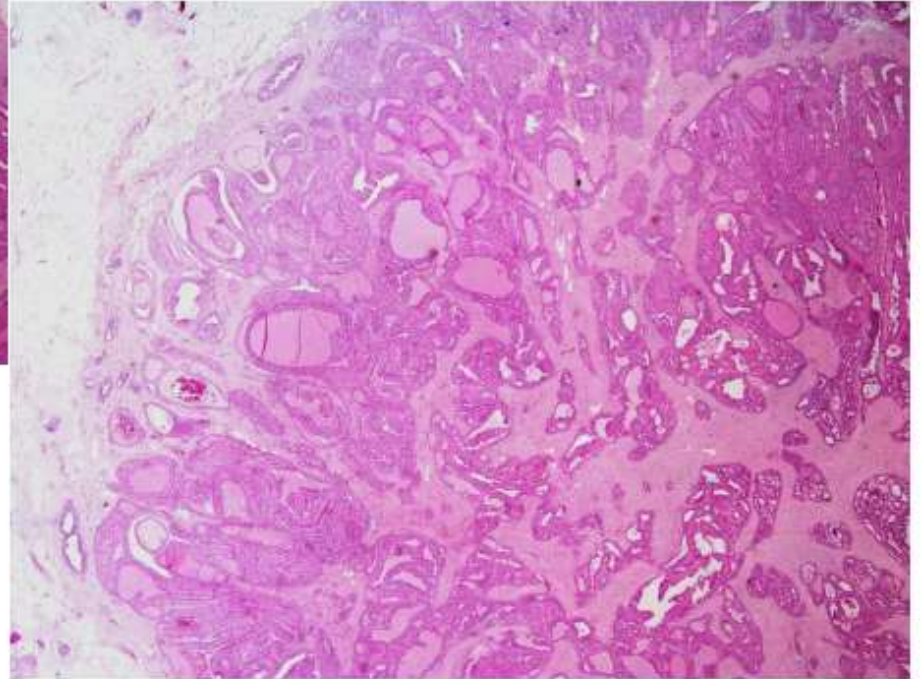
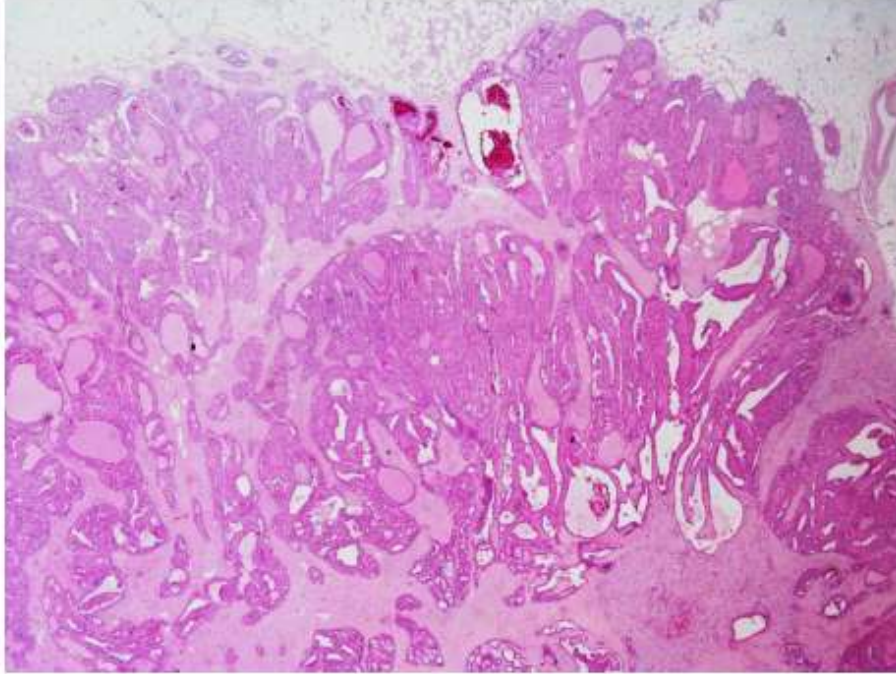


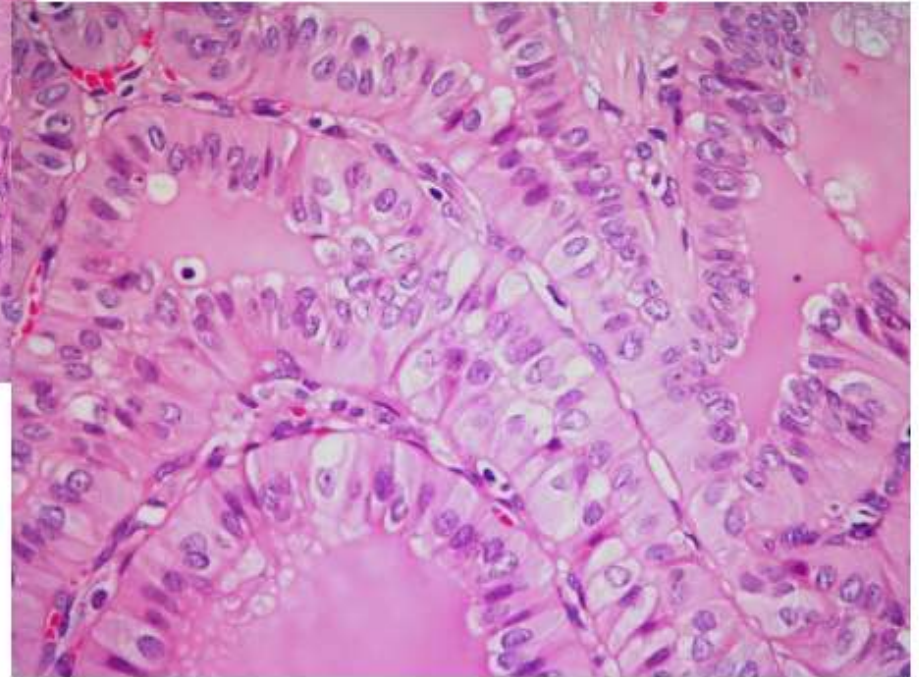
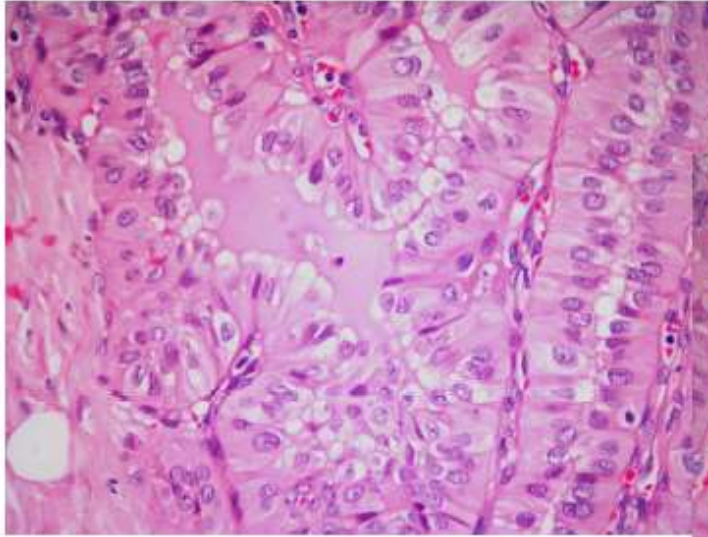


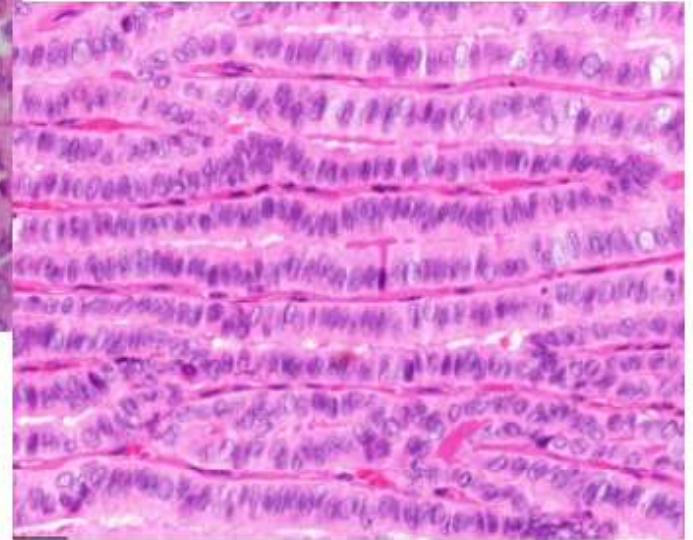
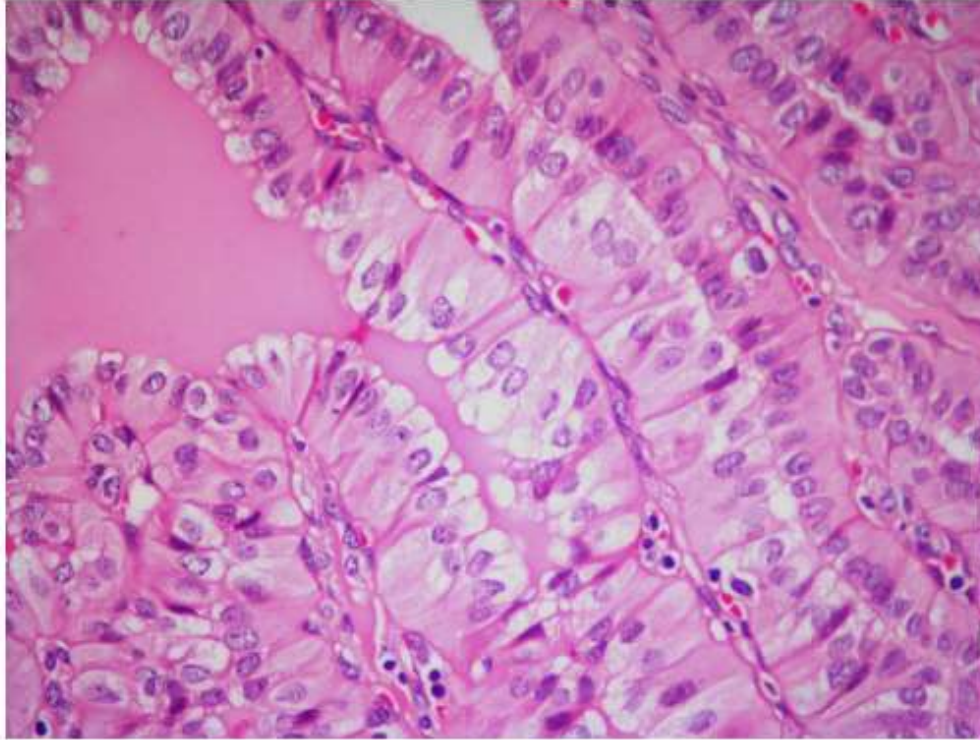


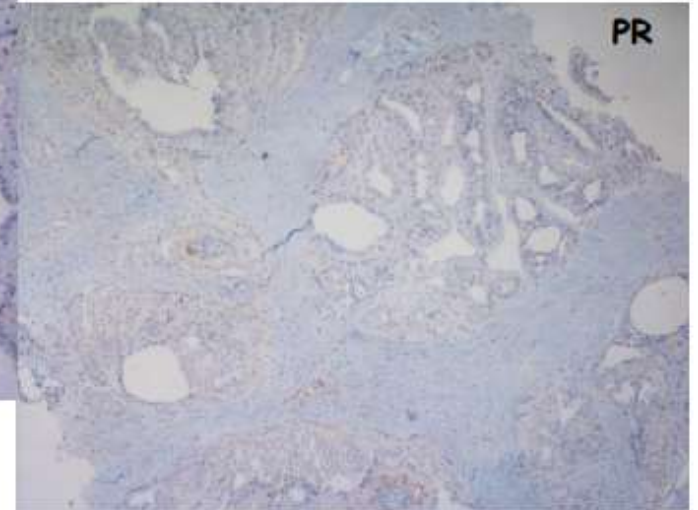
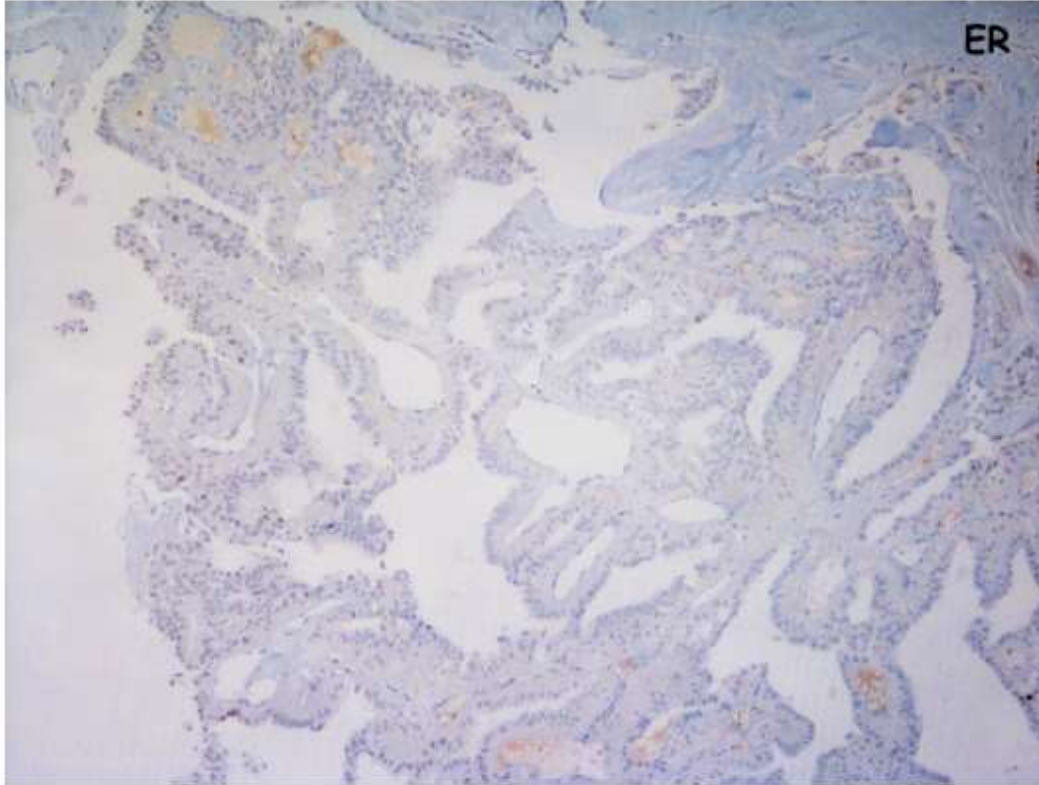


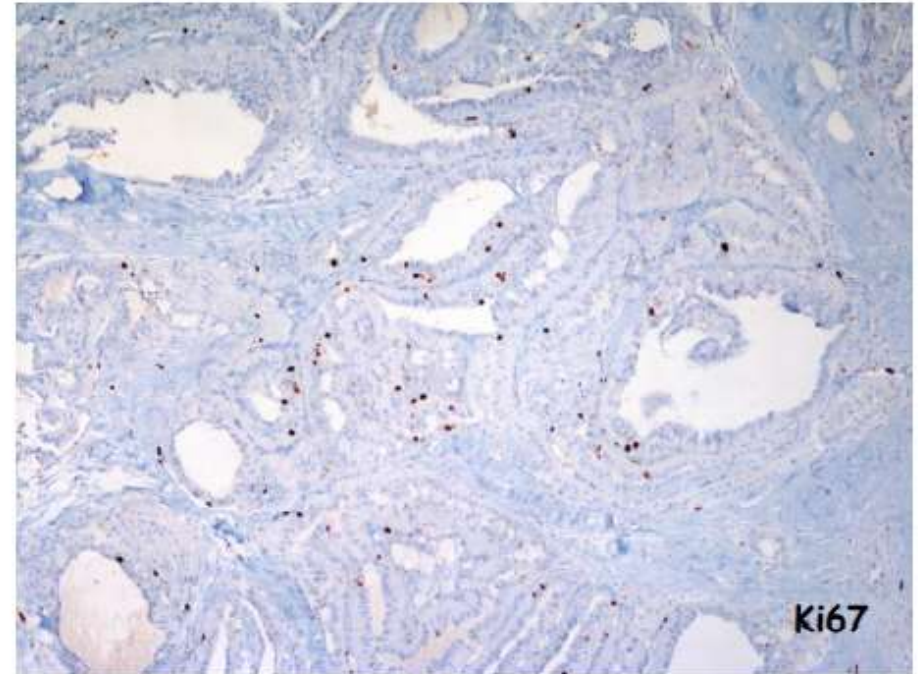
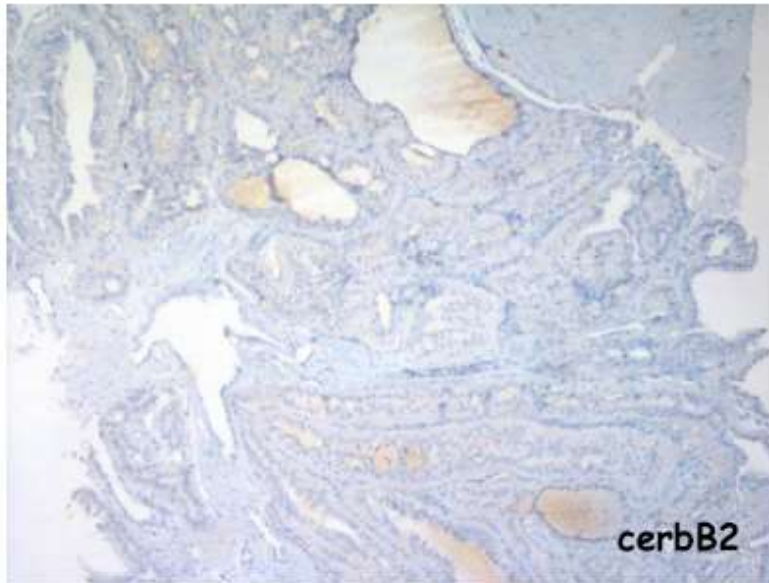
- Trucut biyopsi; Myoepitel kaybı, ER:%5(+), PR(-), cerbB2(-)
 - Enkapsüle papiller karsinom- Solid papiller karsinom??
- Meme koruyucu cerrahi + SLNB
- Makroskopi: 15x12 mm boyutlarda gri-beyaz, sert-solid lobule kontürlü kitle

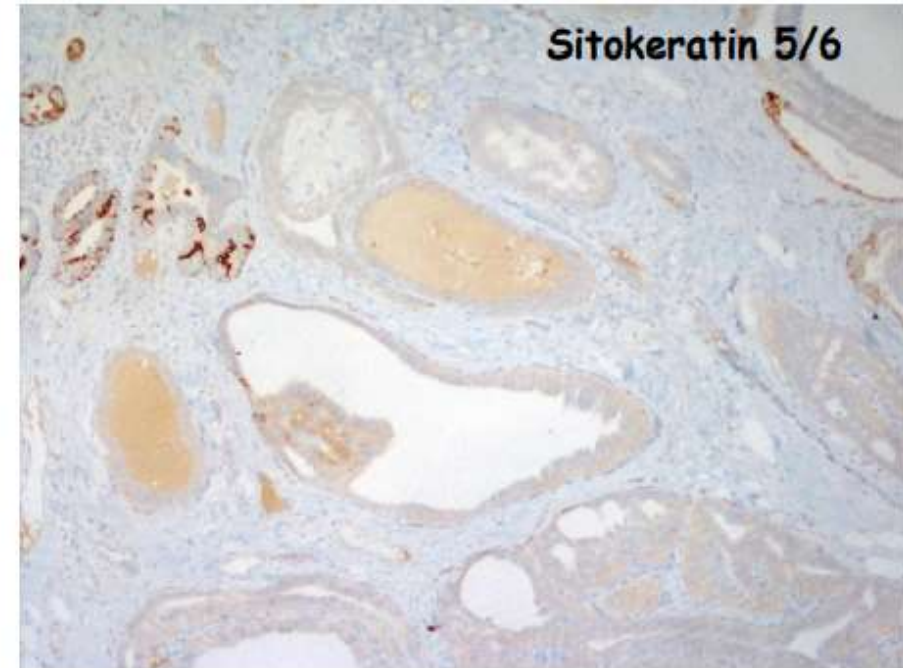
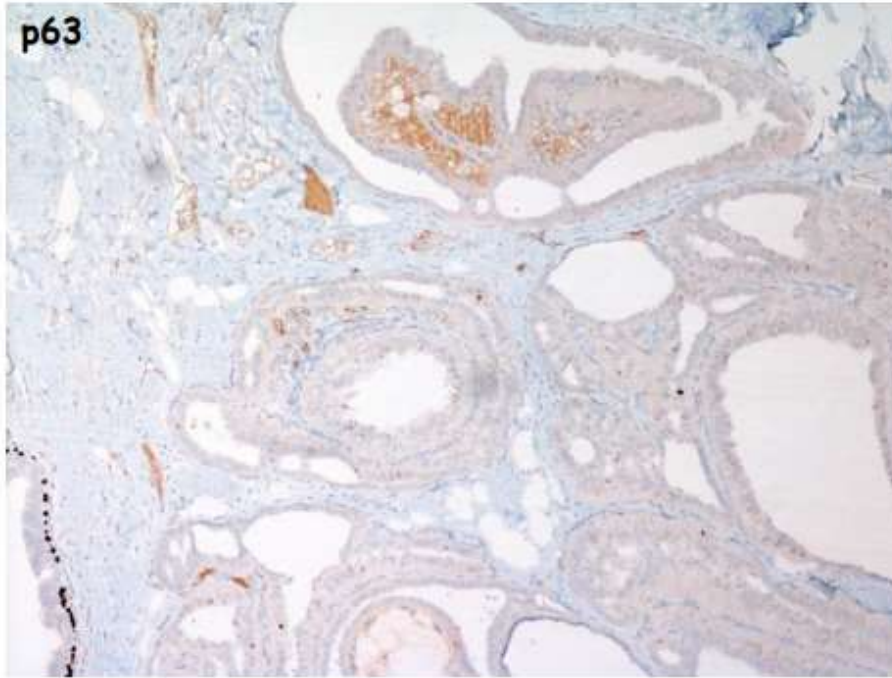


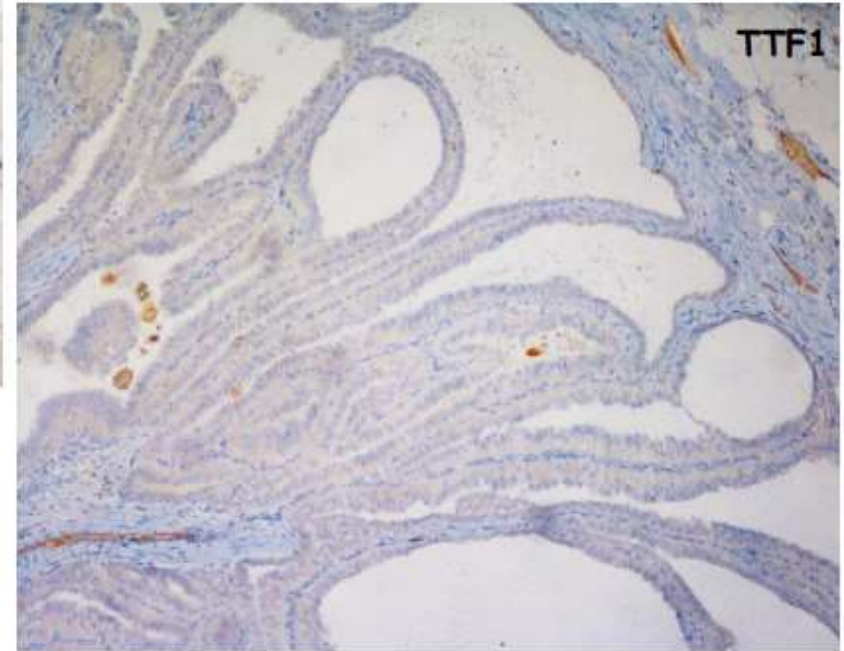
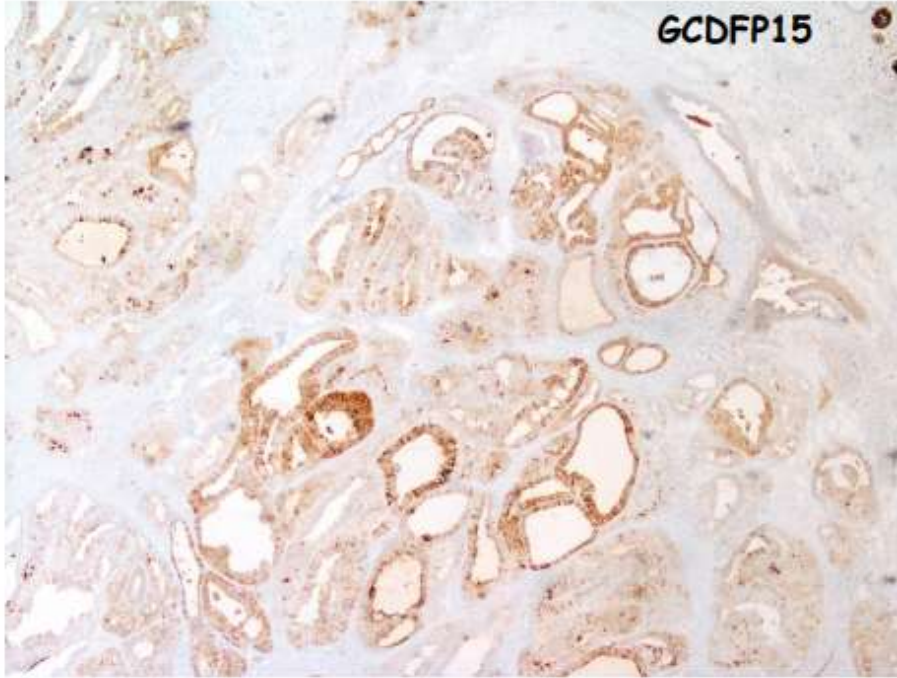












İmmunohistokimyasal Bulgular

Pozitif

- ER (%5(+))
- GCDFP-15
- E-Kaderin
- Sitokeratin 5/6 (fokal)
- Ki67:%6

Negatif

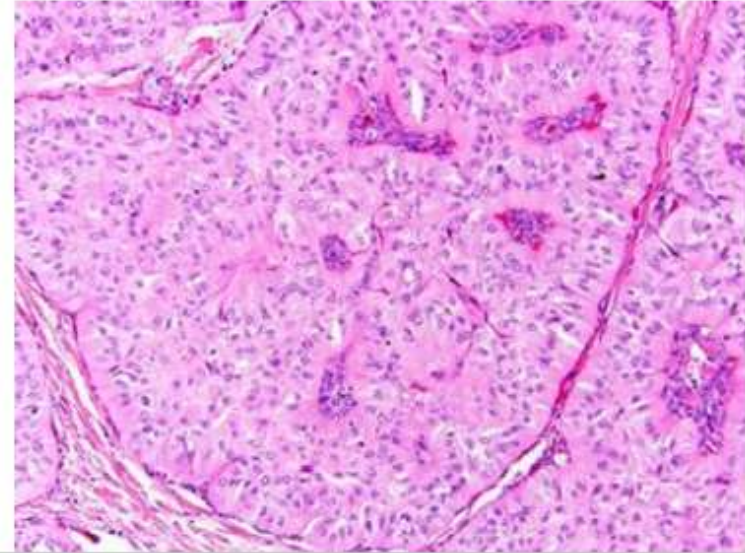
- PR
- cerbB2
- TTF1
- Tiroglobulin
- Kromogranin
- Sinaptofizin
- P63
- Kalponin
- p53

Tanı

- Ters Polarite Gösteren Uzun Hücreli Karsinom
- Reaktif Lenf Nodları (0/2)
- Tümör çapı:15 mm
- Cerrahi sınırlar salim
- LVI, PNI izlenmedi
- RT kararı
- 24 aydır takipte, nüks-metastaz yok

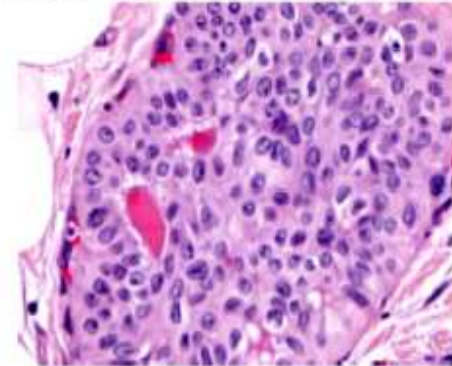
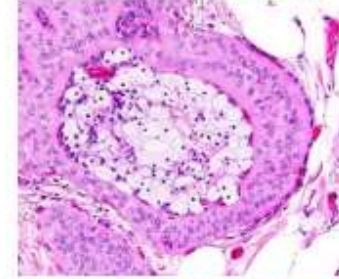
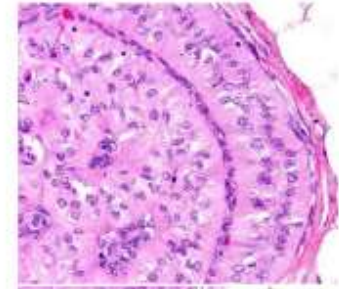
TERS POLARİTE GÖSTEREN UZUN HÜCRELİ KARSİNOM

- Tanım (DSO-2019);
 - Ters nükleer polarite gösteren, uzun kolumnar hücrelerin solid-solid papiller organizasyonu
- Eusebi ve ark 2003, PTK, uzun hücreli varyant benzeri meme tm
- Önerilmeyen terminolojiler;
 - PTK, uzun hücreli varyant benzeri meme tm/SPK
 - Ters polarite gösteren solid papiller karsinom
- 39-89 yaş (ort yaş:64)
- Çap; 0,6-5 cm (1,5 cm), iyi sınırlı



Mikroskopik Bulgular

- Dens fibröz stroma içerisinde iyi sınırlı yuvalar
- Yuvalarda fibrovasküler korlar, solid papiller patern
- Kolloid benzeri materyal içeren kistik yapılar
- Uzun kolumnar, geniş eozinofilik sitoplazmalı sakin hücreler
- Apikal yerleşimli nukleuslar
- Nükleer groove, sitoplazmik inklüzyon
- Mitoz nadir, LVİ ve nekroz beklenmez



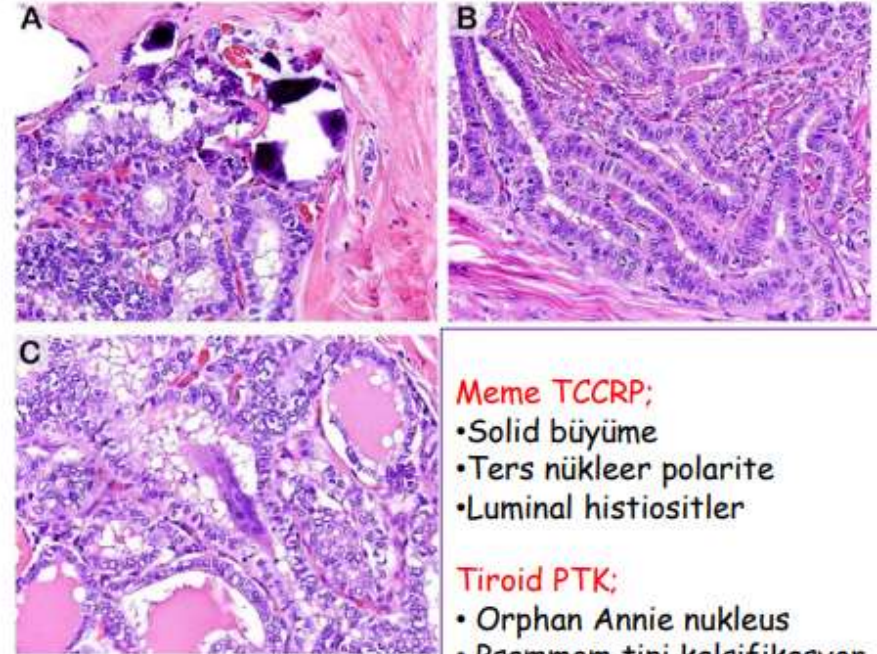
Original Article

Breast Tumor Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Molecular Characterization by Next-Generation Sequencing and Histopathological Comparison With Tall Cell Papillary Carcinoma of Thyroid

International Journal of Surgical Pathology
2019, Vol. 27(2) 126–141
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1043986218800779
journals.sagepub.com/home/ijsp
SAGE

Elaine Zhong, MD¹, Theresa Scognamiglio, MD¹, Timothy D'Alfonso, MD², Wei Song, MD, PhD¹, Hung Tran, BS¹, Inji Baek, MS¹, and Syed A. Hoda, MD¹

	Breast (N = 9), n (%)	Thyroid (N = 5), n (%)
Papillary architecture ^a	8 (100)	5 (100)
Solid growth	8 (100)	0
Tall (>2× taller than wide) cells	8 (100)	5 (100)
Nuclear reverse polarity ^a	8 (100)	0
Nuclear pseudoinclusions	7 (87.5)	3 (60)
Nuclear grooves	8 (100)	5 (100)
"Orphan Annie" nuclei	0	4 (80)
Eosinophilic cytoplasm	7 (87.5)	4 (80)
Colloid-like secretion	6 (75)	3 (60)
Broad fibrous bands	8 (100)	5 (100)
Psammoma bodies	0	3 (60)
Luminal histiocytes	4 (50)	0
Multinucleated giant cells	0	4 (80)



Meme TCCRP;

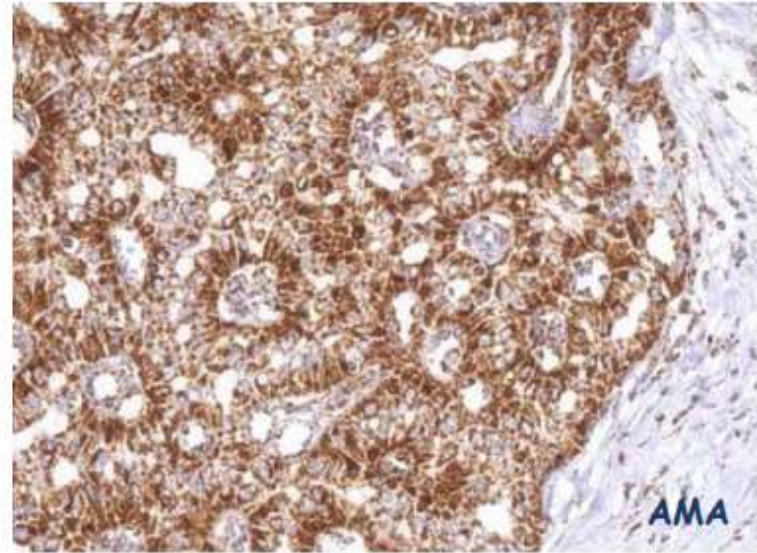
- Solid büyüme
- Ters nükleer polarite
- Luminal histiositler

Tiroid PTK;

- Orphan Annie nükleus
- Psammom tipi kalsifikasyon

İmmunohistokimyasal Bulgular

- Triple negatif fenotip
- Nadiren zayıf, fokal hormon reseptör ekspresyonu (Tm hücrelerinin %1-10'unda)
- Ki67<%20 (%1-10)
- Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (+)
- Myoepitelyal marker (-)
- Sinaptofizin, Kromogranin (-)
- Kalretinin (+)
- GCDFP-15, GATA3, Mammaglobin (+)
- TTF1, Tiroglobulin, HBME1 (-)
- AMA ile bazal kondansasyon



Modern Pathology (2018) 31:1367–1380
https://doi.org/10.1038/s41379-018-0047-1

USCAP

ARTICLE

Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases

Nadja Alsadoun¹ · Gaëtan MacGrogan² · Caroline Truntzer¹ · Magali Lacroix-Triki³ · Isabelle Bedgedjian⁴ · Marie-Hélène Koebe⁵ · Elsy El Alam⁶ · Dan Medioni⁷ · Michel Parent⁸ · Pascal Wulthier⁹ · Isabelle Robert¹⁰ · Romain Boidot¹ · Laurent Arnould¹

Table 4 Main histological and immunohistochemical findings of all papillary breast tumors in the current study

	SPCRP (n/9)	IMPC (n/6)	EPC (n/6)	IDPUDH (n/6)	SPC (n/6)
Architecture	Papillary, solid and cystic (9/9)	Micropapillary (6/6)	Papillary (6/6)	Papillary (6/6)	Papillary and solid (6/6)
Epithelial cell pattern	One population cell organized	One population cell organized	One population cell organized	Two population cell jumbled	One population cell organized
Nuclear reverse polarity	Present (9/9)	Absent (0/6)	Absent (0/6)	Absent (0/6)	Absent (0/6)
Myoepithelial cells markers (p63 and calponin)	Absent (9/9)	Absent (0/6)	Absent (0/6)	Present (0/6)	Absent (0/6)
CK5/6	Positive (8/9)	Negative (0/6)	Negative (0/6)	Positive (0/6)	Negative (0/6)
CK7	Positive (9/9)	Positive (6/6)	Positive or focal (6/6)	Positive (6/6)	Positive or focal (6/6)
Calretinin	Positive (9/9)	Negative (0/6)	Negative (0/6)	Focal positivity (2/6)	Negative (0/6)
ER %	Low (<10%) (7/9)	High (≥80%) (6/6)	High (≥80%) (6/6)	High (≥80%) (5/6)	High (≥80%) (6/6)
Ki67 %	≤5% (7/9)	≥20% (4/6)	≥5% (6/6)	≤5% (5/6)	≥5% (3/6)
Neuroendocrine markers (chromogranin and synaptophysin)	Negative (0/9)	Negative (0/6)	Negative (0/6)	Negative (0/6)	Positive (4/6)
IDH1/2 mutant MsMab-1	Strongly positive (7/9)	Negative (0/6)	Negative (0/6)	Negative or weak (2/6)	Negative (0/6)

CK5/6 and CK7 cytokeratins 5/6 and 7, EPC encapsulated papillary carcinoma, ER estrogen receptor, IDH2 isocitrate dehydrogenase 2, IDPUDH intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia, IMPC invasive micropapillary carcinoma, SPC solid papillary carcinoma, SPCR solid papillary carcinoma with reverse polarity

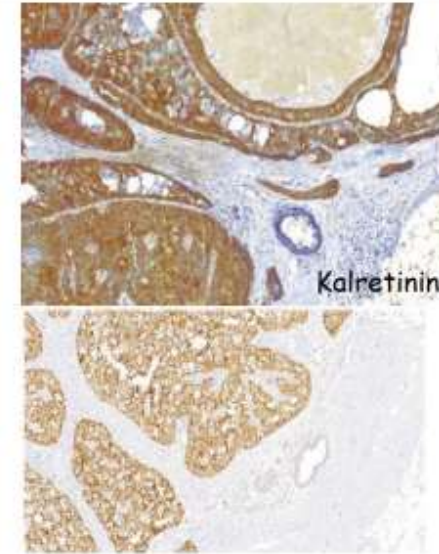


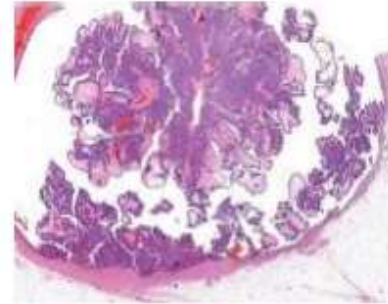
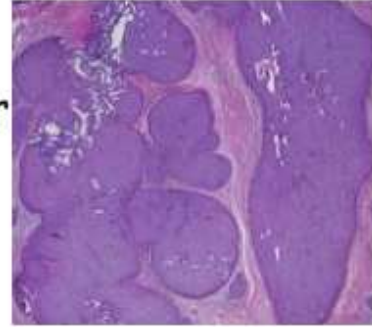
Fig. 7 Tumor cells of solid papillary carcinoma with reverse polarity showing a strong cytoplasmic immunostaining for MsMab-1 (IDH2 mutant antibody). Normal breast tissue is observed at the right side of the picture and is negative for this marker

Table 6 Immunohistochemical findings of solid papillary carcinoma with reverse polarity and intrinsic molecular subtype classification from RNA-sequencing

Cases	ER %	PR %	Ki67 %	CK5-6	Intrinsic molecular subtype classification by RNA-seq
1	60	10	2	+	Luminal A
2	0	0	1	+	Luminal A
3	2	0	1	+	Basal
4	0	0	6	+	Basal
5	0	0	1	+	Basal
6	20	20	1	+	Luminal A
7	0	0	1	+Focal	Luminal A
8	5	0	2	-	Luminal A
9	1	1	15	+	Basal

Ayırıcı Tanı

- Solid Papiller Karsinom
 - Solid, ekspansil nodüller, iğsi hücreler
 - Ekstrasellüler mukus, nöroendokrin dif, taşlı yüzük hücreleri
 - ER, PR (+)
- Enkapsüle Papiller Karsinom
 - Papiller yapılar belirgin
 - Ters polarite yok
 - ER, PR (+)
- Memeye TPK metastazı
 - Literatürde 5 olgu
 - 3; Klasik PTK
 - 1; PTK, foliküler varyant
 - 1; PTK, uzun hücreli varyant



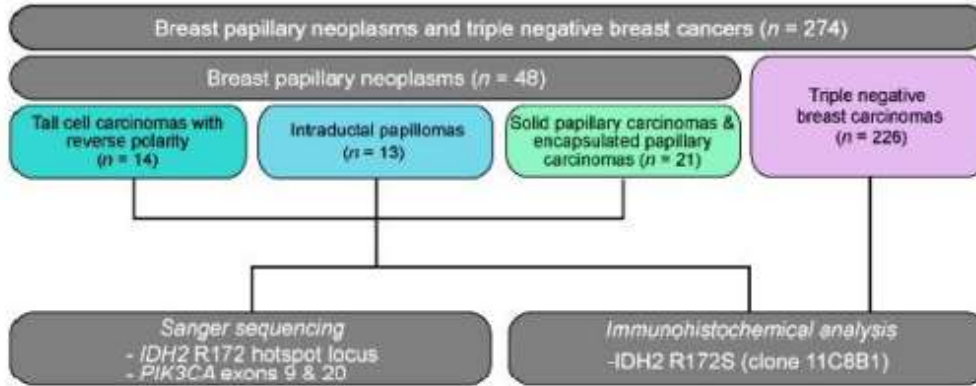
Moleküler Bulgular

- IDH2Arg172 hotspot mutasyon: R172S, R172T, R172W, R172I
- Chiang ve ark (2016); 13 olgunun %77'sinde IDH2 hot spot mut (R172)
 - 1 olguda TET2 inaktive edici mut (IDH2 mut yok)
- Alsadoun ve ark; %78 IDH2 hot spot mut (R172)
- %68'inde PIK3CA missense mut
- Cancer genome atlas, 971 invaziv meme ca, IDH2E345K mut (1 olguda)
- BRAF mut ve RET/PTC rearanjmanı izlenmez

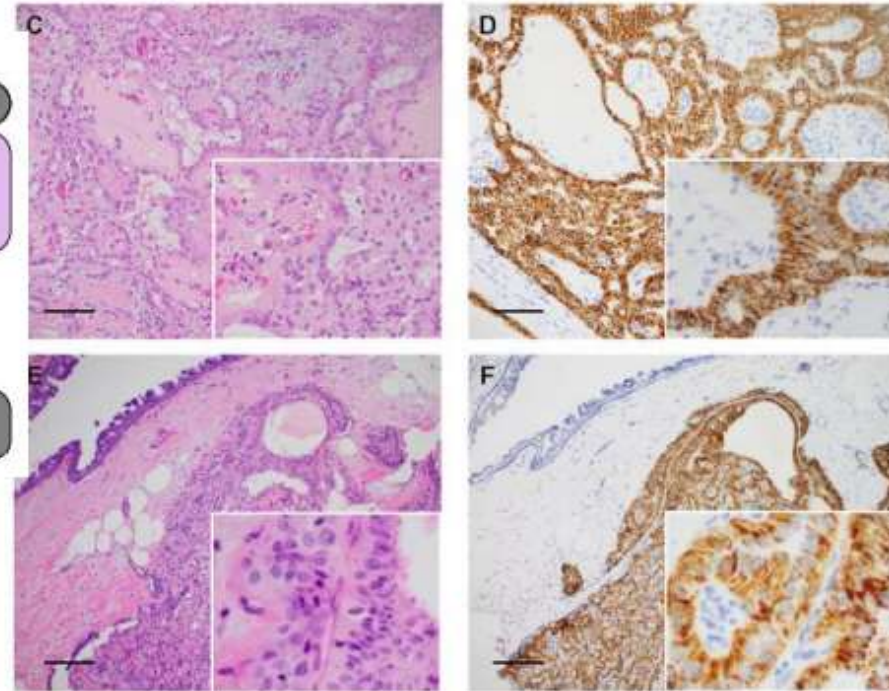
Mod Pathol. 2020 June ; 33(6): 1056–1064, doi:10.1038/s41379-019-0442-2.

Immunohistochemical Analysis of *IDH2* R172 Hotspot Mutations in Breast Papillary Neoplasms: Applications in the Diagnosis of Tall Cell Carcinoma with Reverse Polarity

Fresia Pareja^{1,*}, Edaise M. da Silva^{1,2}, Denise Frosina¹, Felipe C. Geyer¹, John R. Lozada¹,



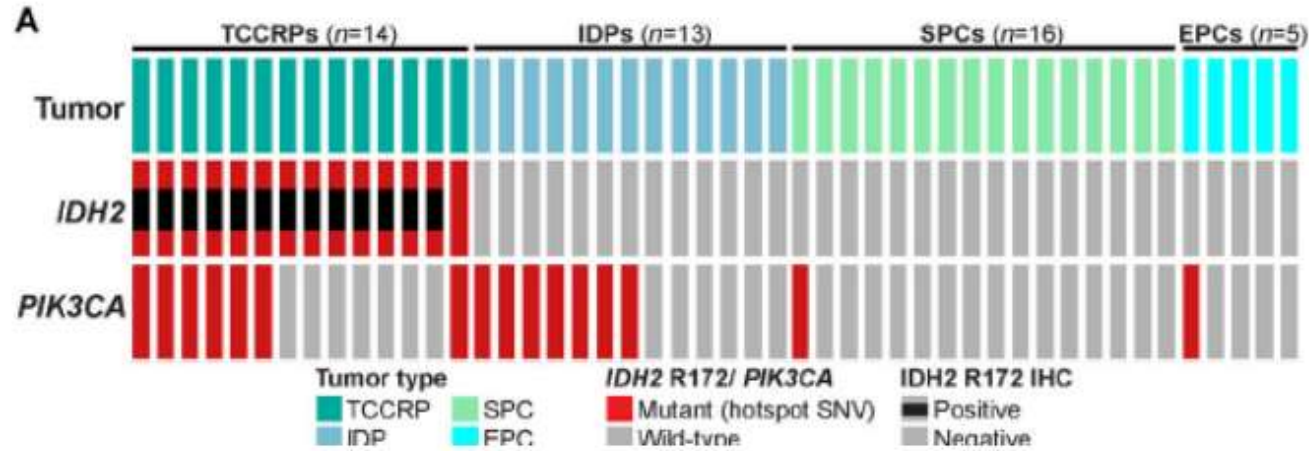
Pareja ve ark; *IDH2* R172S (Klon-11C8B1) monoklonal ab sensitif ve spesifik



Mod Pathol. 2020 June ; 33(6): 1056-1064. doi:10.1038/s41379-019-0442-2.

Immunohistochemical Analysis of *IDH2* R172 Hotspot Mutations in Breast Papillary Neoplasms: Applications in the Diagnosis of Tall Cell Carcinoma with Reverse Polarity

Fresia Pareja^{1,*}, Edaise M. da Silva^{1,*}, Denise Frosina¹, Felipe C. Geyer¹, John R. Lozada¹.



Prognoz Tedavi

- İndolan seyirli, iyi prognozlu
- İnkomplet eksizyonlarda rekürrens riski
- Cameselle-Teijeiro ve ark; Kemik met
- Foschini ve ark; İntramammaryan lenf nodu met
- Meme koruyucu cerrahi; RT
- Mastektomi yapıldı ise ek tedavi önerilmiyor

Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms A Unique Invasive Tumor With Indolent Behavior

Maria P. Foschini, MD*, Sofia Achilli, MD*, Susan Forcic, MD*, Gabori Cervi, MD*,
Ivan O. Ellis, MD, FRCPath, Vincenzo Escrib, MD, FRCPath* and Juan Rosai, MD, FRCPath

Am J Surg Pathol

TABLE 1. Summary of Clinical Details of the Cases Previously Reported

References	N	Sex/y	Site and Tumor Size (cm)	Presentation	Node Mets	Treatment	FU
Eusebi et al ¹	1	F, 58	L-LIQ, 1.2	Palpable nodule	NS	Wide excision	NED 26 mo
	2	F, 70	R-UOQ, 1.3	IDC in contralateral breast	NS	Wide excision	NED 54 mo
	3	F, 57	L-UOQ, 1.6	Palpable nodule	NS	Wide excision	NED 28 mo
	4	F, 74	R, 2	Palpable nodule	NS	Wide excision	NED 9 y
	5	F, 56	UK, 0.8	UK	UK	UK	UK
Tosi et al ²	1	F, 80	L-OQ, 2.5	Palpable nodule	pN1a	Wide excision	NED 120 mo
	2	F, 45	R-UOQ, 5	Palpable nodule	pN0	Wide excision	NED 5 mo
	3	F, 61	R, 2	Palpable nodule	pN0	Wide excision	NED 8 mo
	4	F, 47	R, 2.3	Palpable nodule	pN0	Wide excision	NED 10 mo
Cameselle-Tejedor et al ³	1	F, 64	R LQ, 41	Palpable nodule	pN2b	Mastectomy + AL C/XRT/HT	Bone mets 32 mo
Chang et al ⁴	1	F, 66	L, 1.1	Palpable nodule	pN0 (Sn-)	Mastectomy	NED 12 mo
Masood et al ⁵	1	F, 57	L, 3	Screening mammography	pN0 (0/14)	Mastectomy	UK
Colella et al ⁶	1	F, 79	R RA, 0.85	Nipple bloody discharge	pN0 (0/8)	Mastectomy	NED 18 mo
Chiang et al ²	1	F, 68	L, 0.9	NS	UK	UK	UK
	2	F, 62	L, 0.8	NS	pN0 (0/2)	S/XRT	NED 77 mo
	3	F, 63	L, 1.2	NS	NP	UK	UK
	4	F, 79	R	NS	UK	UK	UK
	5	F, 64	R, 1.8	NS	pN0 (0/2)	UK	NED 31 mo
	6	F, 51	R, 0.8	NS	pN0 (0/3)	S	NED 30 mo
	7	F, 64	L, 1.4	NS	pN0 (0/1)	S/XRT	NED 29 mo
	8	F, 58	L, 0.6	NS	UK	UK	UK
	9	F, 66	R, 0.9	NS	pN0 (0/3)	S/C	NED 20 mo
	10	F, 63	L, 1.5	NS	pN0 (0/2)	S/XRT/C	NED 37 mo
	11	F, 70	L, 1.3	NS	pN0 (0/2)	UK	NED 12 mo
	12	F, 65	L, 1.2	NS	pN0 (0/4)	UK	UK
	13	F, 65	L, 0.9	NS	NS	NS	NS

0 indicates no axillary metastases detected; AL, axillary lymph node dissection; F, female; HT, hormonal treatment; IDC, invasive duct carcinoma; L, left; LI, lower inner; Mets, metastases; NED, no evidence of disease; NS, not stated; O, outer; Q, quadrant; R, right; RA, retroareolar; S, surgery; Sn, sentinel lymph node; UK, unknown; UO, upper outer.

Breast Tumor Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report

J. Cameselle-Teijeiro, MD, PhD, I. Abdulkader, MD, PhD,
F. Barreiro-Morandeira, MD, PhD,* C. Ruiz-Ponte, PhD,†
R. Reyes-Santías, MD, PhD, E. Chavez, MD, PhD,
and M. Sobrinho-Simões, MD, PhD†

- Ki67:%31
- BRAF mut yok
- Paryetal kemik metastazı

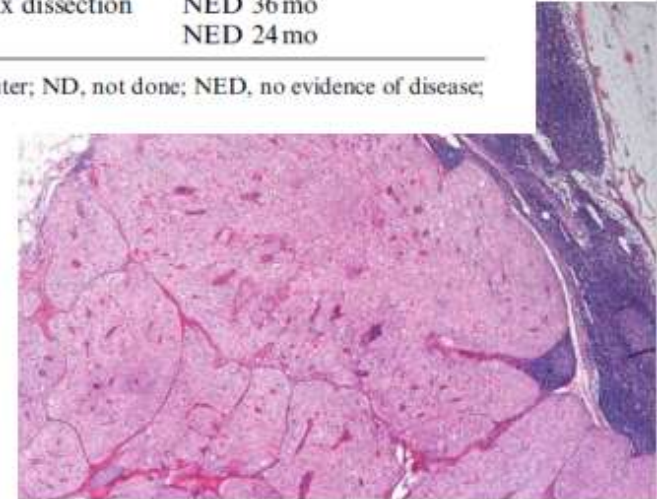
Table 1. Clinicopathologic Features and Immunohistochemical Findings

Feature	Case 1	Case 2	Eusebi et al Case 3	Case 4	Case 5	Present Case*
Sex/age, yr	F/58	F/70	F/57	F/74	F/56	F/64
Site	Left-LIQ	Right-UOQ	Left-UOQ	Right	UK	Right-LQs
Size, cm	1.2	1.3	1.6	2	0.8	4.1
<i>In situ</i> /invasive	Microinvasive	<i>In situ</i>	Invasive	Invasive	Microinvasive	Invasive and <i>in situ</i>
History	Palpable lump	Synchronous invasive ductal carcinoma in the left breast	Palpable mass, Crohn's disease, breast abscess, hysterectomy and hormonal therapy	Palpable lump	UK	Palpable mass
Treatment	Wide excision	Left quadrantectomy and right mastectomy	Wide excision	Wide excision	UK	Mastectomy with axillary lymphadenectomy, chemotherapy, irradiation, and tamoxifen
Follow-up	A6W, 26 months	A6W, 54 months	A6W, 28 months	A6W, 9 years	UK	Alive with bone metastasis, 32 months
Mitochondria	+	+	+	+	ND	ND
GCDPPP15	+Focal	-	-	-	ND	+Focal
TTF-1	-	-	-	-	ND	-
Thyroglobulin	-	-	-	-	ND	-
TPO	ND	ND	ND	ND	ND	-
Galectin-3	ND	ND	ND	ND	ND	-
EMA	+Focal	+Focal	+Focal	+Focal	+Focal	+Focal
CK 7	+	+	+	+	ND	+
CK 19	-	-	Rare cells	-	ND	+
CKs 34βE12	ND	ND	ND	ND	ND	Rare cells
α-estrogen R	-	-	-	-	ND	+
β-estrogen R	ND	ND	ND	ND	ND	+
Progesterone R	-	-	-	-	ND	+
Androgen R	Rare cells	-	-	-	ND	+

TABLE 2. Clinical Notes

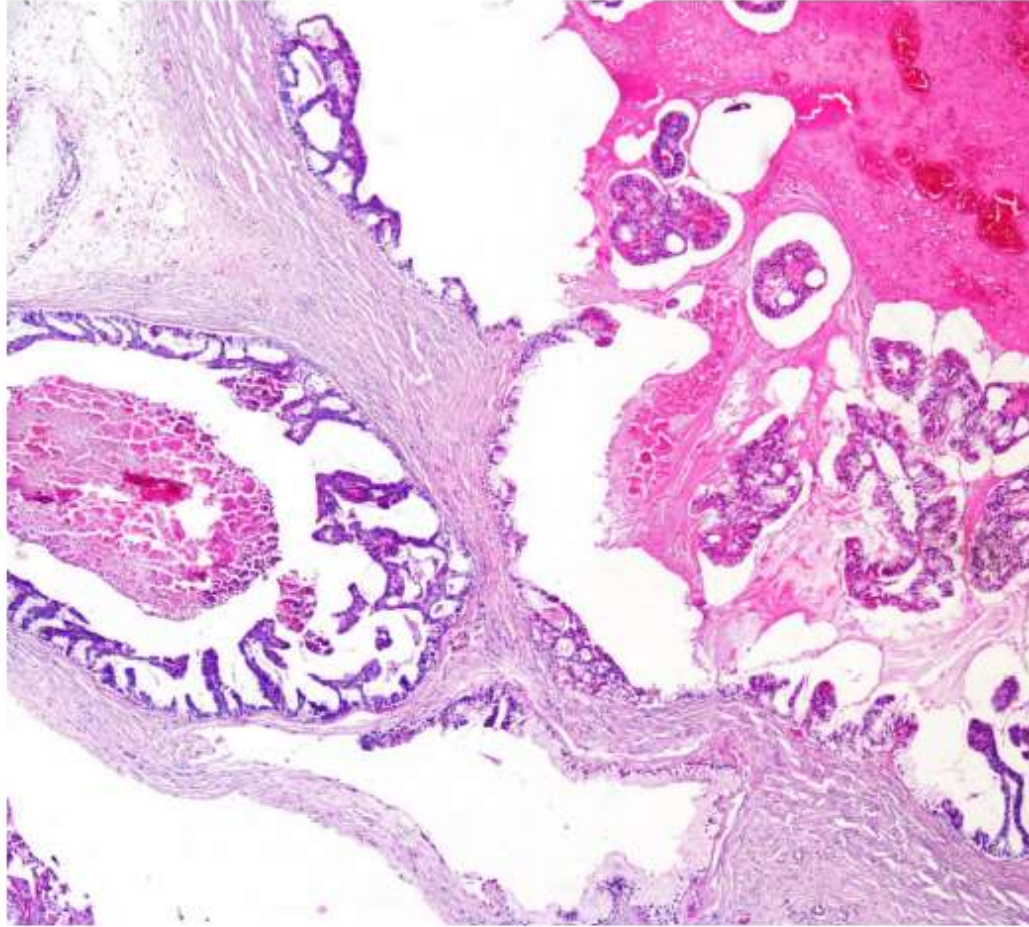
Cases	Age (y)	Site	Size (cm)	Presentation	Lymph Nodes	Treatment	FU
1	58	L (LIQ)	1.2	Palpable nodule	Sn neg	WE	Recurrence 60 mo and positive Ax (1/10) NED since (further 48 mo) NED 120 mo
2	80	R (LOQ)	2.5	Cystic palpable nodule present 10 y	1/1 (axillary tail InM)	WE	NED 132 mo
3	61	R	2	Palpable nodule	Sn neg	WE	NED 96 mo
4	62	L	1	Mammography	ND	WE	UK
5	51	L	2	Palpable nodule	ND	WE	NED 24 mo (then lost)
6	58	L	0.8	Mammography	Sn neg	WE	NED 124 mo
7	61	L (IQ)	0.6	Ecography	ND	Mammotome and WE	NED 84 mo
8	50	R (Paraxillary)	0.8	Palpable nodule	ND	WE, radiotherapy, and chemotherapy	NED 76 mo
9	59	R (UOQ)	2.5	Palpable nodule	ND	WE	NED 24 mo (then lost)
10	48	L	2.2	Palpable nodule	ND	WE	UK
11	85	R	1.5	Palpable nodule	ND	WE	NED 36 mo
12	64	L (LIQ)	2	Palpable nodule	0/11	WE and ax dissection	NED 24 mo
13	77	R	1.2	Palpable nodule	ND	WE	

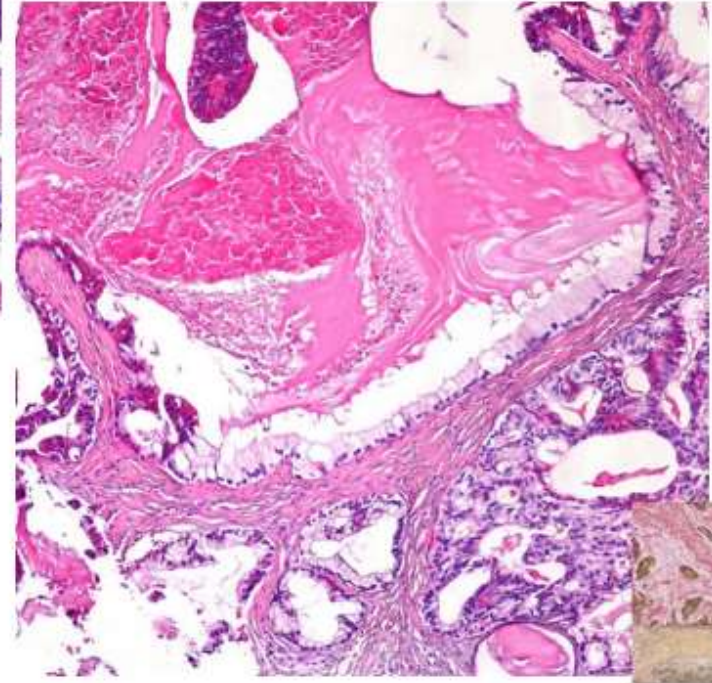
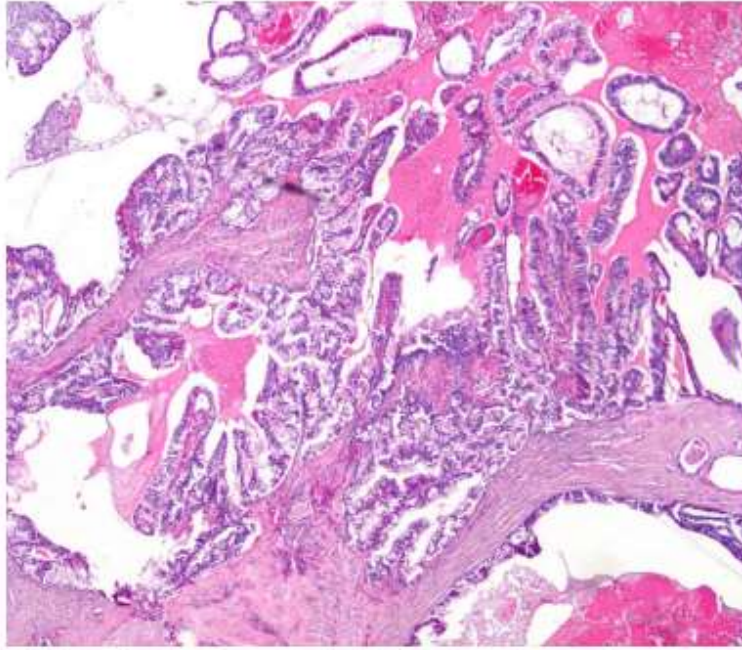
Ax indicates axillary lymph node; FU, follow-up; I, inner; InM, intramammary; L, left; LI, lower inner; LO, lower outer; ND, not done; NED, no evidence of disease; Q, quadrant; R, right; Sn, sentinel lymph node; UK, unknown; UO, upper outer; WE, wide excision.

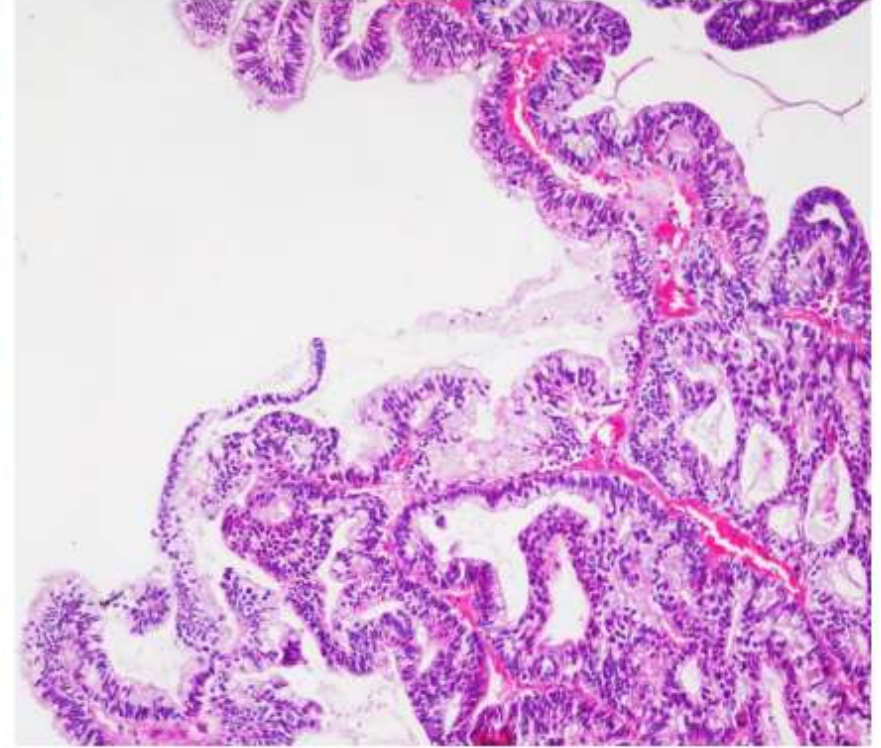
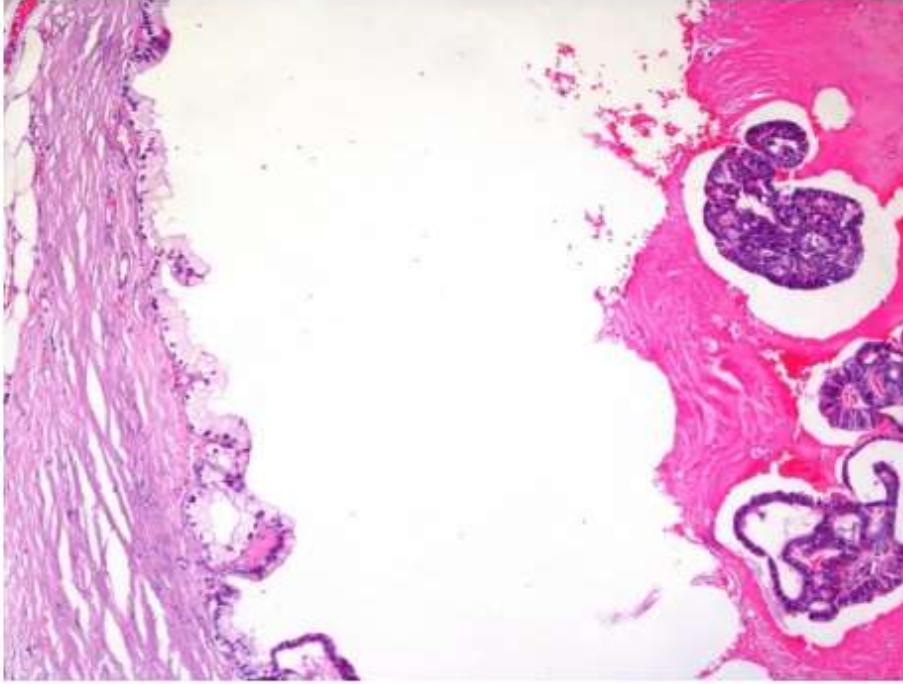


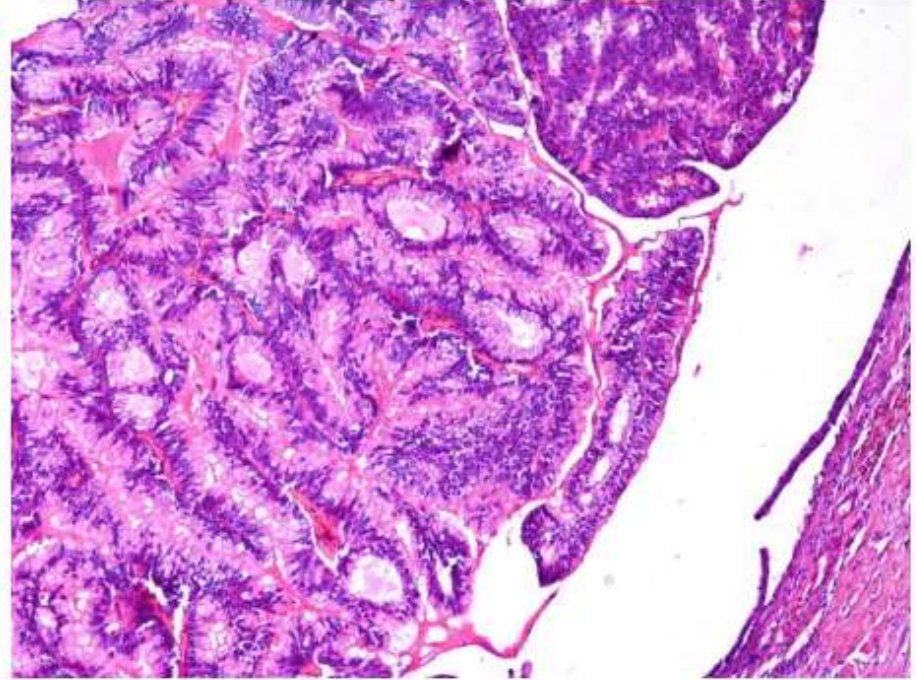
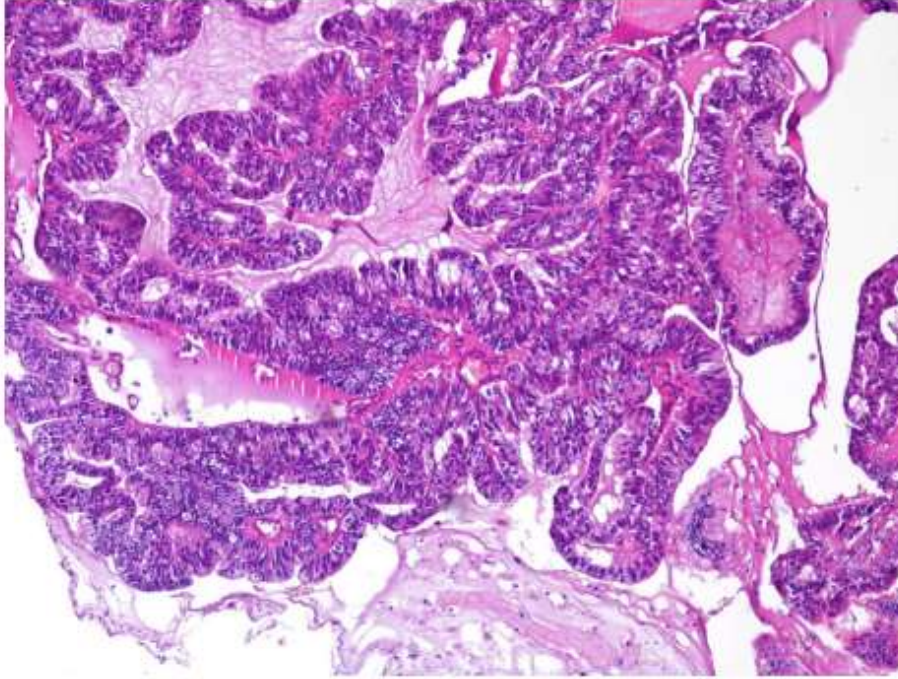
Olgu-2

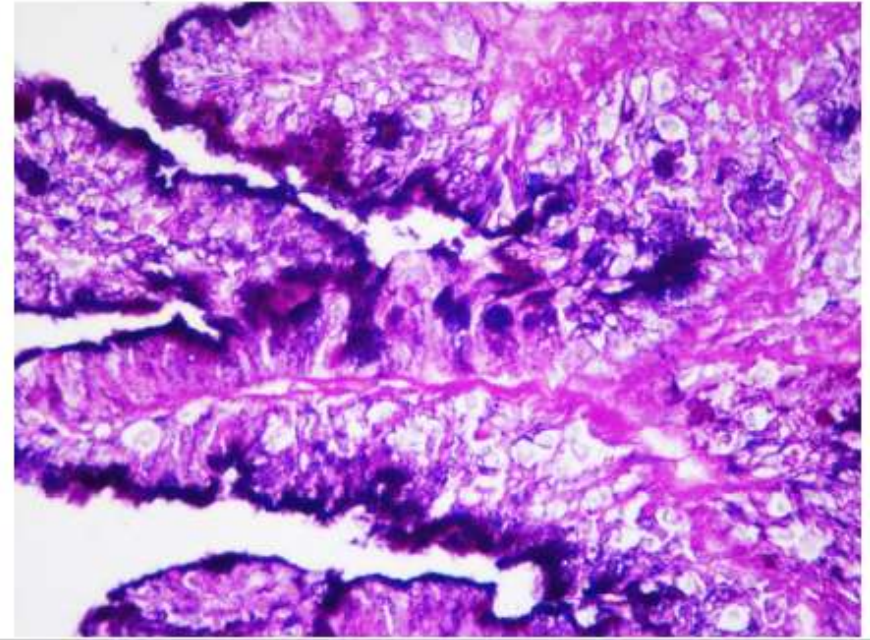
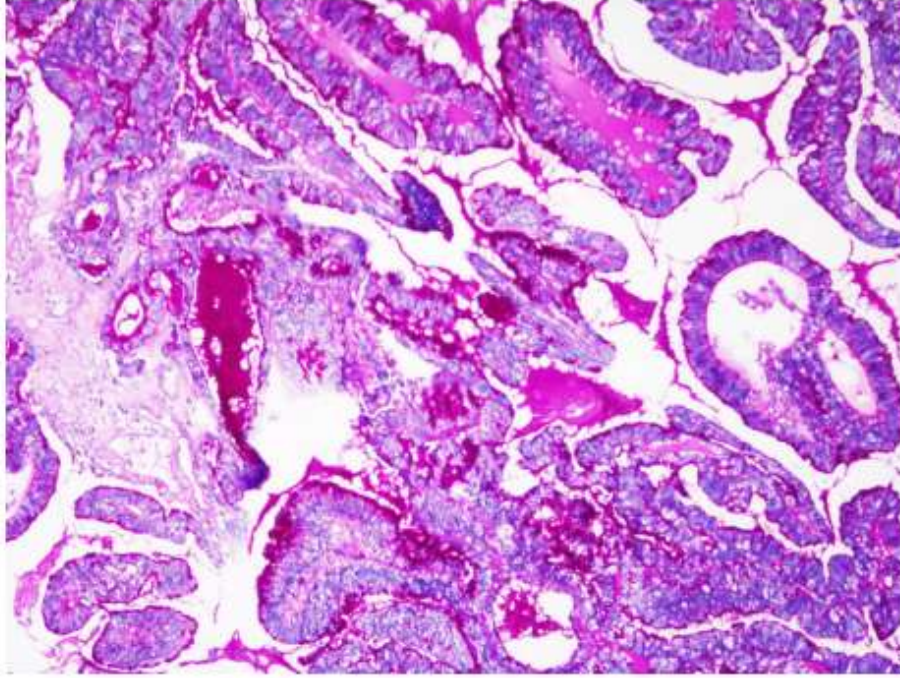
- 55 yaş/Kadın
- Sağ memede 1,5x0,6 cm boyutlarında hipoekoik, lobüle konturlu, solid lezyon
- Eksizyon materyalinden blok konsültasyonu

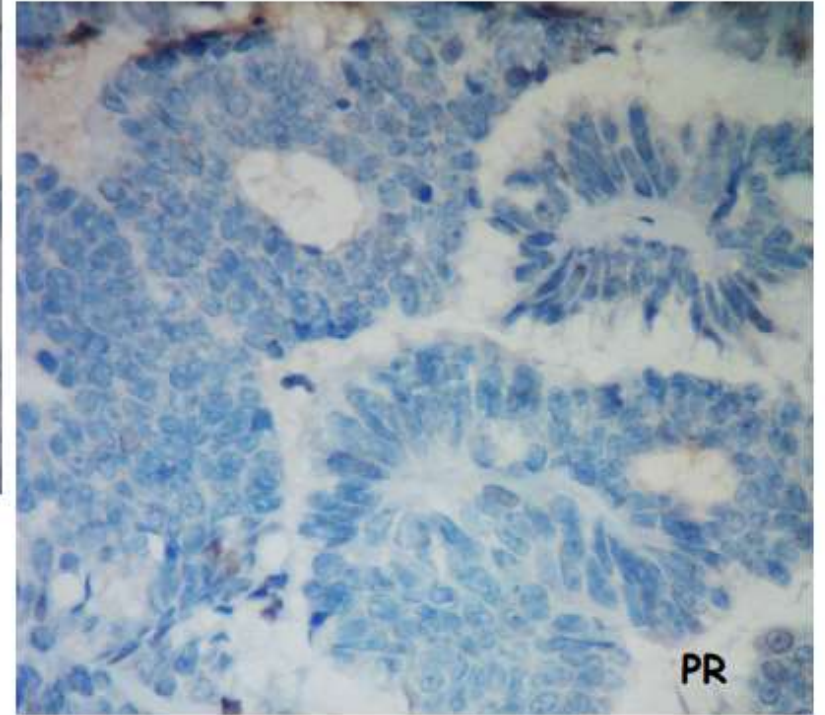
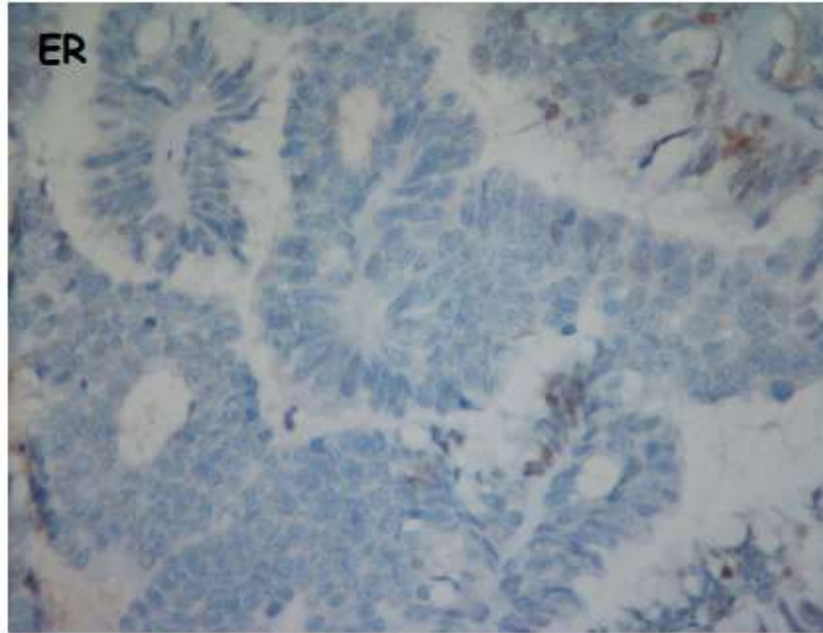


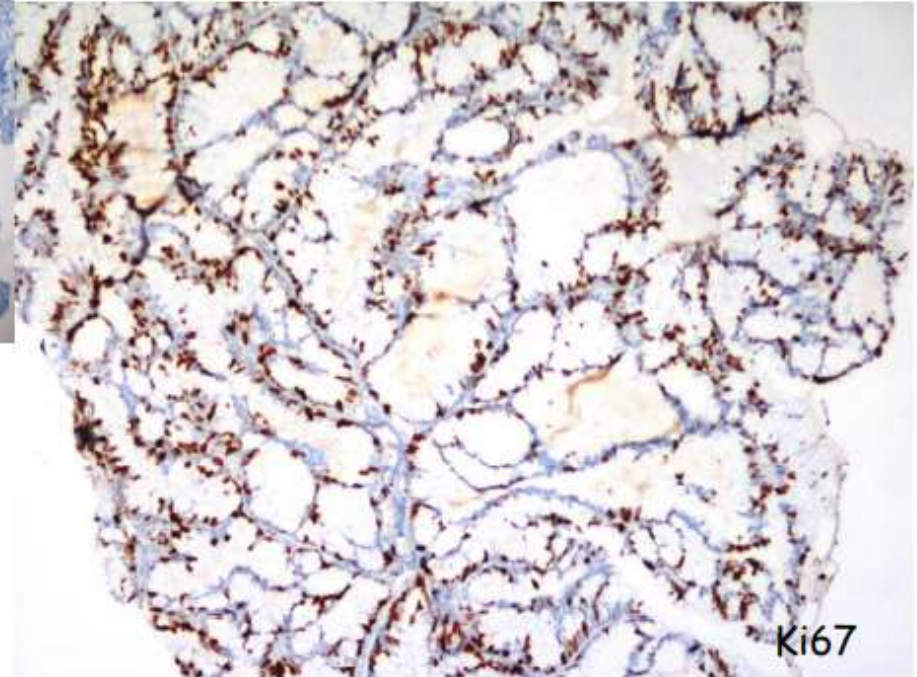
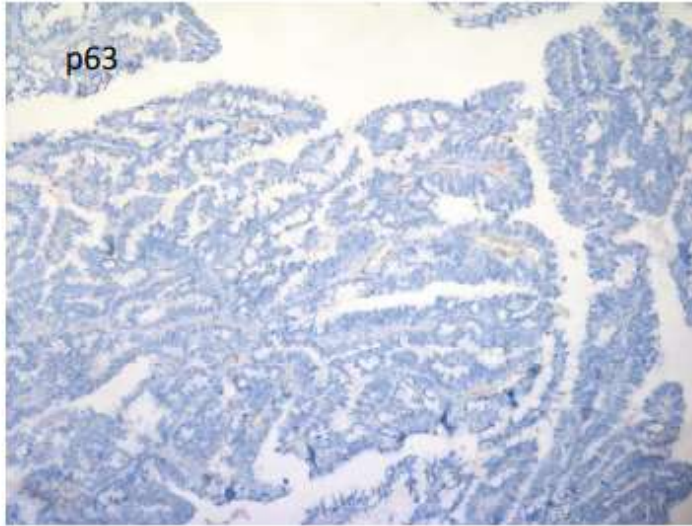












İmmunohistokimyasal Bulgular

- ER :%5(+)
- PR (-)
- cerbB2 (-)
- GATA3 (+)
- P63, CD10 (-)
- Sitokeratin 7(+), Sitokeratin 20 (-), CDX2 (-)

TANI

- Müsinöz Kistadenokarsinom, Derece 2
- Tümör çapı:15 mm
- Cerrahi sınırlar negatif
- Aksilla negatif
- Olgu MKC sonrası KT+RT
- 13 aylık takiplerinde nüks, met yok

Müsinöz Kistadenokarsinom

- Nadir
- 1998 yılında Koenig ve Tavassoli
 - Düşük dereceli invaziv duktal karsinom alt tipi
 - DSÖ 2003 ve 2019
- Genellikle postmenopozal
- Çap:0,8-19 cm



Patogeneze

- Lee ve Chaung;
 - İntraduktal papiller karsinomda müköz metaplazi, ekstrasellüler müsin üretimi, lümenlerde kistik dilatasyon, myoepitel kaybı ve stromal invazyon
- Ancak bu hipotez triple negatif fenotipe rağmen iyi seyir gösteren MKA'ları açıklamakta yetersiz

Müsinöz
Kistadenokarsinom

Ekstrasellüler/intrasellüler müsin üretimi

Triple negatif fenotip

LNm, nüks ve uzak metastaz nadir

Kötü prognostik immunprofile rağmen iyi
prognozlu

Ayırıcı Tanı

- Enkapsüle Papiller Karsinom
 - İntrasitoplazmik müsin (-)
 - ER, PR (+)
- Müsinöz Karsinom
 - Ekstrasellüler müsin (+)
 - ER, PR (+)
- Metastatik müsinöz kistadenokarsinom
 - Çevrede DCIS (-)
 - Sitokeratin 7, 20 ve CDX2 (+)

Anatomic Pathology / Mucocystic Lesions Diagnosed on Breast Core Biopsy

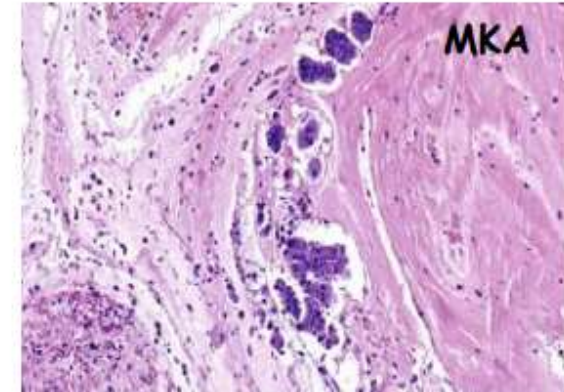
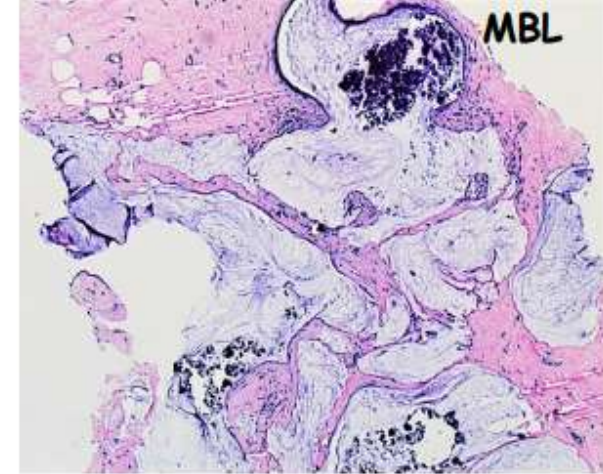
Mucocystic-like Lesions Diagnosed on Breast Core Biopsy

Assessment of Upgrade Rate and Need for Surgical Excision

Brian Sutton, MD,¹ Simone Dawson, MD,¹ Marina Feldman, MD,² Kalliope Stetsos, MD, PhD,¹

Mukosel Benzeri Lezyon

- 1986- Rosen tanımlanmış
- 25-61 yaş
- Müsinle dolu kistler, stromal müsin ekstravazasyonu
- Kalsifikasyon sık
- Upgrade oranları %0-43
 - En geniş seri 50 vaka, upgrade %13 (ADH ve DCIS)

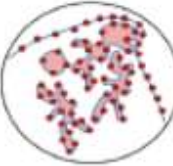
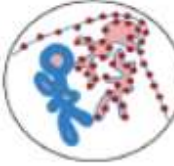
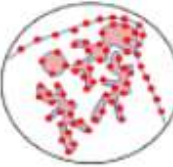
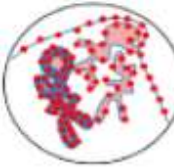
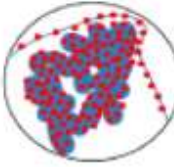
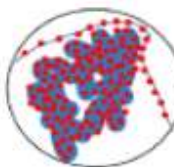


Virchows Archiv
<https://doi.org/10.1007/s00428-021-03182-7>

REVIEW

Papillary lesions of the breast

Janina Kulka¹ · Lilla Madaras^{1,2} · Giuseppe Floris³ · Sigurd F. Lax^{4,5}

					
Myoepithelial markers					
Hormone receptors					
Type of lesion	Intraductal Papilloma	Papilloma with ADH ¹⁰ Papilloma with DCIS ¹⁰	Papillary DCIS	Encapsulated papillary carcinoma	Mucinous cystadenocarcinoma ⁴ Secretory carcinoma (with papillary architecture) ⁸
B category on CNB	B2 or B3 depending on size	B3 ⁹ B5a ⁸	B5a	B5a	B5a/b
Differential diagnosis	Papillary DCIS Nipple adenoma Papillary hidradenoma Adenomyoepithelioma	Papilloma ¹⁰ Papilloma with ADH ¹⁰ Papilloma with DCIS ¹⁰ Adenomyoepithelioma	Papilloma Papilloma with ADH Papilloma with DCIS Adenomyoepithelioma	Solid papillary carcinoma Cystadenocarcinoma Papillary DCIS Papilloma with DCIS Apocrine papillary hyperplasia (caveat: absence of myoepithelial cells)	Metastatic mucin producing tumors ⁸ Encapsulated papillary carcinoma ⁴ Pure mucinous breast carcinoma ⁴

Original Article
Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis of one case and review of the literature

Yan Wang^{a,*}, Yajun Li^a, Peng Zhao^a, Huihui Xu^a, Xianming Deng^a, Jingxiao Zhang^a, Zhonggen Wang^a

Clinicopathologic analysis of breast primary mucinous cystadenocarcinoma

Case	Age (years)	Size (mm)	DCIS	MCA in situ	Mucous spillover into stroma	lymphatic metastasis	ER	PR	HER2	CK7	CK20	Follow-up	Relapse
1	79	60	+	+	+	-	-	-	-	+	-	DOD, 9 years	-
2	54	190	-	-	-	+	-	-	-	+	-	ANED, 24 months	-
3	67	23	+	-	+	-	-	-	-	+	-	ANED, 22 months	-
4	49	85	+	+	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 11 months	-
5	61	8	-	-	-	-	-	-	-	+	-	NA	NA
6	74	100	+	-	+	-	-	-	-	+	-	ANED, 24 months	-
7	96	20	-	-	-	+	-	-	-	+	-	DOD, 46 months	-
8	65	30	+	+	-	-	-	-	-	+	+	ANED, 8 months	-
9	51	40	-	-	-	-	-	-	NA	+	-	NA	NA
10	52	100	-	-	+	-	+	-	-	-	-	ANED, 24 months	-
11	55	25	+	-	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 6 months	-
12	61	30	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 6 months	-
13	73	45	+	-	+	-	-	-	-	+	-	NA	NA
14	55	30	+	-	+	-	-	-	-	+	-	NA	NA
15	65	30	+	+	+	+	-	-	-	+	-	ANED, 6 months	-
16	41	70	+	+	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 24 months	-
17	52	65	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 12 months	-
18	59	9	+	-	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 3 months	-
19	62	56	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ANED, 5 months	-
20	55	20	+	-	-	-	-	-	+	+	-	ANED, 10 months	-
21	59	20	-	-	-	-	-	-	+	NA	NA	NA	NA
22	50	22	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA
23	91	75	+	-	-	-	-	-	-	+	-	DOD, 14 months	-
24	63	16	-	-	-	+	-	-	-	+	-	ANED, 48 months	-
25	68	62	+	-	+	-	-	-	-	+	-	ANED, 3 months	-
26	51	20	+	-	+	ITC	-	-	-	+	-	ANED, 8 years	+
27	66	25	+	+	+	-	-	-	-	+	-	ANED, 10 months	-

MCA in situ, mucinous cystadenocarcinoma in situ; DOD, died of other diseases; ANED, alive with no evidence of disease; NA, not available; ITC, isolated tumor cells.

Yaş:41-96

Çap:0,8-19 cm

4 olguda LNM

1 olguda ER (+)

3 olguda HER2 (+)

Takip; 3 olgu hastalığa bağlı ex

1 olguda relaps

Lumpektomi sonrası 8. yılda lokal nüks
Yaygın yüksek dereceli DCIS (+)

Table 1. Reported instances of primary breast mucinous cystadenocarcinomas.

Case (Ref.)	Age, years	Size, mm	Stage (pTNM)	ER	PR	c-erbB2	Ki-67, %	Treatment	Follow-up
1 ³	79	60	T3N0M0	NA	NA	NA	NA	M,	DOR 2 years
2 ¹	54	190	T4N1M0	—	—	NA	40	M, LND	ANED 24 months
3 ¹	67	23	T2N0M0	—	—	NA	30	M, LND	ANED 22 months
4 ¹	9	85	T3N0M0	—	—	NA	70	M, LND, C, R	ANED 11 months
5 ¹	61	8	T1N0M0	—	—	NA	50	L, LND	NA
6 ²	74	100	T3N0M0	—	NA	NA	21.8	M, LND	ANED
7 ⁴	96	20	T2N2M0	—	—	—	35	L, LND	DOR 46 months
8 ⁵	65	30	T2N0M0	—	—	—	20.5	M, LND, C	ANED 8 months
9 ⁶	51	40	T2N0M0	—	—	NA	NA	L	NA
10 ⁷	55	25	T2N0M0	—	—	—	90	L	ANED 6 months
11 ⁸	52	100	T3N0M0	+	—	—	NA	M, LND	ANED 24 months
12 ⁷	61	30	T2N0M0	—	—	—	NA	M, LND	ANED 6 months
13 ⁹	73	45	T2N0M0	—	—	2+	NA	M, LND	NA
14 ¹⁰	65	30	T2N0M0	—	—	NA	NA	PM, LND	ANED 6 months
15 ⁷	52	65	T3N0M0	—	—	—	10	NA	NA
16 ¹¹	41	70, 50, 25	T3N1M0	—	—	—	50	M, LND	ANED 24 months
17 ⁷	59	9	T1N0M0	—	—	2+	5	PM, LND, C	ANED 3 months
18 ⁷	62	56	T3N0M0	—	—	—	NA	M, LND	ANED 5 months
19 ¹²	55	20	T1N0M0	—	—	2+	30	L, LND, C, R	ANED 10 months
20 ¹³	91	75	T3N0M0	—	—	—	40	M, R	DOR 14 months

ANED, Alive with no evidence of disease; C, chemotherapy; DOR, died of other reason; ER, estrogen receptor; L, lumpectomy; LND, with lymph node dissection; M, modified radical mastectomy; NA, not available; PM, partial mastectomy; PR, progesterone receptor; R, radiation therapy; TNM, tumor, node, metastasis.

Ki67:%5-90

4 olgu KT

15 olgu LND

Önemli Hususlar!

Memenin primer
MKA çok nadir

Morfolojik olarak over ve pankreasa benzerlik gösterir, metastaz ekarte edilmeli

Yüksek Ki67,
Triple negatif
fenotip
biyolojik
davranış ile uyumsuz

Tedavi stratejileri hala tartışmalı
(Neoadjuvan KT, RT?)

Önemli Hususlar!

- Triple negatif fenotip her zaman yüksek dereceli agresif bir tümörü işaret etmeyebilir!!!!
- Ek immunohistokimya ve moleküler çalışmalar ile tru-cut biyopside nadir tipleri saptamak önemli
- Klasik KT ajanlarına genelde dirençli, primer tedavi cerrahi
- Küçük molekül tirozin kinaz inhibitörü gibi hedefe yönelik tedavilere iyi yanıt vermekte

Düşük Dereceli Üçlü Negatif Tümörler

- Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
- Müsinöz Kistadenokarsinom
- Sekretuar karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Asinik hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL TOPLANTILARI – 15



TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

PROF. DR. NESLİHAN CABIOĞLU

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı



GENÇ KADINDA MEME KANSERİ: Klinikopatolojik Özellikler

- POSH çalışması (UK): 2956 ≤ 40 yaş altı bayanda:
%50 hasta: aksilla pozitif, %27 multifokal
- %33 ER-negatif ve HER2 pozitifliği yüksek
- **Azim et al: triple negatif basal tümörler ≤ 40 y daha fazla (%34.3),
Luminal A daha az, HER2 pozitifliği daha fazla**

Copson et al, J NCI 2013: 105: 978-88.

Collins LC et al; Breast cancer Res Treat 2012;131: 1061-6.

Azim et al, JCO 2012

Current Systemic Therapy Recommendations TN Cancers

T1a N0	T1b N0	T1c N0	Stage 2/3
Consider chemo case by case	TC	ACT	ACT

- NAC preferred St 2/3
- Nodal status with minimal impact on systemic therapy choices for T > 0.5 cm
- TN cancers least likely to have nodal metastases

• AKSİLLER CERRAHİ EVRELEME:

TRİPLE NEG <5 MM İNVAZİF TÜMÖRDE ÖNEMLİ

Research Paper

The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database

Qing-Xia Chen^{1,*}, Xiao-Xiao Wang^{1,*}, Pei-Yang Lin^{1,*}, Jie Zhang¹, Jun-Jing Li¹, Chuan-Gui Song¹, Zhi-Ming Shao²

¹Department of Breast Surgery, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, China

2010-2013 SEER DATABASE

Table 1: Clinicopathological features of TNBC patients in the study population

Characteristics	BCS+RT (n = 5469)		Mastectomy (n = 6045)		Total (n = 11,514)		P ^c
	No	%	No	%	No	%	
Median follow-up (months) (IQR)	23 (12–35)		20 (10–33)		22 (11–34)		
Median age (years) (IQR)	58 (50–65)		53 (44–63)		56 (47–64)		
Age (years)							< 0.001
20–49	1365	25.0	2380	39.4	3745	32.5	
50–79	4104	75.0	3665	60.6	7769	67.5	

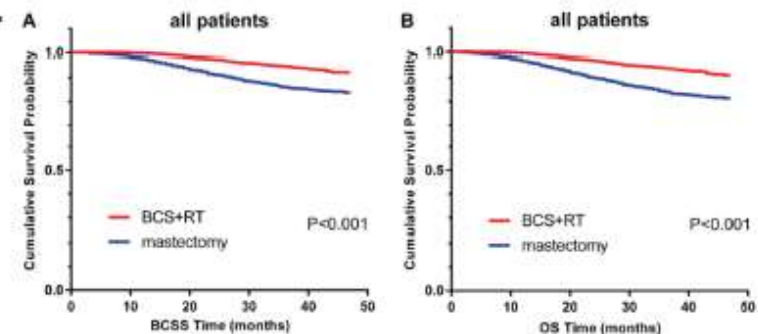


Figure 1: Kaplan-Meier curves of BCSS. (A) and OS. (B) by locoregional treatment for all patients; BCS+RT vs. mastectomy.

Table 2: Multivariate Cox proportional hazard regression model of breast cancer-specific survival (BCSS) and overall survival (OS)

Variables		BCSS		OS	
		HRs (95% CI)	P ^c	HRs (95% CI)	P ^c
Race	White	Reference		Reference	
	Black	1.022 (0.842–1.241)	0.827	1.061 (0.890–1.264)	0.511
	Other ^a	0.805 (0.582–1.113)	0.189	0.824 (0.613–1.108)	0.200
Marital status	Married	Reference		Reference	
	Not married ^b	1.223 (1.223–1.040)	0.015	1.308 (1.129–1.516)	< 0.001
Grade	I	0.330 (0.106–1.030)	0.056	0.263 (0.085–0.820)	0.021
	II	0.865 (0.679–1.102)	0.241	0.879 (0.707–1.093)	0.246
	III and IV	Reference		Reference	
AJCC stage	I	Reference		Reference	
	II	0.695 (0.467–1.035)	0.073	0.785 (0.550–1.121)	0.183
	III	0.779 (0.527–1.152)	0.211	0.810 (0.561–1.169)	0.261
Tumor size (cm)	≤ 2	Reference		Reference	
	> 2 and ≤ 5	1.574 (1.167–2.121)	0.003	1.534 (1.163–2.022)	0.002
	> 5	3.165 (2.232–4.488)	< 0.001	2.862 (2.069–3.958)	< 0.001
Nodal status	0	Reference		Reference	
	1 to 3	2.104 (1.670–2.651)	< 0.001	1.902 (1.540–2.349)	< 0.001
	4 to 10	4.450 (2.832–6.993)	< 0.001	3.858 (2.527–5.889)	< 0.001
	> 10	8.489 (5.490–13.127)	< 0.001	7.528 (5.012–11.308)	< 0.001
Type of surgery	BCS+RT	0.606 (0.502–0.731)	< 0.001	0.579 (0.488–0.687)	< 0.001
	Mastectomy	Reference		Reference	

Ann Surg Oncol (2013) 20:3469–3476
DOI 10.1245/s10434-013-3011-9

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Breast-Conserving Therapy Achieves Locoregional Outcomes Comparable to Mastectomy in Women with T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer

Zachary S. Zumsteg, MD¹, Monica Morrow, MD², Brittany Arnold¹, Junting Zheng, MS³, Zhigang Zhang, PhD³, Mark Robson, MD⁴, Tiffany Traina, MD⁴, Beryl McCormick, MD¹, Simon Powell, MD, PhD¹, and Alice Y. Ho, MD¹

TABLE 1 Clinical characteristics

	BCT	Mastectomy	P value
No. of patients (N)	448	198	
Median follow-up (months)	79.7	77.1	
Age (years)			<0.001
≤50	155 (35 %)	104 (53 %)	
>50	293 (65 %)	94 (47 %)	
Race			0.040
Non-black	391 (87 %)	184 (93 %)	
Black	57 (13 %)	14 (7 %)	
T-stage			0.023
Tmic/T1a/T1b	124 (28 %)	65 (33 %)	
T1c	210 (47 %)	70 (35 %)	
T2	114 (25 %)	63 (32 %)	

1999-2008 yılları arasında: 650 T1-2N0 hasta
Medyan 78 ayda: BCT ve Mast hastaları genel
sağkalım oranları aynı:
yıllık lokal nüks oranı %1

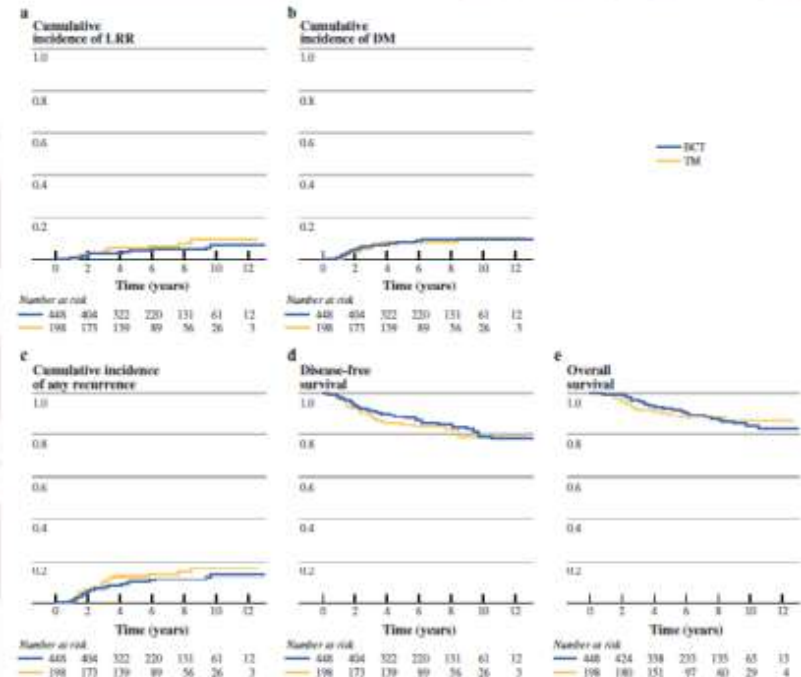


FIG. 1 Cumulative incidence of locoregional recurrence (a), cumulative incidence of distant metastasis (b), cumulative incidence of overall recurrence (c), disease-free survival (d), and overall survival (e) for patients undergoing breast-conserving therapy and mastectomy

RESEARCH

Open Access



Local treatment for triple-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy: breast-conserving surgery or total mastectomy?

Leqian Guo¹, Guilan Xie^{1,2}, Ruiqi Wang^{1,2}, Liren Yang^{1,2}, Landi Sun^{1,2}, Mengmeng Xu^{1,2}, Wenfang Yang^{1*} and Mei Chun Chung³

SEER data (n=13262):

Klinik aksilla negatif hastalarda mastektomi =BCT
TNMK de Prognozu tümör evresi belirliyor.

Evre 3 aksilla pozitifliğinde hem KT hem de RT alması
suboptimal tedavi alanlara göre daha iyi prognozu
belirliyor

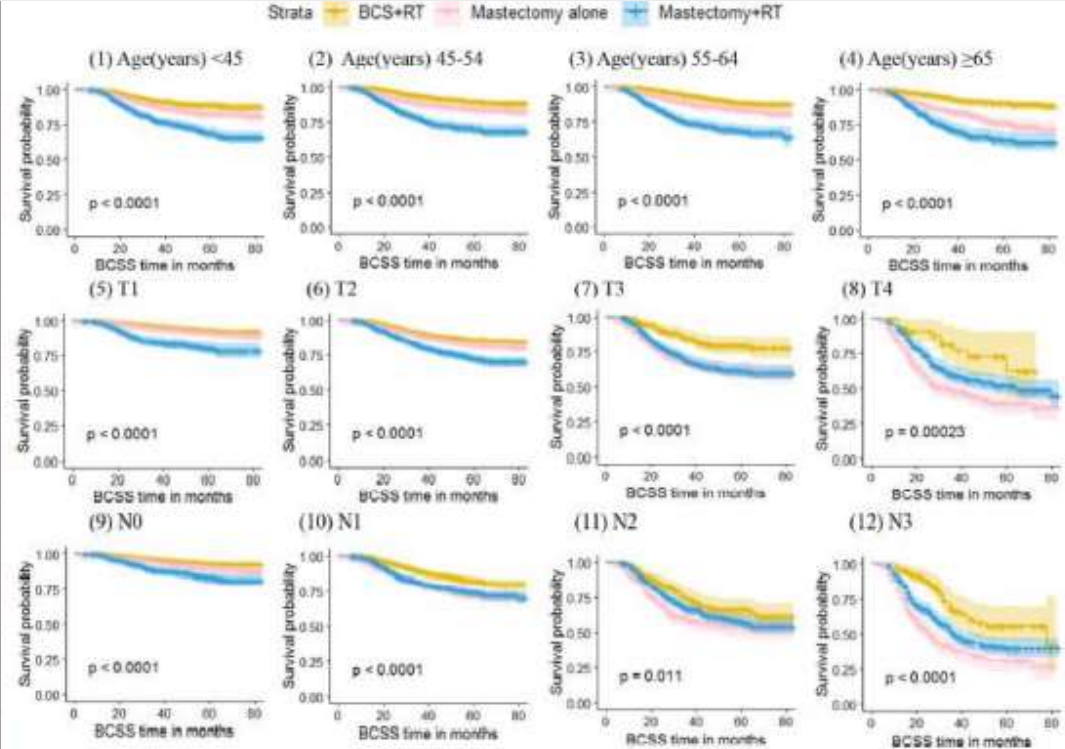


Fig. 4 Kaplan-Meier curves of breast cancer-specific survival by treatment type for all patients, stratified by age at diagnosis, tumor size and lymph node status. Patients were aged < 45 years(1), 45 to 54 years(2), 55 to 64 years(3), and ≥ 65 years(4). Patients were classified as T1(5), T2(6), T3(7), T4(8) according to tumor size, and N0(9), N1(10), N2(11), N3(12) according to lymph node status.

Table 2 Cox proportional risk regression analysis of Overall Survival among TNBC patients who underwent BCS or mastectomy

Variable	Group	Reference	Local treatment	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Total ^a	BCS + RT	Mastectomy alone	Mastectomy alone	1.94(1.73–2.18)	0.000	1.57(1.40–1.77)	0.000
	BCS + RT		Mastectomy+RT	3.59(3.20–4.02)	0.000	1.28(1.12–1.46)	0.000
	Mastectomy alone		Mastectomy+RT	1.85(1.66–2.05)	0.000	0.81(0.73–0.91)	0.000

ARTICLE OPEN

Check for updates

Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline *BRCA* pathogenic variants

NPJ Breast Cancer, 2021

Matteo Lambertini^{1,2,3}, Marcello Ceppi³, Anne-Sophie Hamy⁴, Olivier Caron⁵, Philip D. Poorvu⁶, Estela Carrasco⁷, Albert Grinshpun⁸, Kevin Punie⁹, Christine Rousset-Jablonski¹⁰, Alberta Ferrari¹¹, Shani Paluch-Shimon¹², Angela Toss¹³, Claire Senechal¹⁴, Fabio Puglisi^{15,16}, Katarzyna Pogoda¹⁷, Jose Alejandro Pérez-Fidalgo¹⁸, Laura De Marchis¹⁹, Riccardo Ponzzone²⁰, Luca Livraghi^{21,22}, Maria Del Pilar Estevez-Diz²³, Cynthia Villarreal-Garza^{24,25}, Maria Vittoria Dieci^{26,27}, Florian Clatot²⁸, Francois P. Duhoux²⁹, Rossella Graffeo³⁰, Luis Teixeira³¹, Octavi Córdoba³², Amir Sonnenblick³³, Arlindo R. Ferreira³⁴, Ann H. Partridge³⁵, Antonio Di Meglio³⁶, Claire Saule³⁷, Fedro A. Peccatori³⁷, Marco Bruzzzone³⁷, Marie Daphne t'Kint de Roodenbeke³⁸, Lieveke Ameye³⁹, Judith Balmaña⁴⁰, Lucia Del Mastro^{1,40,41} and Hatem A. Azim Jr.^{23,41}

- Lambertini et al; Multisentrik kayıt çalışması:1236 BRCA mut(+): BRCA-1 (n=808) ve BRCA-2 (n=428)
- 8 yıllık takipte BRCA1 vs 2: OS %87 vs %88; HR(+) vs HR(-): Genel sağkalım farkı yok.
- Genelde BRCA mut (+) vs (-): prognoz aynı;
- sadece BRCA (+) TNBC negatif olanlarda non-mutant aynı yaş hastalara göre daha iyi prognoz trendi mevcut

Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study

Ellen R Copson*, Tom C Maishman*, Will J Tapper, Ramsey I Cutress, Stephanie Greville-Heygate, Douglas G Altman, Bryony Eccles, Sue Gerty, Lorraine T Durcan, Louise Jones, D Gareth Evans, Alastair M Thompson, Paul Pharoah, Douglas F Easton, Alison M Dunning, Andrew Hanby, Sunil Lakhani, Ros Eeles, Fiona J Gilbert, Hisham Hamed, Shirley Hodgson, Peter Simmonds, Louise Stanton, Diana M Eccles†

Interpretation Patients with young-onset breast cancer who carry a BRCA mutation have similar survival as non-carriers. However, BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer might have a survival advantage during the first few years after diagnosis compared with non-carriers. Decisions about timing of additional surgery aimed at reducing future second primary-cancer risks should take into account patient prognosis associated with the first malignancy and patient preferences.

İÜ ÇAPA SERİSİ:

- Ocak 2006 – Aralık 2017 tarihleri arasında BRCA 1/2 mutasyonu taşıyan meme koruyucu cerrahi (n=34) veya mastektomi (n=46) ameliyatı olmuş meme kanserli 80 olgu retrospektif olarak analiz edildi.
- BRCA-1 (n=49): TNMK: %34 vs BRCA-2 (n=31): %14
- 5 yıllık medyan takipte:
MKC li hastalarda: 3-, 5-, and 10-yıllık IBTR: 0%, 5.9%, ve 8.8% .

Table 5 Summary of Ipsilateral Local Recurrence Rate of BCS and Mastectomy in BRCA Mutation Carriers

Postoperative Duration, y	Range (%)		Median (%)		Pooled (%)	
	BCS	M	BCS	M	BCS	M
5	2-22	1.4-9	13.3	5.2	8.2	3.4
10	10.5-52	5.5-9	16.2	7.3	15.5	4.9
15	15.8-49	5.5-9.4	23.8	7.3	23.0	6.4

Data presented as n/N (%).

Abbreviations: BCS = breast conserving surgery; M = mastectomy; NA = not applicable/not available.

Breast Conserving Surgery for BRCA Mutation Carriers-A Systematic Review

Co M, Liu T, Leung J, Li CH, Tse T, Wong M, Kwong A. Clin Breast Cancer. 2020 Jun;20(3):e244-e250.

doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.014. Epub 2019 Aug 22.



KRAM Karar Verme

- KRAM en büyük sağkalım fayda sağlayabilecek subgrup???
- Kontralateral meme kanseri riski yüksek
- Primer meme kanserine bağlı mortalite riski düşük

Primer meme kanserinden ölüm riski



Kontralateral meme kanseri riski

Bireysel

Endişe



Hayat kalitesi

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJ

- BRCA taşıyıcısı olan Triple negatif meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi kısa dönemde mastektomi ile benzer lokal kontrol sağlamaktadır.
- >3 yıl dönemde aynı memede ikinci primer ve karşı memede yeni primer tümör riski bu grupta arttığı göz önüne alındığında risk azaltıcı cerrahiler gözönüne alınabilir.

Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast

B. T. Hennessy^{1*}, S. Giordano¹, K. Broglio², Z. Duan¹, J. Trent³, T. A. Buchholz⁴, G. Babiera⁵, G. N. Hortobagyi¹ & V. Valero¹

Departments of ¹Breast Medical Oncology, ²Biostatistics, ³Sarcoma, ⁴Radiation Oncology and ⁵Surgical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA

Table 6. Comparison of overall survival (OS) and recurrence-free (RFS) or disease-specific survival (DSS-SEER database) by stage at diagnosis of breast metaplastic sarcomatoid carcinoma (MSC) patients from the MDACC and SEER series' with SEER database statistics for breast carcinosarcoma (CS) and for all SEER breast cancer patients diagnosed between 1988 and 2001

Stage	MDACC: MSC 5-year OS (%)	SEER: MSC 5-year OS (%)	SEER: CS 5-year OS (%)	SEER: all breast cancer: 5-year OS (%)	MDACC: 5-year DSS (%)	SEER: MSC 5-year DSS (%)	SEER: CS 5-year DSS (%)	SEER: all breast cancer: 5-year DSS (%)
I	86	81	73	87	86	93	87	96
II	62	59	59	75	64	67	72	85
III	31	67	44	49	38	71	53	58
IV	0	18	0	16	0	20	0	22

100 hasta: NAK Tam Cevap oranı düşük: %10!

Metaplastic Sarcomatoid Carcinoma of the Breast With Absent or Minimal Overt Invasive Carcinomatous Component A Misnomer

William G. Davis, MD,* Bryan Hennessy, MD,† Giddy Babiera, MD,‡ Kelly Hunt, MD,‡
Vicente Valero, MD,† Thomas A. Buchholz, MD,§ Nour Sneige, MD,* and Michael Z. Gilcrease, MD, PhD*

Patolojik olarak invazif karsinom az olan olgular: (n= MKC de Lokal nüks oranı ve AC met yüksek oranda: sarkom gibi davranıyor:
Bu tür vakalarda yüksek gradlı sarkom gibi: erken mastektomi ve sistemik tedavi!
Aksillaya daha konservatif yaklaşılmalı (sentinel) (Aksiller tutulum az!)

npj | Breast Cancer

www.nature.com/npjbcancer

ARTICLE OPEN

Check for updates

Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma

Willard Wong¹, Edi Brogi², Jorge S. Reis-Filho³, George Pilias⁴, Mark Robson⁵, Larry Norton⁶, Monica Morrow⁷ and Hannah Y. Wen^{1,8}

- 44 metaplastik lokal ileri meme ca: NAK cevabı %50 hastada yok veya progresyon: erken cerrahi!
- Patolojik tam cevap: %2
- %20 aksiller tam cevap!
- Sonuç olarak hasta inoperable ise NAK yapalım!

Ann Surg Oncol (2021) 28:4245–4253
https://doi.org/10.1245/s10434-020-09430-5

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Survival Outcomes for Metaplastic Breast Cancer Differ by Histologic Subtype

Audree B. Tados, MD¹, Varadan Sevilmedu, DrPH², Dilip D. Giri, MD³, Emily C. Zabor, PhD^{2,4}, Monica Morrow, MD¹, and George Plitas, MD¹

1995–2017: 132 MBC

TABLE 3 Clinicopathologic features by subtype of metaplastic breast cancer

	Overall	Squamous (n = 26) n (%)	Spindle (n = 26) n (%)	Heterologous (n = 45) n (%)	Mixed (n = 30) n (%)	p Value
Median age at surgery: years (range)	69 (59–79)	66 (58–74)	71 (61–82)	68 (57–80)	71 (62–79)	0.4
Median tumor size: cm (range)	2.5 (1.5–3.5)	3.0 (1.7–6.3)	3.0 (1.9–4.0)	2.0 (1.4–2.7)	2.5 (1.5–3.5)	0.015
Pathologic tumor stage						0.021
T0/T1	55 (43)	10 (38.5)	7 (26.9)	25 (55.6)	13 (43.3)	
T2	56 (44)	9 (34.6)	16 (61.5)	19 (42.2)	12 (40)	
T3/4	16 (13)	7 (26.9)	3 (11.5)	1 (2.2)	5 (16.7)	
Pathologic nodal stage						<0.001
N0	95 (77)	13 (54.2)	24 (92.3)	36 (81.8)	22 (73.9)	
N1	25 (20)	10 (41.7)	0	8 (18.2)	7 (24.1)	
N2/3	3 (2.4)	1 (4.2)	2 (7.7)	0	0	
Unknown	4	2	0	1	1	
Nuclear grade						0.3
Low or intermediate	13 (15)	16 (89)	1 (7)	9 (24)	1 (6)	
High	73 (85)	2 (11)	14 (93)	28 (76)	15 (94)	
Unknown	41	8	11	8	14	
Lymphovascular invasion						0.2
Yes	20 (16)	8 (30.8)	4 (15.4)	5 (11)	3 (10)	
No	106 (84)	18 (69.2)	22 (84.6)	39 (90)	27 (90)	
Unknown	1	0	0	1	0	
Breast surgery						0.8
Mastectomy	59 (46)	14 (53.8)	11 (42.3)	20 (44.4)	14 (46.7)	
Wide local excision (lumpectomy)	68 (54)	12 (46.2)	15 (57.7)	24 (66.6)	16 (53.3)	

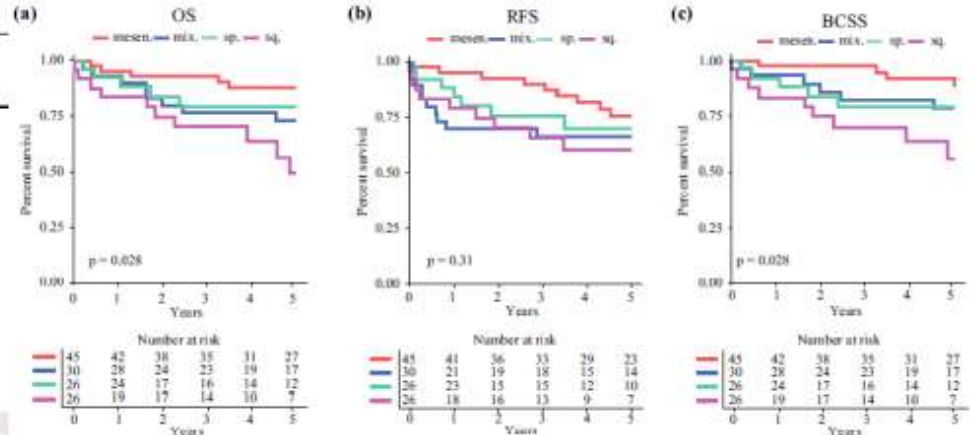


FIG. 1 Survival among metaplastic breast cancer patients by histologic subtype. a Overall survival (OS). b Recurrence-free survival (RFS). c Breast cancer-specific survival (BCSS). mesen, heterologous mesenchymal; mix, mixed; sq, adenosquamous or squamous; sp, spindle

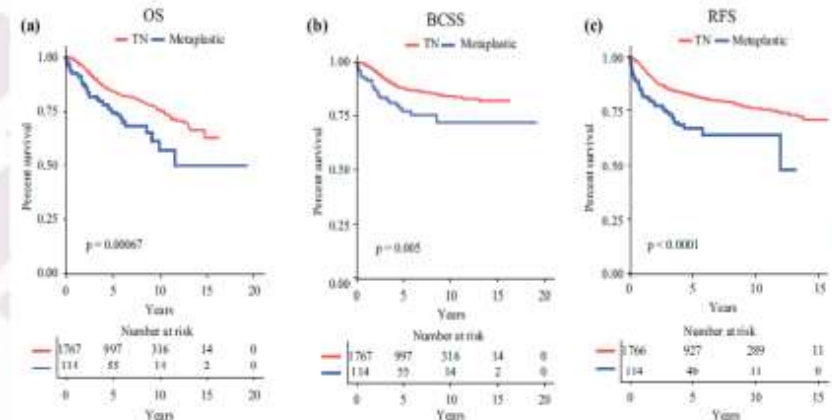


FIG. 2 Comparison of survival between patients with metaplastic and non-metaplastic triple-negative (TN) breast cancer. a Overall survival (OS). b Breast cancer specific survival (BCSS). c Recurrence free survival (RFS).

HR=2.4 (1.6–3.3)

Metaplastic Breast Carcinoma Versus Triple-Negative Breast Cancer

Survival and Response to Treatment

Adnan Aydinler, MD, Fatma Sen, MD, Makhule Tambas, MD, Rumeysa Ciftci, MD, Yesim Eralp, MD, Pinar Saip, MD, Hasan Karanlik, MD, Merdan Fayda, MD, Seden Kucucuk, MD, Seman Onder, MD, Ekrem Yavuz, MD, Mahmut Muslumanoglu, MD, and Abdullah Igcı, MD

1993-2014: 54 MMK vs 51 TNMK:

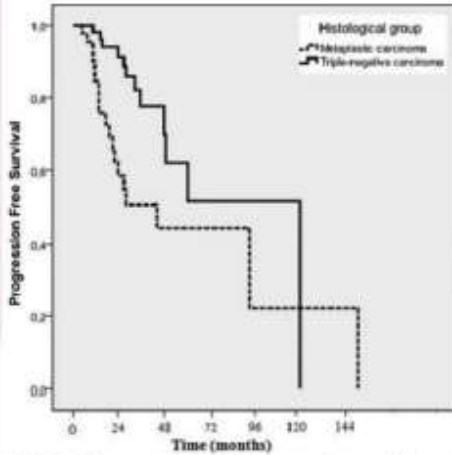


FIGURE 1. Progression-free survival curves of metaplastic and triple-negative breast cancer patients.

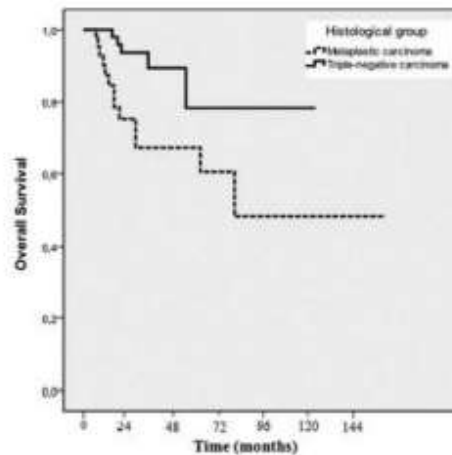


FIGURE 2. Overall survival curves of metaplastic and triple-negative breast cancer patients.

İ.Ü. ÇAPA SERİSİ: 2000-2020: 118 Metaplastik Kanser
MKC ve Mastektomi yapılan hastalar arasında sürvi farkı yok.

Factors	Disease Free Survival (DFS) HR (95%CI)	P value	Disease Specific Survival (DSS) HR (95%CI)	P value
Age		0.343		0.091
<50	1.49 (0.65-3.41)		2.44 (0.87-6.88)	
≥50	Reference (1)		Reference (1)	
pT stage		0.024		0.002
I-II	Reference (1)		Reference (1)	
III-IV	3.0 (1.16-7.79)		5.92 (1.89-18.57)	
pN stage		0.002		0.001
N0	Reference (1)		Reference (1)	
N1-3	5.01 (1.76-14.21)		15.30 (3.03-77.36)	
LVI		0.670		0.719
-	Reference (1)		Reference (1)	
+	1.24 (0.46-3.39)		1.26 (0.36-4.43)	
Metaplastic Subtype		0.049		0.040
Mesenchymal	2.35 (1.01-5.48)		3.16 (1.06-9.47)	
Other	Reference (1)		Reference (1)	

Hazardratio (HR) are presented with their 95% confidence interval (CI) and the p-value Cox Regression analysis, (Method = Enter)



KLİNİK PRATİĞİMİZDEN SONUÇLAR

- Triple negatif meme kanserinde etkin sistemik tedaviler ön planda
- Bu yüzden min T2N0 evrede hastayı NAK yönlendirebiliyoruz (+Platinli rejimler sürviyi artırıyor)
- Ancak hastaları çok yakın takip etmeliyiz: 2 kürde bir muayene: progresyon!! → Erken cerrahi düşünebiliriz.
- HEREDİTER TNMK: Prognozu primer tümörün evresi belirler.
Proflaktik cerrahiler için:
- Her Hasta Multidisipliner toplantılarda (Med Onkolog & Rad Onkolog & Meme Cerrahi & Plastik Cerrah) tartışıp **HASTAYA ÖZEL** yol çizilmeli: Aynı Dil Konuşulmalı
- T1-2N0 TNMK de ameliyatsız sadece KT&RT: HENUZ SAĞKALIM VERİSİ YOK!
- LİMK Metaplastik kanserleri NAK alıyorsa çok yakın takip: Cevap yoksa erken cerrahi! NAK cevabı düşük!

**ETKİN SİSTEMİK TEDAVİ & ETKİN LOKOREJYONEL TEDAVİ =
EN İYİ PROGNOZ**



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



Triple Negatif Meme Kanseriinde Radyoterapi

Dr. Didem Karaçetin

SBU, Başakşehir Çam ve Sakura SUAM

22.02.2022



Triple Negative Meme Kanseri (TNBC)

- İnvaziv meme kanserlerinde %10-15 oranında
- Yüksek gradeli
- Genç kadınlarda (Pre-menopozal) daha sık (<50)
- BRCA1 ilişkili tümörlerdir
- Hızlı progrese tümörler
- Tanı anında ileri evre
- LRR, uzak metastaz için predikte edici faktör değil
- UM riski yüksek



Triple Negatif Meme Kanseri (TNBC)

- Triple (-) Meme kanseri;
ER (-), PR (-), Her2 (-)
- Tedavi seçenekleri sınırlı, son yıllarda immunoterapi
- Erken tanı önemli
- Kemoterapi duyarlılığı yüksek
- Moleküler tiplere göre tedavi
- KT, RT, HT ve Hedefe yönelik tedavi



Radyoterapi Yaklaşımı

- RT MKC sonrasıTüm Meme (+boost) +/- lenfatik
MRM sonrası.....GD +/- lenfatik
Lokal nüks sonrası2.seri RT
Metastazlara..... Palyatif
- RT yüksek risk grubu hastalarda LK ↑
- Moleküler alt tip ve tümör biyolojisi LRR riskini belirler

RT etkinliği & Moleküler alt tipler



Meme Kanserini Moleküler Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

Luminal A	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (-) Ki67 < %14
Luminal B	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (-) Ki-67 $\geq$ % 14
Bazal –like	ER/PR/HER-2 (-)
HER-2	ER/PR(-) ve HER-2(+)
Normal meme benzeri	Non-epitelial hücre gen ekspresyonu (+)

8102 genes,

Son yıllarda ileri moleküler teknolojik yöntemlerin uygulanması ile meme tümörlerinin sınıflandırılması gen ekspresyon profiline göre yapılmaktadır

(Perou et al., 2000)



Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

Luminal A	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (-) Ki67 < %14
Luminal B	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (-) Ki-67 $\geq$ % 14
Bazal -like	ER/PR/HER-2 (-)
HER-2	ER/PR(-) ve HER-2(+)
Normal meme benzeri	Non-epitelial hücre gen ekspresyonu (+)

8102 genes,

Son yıllarda ileri moleküler teknolojik yöntemlerin uygulanması ile meme tümörlerinin sınıflandırılması gen ekspresyon profiline göre yapılmaktadır

(Perou et al., 2000)

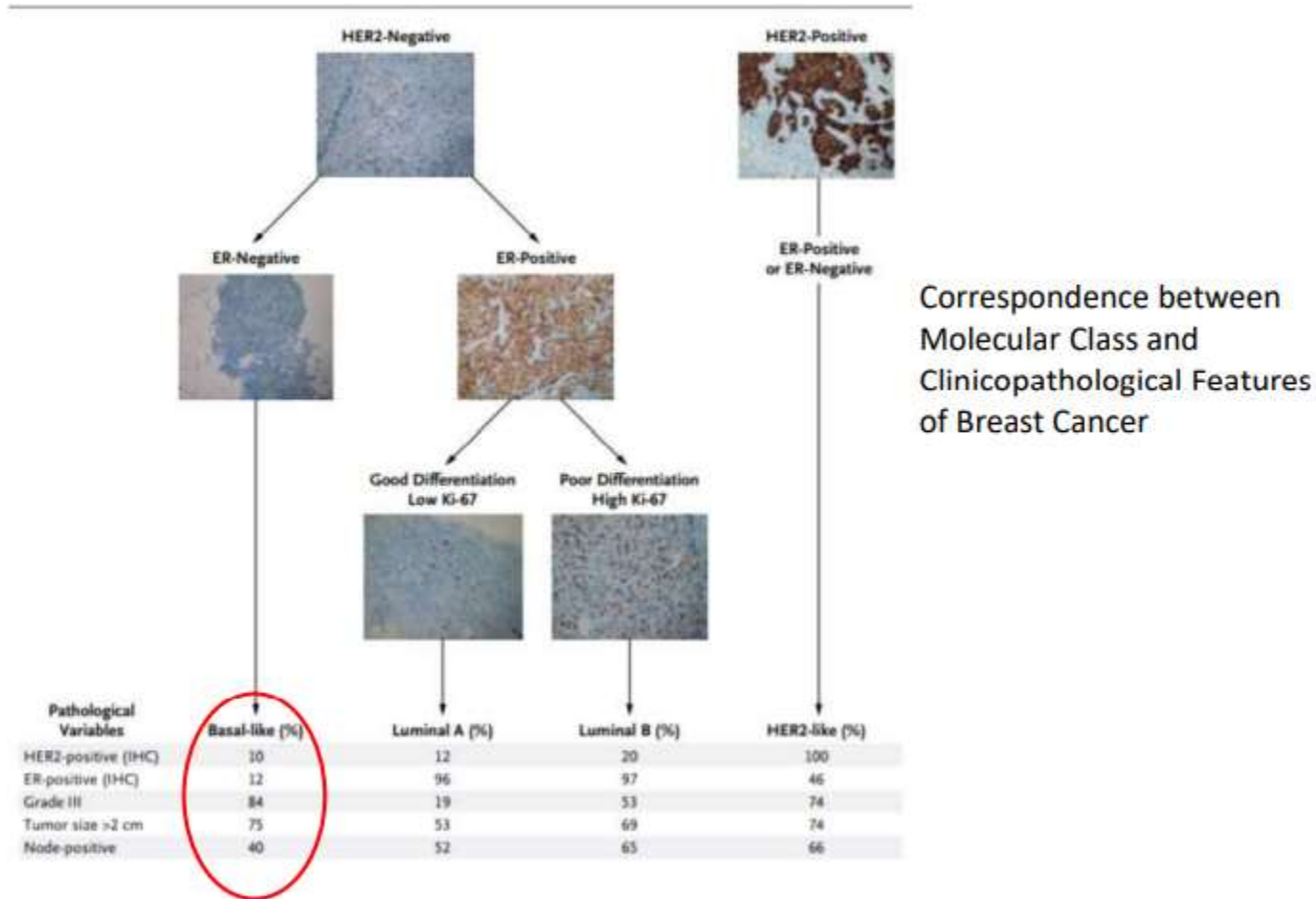


Meme Kanserini Moleküler Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

- **Luminal A** ;ER and/or PR(+), HER-2(-), Ki-67 < 14%
- **Luminal B**;
 - *HER-2(-):ER and/orPR(+), HER-2(-),Ki-67 > 14%
 - *HER2(+):ER and/or PR(+), HER-2(+), Ki-67 any
- **HER-2 over-expression** ;ER(-), PR(-), HER-2(+)
- **Tripple-negative type** ; ER(-), PR(-), HER-2(-)
(Basal Like)

The 2011 St. Gallen Breast
Cancer Consensus'(Goldhirsch et al., 2011)

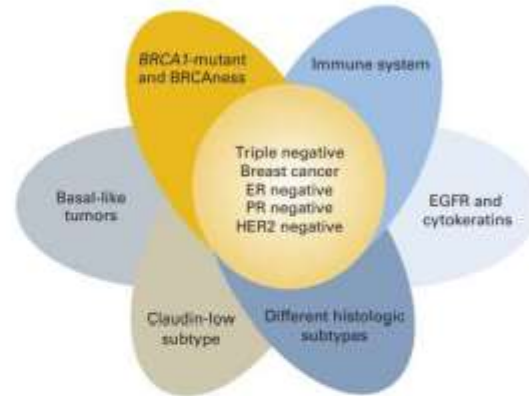




TNBC Moleküler Sınıflandırma

1. Basal-like (BLBC);
50%~75%
2. Non-Basal-like (non BLBC)
 - Claudin-low BC(30%)
 - HER2-enriched BC(9%)
 - Luminal A BC(5%)
 - Luminal B BC(6%)
 - Normal-like BC(1%)

Lehmann et al., 2011)



- Basal-like,
- BRCA-related subtype,
- CK and EGFR over-expression subtype,
- Claudin-low subtype,
- Other pathologic subtype
- Immune system subtype

Metzger-Filho et al., 2012



BLBC ve TNBC Morfoloji

- BLBC ve TNBC özellikler;
 - *BRCA 1 mutant
 - *Ki-67 yüksekliği
 - *Nuclear polimorfizm,
 - *Yüksek grade,
 - *Santral nekroz
 - *Lenfosit infilt.
 - *Metaplastik yapı
 - *Yüksek mitoz oranı
 - *Metaplastik özellikler



BRCA ve TNBC

- BRCA1 mutant BC 75% i ; TNBC veya BLBC
- 19.5% TNBC, BRCA gene mutasyonu taşır
- UM sıklığı
- KT duyarlılığı
- BRCA1, DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon onarımı ile ilişkilidir
- BRCA1 mut. → DNA repair defect → genomik kararsızlık
- BRCA mutations - DNA repair defect - KT ve RT duyarlılığı

Anders and Carey, 2009



TNBC- Lokorejyonel Nüks (LRR)

- RT lokal kontrolü artırır, Radyoresistant ???
- Cerrahi+ RT sonrası lokal nüks, RT direnci ile ilişkili
- LRR etkileyen faktörler;
*Yaş, * T evresi, *LN tutulumu , *CS, *LVi, *Grade ??
- LRR etkileyen faktörler ; Moleküler alt tipler
- HER 2 overexpresyonu , artmış LRR ilişkisi
- Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ; independent prognostik faktör

Adams et al., 2014



Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199

Sylvia Adams, Robert J. Gray, Sandra Demaria, Lori Goldstein, Edith A. Perez, Lawrence N. Shulman, Silvana Martino, Molin Wang, Vicky E. Jones, Thomas J. Saphner, Antonio C. Wolff, William C. Wood, Nancy E. Davidson, George W. Sledge, Joseph A. Sparano, and Sunil S. Badve

See accompanying editorial on page 2935

A B S T R A C T

Purpose

Recent studies suggest that tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are associated with disease-free (DFS) and overall survival (OS) in operable triple-negative breast cancer (TNBC). We seek to validate the prognostic impact of TILs in primary TNBCs in two adjuvant phase III trials conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Patients and Methods

Full-face hematoxylin and eosin-stained sections of 506 tumors from ECOG trials E2197 and E1199 were evaluated for density of TILs in intraepithelial (iTILs) and stromal compartments (sTILs). Patient cases of TNBC from E2197 and E1199 were randomly selected based on availability of sections. For the primary end point of DFS, association with TIL scores was determined by fitting proportional hazards models stratified on study. Secondary end points were OS and distant recurrence-free interval (DRFI). Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies criteria were followed, and all analyses were prespecified.

Results

The majority of 481 evaluable cancers had TILs (sTILs, 80%; iTILs, 15%). With a median follow-up of 10.6 years, **higher sTIL scores were associated with better prognosis** for every 10% increase in sTILs, a 14% reduction of risk of recurrence or death ($P = .02$), 18% reduction of risk of distant recurrence ($P = .04$), and 19% reduction of risk of death ($P = .01$) were observed. Multivariable analysis confirmed sTILs to be an independent prognostic marker of DFS, DRFI, and OS.

Conclusion

In two national randomized clinical trials using contemporary adjuvant chemotherapy, we confirm that stromal lymphocytic infiltration constitutes a robust prognostic factor in TNBCs. Studies assessing outcomes and therapeutic efficacies should consider stratification for this parameter.

J Clin Oncol 32:2959-2966. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

The risk of local recurrence was reduced by 14% ($p = 0.02$) and distant metastasis was reduced by 18% ($P = 0.04$) and the risk of death was reduced by 19% ($p = 0.01$) for each 10% increase in TILs



Meme Koruyucu Tedavi sonrası Lokal Nüks

Erken evre Triple negatif Meme Kanseri

BCT(Breast Conserving Therapy)=MKC+RT



Lokorejyonel kontrol için etkili tedavi



Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer

Bruce G. Haffty, Qifeng Yang, Michael Reiss, Thomas Kearney, Susan A. Higgins, Joanne Weidhaas, Lyndsay Harris, William Hait, and Deborah Toppmeyer

A B S T R A C T

Purpose

To determine the prognostic significance of triple negative breast cancers with respect to locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed breast cancer patients.

Patients and Methods

A database of conservative managed (conservative surgery followed by radiation) patients, in whom all three markers (estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2/neu) were available, was reviewed. Patients were classified as triple negative if they tested negative for all three markers. Of 482 patients with all three markers available, 117 were classified as triple negative.

Results

As of September 2005, with a median follow-up time of 7.9 years, of the 482 patients in the study, there have been 53 in-breast relapses, 10 nodal relapses, 77 distant relapses, and 69 deaths. At 5 years, the triple negative cohort had a poorer distant metastasis-free rate compared with the other subtypes (67% v 82%, respectively; $P = .002$). Triple negative subtype was an independent predictor of distant metastasis (hazard ratio = 2.14; 95% CI, 1.31 to 3.53; $P = .002$) and cause-specific survival (hazard ratio = 1.79; 95% CI, 1.03 to 3.22; $P = .047$). There was no significant difference in local control between the triple negative and other subtypes (83% v 83%, respectively). Of 99 *BRCA*-tested patients in this cohort, 10 had deleterious mutations in *BRCA1*, and seven had mutations in *BRCA2*. Of 10 *BRCA1* patients, eight were triple negative, whereas only one of seven *BRCA2* patients was triple negative ($P < .001$).

Conclusion

Patients classified as triple negative have a poor prognosis. However, there was no evidence that these patients are at higher risk for local relapse after conservative surgery and radiation. Patients with *BRCA1* mutations develop predominantly triple negative tumors.



Meme Koruyucu Tedavi sonrası Lokal Nüks

- 442 hasta → 342 non TNBC.....LK %83
→ 100 TNBC.....LK %83

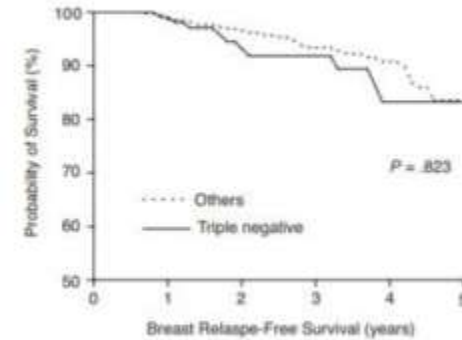
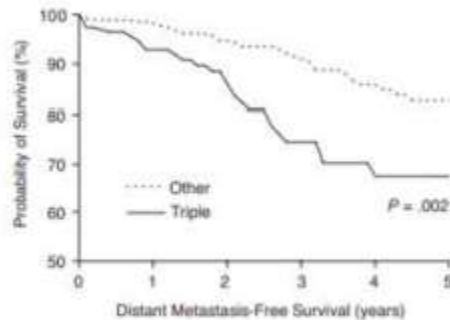
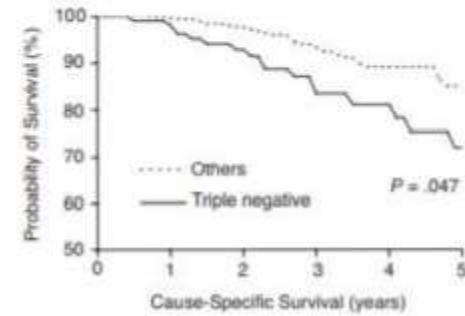
- MKC yapılan hastalara RT uygulandı
- 10 yıllık takip
- LRR ; nonTNBC ve TNBC benzer
- CSS, OS; TNBC hastalarda düşük



Table 2. Five-Year Outcomes As a Function of Tumor Subtype

Outcome	Tumor Subtype (%)		P
	Triple Negative	Others	
Breast relapse-free rate	83	83	NS
Nodal relapse-free rate	94	99	.05
Distant metastasis-free rate	68	83	.002
Cause-specific survival rate	72	85	.047
Overall survival rate	80	89	NS

Abbreviation: NS, not significant.



• 2013 Dec;22(4):247-55

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)



ELSEVIER

Surgical Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/suronc

Review

Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis

Jin Wang^a, Xiaoming Xie^{a,*}, Xi Wang^a, Jun Tang^a, Qingqing Pan^b, Yefan Zhang^c, Mengyang Di^d

^a Department of Breast Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

^b Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

^c Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

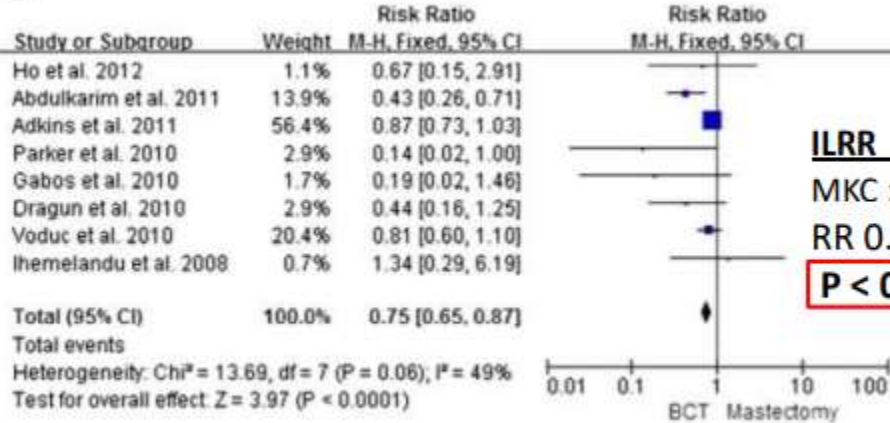
^d The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

- 22 çalışma, 15312 hasta
- MKC olanların %97 si ve Mastektomi yapılan hastaların %21 ine RT
- Meme/ GD +/- Periferik lenfatiklere RT alıyor
- %36 adj. KT, %46 HT, 48 hasta Trantuzumab tedavisi alıyor
- LRR ve DM değerlendiriliyor
- Luminal; favorable prognoz

Surg Oncol. 2013 Dec;22(4)



A



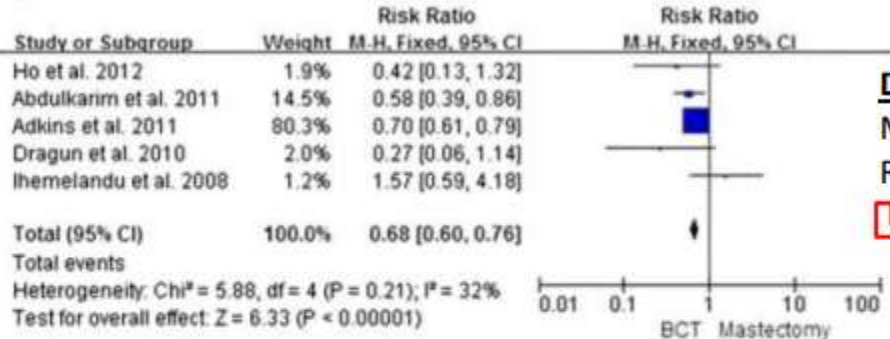
ILRR :

MKC :16.9% vs. MRM: 21.9%,

RR 0.75, 95% CI 0.65e0.87,

P < 0.0001

B



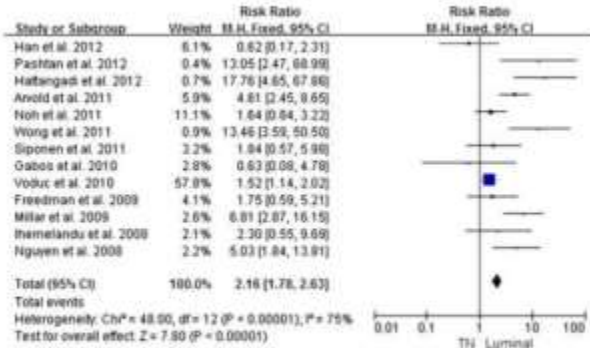
DM:

MKC :23.6% vs. MRM:34.4%

RR 0.68, 95% CI 0.60e0.76,

P < 0.00001

- Relative risks of ILRR and DM associated with BCT compared with mastectomy in patients with TNBC. In comparison with mastectomy, BCT decreased the risks of both ILRR (A) and DM (B) more significantly in patients with TNBC.



Subgroup analyses of ILRR and DM in patients receiving BCT. Patients with TN subtype were more likely to develop ILRR than those with luminal subtype (A), but less likely to develop ILRR than those with HER-2 subtype (B). Meanwhile, the TN subtype also increased the risk of DM more significantly than the luminal subtype (C). There was no difference in DM rate between TN and HER-2 group (D).

- Sonuç;
- *TNBC de LRR ve UM Luminal tiplere göre yüksek
- *Her-2 (+) grup LRR ve UM TNBC e göre yüksek
- *BCT de LRR ve UM oranlarını düşük



Ann Surg Oncol. 2017 March ; 24(3): 698–704. doi:10.1245/s10434-016-5631-3.

Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age

Julia C Radosa, MD^{1,2}, Anne Eaton, MS³, Michelle Stempel, MPH¹, Amrin Khander, MD¹, Cornelia Liedtke, PhD⁴, Erich-Franz Solomayer, PhD², Maria Karsten, MD¹, Melissa Pilewskie, MD¹, Monica Morrow, MD¹, and Tari A King, MD¹

¹Breast service, Department of Surgery, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

- 1998-2011 (MSKCC)
- 1930 hasta, TNBC
- < 40 yaş ve ≥ 40 yaş hastalar ,BCS+RT/
Mastektomi + RT yapılanlar karşılaştırıldı
- LRR ve DFS fark yok
- T ve N evresi, LVI uzak metastaz ile ilişkili
- Yaş ve Cerrahi yöntem (BCS/MRM) LRR fark yok



MKC sonrası Radyoterapi

Erken evre hastalıkta MKC+RT

LRR ; 10% ↓ 2%



VOLUME 29 • NUMBER 21 • JULY 20 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Increased Risk of Locoregional Recurrence for Women With
T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With
Modified Radical Mastectomy Without Adjuvant Radiation
Therapy Compared With Breast-Conserving Therapy

Bassam S. Abdulkarim, Julie Cuartero, John Hanson, Jean Deschênes, David Lesniak, and Siham Sabri

- 768 hasta, 1998-2008 yılları
- 1. MKC sonrası RT (50 Gy - 25 fr / 42.5 Gy - 16 fr)
+ boost 10 Gy – 5fr), Tüm Meme ve LN (≥ 4)
- 2. MRM sonrası RT (50 Gy/25 fr); T3 veya LN ≥ 1
- 3. MRM
- 7.2 yıl takip



Table 1. Distribution of Clinical and Treatment Characteristics Among Patients With TNBC

Characteristic	BCT (n = 319)		MRM (n = 287)		MRM + RT (n = 162)		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
Age at diagnosis, years							
Median	52		56		51		
Range	26-85		27-90		27-89		
Tumor size, cm							< .001
T1 (< 2)	207	65.0	140	48.0	54	33.0	
T2 (2-5)	107	33.0	134	47.0	87	54.0	
T3 (> 5)	5	2.0	13	4.0	21	13.0	
Tumor grade							.9572
1-2	50	16.0	57	20.0	21	13.0	
3	269	84.0	230	80.0	141	87.0	
LN status							< .001
N0	236	74.0	242	84.3	17	11.0	
N1 (one to three positive)	63	19.8	34	11.9	80	49.0	
N2 (> three positive)	20	6.3	11	3.8	65	40.0	
Extracapsular extension							.0035
No	297	93.0	267	93.0	89	55.0	
Yes	22	7.0	20	7.0	73	45.0	
LVI							< .001
Negative	226	71.0	206	72.0	55	34.0	
Positive	93	29.0	81	28.0	107	66.0	
Adjuvant RT							
No	0	0.0	287	100.0	0	0.0	< .001
Yes	319	100.0	0	0.0	162	100.0	
Breast/chest wall alone	262	82.0	0	0.0	10	6.0	< .001
Locoregional	57	18.0	0	0.0	152	94.0	
Adjuvant chemotherapy							< .001
No	83	26.0	111	39.0	24	15.0	
Yes	236	74.0	176	61.0	138	85.0	

Abbreviations: BCT, breast-conserving therapy; LN, lymph node; LVI, lymphovascular invasion; MRM, modified radical mastectomy; RT, radiation therapy; TNBC, triple-negative breast cancer.

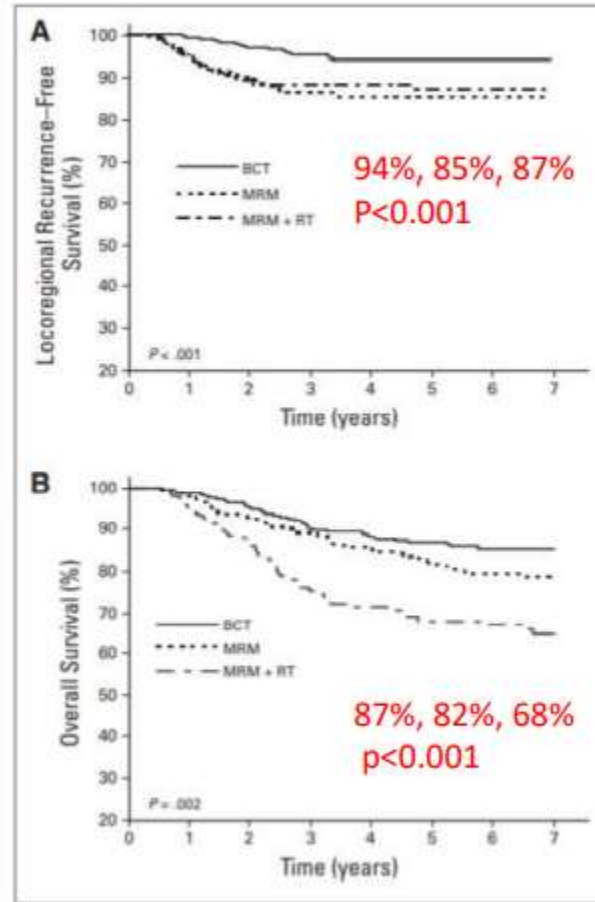


Fig 1. (A) Locoregional recurrence-free and (B) overall survival stratified by locoregional treatment (breast-conserving therapy [BCT], modified radical mastectomy [MRM], MRM + radiation therapy [RT]).

Prognostic Factors Associated With LRR

We investigated the prognostic factors associated with increased risk of LRR in the whole cohort of patients with TNBC. Multivariate Cox regression analysis included locoregional treatment as the primary prognostic variable, with tumor size, grade, LN status, LVI, and adjuvant chemotherapy added as covariables in the model. Compared with BCT, MRM (without RT) was an independent predictor of LRR in patients with TNBC (HR, 3.44; 95% CI, 2.04 to 5.80; $P < .001$; Table 3). However, there was no significant difference between MRM + RT and BCT (HR, 0.72; 95% CI, 0.36 to 1.43; $P = .34$; Table 3), suggesting that BCT or MRM + RT provides adequate locoregional control to patients with TNBC compared with MRM without RT.

2854 © 2011 by American Society of Clinical Oncology

LRR ile ilgili prognostik faktörler

- *Tümör çapı
- *Grade
- *LN tutulumu
- *LVI
- *MKC veya MRM ye RT eklenmesi





SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



Radyoterapide Doz Arttırmanın Lokal Kontrol ve Sağkalıma Etkisi



Randomized Controlled Trial > J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.

doi: 10.1200/JCO.2007.11.4991. Epub 2007 Jun 18.

Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial

Harry Bartelink¹, Jean-Claude Horiot, Philip M Poortmans, Henk Struikmans, Walter Van den Bogaert,

Purpose: To investigate the long-term impact of a boost radiation dose of 16 Gy on local control, fibrosis, and overall survival for patients with stage I and II breast cancer who underwent breast-conserving therapy.

Patients and methods: A total of 5,310 patients with microscopically complete excision followed by whole-breast irradiation of 50 Gy were randomly assigned to receive either a boost dose of 16 Gy (2,661 patients) or no boost dose (2,657 patients), with a median follow-up of 10.8 years.

Results: The median age was 55 years. Local recurrence was reported as the first treatment failure in 278 patients with no boost versus 165 patients with boost; at 10 years, the cumulative incidence of local recurrence was 10.2% versus 6.2% for the no boost and the boost group, respectively ($P < .0001$). The hazard ratio of local recurrence was 0.59 (0.46 to 0.76) in favor of the boost, with no statistically significant interaction per age group. The absolute risk reduction at 10 years per age group was the largest in patients ≤ 40 years of age: 23.9% to 13.5% ($P = .0014$). As a result, the number of salvage mastectomies has been reduced by 41%. Severe fibrosis was statistically significantly increased ($P < .0001$) in the boost group, with a 10-year rate of 4.4% versus 1.6% in the no boost group ($P < .0001$). Survival at 10 years was 82% in both arms.

Conclusion: After a median follow-up period of 10.8 years, a boost dose of 16 Gy led to improved local control in all age groups, but no difference in survival.

LRR: MKC+RT (boost 16 Gy) %10.2
MKC +RT (no boost) % 6.2
($P < 0.0001$)

Boost ile tümör yatağına ek doz verilmesinden fayda gören grup;

- * yüksek grade,
- * <50 yaş ve
- * TNBC hastaları



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



**T1-2, LN>4+ TNBC hastalarda
Radyoterapinin Katkısı**



Post-operative radiotherapy is beneficial for T1/T2 triple negative breast cancer patients with four or more positive lymph nodes

Lin Chen^{1,*}, Jinfeng Zhang^{2,*}, Jiayi Chen³, Lili Liu¹, Lili Liang¹, Zhiyi Shangguan¹ and Dandan Wang¹

¹Department of Radiation Therapy Technology Center, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China

2008-2012

943 hasta,

T1-2,TNBC

MKC/MRM +RT

RT alanı GD/ tüm

meme ve lenfatik

≥4 + LN, 1-3 + LN

hastalar

Characteristics	Total patients	Lymph node status			p-value
		ln0	ln1-3	ln≥4	
	943, n(%)	504(53.5)	237(25.1)	202(21.4)	
Age(years)					
≤45	295(31.3)	149	85	61	0.21
>45	648(68.7)	355	152	141	
Tumor size					
T≤2cm	417(44.2)	299	72	46	<0.0001
2cm<T≤5cm	526(55.8)	205	165	156	
Ki67					
<14%	256(27.1)	132	58	66	0.122
≥14%	687(72.9)	372	179	136	
p53					
positive	581(61.6)	320	136	125	0.279
negative	362(38.4)	184	101	77	
Histological grade					
G1-G2	785(83.2)	448	203	134	<0.0001
G3	158(16.8)	56	34	68	
Post-operative radiotherapy					
Yes	191(20.3)	38	39	114	<0.0001
No	752(79.7)	466	198	88	
Surgery					
Breast-conserving surgery	38(4.0)	38	*	*	—
Mastectomy	905(96.0)	466	237	202	
Chemotherapy					
Yes	943	504	237	202	—
No	*	*	*	*	

Post-operative radiotherapy is beneficial for T1/T2 triple negative breast cancer patients with four or more positive lymph nodes

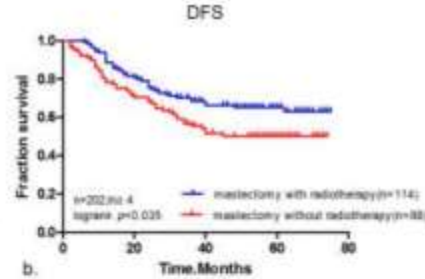
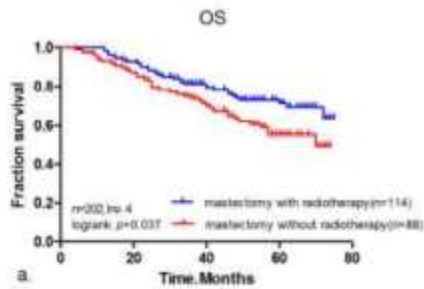
Lin Chen^{1,*}, Jinfeng Zhang^{2,*}, Jiayi Chen³, Lili Liu¹, Lili Liang¹, Zhiyi Shangguan¹ and Dandan Wang¹

¹Department of Radiation Therapy Technology Center, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China

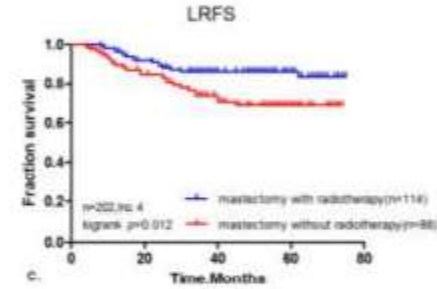
ABSTRACT

- ≥ 4 + LN ; OS, DFS, LRFS
(p:0.037, p: 0.035,
p:0.012)
- 1-3 +LN; OS, DFS, LRFS
(p:0.849, p:0.860,
p:0.162)
- -LN ; MKC+RT =MRM
(p:0.033, p:0.537,
p:0.978)

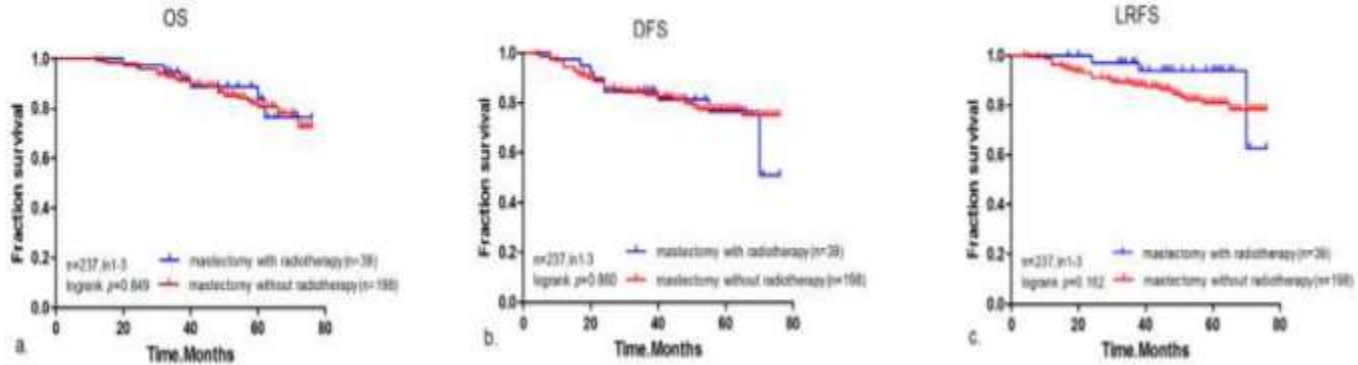
The efficacy of adjuvant radiotherapy for the treatment of triple negative breast cancer patients with varying numbers of positive lymph nodes is not clear. We assessed the association between adjuvant radiotherapy and survival in 943 T1/T2 triple negative breast cancer patients treated at our institute between 2008 and 2012. We determined that post-operative radiotherapy improved overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and local recurrence-free survival (LRFS) in patients with ≥ 4 positive nodes ($p = 0.037$, $p = 0.035$, and $p = 0.012$, respectively). Although Cox regression analysis demonstrated that radiotherapy was a significant prognostic factor in triple negative breast cancer with ≥ 4 positive nodes, post-operative radiotherapy had no clear effect on OS, DFS, or LRFS in patients with 1-3 positive nodes ($p = 0.849$, $p = 0.860$, and $p = 0.162$, respectively). The prognosis (i.e., OS, DFS, and LRFS) of triple negative breast cancer patients without lymph node metastasis who underwent breast-conserving surgery and post-operative radiotherapy was similar to that of patients who underwent mastectomy alone ($p = 0.336$, $p = 0.537$, and $p = 0.978$, respectively). Our findings demonstrate that post-operative radiotherapy is beneficial for T1/T2 triple negative breast cancer patients with ≥ 4 positive lymph nodes.



T1-2 TNBC, ≥4 LN+
MRM (n88) / MRM+RT (n114)



Lymph node status	Total patients	Post-operative radiotherapy	Death	Any recurrence	Local regional recurrences
	943				
ln ≥4	114	Yes	32(28.07)	40(35.09)	16(14.04)
	88	No	37(42.05)	43(48.86)	24(27.27)
ln 1-3	39	Yes	6(15.38)	9(23.07)	3(7.7)
	198	No	32(16.16)	44(22.22)	32(16.16)
ln 0	38	Yes	3(7.89)	4(10.52)	1(2.63)
	466	No	61(13.09)	65(13.94)	12(2.58)



OS, DFS, or LRFS

T1/T2 triple negative breast cancer patients
with 1-3 positive lymph nodes

TNBC, T1-2, aksilla ≥ 4 + hastalarda cerrahi sonrası adj.
RT OS, DFS, LRFS istatistiki olarak anlamlı fayda
sağlamaktadır



SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



LRR Gelişiminde Risk Faktörleri, PMRT Etkisi



PATTERNS AND RISK FACTORS OF LOCOREGIONAL RECURRENCE IN T1-T2 NODE NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH MASTECTOMY: IMPLICATIONS FOR POSTMASTECTOMY RADIOTHERAPY

Rita Abi-Raad, M.D.^{*}, Rimoun Boutrus, M.D.^{*}, Rui Wang, Ph.D.[†], Andrzej Niemierko, Ph.D.^{*†}, Shannon Macdonald, M.D.^{*}, Barbara Smith, M.D., Ph.D.[‡], and Alphonse G. Taghian, M.D., Ph.D.^{*}

^{*}Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

- 1980-2004, 1,188 hasta, T1-T2 ,N0, 9 yıl takip
- MRM+AD/SLNB
- PMRT yok
- LRR 5.2% (%73 GD)
- T evresi , CS, yaş, KT, and LVI ;LRR etkileyen risk faktörleri
- Risk faktörü yoksa LRR %2
- >3 risk faktörü LRR %19.7

PMRT endikasyonu;

>2cm, <50 yaş, LVI+, CS +,
KT (-)

Conclusion: It has been suggested that patients with T1-T2N0 breast cancer who undergo mastectomy represent a favorable group for which PMRT renders little benefit. However, this study suggests that select patients with multiple risk factors including LVI, tumor size ≥ 2 cm, close or positive margin, age ≤ 50 , and no systemic therapy are at higher risk of LRR and may benefit from PMRT.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 July 25.



Radiotherapy and Oncology 90 (2009) 74–79



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



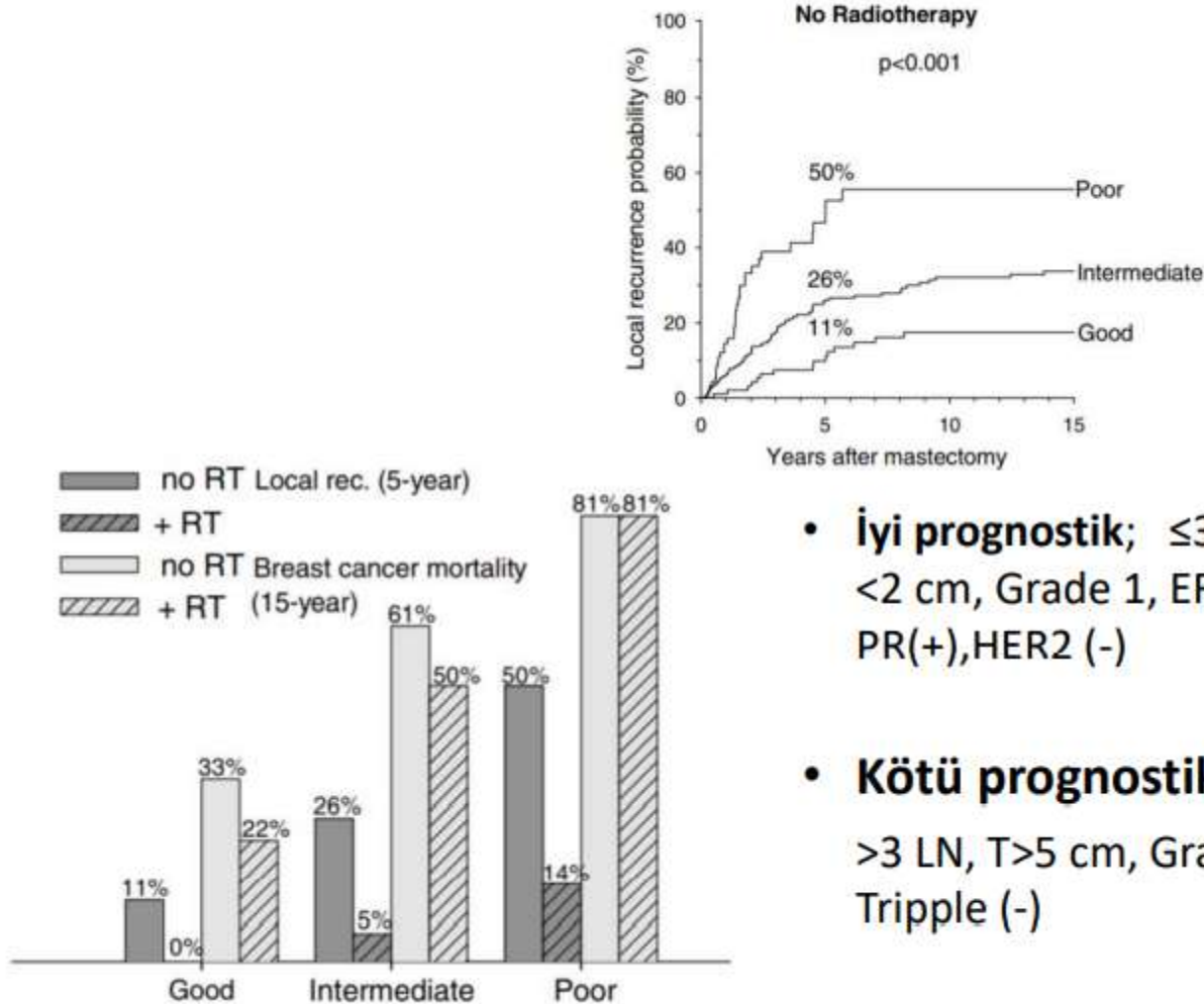
Postmastectomy irradiation

High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82 b&c[☆]

Marianne Kyndi^{a,b,*}, Marie Overgaard^c, Hanne M. Nielsen^a, Flemming B. Sørensen^b, Helle Knudsen^d, Jens Overgaard^a

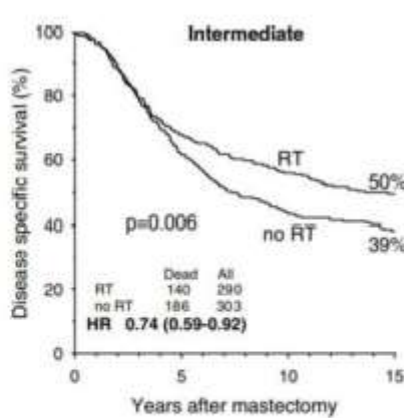
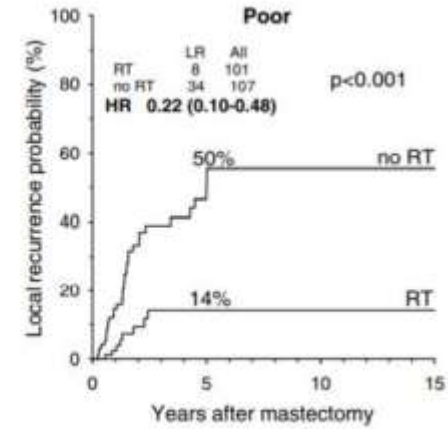
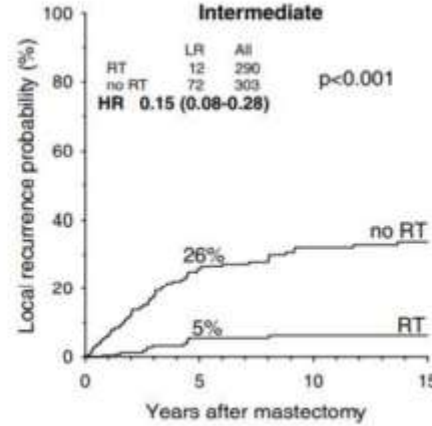
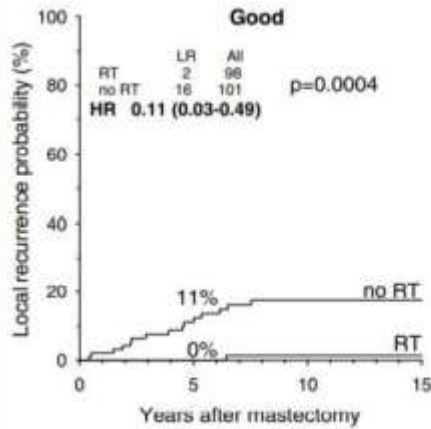
- 3000/1000 yüksek riskli hasta, 17 yıllık takip
- T1-3, LN ≥3+ (%51)
- MRM → RT
→ -
- TNBC hastalarda;
 - *OS ↓ (p:0.02),
 - *DM ↑ (p:0.02),
 - * LRR ↑ (p:0.01)

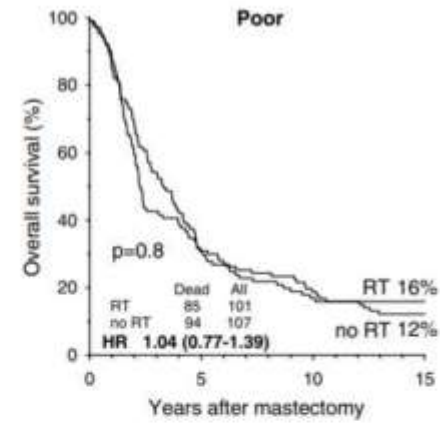
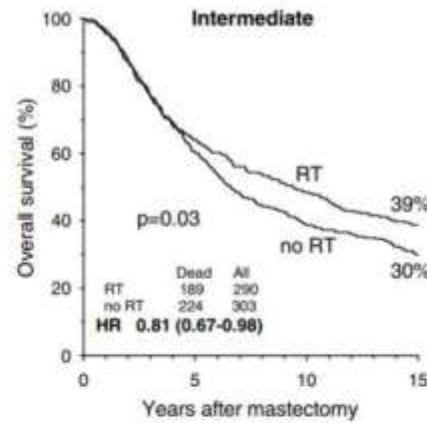




- **İyi prognostik;** ≤ 3 + LN, T < 2 cm, Grade 1, ER (+), PR(+), HER2 (-)
- **Kötü prognostik;** > 3 LN, T > 5 cm, Grade 3, Tripple (-)







Conclusion: Translation of LR reduction into breast cancer mortality reduction after postmastectomy radiotherapy to high-risk breast cancer patients seems to be heterogeneous, with the largest translation occurring within the good prognosis group

Radyasyon Direnci ve TNBC

1. Artmış tümör yükü (yüksek klonojenik-anoksik hücre oranı):
2. Hipoksik hücreler, radyasyona 2.5–3 kat daha fazla dirençlidirler.
3. Sinyal yollarının aktivasyonu: Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonu apoptosisi engelleyerek, EGFR ile sinyal yollarının aktivasyonu hücrelerde çoğalmaya yol açarak, DNA onarım genlerinin amplifikasyonu da hasar onarımı yaparak radyodirence neden olurlar.
4. Radyoterapi fraksiyonları arasında hücrelerde repopulasyon meydana gelir. Hızla proliferen olan tümörde radyodirençli olan S fazındaki hücre sayısı fazladır.



Sitotoksik Ajanların RT ile Etkileşimleri

- DNA hasarında artış
- Hücre siklusunda senkronizasyon ve selektif etki (G2M fazı)
- Hipoksik hücrelere selektif etki
- Apoptosisin arttırılması
- Hücre repopulasyonunun engellenmesi



Radyasyon Direnci ve TNBC

- TNBC'nin radyasyon direnci, gen ekspresyonu ile ilişkili
- Tümör hücrelerinin radyosensitivitesi, reseptörler veya moleküllerde yer alan iletim yollarının blokajı ile ilişkili
- P13K/AKT/mTOR yolları; kemo&radyo direnç
- CDKN1A ve SOD 2; Radyodirenç

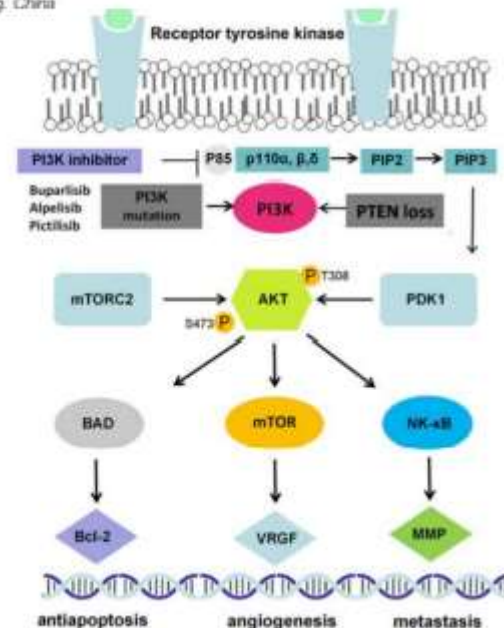


Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer

Chao Dong^{1†}, Jiao Wu^{1†}, Yin Chen², Jianyun Nie^{3*} and Ceshi Chen^{4,5*}

¹Department of the Second Medical Oncology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Tumor Hospital, Kunming, China, ²Department of Urology, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai, China, ³Department of the Third Breast Surgery, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Tumor Hospital, Kunming, China, ⁴Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of Chinese Academy of Sciences and Yunnan Province, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming, China, ⁵KIZ-CUHK Joint Laboratory of Bioresources and Molecular Research in Common Diseases, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming, China

- Hyperactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway is associated with drug resistance and cancer progression
- Aberrant upregulation and activation of PI3K/AKT/mTOR pathway is also correlated with resistance radiotherapy. A number of preclinical studies indicated that inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway can sensitize different types of cancer cells, including non-small cell lung cancer, breast cancer, nasopharyngeal carcinoma, oral squamous, and head and neck cancer, to radiotherapy
- In breast cancer, IL-6 pre-treatment followed by SIRT1 activation by SRT1720 combined with dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 obviously increased sensitivity of the cancer stem cells to radiation, so that late stage breast cancer cells therapeutic effect was effectively improved
- Another dual PI3K/mTOR inhibitor PI103 could significantly induce prolongation of γH2AX foci and also effectively sensitized SKBR3 cells to radiotherapy
- However, no relevant clinical trials have been conducted until now, thus early stage clinical studies are needed to understand the feasibility and efficacy of these dual PI3K/mTOR inhibitors in combination with radiotherapy in cancer patients.



Building radiation-resistant model in triple-negative breast cancer to screen radioresistance-related molecular markers

Zhi-Rui Zhou^{1,2,3}, Xuan-Yi Wang^{1,3}, Xiao-Li Yu^{1,3}, Xin Mei^{1,3}, Xing-Xing Chen^{1,3}, Qun-Chao Hu^{1,3},

Background: To build the triple-negative breast cancer (TNBC) radiation resistance model in vitro and vivo, and screen the molecular markers that related to radiation resistance.

Methods: We used X-ray to irradiate MDA-MB-231 cells repeatedly to build radioresistant cell (231-RR), then select one gemcitabine-resistance of MDA-MB-231 cell (231-GEM). We screen differentially expressed genes of these cell lines. Then, we would select 2 genes of them associated with DNA damage repair or cell cycle, and build RNAi lentivirus vector to knock down related gene. We also used X-rays repeatedly exposure TNBC tumor xenograft to build tumor with radioresistance properties, and then verify previously screening differentially expressed genes using IHC. Finally, we used The Cancer Genome Atlas (TCGA) database to validate the relationships between radioresistance related genes and the prognosis of breast cancer.

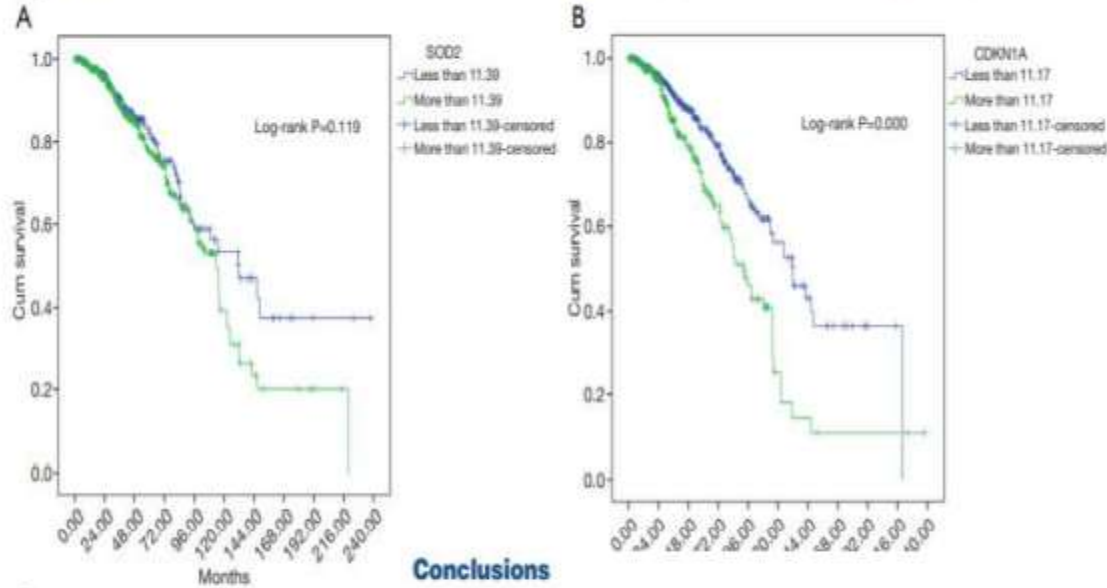
Results: We got 161 up-regulated genes and 156 down-regulated genes from three cell lines. Cellular results show the 231-cell with knock-down *CDKN1A* or *SOD2* gene, its radiation sensitivity was significantly enhanced. We successfully got the TNBC xenograft tumor with radioresistance properties. Immunohistochemical results show that the radioresistance of tumor tissue with higher p21 (*CDKN1A* encoding protein) and *SOD2* expression ($P<0.01$). The prognosis of patients with low *SOD2* expression is better than that of high expression, but have no statistical significance ($P=0.119$); patients with low *CDKN1A* expression is significantly better than high expression ($P=0.000$). Multivariate cox analysis manifest that *CDKN1A* gene expression level is an independent prognostic factor in breast cancer patient ($P=0.008$).

Conclusions: Construction of radiation resistance cell and xenograft tumor with radio-resistant properties model for radiation biology research is feasible. High *SOD2* and *CDKN1A* is associated with the poor prognosis in breast cancer patients. These two genes could be used as a predicted makers of breast cancer radiation sensitivity.



Page 14 of 19

Zhou et al. Building radioresistant model in triple-negative breast cancer



Conclusions

It is therefore concluded that: (I) it is feasible to conduct radiobiologic research by constructing radioresistant cell lines and inducing radioresistant tumor xenografts. (II) *SOD2* and *CDKN1A* genes mediate the radioresistance of TNBC. (III) High expressions of *SOD2* and *CDKN1A* are associated with poor prognosis in breast cancer. These two genes can be used as predicted markers to determine the radiosensitivity of breast cancer.



Sonuç

- TNBC de MKC +RT erken evre de standart tedavi
- PMRT Lokal kontrolü, OS, LRFS, DFS artırır.
- Radiosensitivite & Tümörün Moleküler yapısı
- Toplam doz, fraksiyon dozu , boost tedavisi
- Kişiselleştirilmiş tedavi





Teşekkürler





gBRCA MUTASYONU OLAN HASTALAR DIŞINDAKİ ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERLİ HASTALARIN TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Prof. Dr. Mutlu Doğan

SBÜ Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre ülkemizde yıllık 24175 kişi meme kanseri tanısı almış olup bunun %15'inin üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) olduğu göz önünde bulundurulduğunda yıllık ÜNMK vaka sayısı yaklaşık 3650 olarak hesaplanabilir. ÜNMK 'basal-like' ve 'non-basal like' olarak iki alt başlıkta sınıflandırılmaktadır. Moleküler ve genomik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; bazı alttiplerin diğerlerine göre daha immunojenik olduğu bilinmektedir. Bu da hastalığın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir. Üçlü negatif meme kanserinde relapslar en sık ilk 3-5 yılda görülmektedir. Son iki dekatta ÜNMK relaps oranında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (1).





SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



Üçlü negatif meme kanserinde nodal tutulumdan bağımsız olarak tümör boyutu 2 cm üzerinde olduğu zaman neoadjuvan tedavi önerilmektedir (2). Hatta 1 cm üzerinde (cT1c) olması durumunda da neoadjuvan tedavi verilmesi görüşü ağır basmaktadır. Çünkü; neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt (pCR) elde edilirse bunun uzun dönemde prognoza katkısı vardır. Neoadjuvan tedavide kemoterapiye platin eklenmesi durumunda pCR'ın arttığı bildirilmiştir (3,4). Yine, neoadjuvan tedavide taksana platin eklendiği zaman buna ek olarak üçüncü bir ajan olarak PARP inhibitörü eklenmesinin ek katkısı olmadığı gösterilmiştir (5). Neoadjuvan tedaviyle rezidüel hastalık kalması durumunda standart tedavi tamamlandıktan sonra adjuvan kapesitabin uygulanmasının katkısı olduğu bildirilmiştir (6).

Üçlü negatif meme kanserinde özellikle bazı moleküler alttipler diğerlerine göre daha immunojeniktir. Bundan dolayı ÜNMK'de immunoterapi çalışmaları gündeme gelmiştir. İleri





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



evre ÜNMK'de atezolizumabın 'nabpaklitaksel' ile birlikte kullanımında özellikle immun hücrelerde PDL1 pozitifliği olan hastalarda sağkalım katkısı olduğu gösterilirken atezolizumabın 'paklitaksel' ile birlikte kullanımında immunoterapinin herhangi bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (7,8). KEYNOTE-355 çalışmasında birinci basamak kemoterapi ile pembrolizumab verilince PFS ve OS özellikle PDL1 CPS (≥ 10) olanlarda anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (9). Yine, KEYNOTE-522 çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye pembrolizumab eklenince pCR ve EFS'nin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (10). Bu alanda en çarpıcı veriler pembrolizumab ile yapılan çalışmalardan gelmiştir.





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İzmir Tıp Fakültesi Bilimsel Toplantıları-15

Uluslararası Katılımlı Üçlü Negatif Meme Karsinomları Sempozyumu



Meme kanseri tedavisinde gerek HER2 pozitif hastalarda gerekse ÜNМК'de 'sitotoksik ilaç antikor konjugatları' faydası gösterilmiştir. İleri evre üçlü negatif meme kanserinde bir sitotoksik ilaç antikor konjugatı olan sacituzumab govitekanın etkili olduğu gösterilmiştir. ASCENT çalışmasında çoklu basamak tedavi sonrasında progresyonu olan metastatik ÜNМК'li hastalarda sacituzumab govitekan ile anlamlı sağkalım katkısı olduğu bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak; ÜNМК heterojen bir kanser olup günümüzde moleküler ve genomik alttiplere göre klasik kemoterapinin yanısıra kemoterapi ile immunoterapi kombinasyonu ile elde edilen sonuçlar umut vericidir.





Kaynakça:

- 1- Cossetti RJ, et al. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. J Clin Oncol 2015; 33: 65-73.
- 2- NCCN Guidelines, Breast Cancer Section (v 2.2022)
- 3- Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol 2018; 29: 2341-7.
- 4- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2015; 33: 13-21.





- 5- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 497-5,9.
- 6- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376, 2147-59.
- 7- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59
- 8- Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or





without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021; 32: 994-1004.

- 9- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2020; 396: 1817-28.
- 10- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 810-21.
- 11- Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021; 32: 1148-56.

