

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Pınar CELEPLİ
Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye
pcelepli@yahoo.com

Geliş Tarihi : Ara 21, 2020
Received

Kabul Tarihi : Nis 13, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as
**Celepli P, Öztekin PS, Celepli S,
Bigat İ, Hücumenoğlu S.**
İnvaziv Meme Kanserinde
Preoperatif Kor İğne Biyopsi ile
Postoperatif Cerrahi Spesmenler
Arasında ER, PR, HER2 ve Ki67
Açısından Karşılaştırma
Akd Tıp D 2022; 8(2):179-185

Sunulduğu Kongre:

**UTSAK - 7th International
Medicine and Health Sciences
Researches Congress 2021**

Pınar CELEPLİ
Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7643-6263

Pelin Seher ÖZTEKİN
Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9519-6266

Salih CELEPLİ
Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3596-7938

İrem BİGAT
TOBB Ekonomi ve Teknoloji
Üniversitesi, Biyomedikal
Mühendisliği Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0067-1675

Sema HÜCÜMENOĞLU
Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6898-4101

İnvaziv Meme Kanserinde Preoperatif Kor İğne Biyopsi ile Postoperatif Cerrahi Spesmenler Arasında ER, PR, HER2 ve Ki67 Açısından Karşılaştırma

Comparing Between Preoperative Core Needle Biopsy and Postoperative Surgery Specimens in ER, PR, HER2 and Ki67 in Invasive Breast Cancer

ÖZ

Amaç:

İnvaziv meme kanserinde yapılan kor iğne biyopsileri ile cerrahi spesimde Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve Ki-67'nin tanısal ve prognostik değerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler:

Kor iğne biyopsi ile tanı almış ve cerrahi olarak çıkarılmış 213 meme spesmeni retrospektif olarak incelendi.

Bulgular:

Kor iğne biyopsiler ile cerrahi spesmenlerdeki ER boyanma düzeyi %94,8 (kappa:0,81, $p < 0,001$) ve PR boyanma düzeyi %91,5 (kappa:0,80, $p < 0,001$) oranında korele olduğu görüldü. Ki-67 ifadesi için %20 cut-of değeri kullanıldığında, %90,1 ile korelasyon oranı yüksek bulundu (kappa: 0,79). HER2 korelasyonu, İHK ve FISH sonucuna göre değerlendirildiğinde %98,6 (kappa: 0,93, $p < 0,001$) ile korelasyon sergiledi. Moleküler alt tiplendirme açısından %86,8 ile istatistiksel olarak anlamlıdır (Kappa:0,79, $p < 0,001$).

Sonuçlar:

Kor iğne biyopsinin ER, PR ve HER2 gibi hormon reseptörlerinin spesmenin biyolojik profilini yansıtması açısından güvenilir olduğu gözlemlendi.

Ki-67 indeksindeki uyumsuzluğun biyopsi ile cerrahi arasındaki süre ve doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler:

Meme kanseri, Kor iğne biyopsi, ER, PR, HER2

ABSTRACT

Objective:

To compare the diagnostic and prognostic value of Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and Ki-67 in surgical specimens obtained by core needle biopsies performed in invasive breast cancer.

Material and Methods:

213 breast specimens diagnosed with core needle biopsy and surgically excised were analyzed retrospectively.

Results:

ER staining level in surgical specimens was correlated with core needle biopsies at a rate of 94.8% (kappa: 0.81, $p < 0.001$) and PR staining level of 91.5% (kappa: 0.80, $p < 0.001$). When the cut-off value of 20% was used for the Ki-67 expression, the correlation rate with 90.1% was found to be high (kappa: 0.79). HER2 correlation was correlated with 98.6% (kappa: 0.93, $p < 0.001$) when evaluated according to the results of IHC and FISH. In terms of molecular subtyping, it is statistically significant with 86.8% (Kappa: 0.79, $p < 0.001$).

Conclusion:

It was observed that core needle biopsy was reliable in terms of reflecting the biological profile of the specimen of hormone receptors such as ER, PR, and HER2.

It is concluded that the inconsistency in the Ki-67 index might be due to the time between biopsy and surgery and the tissue follow-up process.

Key Words:

Breast cancer, Core Needle Biopsy, ER, PR, HER2

Etik Komite Onayı:

Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kanser ile ilişkili ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir (1,2). Meme kanserinin erken evresinde, tedavi prosedürü mastektomi ya da lumpektomiye ek olarak adjuvan tedavileri içermektedir. Adjuvan tedavi olarak endokrin, sitotoksik ve anti insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Anti Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - anti-HER2) tedavi kullanılmaktadır. Moleküler alt tiplendirme yapılarak uygun tedavi seçimine karar verilir ve prognoz tahmini yapılabilmektedir (3).

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif olmak üzere dört temel moleküler alt tipte sınıflandırılır (3,4). Meme kanserini moleküler alt tiplere göre sınıflandırabilmek için östrojen reseptörü (Estrogen Receptor - ER), progesteron reseptörü (Progesterone Receptor - PR), HER2 ve Ki-67 ile immünohistokimyasal boyanma değerleri kullanılır (3,4). İnvaziv meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavilerin belirlenmesi için kor iğne biyopsilerinin moleküler sınıflandırılmasının doğru yapılması önemlidir. Neoadjuvan tedavi; tümör boyutunu küçültebileceği, meme koruyucu ameliyatı

kolaylaştırabileceği, uzak mikrometastazı azaltabileceği ve aksillayı korumayı kolaylaştırabildiği için önemlidir. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör tam veya parsiyel regresyon gösterebilir. Ayrıca neoadjuvan tedavi ile tümörün histolojik derecesi ve hormon reseptör düzeyleri değişebilir (5-7). Bu nedenle tedavi öncesi yapılacak kor iğne biyopsisi tedavi planını etkilemesi ve prognostik belirteçler hakkında bilgi vermesi açısından oldukça değerlidir.

Bu çalışmada amaç, kor iğne biyopsilerinde tanı almış meme kanserlerinin hormon reseptör(ER,PR), HER2 ve proliferasyon belirteçlerinin değerlendirildiği moleküler sınıflamayı cerrahi spesmenleri ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır. Bu çalışmamızda 213 kor iğne biyopsi sonucu meme kanseri tanısı almış ve cerrahi operasyon uygulanmış invaziv meme kanserli vakalarda hastaların yaşı, radyolojik bulguları, histolojik tipleri, histolojik gradeleri, operasyon şekli, ER, PR, HER2 ve Ki-67 immünohistokimyasal boyanma sonuçlarını göz önüne alarak retrospektif olarak analiz ettik. İğne kor biyopsi örnekleri, 6-12 saat %10 formalin fiksasyonunu takiben rutin histokimyasal takip sonrası parafine gömülerek 4 mikronluk Hematoksilen Eozin(H&E) ile boyanarak yapılan kesitlerden morfolojik değerlendirme yapıldı. Cerrahi spesmenler patoloji laboratuvarında ilk olarak 1 cm'lik kesitler şeklinde alınarak 8-24 saat %10 formalin fiksasyonuna bırakıldı. Daha sonra rutin histopatolojik takipler sonrası H&E kesitler ile morfolojiye dayalı inceleme yapıldı. Operasyon öncesi neoadjuvan tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. ER ve PR boyanmaları pozitif iç kontrol kullanılarak zemin boyanması olmayan nükleer boyanma yüzdesi %1 ve üzeri pozitif olarak yorumlandı. Cerrahi spesmenlerde ER, PR negatifliğinde farklı en az 2 bloktan immünohistokimyasal boyama tekrar edildi.

HER2 boyanma düzeyi, pozitif kontrol eşliğinde immünohistokimya (IHK) ile 0-3 arasında skorlandı. 0: boyanma yok veya invaziv tümör hücrelerinin % 10' dan azında sitoplazmik ve/veya inkomplet membranöz zayıf boyanma olarak tanımlandı; +1: % 10'dan fazla invaziv tümör hücrelerinde soluk veya zor seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma olarak tanımlandı; +2: % 10'dan fazla invaziv tümör hücrelerinde zayıf-orta dereceli komplet membranöz boyanma (eşdeğer kabul edilir) olarak tanımlandı; +3: invaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında yoğun komplet membranöz boyanma olarak tanımlandı (8). ASCO / CAP yönergelerine göre Skor 0 ve +1 vakaları negatif olarak kabul edilirken, Skor +2 vakaların HER2 gen amplifikasyonunu doğrulamak için HER2 FISH değerleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Skor +3 vakalar HER2 pozitif olarak değerlendirildi (9). Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren invaziv tümör hücrelerinin yüzdesi değerlendirildi. Yüksek ki-67 proliferasyonuna sahip sıcak noktaları içeren x400'lük büyütmede 3 odak sayılarak yüzde değer verildi (10). Moleküler alt tipler Lumi-

nal A, Luminal B, HER2 pozitif ve Triple negatif olarak sınıflandırıldı:

Luminal A: ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 < % 20; Luminal B: ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 \geq 20% veya ER ve / veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi bir Ki-67; HER2-pozitif: ER ve PR negatif, HER2 pozitif; Triple negatif (bazal benzeri): ER, PR ve HER2 negatif. Daha sonra Luminal B alt tipi Luminal B HER2 negatif (ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 \geq 20%) ve Luminal B-HER2 pozitif (ER ve / veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi bir Ki-67) olarak iki sınıfa ayrılmıştır (3,4). İstatistiksel analizler, IBM SPSS, 22. Versiyon istatistik programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi klinikopatolojik parametreler tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) kullanılarak yapılmıştır. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasındaki hormon reseptör durumu, HER2 ve moleküler alt tiplerin karşılaştırılması yüzde ve Kappa değeri olarak hesaplandı. Kappa değeri < 0: Hiç uyuşma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuşma 0,21-0,40:Orta derecede uyuşma, 0,41-0,60: Ekseriyetle uyuşma, 0,61-0,80: Önemli derecede uyuşma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel korelasyon kabul edildi. P-değerleri, Ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanılarak hesaplandı ve P <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kor iğne biyopsi ile kanser tanısı konulan ve sonrasında cerrahi operasyon yapılan toplamda 213 meme eksizyon materyali değerlendirildi. Hastaların %63,8'ine meme koruyucu cerrahi ve %36,2'sine radikal mastektomi uygulandı. Hastaların kor iğne biyopsiden sonra, en erken cerrahi uygulaması 5 günden daha uzun süre olarak tespit edildi. İnvaziv meme kanserli en küçük hasta yaşı 27, en büyük 89 olmakla birlikte yaş ortalaması 54 olarak saptandı. Hastaların % 60,6'sı 50 yaş üzeri izlendi. İnvaziv tümörün %52'si sağ memede, %46'sı sol memede ve %2'si bilateral olarak izlendi. Mamografide olguların %80,8'inde BIRADS 5 lezyon tespit edilmiştir. Histolojik olarak vakaların 180 (%84,5)'i spesifiye edilemeyen duktal karsinom ve 94(% 44,1)'i grade 2 meme kanseri olarak saptandı (Tablo I).

Tablo I. Tümörün histopatolojik ve radyolojik özellikleri

Yaş	
Ortalama yaş (standart deviasyon)	54,47(±13,06)
Min-maks	27-89
< 50	84 (39,4)
\geq 50	129 (60,6)
Lokalizasyon, n (%)	
Sağ	110 (51,6)
Sol	98 (46,0)
Bilateral	5 (2,4)
Radyolojik sınıflama, n (%)	
BIRADS 1	0 (0,0)
BIRADS 2	0 (0,0)
BIRADS 3	4 (1,9)
BIRADS 4	37 (17,4)
BIRADS 5	172 (80,8)
Histopatolojik tip, n (%)	
İnvaziv Duktal Karsinoma	180 (84,5)
İnvaziv Lobüler Karsinoma	13 (6,1)
Medüller özellikler gösteren karsinom	6 (2,8)
Müsinöz Karsinoma	5 (2,3)
Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom	2 (0,9)
Apokrin özellikler gösteren karsinom	2 (0,9)
Mikropapiller özellikler gösteren karsinom	2 (0,9)
Solid papiller karsinom	1 (0,5)
Bazal like karsinom	2 (0,9)
Histolojik grade, n (%) (Nottingham histologic grading)	
Grade 1	33 (15,5)
Grade 2	94 (44,1)
Grade 3	86 (40,4)
TNM (Tümör, nod, metastaz)	
I	40 (18,8)
II	144 (67,6)
III	25 (11,8)
IV	4 (1,9)
Operasyon şekli, n (%)	
Meme koruyucu cerrahi	136 (63,8)
Mastektomi	77 (36,2)

Meme kanserini tanıyan alan olguların tanısal kor biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki tümör histolojik derece uyumu %92,5 olarak saptandı. Kor iğne biyopsileri ve cerrahi spesmenler arasında hormon reseptör korelasyonu için yapılan değerlendirmede: ER'de %94,8 (kappa:0,81, p < 0,001) ve PR'de %91,5 (kappa:0,80, p < 0,001) bulundu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. PR korelasyonu ER'ye göre biraz düşük bulundu (Tablo II).

Tablo II. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında Hormon reseptör (ER, PR) durumu ve Ki-67 proliferasyon indekslerinin karşılaştırılması

Kor iğne biyopsi	Cerrahi spesmen			Concordance (%)	Kappa	P değeri
	ER negatif	ER pozitif	Toplam, n (%)			
ER negatif	29	3	32 (15,0)	94,8	0,810	< 0,001
ER pozitif	8	173	181 (85,0)			
Toplam, n (%)	37 (17,4)	176 (82,6)	213 (100)			
	PR negatif	PR pozitif	Toplam, n (%)	91,5	0,809	< 0,001
PR negatif	61	3	64(30,0)			
PR pozitif	15	134	149 (70,0)			
Toplam, n (%)	76 (35,7)	137 (64,3)	213 (100)			
	Ki-67, < %20	Ki-67, \geq %20	Toplam, n (%)	90,1	0,798	< 0,001
Ki-67, < %20	113	16	129 (60,6)			
Ki-67, \geq %20	5	79	84(39,4)			
Toplam, n (%)	118(55,4)	95 (44,6)	213 (100)			

ER: Östrojen reseptörü, **PR:** Progesteron reseptörü. **Kappa:** < 0: hiç uyuşma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuşma 0,21-0,40:orta derecede uyuşma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuşma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuşma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuşma

Ki67 ekspresyon değeri two paired samples t test kullanılarak kor iğne biyopsi ve cerrahi spesmenler karşılaştırılmıştır. Kor iğne biyopsi için ortalama değer %18,8(1-90) ve cerrahi spesmenler için %22,6 (5-80) olarak saptandı (P <0,001). Ki-67 ifadesi için %20 cutt-of değeri kullanıldığında, % 90,1 ile uyum oranı daha yüksek bulundu (kappa: 0,83) (Tablo II). HER 2 uyumu sadece İHK ile değerlendirildiğinde % 91,1 (Kappa: 0,71, p<0,001) ile istatistiksel olarak önemli derecede uyum gösterir iken, İHK ve FISH sonucuna göre değerlendirildiğinde %98,6 (Kappa: 0,93, p<0,001) ile neredeyse mükemmel bir uyum sergiledi (Tablo III).

Tablo III. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında HER2 durumu karşılaştırılması

Kor iğne biyopsi	Cerrahi spesmen				Concordance (%)	Kappa	P değeri
	HER2 negatif	Equivocal	HER2 pozitif	Toplam, n (%)			
HER2 negatif	168	1	2	171 (80,3)	91,1	0,708	< 0,001
Equivocal	12	3	4	19 (8,9)			
HER2 pozitif	0	0	23	23 (10,8)			
Toplam, n (%)	180 (84,5)	4 (1,9)	29 (13,6)	213 (100)			
	HER2 negatif	HER2 pozitif	Toplam, n (%)		98,6	0,939	< 0,001
HER 2 negatif	183	3	186 (87,3)				
HER 2 pozitif (İHK+FISH)	0	27	27 (12,7)				
Toplam, n (%)	183 (85,9)	30 (14,1)	213 (100)				

HER 2: İnsan epidermal büyüme reseptörü faktörü 2. **İHK:** İmmünohistokimya. **FISH:** Flöresan in-situ hibridizasyon. **Kappa:** < 0: hiç uyuma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuma 0,21-0,40:orta derecede uyuma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuma

Moleküler alt tiplendirme açısından % 86,8 ile istatistiksel olarak anlamlı ve önemli derecede iyi bir uyum gösterdi. (Kappa:0,79, p<0,001). Moleküler alt tipler arasında en iyi uyum gösteren grup HER pozitif ve triple negatif olarak saptandı (Tablo IV).

Tablo IV. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında Moleküler subtiplendirme arasındaki uyum

Kor iğne biyopsi	Cerrahi spesmen						Concordance (%)	Kappa	P değeri
	Luminal A	Luminal B (HER 2 negatif)	Luminal B (HER2 pozitif)	HER 2	Triple negatif	Toplam, n (%)			
Luminal A	104	9	3	0	1	117 (54,9)	88,9	0,796	< 0,001
Luminal B (HER2 negatif)	4	39	2	3	2	50 (23,5)			
Luminal B (HER2 pozitif)	0	0	13	1	0	14 (6,6)			
HER 2	0	0	0	8	0	8 (3,8)			
Triple negatif	1	2	0	0	21	24 (11,3)			
Toplam, n (%)	109 (51,2)	50 (23,5)	18 (8,5)	12 (5,6)	24 (11,3)	213 (100)			

Kappa: < 0: hiç uyuma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuma 0,21-0,40:orta derecede uyuma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuma

TARTIŞMA

Meme kanseri ileri yaş kadınlarda görülmekle birlikte son yıllarda 50 yaş altı kadınlarda sıklığı giderek artmaktadır. Gençlerde meme kanseri görülme sıklığının artması nedeni ile tedavi seçenekleri arasında bulunan meme koruyucu cerrahi ve neoadjuvan tedaviler ön plana çıkmaktadır. Neoadjuvan tedavi günümüzde tartışmalı olmakla birlikte; inoperable bir tümörü operable hale getirmek, daha fazla konservatif cerrahiye izin vermek, metastaz riski yüksek ve lokal ileri evre tümörü olan hastalarda preoperatif sistemik tedaviye başlamak amacıyla kullanılmaktadır (11,12).

Meme kanserinde tümör derecesinin artması diferansiyasyonun azalması prognostik açıdan önemlidir (13). Bu çalışmada tümör dereceleri açısından bakıldığında, grade 2'nin %44,1, grade 3'ün %40,4 ve grade 1'in %15,5 oranında olduğu görüldü. Nottingham sistemi kullanılarak gerçekleştirilen tümör derecelendirmesinde, patoloğlar arası gözlem uyumunun yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada da biyopsi ve rezeksiyon materyallerine verilen tümör derecesi uyumu %92,5 olarak saptandı.

İğne kor biyopsi tekniğinin operasyon öncesi invaziv karsinom tanısı koymak ve histopatolojik tanı dışında ER, PR, HER2 ve Ki-67 gibi prognostik ve prediktif değeri olan moleküler belirteçlerin analizi için yeterli doku sağlayabildiği kanıtlanmıştır (14,15). Birçok çalışma kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasındaki moleküler biyobelirteç korelasyonunu değerlendirmiş ve %79-100 arasında korelasyon oranı gösterilmiştir. Uyumsuzluğun potansiyel nedenleri arasında biyopsinin alınma yerinin seçimi ve doku tespit/fiksasyonu sırasındaki aksaklıklar gösterilmektedir (16-20). Bu çalışmada kor biyopsi ile cerrahi spesmen arasında ER ile %94,8 ve PR ile %91,5 ile mükemmel yakın uyum gösterdi. Kor biyopside ER negatif 3 olgu cerrahi spesmen pozitif, ER pozitif 8 olgu cerrahi spesmen negatif olarak saptandı. PR durumunda 18 uyumsuz vaka saptandı. Kor biyopside 15 pozitif olgu negatif, 3 negatif olgu da pozitif olarak tespit edildi. Bu değişimlerin ana nedenleri arasında tümör heterojenliği başta olmak üzere kor biyopsilerin fazla fiksasyonu, cerrahi spesmenlerin yetersiz fiksasyonu, farklı klonda antikor kullanımı gibi multifaktöriyel kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Meta-analiz yapılan bir çalışmada ER, PR, HER2 ve Ki-67 belirteçlerin kor iğne biyopsi ve cerrahi spesmenler arasında korelasyon olduğunu göstermektedir.

Ayrıca moleküler alt tiplendirme açısından da iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (17, 18). Bizim çalışmamızda HER2 reseptör ile boyanma durumu kıyaslandığında iğne kor biyopsisi ile cerrahi örnekler arasında neredeyse mükemmel bir korelasyon gözlenmektedir. Bulgular önceki çalışmalara paralel olarak saptandı. İğne kor biyopsi ile cerrahi örnekler arasındaki immünohistokimyasal ve hormon reseptör düzeyi korelasyon bozukluklarının en önemli nedenleri tümörün heterojen olması ve biyopsinin küçük bir alanı içermesinden kaynaklı olduğu düşünüldü. Agresif seyir gösteren Luminal B, HER2 ve triple negatif alt tipteki olgular için neoadjuvan tedavi önemli avantajlar sağlayabilmektedir. Özellikle hedefe yönelik HER2 tedavisi hastalar için etkili bir seçenek olduğundan kor biyopside tanımlanması önemlidir (21, 22).

Bu çalışmada, tümörün kor biyopsisi ile cerrahi spesmeni arasında HER 2 pozitiflik düzeyinin korelasyonu önceki raporlar (%61- 99,7 arasında) ile benzer % 98,6 (Kappa: 0,94) oranda saptandı. Bazı çalışmalarda bu oranın yüksek olması, tümör heterojenliğinin üstesinden gelmek için hastadan çok sayıda kor biyopsi alınmasına bağlanmıştır. Ayrıca bu olgularda tanının güvenilirliğini arttırmak için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği / Amerikan Patologlar Koleji (ASCO/CAP) yönergelerine uygun olarak +2 olguların FISH/SISH tekniklerinin kullanılmasının etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (19). Greer ve ark. kor iğne biyopsi ve cerrahi örnekler arasındaki ER ve PR korelasyonunun multipl biyopsiler ile aşılabileceğini belirtmiştir. Fakat tümör heterojenliği mevcut olduğunda HER2 korelasyonunun sınırlı olduğunu bildirmişlerdir (16).

Kor iğne biyopsiden sonra cerrahi zaman aralığının Ki-67 değişikliğini etkileyebileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Kor iğne biyopsiden sonraki 4 gün içinde ameliyat olanlar arasında Ki-67 proliferasyon artışı izlenmezken, ameliyat süresi 5 günden fazla olanlarda Ki-67 indeksinde %7 oranında bir artış olduğu, cerrahi zaman aralığının uzun olmasının Ki-67 proliferasyonunu artırabileceğini göstermiştir (23). Farklı bir çalışmada ise cerrahi zaman aralığının ortalama 25 günden daha uzun sürede Ki-67 değerini artırmadığı tespit edilmiştir (24). Yara iyileşme süreçlerinin neden olduğu Ki-67 indeksinde geçici artış, daha uzun bir cerrahi zaman aralığından sonra muhtemelen azalabileceği sonucuna varılmıştır (24). Bizim çalışmamızda 16 vakada cerrahi spesimde Ki-67 proliferasyon indeksi artış saptandı. Çalışmaya alınan tüm vakalar kor biyopsi sonrası 5 günden fazla sürede cerrahi yapıldığından, biyopsi sonrası cerrahi zaman aralığının Ki-67 proliferasyon indeksini artıran faktörlerden biri olarak yorumlanabilir. Uyumsuzluğun diğer bir nedeni meme kanserinde Ki-67 indeksinin tümör içi heterojenliğidir. Cerrahi spesimde Ki-67 indeksi sıcak noktaları içeren, genellikle tümörün çevresini temsil eden örneklerden değerlendirilir. Kor iğne biyopsisi, cerrahi örneklerden önemli ölçüde daha az tümör hücresi içerir ve çoğunlukla tümörün merkezi kısmından alınır. Ayrıca biyopsi tipi, fiksasyon süresi, fiksatif tipi, fiksatifte geçen süre, saklama tipi ve ölçüm yöntemi gibi birçok faktörün Ki-67 boyamasını ve ölçümünü etkileyebileceği çalışmalarda bildirilmektedir. Cerrahi örneklerin merkezde tam olmayan periferde iyi fiksasyon göstermesi nedeniyle cerrahi spesmenlerde periferde daha iyi boyanma izlenir (25). Ayrıca cerrahi örnekler tümör çıkarılması sırasında iskemiye maruz kalır. Hipoksik hasar, cerrahi örneklerde kanser hücrelerinin apoptozundan dolayı daha düşük bir proliferasyon indeksine neden olur. Bir diğer faktör de meme dokusunun yağlı olmasından dolayı mastektomi örneklerinin sıklıkla yetersiz fiksasyon sonucu sadece pozitif tümör hücrelerinin sayısının azalmasına değil, aynı zamanda Ki-67'nin zayıf boyanmasına da sebep olmaktadır (26). Bizim çalışmamızda 5 vakada cerrahi spesimde kor biyopsiye göre daha düşük Ki-67 değeri saptandı. Bu vakaların cerrahi hipoksi ve spesmenlerin yetersiz fiksasyonu sonucu düşük Ki-67 değerine neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olguların %13'ünde kor iğne biyopsi ile cerra-

hi spesmen arasında moleküler sınıflandırma farklılığı izlendi. Kor biyopside 9 vaka Luminal A iken cerrahi spesimde Luminal B olarak geçiş gösterdi. Bu moleküler alt tip değişimi Ki-67 proliferasyon indeksinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Tümör çevresi infiltratif zonda proliferasyonun fazla olmasından dolayı kor iğne biyopside tümör alınma yerine bağlı farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Kor biyopside 4 olgu Luminal A iken cerrahi spesimde 3 olgu Luminal B-HER2 pozitif; 1 olgu ise triple negatif olarak geçiş gösterdi. Kor biyopside 1 olgu Luminal B iken HER2 pozitif, 3 olgu triple negatif iken Luminal olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum hormon reseptör ekspresyonunun değişmesine ve HER2 durumunun cerrahi spesimde farklılık göstermesine bağlıdır. Bu tutarsızlıkların nedeni olarak cerrahi spesmenlerin laboratuvara geç gelmesinden kaynaklı yetersiz formalin fiksasyonu, kor biyopsilerin aşırı fiksasyonu, kor iğne biyopsi yöntemleri, cerrahi zaman aralığı ve tümör heterojenliği olarak düşünmekteyiz.

SONUÇ

İğne kor biyopsisi meme kanseri tanısı koymada spesmen kadar etkili görünmektedir. Kırk yaş altı meme kanseri olgularındaki artış trendi kor biyopsilerini cerrahi öncesi iyi bir seçenek yapmaktadır. Kor biyopsi tanı koymadaki etkinliği dışında genç hastalarda şüpheli olgularda hastaları fazla cerrahi işlemlerden korumak açısından etkili görünmektedir. Ayrıca lokal ileri evre/ inoperable tümörler gibi tümör yükünü azaltmak ve operasyon öncesi sistemik tedaviye olanak sağlamak için moleküler alt tiplendirme yaparak tedaviyi yönlendirmede kor biyopsinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kor biyopsideki en önemli problemin tümör heterojenitesinden kaynaklandığı söylenebilir. Bu sorunun multiple biyopsiler ve radyoloğun tecrübesi ile arttırılabileceği düşünülmektedir.

YAZAR KATKI

Fikir/Kavram: P.C., S.C.

Tasarım: P.C., İ.B.

Denetleme/Danışmanlık: P.C., S.C.

Veri toplama ve/veya işleme: P.C., İ.B.

Analiz veya yorum: P.C., S.C., P.S.Ö.

Literatür taraması: P.C., İ.B.

Makalenin yazımı: P.C.

Eleştirel inceleme: S.H., P.S.Ö.

Etik Komite Onayı: Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

Çıkar çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman veya Mali Destek: Bu çalışmada finansman veya mali destek alınmamıştır.

1. Parsa Y, Mirmalek SA, Kani FE, Aidun A, Salimi-Tabatabaee SA, Yadollah-Damavandi S, Jangholi E, Parsa T, Shahverdi E. A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electronic Physician*. 2016; 8(5): 2416.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47.
3. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-23.
4. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014; 23: 526-37.
5. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 505-23.
6. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer--Clinical and research perspective. *Breast* 2015; 24 Suppl 2: S73-7.
7. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
8. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105-22.
9. Cho U, Kim HE, Oh WJ, Yeo MK, Song BJ, Lee A. The Long-term Prognostic Performance of Ki-67 in Primary Operable Breast Cancer and Evaluation of Its Optimal Cutoff Value. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 159-66.
10. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, Richards T, Caris JA, Sirohi B, Tobias JS Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018; 360: j5913.
11. Reyat F, Hamy AS, Piccart MJ. Neoadjuvant treatment: the future of patients with breast cancer. *ESMO Open* 2018; 3(4): e000371.
12. Davidson TM, Rendi MH, Frederick PD, Onega T, Allison KH, Mercan E, Bruny  TT, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Breast cancer prognostic factors in the digital era: comparison of nottingham grade using whole slide images and glass slides. *J Pathol Inform*. 2019;3;10:11
13. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
14. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24(Suppl 6): vi7-23.
15. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, Buras RR, Shriver CD, Tafra L. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg* 2013; 216: 239-51.
16. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134(3): 957-67.
17. Chen X, Sun L, Mao Y, Zhu S, Wu J, Huang O, Li Y, Chen W, Wang J, Yuan Y, Fei X, Jin X, Shen K. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13: 390.
18. Ye Sul Jeong, Jun Kang, Jieun Lee, Tae-Kyung Yoo, Sung Hun Kim, Ahwon Lee. Analysis of

19. the Molecular Subtypes of Preoperative Core Needle Biopsy and Surgical Specimens in Invasive Breast Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2020; 54 (1): 87–94.
20. Chen X, Zhu S, Fei X, Garfield DH, Wu J, Huang O, Li Y, Zhu L, He J, Chen W, Jin X, Shen K. Surgery time interval and molecular subtype may influence Ki67 change after core needle biopsy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015; 15: 822.
21. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1300-6.
22. Robertson S, Ronnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 795-805.
23. Chen X, Zhu S, Fei X, Garfield DH, Wu J, Huang O, et al. Surgery time interval and molecular subtype may influence Ki67 change after core needle biopsy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15:822.
24. Tendl-Schulz KA, Rössler F, Wimmer P, Heber UM, Mittlböck M, Kozakowski N et al. Factors influencing agreement of breast cancer luminal molecular subtype by Ki67 labeling index between core needle biopsy and surgical resection specimens. *Virchows Arch.* 2020; 477(4): 545–555. Published online 2020 May 7.
25. Ahn S, Lee J, Cho MS, Park S, Sung SH. Evaluation of Ki-67 Index in Core Needle Biopsies and Matched Breast Cancer Surgical Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):364-368.
26. Romero Q, Bendahl PO, Klintman et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples—a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer.* 2011;11:341.