T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

# İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA FOXC1 EKSPRESYON PROFİLİ VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özge BOZKURT ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Remzi ARSLAN

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

## I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

**Adı, Soyadı** : Özge BOZKURT

**Anabilim Dalı** : Tıbbi Patoloji

**Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi:** Doç.Dr. Remz ARSLAN

**Sınav tarihi:**

20 / 11 / 2024

**Tezin Konusu ve Başlığı :** İnvaziv Meme Karsinomlarında FOXC1 Ekspresyon Profili ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi

**Belirlenme Tarihi** :07/04/2022

**Tezin Niteliği** : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (x) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

**Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı:** ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

## II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak:

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## III. AÇIKLAMALAR

*Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

## IV. JÜRİ ÜYELERİ

| | Unvanı Adı Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurum Bilgisi | İmza |
|---|---|---|---|---|
| **Jüri Başkanı** | Doç. Dr. Remzi ARSLAN | Tıbbi Patoloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Prof. Dr. Elif DEMİRCİ | Tıbbi Patoloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ | Tıbbi Patoloji | Atatürk Üniversitesi | |

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER**.....i
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... iii
**ŞEKİLLER DİZİNİ**.....iv
**KISALTMALAR DİZİNİ** ..... v
**TEŞEKKÜR**.....vii
**ÖZET**.....viii
**ABSTRACT** .....x
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 1
**2. GENEL BİLGİLER**..... 1
2.1. Memenin Embriyolojisi..... 4
2.2. Memenin Anatomisi ..... 4
2.3. Memenin Histolojisi..... 5
2.4. Meme Kanseri..... 6
2.4.1. Epidemiyoloji..... 6
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri..... 7
2.4.3. Klinik ve Radyolojik Özellikler ..... 8
2.4.4. Patogenez..... 9
2.4.5. Memenin Epitelyal Tümörlerinin Morfolojik Sınıflaması..... 11
2.4.6. Memenin Epitelyal Tümörlerinin Moleküler Sınıflaması ..... 13
2.4.7. Derecelendirme ..... 14
2.4.8. Evreleme ..... 15
2.4.9. Prognostik Faktörler..... 18
2.5. FOXC1..... 22
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **26**
3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek ..... 26
3.2. Olguların Seçilmesi, Histopatolojik Değerlendirme ve Klinikopatolojik Parametreler..... 26
3.3. İmmünohistokimyasal yöntem ..... 27
3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme..... 28

3.5. İstatistiksel Değerlendirme ..... 29
**4. BULGULAR ..... 30**
4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Prognostik Verileri ..... 30
4.2. Olguların FOXC1 Ekspresyonu ..... 35
4.3. Olguların Demografik, Prognostik ve İmmünohistokimyasal Verileri ile FOXC1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması ve Sağkalım Analizleri..... 35
**5. TARTIŞMA..... 46**
**6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ..... 58**
**7. KAYNAKLAR ..... 60**

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** DSÖ 2019 Memenin Epitelyal Tümörlerinin Sınıflaması ..... 12

**Tablo 2.** Meme Kanserinde İmmünohistokimya Temelli Moleküler Alt Tipler ..... 13

**Tablo 3**. Meme Kanserinde Patolojik TNM Evreleme Sistemi, AJCC 2018 ..... 15

**Tablo 4.** Meme Kanserinde Prognostik Evreleme Sistemi, AJCC 2018 ..... 16

**Tablo 5.** Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Prognostik Verilerinin Dağılımı .. 31

**Tablo 6.** Olguların FOXC1 Ekspresyonunun Yaygınlık Oranlarının Dağılımı ..... 36

**Tablo 7.** Olguların Demografik Ve Prognostik Verileri ile FOXC1 Ekspresyon Profili . 41

**Tablo 8.** Moleküler Alt Tiplerde TIL, CD4+ Lenfosit ve CD8+ Lenfosit Yoğunluğu ..... 43

**Tablo 9.** Olguların FOXC1 Durumuna Göre Sağkalımı ..... 45

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** 2022 Yılı Dünyada Kadınlarda En Sık Görülen 6 Kansere İlişkin Oranlar ..... 6
**Şekil 2.** Türkiye'de 2022 Yılı Kadınlarda En Sık Görülen 5 Kanserin İnsidansı ve Mortalitesine Ait Rakamlar ..... 7
**Şekil 3.** Meme Kanserinin Oluşumunda Moleküler Yolaklar ..... 11
**Şekil 4.** FOXC1 Molekülünün Hücre İçinde Çalışma Mekanizması ..... 24
**Şekil 5.** Olguların İşaretlenen Stromal Alanda TIL Yoğunluğu Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek ..... 27
**Şekil 6.** Olguların Yaş Dağılım Grafiği ..... 30
**Şekil 7.** Olguların Moleküler Alt Tiplerine Göre Dağılım Grafiği ..... 33
**Şekil 8.** Olguların İşaretli Stromal Bölgede CD4+ Lenfosit Yoğunluğu; Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek ..... 34
**Şekil 9.** Olguların İşaretli Stromal Bölgede CD8+ Lenfosit Yoğunluğu; Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek ..... 34
**Şekil 10.** FOXC1 İmmünohistokimyası Sırasıyla Negatif ve Düşük Ekspresyon ..... 35
**Şekil 11.** FOXC1 İmmünohistokimyası Sırasıyla Orta ve Yüksek Ekspresyon ..... 36
**Şekil 12.** Olguların Moleküler Alt Tiplere Göre FOXC1 Ekspresyon Profilini ..... 39
**Şekil 13.** Olguların Tamamının Genel Sağkalım Grafiği ..... 44
**Şekil 14.** FOXC1 Düzeyine Göre Sağkalım Grafiği ..... 45

# KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRCA1: Meme kanseri geni 1

BRCA2: Meme kanseri geni 2

CAP: College of American Pathologists

CK: Sitokeratin

DKIS: Duktal karsinoma in situ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EMT: Epitelyal Mezenkimal Geçiş

ER: Östrojen Reseptörü

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FOX: Forkheadbox

FOXC1: Forheadbox C1

GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlemevi

GSK: Genel Sağkalım

H&E: Hemotoksilen ve Eozin

HER2: Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2

HO: HER2 overekseprese alt tip

LN: Lenf nodu

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

NST: Özel bir tip olmayan (No special type)

PR: Progesteron Reseptörü

SISH: Silver-Enhanced in situ Hibridizasyon

TDLÜ: Terminal Duktal Lobüler Ünit

TIL: Tümör İnfiltre Edici Lenfositler

TMÇ: Tümör Mikroçevresi

TNBC: Triple Negatif Meme Kanseri

TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz

# TEŞEKKÜR

Tıbbi patoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi, meslek ve hayata dair deneyimleriyle bana yol gösteren, tez danışman hocam ve aynı zamanda anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Remzi ARSLAN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Sare ŞİPAL, Prof. Dr. Elif DEMİRCİ, Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Ebru ŞENER, Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN, Doç. Dr. Onur CEYLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birçok şeyi kendilerinden öğrendiğim, arkamda bir ekip olduğunu unutturmayan, dostluklarını paylaşmaktan çok keyif aldığım ve asistanlığa başladığım ilk günden bu yana hep yanımda olan başta Uzm. Dr. Burçin ERGÜL olmak üzere asistan arkadaşlarım; Dr. Serenay DEMİRCİ, Dr. Yakup HİLAL, Dr. Derya TAMER, Dr. Ayşe Nur TEMTEK, Dr. Zehra ALTINKAYNAK, Dr. Zehra BİLGİZ ve artık uzman olan Dr. Keziban ÜLKE ESİN ve Dr. Numan BULUT'a; ayrıca bu süreçte beraber çalıştığım teknisyen, personel ve tüm patoloji ailesine teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmem için onca emek veren, bana olan inançlarını her zaman gösteren en büyük destekçilerim canım anne ve babama; hayatım boyu en büyük idolüm olan biricik kardeşim ablama ve üniversite ve asistanlık eğitimim boyunca her zaman yardımcı olarak varlığını yanımda hissettiren hayat arkadaşım Mustafa'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge BOZKURT

# ÖZET


**İnvaziv Meme Karsinomlarında FOXC1 Ekspresyon Profili ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi**

**Amaç**: Kadın popülasyonun en sık karşılaşılan kanser türü olan invaziv meme kanserlerinde FOXC1'in moleküler alt tiplerdeki immünohistokimyasal ekspresyon profilini tespit etmek ve sonuçları tümör infiltre eden lenfositleri (TIL) de içeren klinikopatolojik prognostik parametrelerle karşılaştırarak FOXC1'in tanıya katkısı ile birlikte tedaviye etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda lumpektomi ve çeşitli mastektomi uygulanan eksizyon materyallerinden invaziv meme karsinomu tanısı alan 122 adet olgu dâhil edilmiştir. Olgulara immünohistokimyasal olarak FOXC1 antikoru uygulandı. FOXC1 %1'den fazla nükleer ekspresyonu pozitif olarak kabul edildi. FOXC1'in moleküler alt tiplerdeki ekspresyon profili ve prognostik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 122 olguda FOXC1 ekspresyonu ile ER, PR, HER2 arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki bulundu. Meme karsinomunda farklı moleküler alt tiplerin incelenmesinde, triple negatif alt tipe ait olgularda anlamlı şekilde daha fazla FOXC1 ekspresyonu elde edildi. Nükleer ve histolojik derece, Ki67 düzeyi, hastalığın evresi, genel TIL ve CD4+ lenfosit yoğunluğu ile FOXC1 arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptandı. FOXC1 ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör çapı, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, eşlik eden in situ komponent varlığı, lenf nodu metastazı, pT evresi, pN evresi ve CD8+ lenfosit yoğunluğu arasında ilişki bulunamadı.

**Sonuçlar:** İnvaziv meme kanserlerinin moleküler alt tiplemesine göre FOXC1'in triple negatif meme kanserlerinde daha yüksek oranda eksprese edildiği, hormon reseptörleri ve HER2 ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. FOXC1 ile yüksek TIL arasında da anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan FOXC1 ile

agresif davranış ile ilişkili olan yüksek proliferasyon indeksi, yüksek tümör derecesi ve hastalığın evresi ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde yüksek FOXC1 ekspresyonunun agresif davranış sergileyebileceği ve kötü prognoz açısından öngörücü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca FOXC1 ile TIL arasındaki anlamlı ilişki FOXC1'in gelecekte immünoterapilere yanıt için öngörücü bir belirteç olabileceği ve hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme karsinomu, Triple negatif meme kanseri, FOXC1

# ABSTRACT

## FOXC1 Expression Profile in Invasive Breast Carcinomas and Its Relationship with Prognostic Parameters

**Objective:** The aim of this study is to determine the expression profile of FOXC1 in molecular subtypes of invasive breast cancer, the most common cancer type in the female population, and to investigate the contribution of FOXC1 to diagnosis and its effect on treatment by comparing the results with clinicopathological prognostic parameters including tumour infiltrating lymphocytes (TIL).

**Materials and Methods:** In our study, 122 cases of invasive breast carcinoma diagnosed from excision specimens including lumpectomies and various mastectomies were included. FOXC1 antibody was applied immunohistochemically to the specimens, and more than 1% nuclear expression of FOXC1 was accepted positive. The relationship between FOXC1 expression profile in molecular subtypes and prognostic parameters was analysed.

**Results:** A statistically significant negative correlation was found between FOXC1 expression with ER, PR and HER2 in the 122 cases. In the analysis of different molecular subtypes in breast carcinoma, FOXC1 expression was significantly higher in triple-negative subtype. A statistically significant positive correlation was observed between FOXC1 expression with nuclear grade, histological grade, Ki67 index, tumor stage, overall TIL density and CD4+ lymphocyte density. No correlation was found between FOXC1 expression with patient age, tumor size, histological type, lymphovascular invasion, accompanying in situ component, lymph node metastasis, pT stage, pN stage and CD8+ lymphocyte density.

**Conclusions:** FOXC1 expression was found to be higher in triple-negative breast cancers compared to other molecular subtypes, and FOXC1 expression was negatively correlated with hormone receptors and HER2. A significant relationship was also found between FOXC1 expression and higher TIL levels. On the other hand, FOXC1 was significantly associated with high proliferation index, high grade tumour and clinical stage, which are associated with aggressive behaviour. These findings suggest that high FOXC1 expression may indicate aggressive behaviour and may be a predictive marker for poor prognosis. Furthermore, the significant correlation between FOXC1 and TILs suggests that FOXC1 could serve as a predictive marker for

immunotherapy response and may be used in personalised treatment approaches in the future.

**Keywords:** Breast carcinoma, Triple negative breast cancer, FOXC1

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada kadın popülasyonda en sık rastlanan kanserdir ve tüm kanserler içerisinde dördüncü ölüm nedenidir (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre meme kanseri dünyadaki verilerle örtüşecek şekilde kadınlarda en sık görülen kanser olup dördüncü ölüm nedenidir (2). Gelişmiş ülkelerde kadınların hayatı boyu meme kanserine yakalanma riski sekizde bir olarak bildirilmektedir (3). Meme kanserli hastaların sağkalım süreleri göz önüne alındığında nonmetastatik olgular için 5 yıllık sağkalım oranı %91 iken bölgesel lenf nodu (LN) tutulumu olan olgularda bu oran %86'ya, uzak metastaz varlığında ise %30'a kadar düşmektedir (4).

İnvaziv meme kanserleri genellikle duktus epitelinden kaynaklanan heterojen özellikte kanserlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 sınıflamasında tümörlerin %80'den fazlası invaziv duktal karsinom veya invaziv meme karsinomu, özel bir tip olmayan (no special type, NST) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ancak aynı histolojik tipe sahip tümörlerin biyolojik davranışları farklılık gösterebilir. Diğer taraftan prognoz ve tedavi açısından moleküler tiplemenin önemli yer tuttuğu son çalışmalarda bildirilmektedir. Meme kanserinde gen ekspresyon profiline göre moleküler olarak; luminal A, luminal B, Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2 (HER2) overeksprese ve Triple negatif alt tipler olmak üzere dört alt tip tanımlanmıştır (5). Bu moleküler alt tiplerin ayrımı tedavi açısından oldukça önemlidir. Tedavi; gen ekspresyon profili yanısıra hastalığın evresine ve hormonal durumuna göre çeşitli cerrahi prosedürlerle birlikte kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapiye uzanan geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir (6). Günümüzde hastaların çoğunluğunda tedavide tama yakın yanıt elde edilmektedir. Ancak son yıllarda gelişen tedavilere rağmen bazı alt tiplerde az da olsa mortalite ve morbiditede artış izlenmektedir (4). Bu durumu önlemek için yeni tanı ve tedavi modaliteleri geliştirmeye ihtiyaç olduğu açıktır.

Tümör biyolojisinde oldukça önemli yer tutan transkripsiyon faktörleri tüm kanserlerde olduğu gibi invaziv meme kanserlerinde de çok sayıda tanısal biyobelirtece ek olarak kullanılmakta olduğu bildirilmektedir. Forkheadbox (FOX) proteinleri transkripsiyon faktörlerinin önemli üyelerinden bir grubu oluşturur. FOX proteinlerinin üyeleri kanserlerin başlatılması, sürdürülmesi, ilerlemesi ve ilaç direnci üzerinde doğrudan etkileri olduğu bildirilmektedir (7). Forkheadbox C1 (FOXC1) geni, FOX transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olup embriyogenezde göz, beyin gibi organların gelişiminde rol oynamaktadır (8). Yapılan çalışmalar, FOXC1'in aktivitesindeki artışın kanser hücre proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve metastazı gibi çeşitli hücresel biyolojik süreçlerde önemli rol aldığını göstermektedir. Diğer taraftan FOXC1 aktivasyonunun anjiyogenezi de artırdığı bildirilmiştir (7-9).

İnvaziv meme kanseri olan olgularda yapılan bir çalışmada özellikle Triple negatif meme kanserlerinde FOXC1'in genellikle yüksek histolojik derece, agresif klinik özellikler ve kötü prognoz ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (10). Diğer bazı çalışmalarda ise yüksek FOXC1 ekspresyonun meme (11), karaciğer (12), akciğer (13) ve endometrium (14) kanseri gibi kanserlerde daha agresif fenotiplerin gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir.

Tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) ve mikroçevredeki hücre çeşitleri kanser hücrelerinin çoğalmasında ve yok edilmesinde oynadıkları rol ile tümör gelişimi ve prognozu üzerine etkilerinin olduğu birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (15). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda FOXC1 aracılığıyla düzenlenen bazı RNA moleküllerinin CD8+ T hücrelerini baskılayarak tümör oluşumunu hızlandırdığı bildirilmektedir (16). Mikroskobik inceleme ile gözlemlenen lenfosit yoğunluğu, konakçının tümör hücrelerine karşı gelişen immün yanıtın bir göstergesi kabul edilerek çeşitli tümörlerde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda spesifik bir immün hücrenin varlığı tümör prognozu arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (18). Özelllikle HER2 overekspresе ve triple negatif alt tiplerde TIL arttıkça tedaviye yanıt daha fazla olup sağkalımın iyileştiği bildirilmiştir (19).

Çalışmamızda invaziv meme kanserlerindeki FOXC1'in ekspresyon profilinin özellikle moleküler alt tiplerdeki yoğunluğu yanısıra TIL'lerin bu alt tiplerdeki dağılımını tespit ederek bulguların klinikopatolojik prognostik parametrelerle karşılaştırılması ve elde edilen sonuçların literatür ile kıyaslanarak tanı ve tedaviye katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Memenin Embriyolojisi

Meme bezi gelişimi, fetüsün ventral yüzeyindeki ektodermin kalınlaşmasıyla gebeliğin beşinci haftasında başlar. Bu kalınlaşma sonucunda oluşan çıkıntı, koltuk altından kasıklara kadar doğrusal bir şekilde uzanarak süt hattını oluşturur. Bu çıkıntılar dördüncü interkostal aralığa denk gelen kısım dışında atrofiye uğrar (20, 21).

Gebelik başladıktan 15 hafta sonra testosteronun etkisiyle mezenkim, epitelyal bir sapın etrafında yoğunlaşarak göğüs tomurcuğunu meydana getirir. Ardından epitelyal sütunlar mezenkim içerisinde gelişerek memenin loblarını ve segmentlerini oluşturur. 32. Haftadan sonra epitelyal kordlar kanalize olup dallanarak lobuloalveoler yapıları meydana getirir (20).

Ergenliğe kadar meme dokusunun neredeyse tamamı büyük kanallardan oluşmaktadır. Puberte döneminde seks hormonlarının etkisi görülmeye başlar, yağ dokunun artışıyla anatomik değişiklikler ve fonksiyonel bölüm olan terminal duktal lobüler ünitenin (TDLÜ) gelişmesiyle histolojik değişiklikler görülür (20-22).

## 2.2. Memenin Anatomisi

İnsan meme doku; göğüs ön duvarında yerleşim gösteren m.pectoralis majör kası üstünde ikinci ve altıncı kostalar arasında sternumun kenarından orta aksiller çizgiye kadarki bölümde konumlanmıştır. Memenin pektoralis fasyasına bitiştiği alan anatomik olarak belirgin tek sınırıdır. Ancak pektoral fasyayı aşacak düzeylerde mikroskobik glandüler doku izlenebilir. Dolayısıyla total mastektomide bile glandüler meme dokusunun tamamı çıkarılamayabilir (23).

İnsan memesi mikroanatomide parankim ve stromal bölgeden oluşur. Parankimi meme başından tüm memeye yayılan dallanan kanal sistemi oluşturur. Bunları bol miktarda yağ dokusu bulunduran interlobüler bağ dokuyla birbirine

bağlayan kısma ise stroma adı verilir. Meme büyüklüğündeki değişkenlik bu yağ dokusunun miktarıyla ilişkilidir (24, 25). İntralobüler bağ dokusu daha az yoğundur ve az miktarda yağ içerir (26). Asinüsler birleşerek lobülleri oluşturur ve devamlılığında sırasıyla subsegmentel duktus, segmental duktus ve laktiferöz duktus adını alarak sonuç olarak her lob kendisine ait duktus ile meme ucuna açılmış olur. Bu oluşuma TDLÜ denir (26, 27).

Memenin arteriyel beslenmesi esas olarak a. mammaria interna ve a. thoracica lateralis tarafından sağlanır. Memenin venöz drenajı, kişiye göre farklı varyasyonlar gösterse de büyük ölçüde arteriyel sistemi takip etmektedir (23, 28). Memenin lenfatik drenajı, metastazda rol aldığından dolayı büyük bir önem taşır. Memenin özellikle lateral kadranlarından gelenler olmak üzere tüm lenf sıvısının dörtte üçünden fazlası aksiller bölgedeki lenf nodlarına boşalır. Aksiller nodlara giden bu sıvı daha sonra supraklavikular nodları takip ederek venöz sisteme karışır. Geriye kalan lenf sıvısının çoğu, parasternal ve abdominal lenf nodlarına veya karşı memeye drene olur (25).

### 2.3. Memenin Histolojisi

Duktus lümeni boyunca epitel iki katmandan oluşur; içteki epitel tabaka ve dıştaki myoepitelyal tabaka. İçte izlenen luminal bölgedeki epitelyal hücreler sekresyondan sorumlu iken bunların çevresinde dış tabakadaki myoepitelyal hücreler ise kasılmadan sorumludur (29). Luminal hücreler küboidal veya kolumnar şekle sahip soluk eozinofilik sitoplazmalı olup uniform ve oval nükleuslar içermektedir. Myoepitelyal hücreler ise nükleusları iğsi şekilli ve üçgene benzer görünümdedir (30).

İzlenen bu çift hücre tabakasının varlığının veya yokluğunun değerlendirilmesi, benign ve malign lezyonların birbirinden ayrılmasında ana kılavuzlardan biridir. Bazen myoepitelyal hücrelerin ışık mikroskobunda seçilmesi zor olabilir. Myoepitelyal hücreler; p63, CD10, SMA, kalponin, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ve S100 gibi biyobelirteçler ile tespit edilebilir. Luminal hücrelerde östrojen reseptör (ER) antikoru ile pozitif nükleer boyanma izlenirken myoepitelyal hücrelerde boyanma

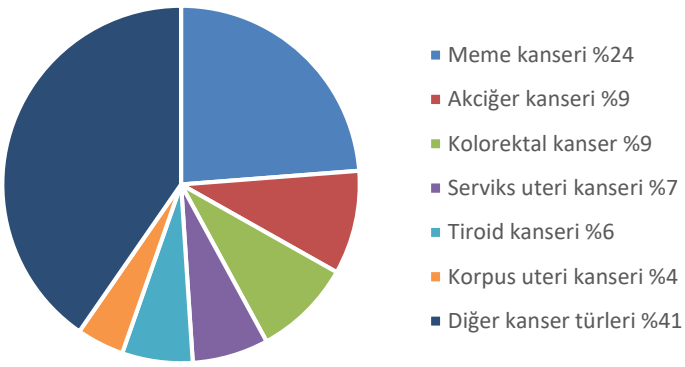
görülmez (29, 30). Sitokeratin 5/6 antikoruyla her iki hücre tipinde de lümene bakan yüzlerinde pozitif boyanma izlenebilir (31).

Lobüler asinilerin etrafı, gevşek zeminde inflamatuar hücreler de barındıran intralobüler stroma ile çevrilidir. Bu intralobüler stroma, çevre yağ doku içerisindeki daha yoğun ve kollojenize olan interlobüler stromadan keskin bir şekilde ayrılmıştır. İntralobüler stroma daha gevşek olması ve plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj gibi inflamatuar hücreleri içerebilmesiyle interlobüler stromadan ayrılabilir (23).

## 2.4. Meme Kanseri

### 2.4.1. Epidemiyoloji

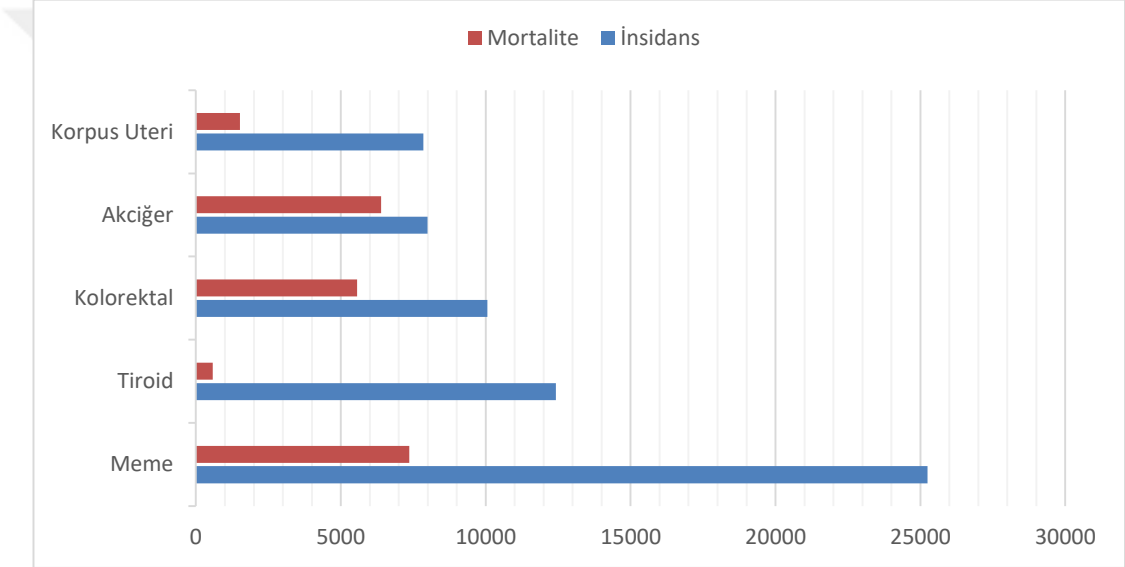
Meme kanseri, GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olarak önemini korumaktadır (Şekil 1). Tüm kanserler içerisinde kadınlarda mortalite açısından birinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde 2022 yılı boyunca 2.296.840 kadın meme kanseri tanısı almış olup 666.103 kadın bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmiştir (1). Son yıllarda meme kanseri insidansı, düşük ve orta gelirli ülkelerin çoğunda artış göstermektedir (5).




**Şekil 1.** 2022 Yılı Dünyada Kadınlarda En Sık Görülen 6 Kansere İlişkin Oranlar

Dünyada farklı bölgelere bakıldığında, Orta Afrika ve Doğu Asya'da diğer dünya ülkelerine kıyasla insidans oranları düşük seyretmesine rağmen mortalite oranları daha yüksektir. Bu da gelişmiş ülkelerde sağkalım oranlarının daha iyi olduğunu göstermektedir (32).

Meme kanseri Türkiye'de de dünyaya benzer şekilde kadınlarda, yeni kanser tanısı alan olguların %23,5'ini oluşturarak birinci sırada görülmektedir. Kansere bağlı ölümlere bakıldığında birinci sırayı akciğer, ikinci sırayı ise meme kanseri oluşturmaktadır (1). Ülkemizde en sık görülen beş kanserin insidans ve mortalitesine ait rakamlar Şekil 2'de gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verileri ile ülkemizde kanser tanısı konan her dört kadından birinin meme kanseri olduğu bildirilmiştir (2). Meme kanserli hastaların sağkalımları göz önüne alındığında Nonmetastatik invaziv meme kanserli kadınlar için 5 yıllık sağkalım oranı %91 iken bölgesel LN tutulumunda bu oran %86'ya, uzak metastaz varlığında ise %30'a kadar düşmektedir (4).




**Şekil 2.** Türkiye'de 2022 Yılı Kadınlarda En Sık Görülen 5 Kanserin İnsidansı ve Mortalitesine Ait Rakamlar

Meme kanseri 25 yaşından küçük kadınlarda nadiren görülmekle birlikte 30 yaşından sonra görülme sıklığı hızla artmaktadır. Meme kanseri olan kadınların sadece %5'i 40 yaşından küçüktür ve olguların çoğunluğu 50 yaşın üstündedir (3).

### 2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminden birçok bileşen sorumludur. Bunlar arasında erken menopoz, geç menarş, gebelik sayısı ve emzirme süresi, ekzojen hormonal tedaviler, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite eksikliği ve genetik faktörler yer alır (5).

Erken menarş, geç menopoz, doğum yapmamış olmak veya ileri yaşta doğum yapmış olmak gibi durumların meme kanseri gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu risk faktörlerinin altında yatan temel neden progesteron hormonu tarafından karşılanmamış östrojendir. Östrojen hormonu, tümör oluşumunu teşvik eden büyüme faktörlerinin de üretimini artırabilmektedir (33, 34).

Alkol ER'nin transkripsiyonunu artırmaktadır ve bu nedenle alkolün ER pozitif meme kanseriyle daha sık ilişkili olduğu görülmüştür (35). Benzer olarak, sigara içenlerde de ER pozitif meme kanserinin daha sık izlendiği iddia edilmektedir (33).

Meme kanserinin fiziksel aktivitesi yüksek kişilerde daha az görüldüğü gösterilmiştir (36). Adipositlerde östrojen hormonu salgılanabildiğinden beden kitle indeksi ile meme kanseri yakından ilişkili olup doğru orantılı olarak artmaktadır (37).

Meme kanseri, diğer kanserlerle kıyaslandığında daha fazla ailesel geçiş göstermektedir. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 gibi tümör süpressör genler, meme kanseri oluşum riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Araştırmalar, birinci derece akrabalarında meme kanseri olan kadınların meme kanserine yakalanma riskinin iki kat arttığını göstermiştir. Ayrıca, ailede iki kişide meme kanseri görülmesi durumunda bu riskin üç katına kadar çıkabileceği öne sürülmektedir (38).

BRCA1 gen mutasyonu olan kadınlarda meme kanseri gelişim riski %80'e kadar çıkmaktadır. BRCA1 geni aynı zamanda over, endometrium ve kolon kanseri gelişimi için de risk oluşturmaktadır. Ailesinde genç yaşta meme kanseri öyküsü bulunan kadınların yaklaşık %35'inde BRCA2 geninde mutasyonlar gözlemlenir. BRCA2 geni kadınlarda yine over kanseri ve erkeklerde de meme kanseri olasılığını artırmaktadır (39).

### 2.4.3. Klinik ve Radyolojik Özellikler

Meme kanserinin en sık prezentasyonu palpe edilebilen kitledir. Ayrıca meme başı çekintisi, meme derisinde retraksiyon, meme başı akıntısı ve daha seyrek olarak

memede boyut, şekil, renk ve doku değişikliği görülebilir. Bu bulgular benign meme hastalıklarında da görülebildiğinden tanı, tru-cut biyopsi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi yoluyla doku örneği alınarak patolojik olarak doğrulanmalıdır (33).

Tarama programı kapsamında 40 yaşını doldurmuş kadınların yılda bir kez mammografi çektirmesi gerekmektedir (40). Sadece çok yüksek riskli hastalarda (BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu olan) tarama yöntemi olarak en sensitif yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır. Radyolojik görüntülerde meme kanseri en sık; mikrokalsifikasyon içeren, düzensiz sınırlı kitle olarak izlenir (33).

Meme kanseri en sık tek odak halinde üst dış kadranda görülür (41). Meme kanserleri multisentrisite ve multifokalite özelliği gösterebilmektedir. Lobüler karsinomlar diğer tiplere göre daha sık multisentrisite ve bilateralite gösterir (42, 43).

### 2.4.4. Patogenez

Meme kanserinin patogenezinde diğer kanserlerde de görüldüğü gibi tümörün köken aldığı hücreye göre, sporadik klonal gelişim modeli ve kanser kök hücre modeli olarak iki farklı yolak tanımlanmıştır. Klonal gelişim modeline göre, matür bir hücrenin zaman içinde çeşitli mutasyonlara uğrayarak tümör oluşturduğu kabul edilir. Tümör büyüyüp geliştikçe kontrolsüz çoğalma ile yeni mutasyonlar meydana gelir. Kanser kök hücre modeline göre ise, normal bir kök hücrenin bir dizi değişim geçirerek "kanser kök hücresi" haline geldiği düşünülür. Bu hücrelerin, normal erişkin kök hücresi gibi sınırsız olarak kendini yenileyebilme ve farklılaşma kapasitesi vardır. Kanser kök hücreleri; tümörün başlaması, gelişmesi, ilerlemesi, metastaz yapması, tedaviye direnç geliştirmesi ve rekürrens gibi süreçlerde rol oynar. Her iki model de tümör heterojenitesine katkıda bulunmaktadır (44).

Moleküler seviyede, meme kanserinin hormon reseptörlerinin rol oynadığı iki farklı yolak üzerinden geliştiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Moleküler verilere göre hormon reseptörü taşıyan ve hormon reseptörü taşımayan meme kanserlerinin temelde farklı antiteler olduğu görülmüştür (3).

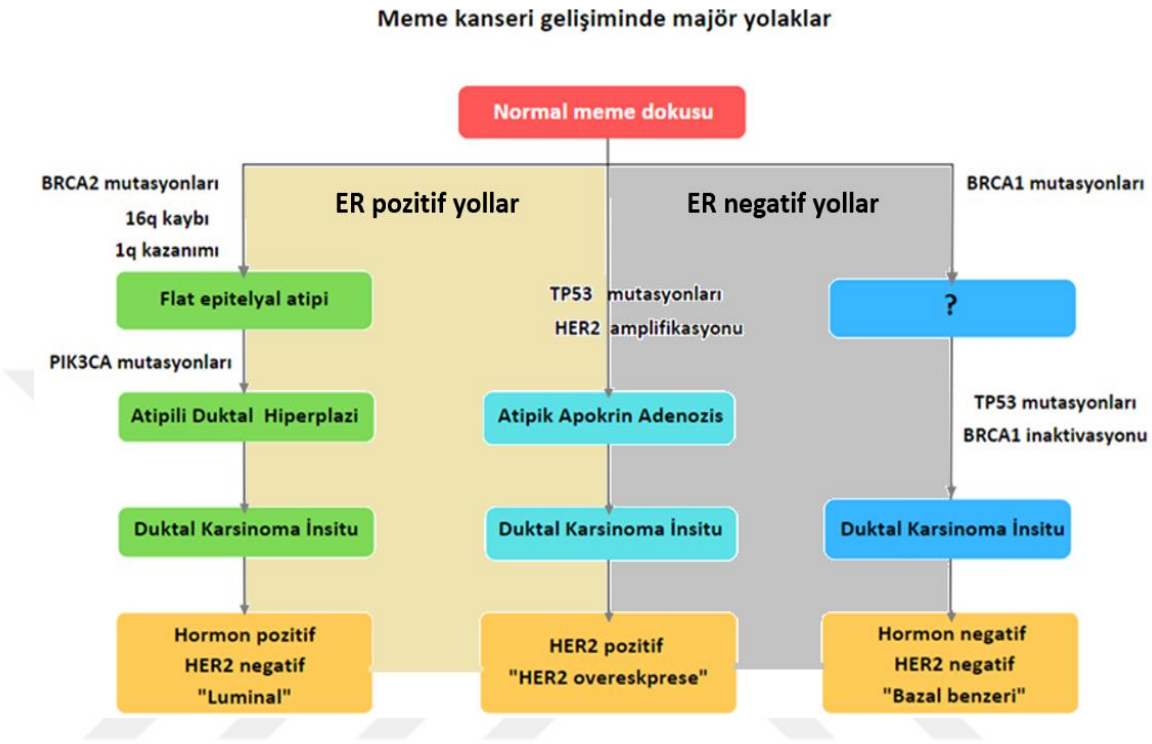
Birinci yolak, en yaygın olan (%50-65) ve sonucunda ER reseptörü taşıyan invaziv tümörleri oluşturan yoldur. Bu tümörler; flat epitelyal atipi, atipili duktal hiperplazi ve ER reseptörü taşıyan duktal karsinoma in situ (DKIS) gibi öncü lezyonlardan kaynaklanır (45). Bu hormon pozitif tümörler, HER2 aşırı ekspresyonu ve bazal hücre belirteçlerinden yoksundur ve gen ekspresyon profiline göre luminal olarak sınıflanır ve düşük veya orta dereceli olarak görülme eğilimindedirler. Genetik olarak, 1q kazanımı ve 16q kaybı bu tümörlerin karakteristik özellikleridir. BRCA2 mutasyonları, özellikle bu gruptaki tümörlerle ilişkilidir (3, 46).

İkinci yolak ise ER reseptörü taşımayan invaziv tümörleri kapsar. Bu tümörlerin öncülleri arasında mikroglandüler adenozis ve ER reseptörü taşımayan DKIS yer alır. ER reseptörü taşımayan tümörler orta ve yüksek dereceli olma eğilimindedir. Bu alt tipte 13q kaybı, 11q13 gen bölgesinde kazanım ve 17q12 amplifikasyonu sıkça görülen genetik değişiklikler arasındadır (3, 47).

ER-negatif meme kanserleri, HER2 durumuna göre iki ayrı grupta incelenir. HER2, kromozom 17'de kodlanan epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ailesindeki bir proteindir. Hücrelerin membranında RAS ve PI3K-AKT sinyal yolları aracılığıyla apoptozu engelleyerek hücrelerin büyüme ve çoğalma süreçlerini düzenler ve normal meme hücrelerinde düşük seviyelerde bulunur. Ancak tümörlerde görülen HER2 proteinin aşırı ifadesi yaygın olarak gen amplifikasyonuyla ortaya çıksa da kromozom 17 sentromerinin kopya sayısı artarak da görülebilir (5, 48).

ER negatif ve HER2 pozitif tümörlerde, sıklıkla PIK3CA ve 17q12 amplifikasyonu olmak üzere çeşitli mutasyonlar izlenir ve bu grup tümörler gen ekspresyon profiline göre HER2 overekseprese olarak sınıflanır. HER2 aşırı ekspresyonu, daha agresif kanser tiplerine neden olmaktadır. ER ve HER2 negatif (gen ekspresyon profiline göre triple negatif) meme kanserlerinde ise yüksek proliferasyon, yüksek oranda TIL, bazal benzeri fenotip, mezenkimal fenotip ve homolog rekombinasyon olarak adlandırılan DNA tamir mekanizmasının eksikliği görülebilen önemli biyolojik özelliklerdir. BRCA1 mutasyonları özellikle triple negatif

meme kanserleriyle ilişkilidir (3, 46). Meme kanserlerinin moleküler ve genetik farklılıklarını anlamada ve tedavi planının belirlenmesinde oldukça önemli bir rehber olan bu iki model Şekil 3'te gösterilmiştir (3).




**Şekil 3.** Meme Kanserinin Oluşumunda Moleküler Yolaklar

### 2.4.5. Memenin Epitelyal Tümörlerinin Morfolojik Sınıflaması

Meme tümörlerinde tiplendirme ve derecelendirme DSÖ'nün sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre meme tümörleri; epitelyal tümörler, fibroepitelyal tümörler ve memenin hamartomları, meme başı tümörleri, mezenkimal orijinli tümörler, hematolenfoid tümörler, erkek meme tümörleri ve genetik sendromlar olmak üzere sekiz temel başlıkta incelenmektedir (5). DSÖ'nün memenin epitelyal tümörlerini sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Meme kanserinin çok çeşitli histolojik tipleri bulunsa da invaziv meme karsinomlarının çoğu TDLÜ'den kaynaklanır (49). Meme kanseri, geniş ve heterojen bir epitelyal tümör grubunu temsil eder. Tümörün %90 ve daha fazlası belirli bir morfoloji gösterdiğinde lobüler, tübüler veya müsinöz karsinom vb. özel kategorilere

ayrılabilir. Ancak, tümör belirgin bir özellik taşımıyorsa veya karma paternler sergiliyorsa invaziv meme karsinomu, NST olarak sınıflandırılır. DSÖ'ye göre invaziv duktal karsinom ifadesinin invaziv meme karsinomu, NST ifadesi yerine kullanılabileceği belirtilmiştir (5).

**Tablo 1.** DSÖ 2019 Memenin Epitelyal Tümörlerinin Sınıflaması

| | |
|---|---|
| **Benign epitelyal proliferasyonlar ve öncül lezyonlar:**<br>Olağan duktal hiperplazi<br>Atipili duktal hiperplazi<br>Düz epitelyal atipi içeren kolumnar hücre değişiklikleri<br>**Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar:**<br>Sklerozan adenozis<br>Apokrin adenozis ve adenom<br>Mikroglandüler adenozis<br>Radyal skar / kompleks sklerozan lezyon | **İnvaziv meme karsinomu:**<br>Özel bir tip olmayan (NST) invaziv meme karsinomu<br>Mikroinvaziv karsinom<br>İnvaziv lobüler karsinom<br>Tübüler karsinom<br>Kribriform karsinom<br>Müsinöz karsinom<br>Müsinöz kistadenokarsinom<br>İnvaziv mikropapiller karsinom<br>Apokrin farklılaşma gösteren karsinom<br>Metaplastik karsinom |
| **Adenomlar:**<br>Tübüler adenom<br>Laktasyon adenomu<br>Duktal adenom | **Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler:**<br>Asinik hücreli karsinom<br>Adenoid kistik karsinom<br>Sekretuar karsinom<br>Mukoepidermoid karsinom<br>Polimorföz adenokarsinom<br>Ters polariteli uzun hücreli karsinom |
| **Epitelyal-myoepitelyal tümörler:**<br>Pleomorfik adenom<br>Adenomyoepitelyoma<br>Malign adenomyoepitelyoma | **Nöroendokrin neoplazmlar:**<br>Nöroendokrin tümör<br>Nöroendokrin karsinom |
| **Non-invaziv lobüler neoplazi:**<br>Atipik lobüler hiperplazi<br>Lobüler karsinoma in situ<br><br>**Duktal karsinoma in situ:**<br>Duktal karsinoma in situ | **Papiller neoplaziler:**<br>İntraduktal papillom<br>Papiller duktal karsinoma in situ<br>Enkapsüle papiller karsinom<br>Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv)<br>İnvaziv papiller karsinom |

Meme tümörlerinin %80'inden fazlası duktus epitelinden kaynaklanmakta olup invaziv duktal karsinom morfolojisindedir. Aynı histolojik tipe sahip tümörlerin biyolojik davranışları farklılık gösterebilir. Bu nedenle, tümörleri daha iyi anlamak için alternatif sınıflandırma yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Genomik değişikliklerin ayrıntılı incelenmesi, tümörlerin prognozunun daha iyi belirlenmesine olanak tanımakta ve kansere neden olan moleküler boyuttaki değişiklikleri hedefleyen yeni tedavi seçeneklerinin keşfedilerek kullanılmasına öncülük etmektedir (50).

### 2.4.6. Memenin Epitelyal Tümörlerinin Moleküler Sınıflaması

Meme karsinomları moleküler açıdan ER, PR, HER2 ve Ki67 immünohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyon durumuna göre alt tiplere ayrılmaktadır. Moleküler sınıflandırma üç ana grupta ele alınır: ER ekspresyonu olan tümörleri ve ER yolağının aktivasyonuyla ilgili genlerin izlendiği luminal alt tip; HER2'nin aşırı ekspresyonu/amplifikasyonu ile karakterize olan HER2 overekspresе alt tip; ER veya HER2 ekspresyonu göstermeyen triple negatif alt tip. Yapılan araştırmalarda bu genetik alt tiplerde yaş dağılımında ve tedaviye yanıtta farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür (51, 52).

Günlük pratikte immünohistokimyanın yaygın olarak kullanılması moleküler sınıflamanın daha ucuz ve pratik olmasını sağlamaktadır. İmmünohistokimya kullanılarak oluşturulan invaziv meme tümörlerinin moleküler sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Meme Kanserinde İmmünohistokimya Temelli Moleküler Alt Tipler

| | Luminal | HER2 overekspresе | Triple Negatif |
|---|---|---|---|
| ER | Pozitif | Negatif | Negatif |
| PR | Pozitif/Değişken | Negatif | Negatif |
| Ki67 | Değişken (<%14/>%14) | Değişken | Değişken |
| Her2 | Değişken | Pozitif | Negatif |

**Luminal tip:** Meme karsinomlarının hormon pozitif olan %40-50'sini kapsayan en geniş alt tiptir. Ki67 düzeyine göre iki grupta incelenmesini öneren çalışmalarda Ki67 düzeyi için %14'lük eşik değerin kullanılması vurgulanmaktadır (51). Luminal A tümörlerde yüksek ER ekspresyonu ve %14'ten az Ki67 ekspresyonu izlenir. Postmenopozal kadınlarda daha sık olup hormon tedavisine yanıtları iyidir. Genellikle iyi diferansiye tümörlerdir. Luminal B sınıfındaki tümörlerde Ki67 proliferasyon indeksi %14'ten daha fazladır. Bazılarında HER2 ekspresyonu görülebilir ve bu olgularda LN metastazı olma ihtimali daha yüksektir (53, 54). ER pozitif tümörlerin az bir kısmı PR negatif olmakla birlikte bunlar tamoksifen direnci gösterebilmektedir. Bu nedenle PR hormonoterapiye yanıt için prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir (51).

**HER2 overekseprese tip (HO):** HER2 ekspresyonu yüksek ve ER negatif olan bu tümörler yüksek proliferasyona sahiptirler. Tipik olarak infiltratif ve solid adalar halinde büyüme paternleri sergilemektedir. Meme karsinomlarının yaklaşık %20'sinin HER2 gen amplifikasyonu içerdiği bilinmekte olup bu olguların yarısından çoğu ER negatiftir (51, 54). Çalışmalarda, HER2 yüksek ekspresyonu/amplifikasyonunun kötü prognoz veya kemoterapiye yanıt açısından öngörücü olduğu bildirilmiştir (51).

**Triple negatif tip:** Bu gruptaki tümörler; ER, PR ve HER2 ekspresyonu içermemesi nedeniyle triple negatif meme kanseri (TNBC) olarak adlandırılırken çoğunun bazal belirteçleri (CK5/6, CK14, CK17) eksprese etmeleri nedeniyle bazal benzeri alt tip olarak da bilinirler. Ancak bu alt tipte bazal benzeri dışında eksprese ettikleri moleküllere göre başka gruplar da yer almaktadır. TNBC sınıfında yer alan tümörler genellikle yüksek proliferasyon indeksi ve yüksek histolojik dereceye sahiptirler. Ek olarak uzak metastaz daha sık görülmekte olup genelde prognozu kötü seyretmektedir (51, 55).

Alt tiplerin genel olarak iyiden kötüye doğru prognozları; Luminal A, Luminal B, HO ve TNBC şeklinde sıralandığı bildirilmektedir (51).

### 2.4.7. Derecelendirme

Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme; tübül formasyonu, nükleer özellikler ve mitotik aktiviteye göre yapılmaktadır. Tübül oluşumu değerlendirilirken, tüm tümör en küçük büyütmede incelenmeli ve açık bir lümeni seçilen gland yapıları tübül olarak kabul edilir. Tübül formasyonu tümörün %75'inden fazlasında görülüyorsa 1 puan, %75-10'unda görülüyorsa 2 puan, %10'undan azında görülüyorsa 3 puan verilir. Nükleer pleomorfizm, normal meme epitelyal hücreleri ile tümör nükleusunun çapı ve şeklinin karşılaştırılmasıyla belirlenir. Uniform hücrelerden oluşuyorsa 1 puan, orta derecede pleomorfizm varsa 2 puan, belirgin pleomorfizm izleniyorsa 3 puan verilir. Tümörde mitoz sayımı yapılırken, mitozun en yoğun olduğu alan başlangıç noktası olarak seçilerek bu alan etrafındaki 10 büyük büyütme alanı sayılır. 0-3 mitoz sayılırsa 1 puan, 4-7 mitoz sayılırsa 2 puan, 7'den fazla mitoz

mevcutsa 3 puan verilir. Her üç kategoride toplam 3-5 puan alırsa derece 1, 6-7 puan alırsa derece 2, 8-9 puan alırsa da derece 3 olarak kabul edilir (56).

### 2.4.8. Evreleme

Evreleme, prognozu öngörme ve tedaviyi planlamada rol almaktadır. Meme kanseri, tüm kanserlerde olduğu gibi tümör-nod-metastaz (TNM) sistemine göre evrelemeye tabi tutulur. T tümör boyutu yanısıra deri ve göğüs duvar invazyonuna, N tutulan bölgesel LN sayısına ve M uzak metastaz durumuna bakılarak sınıflanır (57).

**Tablo 3**. Meme Kanserinde Patolojik TNM Evreleme Sistemi, AJCC 2018

| | | | |
|---|---|---|---|
| **T- Primer tümör** | | | |
| Tx | | Primer tümör belirlenemedi | |
| T0 | | Primer tümör kanıtı yok | |
| Tis | | İn situ karsinom (meme başının Paget hastalığı veya DKIS) | |
| T1 | Tümör çapı≤2 cm | T1mi | Tümör çapı≤0,1 cm (mikroinvazyon) |
| | | T1a | 0,1 cm<tümör çapı≤0,5 cm |
| | | T1b | 0,5 cm<tümör çapı≤1 cm |
| | | T1c | 1 cm<tümör çapı≤2 cm |
| T2 | 2 cm<tümör çapı≤5 cm | | |
| T3 | Tümör çapı >5 cm | | |
| T4 | Göğüs duvarına doğrudan invazyon ya da meme derisi tutulumu (tümör çapından bağımsız) | T4a | Göğüs duvarı tutulumu (Tek başına pektoralis kas tutulumu dahil değil) |
| | | T4b | Ülserasyon, ipsilateral satellit deri nodülleri veya deride ödem |
| | | T4c | 4a ve 4b'nin beraber bulunması |
| | | T4d | İnflamatuar meme karsinomu |
| **N- Bölgesel lenf nodları** | | | |
| Nx | Bölgesel lenf nodları değerlendirilmedi | | |
| N0 | Lenf nodu metastazı yok | pN0(i+) | Bölgesel lenf nodunda izole tümör hücreleri (0.2 mm'den küçük tümör hücreleri) |
| | | pN0(mol+) | H&E veya IHK ile tespit edilen lenf nodu metastazı yok, moleküler bulgular pozitif |
| N1 | | N1mi | Mikrometastaz (>0.2 mm ve/veya 200 hücreden daha fazla, ancak <2mm) |
| | | N1a | 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu (en az biri ≥2 mm) |
| | | N1b | İpsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu |
| | | N1c | pN1a ve pN1b beraber bulunması |
| N2 | | N2a | 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu (en az biri ≥2 mm) |
| | | N2b | Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak saptanan internal mammarian lenf nodu metastazı |
| N3 | | N3a | ≥ 10 aksiller lenf nodu tutulumu (en az biri ≥2 mm) veya infraklavikular lenf nodu metastazı |
| | | N3b | pN1a veya pN2a'nın cN2b (görüntülemede internal mammarian lenf nodu tutulumu) ile birlikteliği veya pN1b ile pN2a birlikteliği |
| | | N3c | İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı |
| **M- Uzak metastaz** | | | |
| M0 | Uzak metastaz yok | | |
| M1 | 0,2 cm'den büyük uzak metastaz var | | |

TNM'de makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeye dayanarak patolojik evreleme yapılır ve burada "p" sembolü kullanılır. Görüntüleme yöntemlerine

dayanarak ise klinik evreleme yapılır ve burada “c” semboli kullanılır. Patolojik TNM sistemi Tablo 3’te gösterilmiştir (57).

**Tablo 4.** Meme Kanserinde Prognostik Evreleme Sistemi, AJCC 2018

| TNM | Grade | Her2 | ER | PR | Evre |
|---|---|---|---|---|---|
| TisN0M0 | Herhangi bir | | | | 0 |
| T1N0M0<br>T0N1miM0<br>T1N1miM0 | G1 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IA |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IB |
| | G2 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IA |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IB |
| | G3 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IA |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| T0N1M0<br>T1N1M0<br>T2N0M0 | G1 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | G2 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIB |
| | G3 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |

**Tablo 4.** (Devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| T2N1M0<br>T3N0M0 | G1 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | G2 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | G3 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IB |
| | | | | Negatif | IIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIB |
| T0N2M0<br>T1N2M0<br>T2N2M0<br>T3N1M0<br>T3N2M0 | G1 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | G2 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | IIA |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | G3 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIB |
| | | | | Negatif | IIIA |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | | | Negatif | Pozitif | IIIC |
| | | | | Negatif | |

**Tablo 4**. (Devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| T4N0M0<br>T4N1M0<br>T4N2M0<br>Herhangi bir T ve N3M0 | G1 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIA |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIC |
| | G2 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIA |
| | | | | Negatif | IIIB |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIC |
| | G3 | Pozitif | Pozitif | Pozitif | IIIB |
| | | | | Negatif | |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| | | Negatif | Pozitif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | IIIC |
| | | | Negatif | Pozitif | |
| | | | | Negatif | |
| Herhangi bir T ve N M1 | Herhangi bir | | | | IV |

AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)'nin yayımladığı kanser evreleme sisteminin sekizinci versiyonunda meme kanserinde anatomik evreleme yerine prognostik evrelemenin kullanılması gerekliliğini belirtmiştir. Patolojik prognostik evreye anatomik yayılım yanı sıra histolojik derece ile birlikte ER, PR ve HER2 durumu da eklenerek düzenleme yapılmıştır (57). Bu meme kanseri prognostik evreleme sistemi Tablo 4'te belirtilmiştir.

### 2.4.9. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, bir olguda herhangi bir sistemik tedavinin olmadığı durumda hastalığın doğal ilerleyişini belirler. İnvaziv meme karsinomlarında hasta yaşı, histolojik tipi, tümör çapı, tümör derecesi, tümörün ER, PR, HER2 durumu, Ki67 indeksi, lenfovasküler invazyon (LVİ), LN metastaz varlığı, uzak metastaz varlığı, in situ

komponent varlığı ve TIL gibi birçok faktör prognostik öneme sahiptir. Bu faktörler aynı zamanda tedaviyi yönlendirme amaçlı da kullanılır (5).

**Yaş:** Tanı anında hasta 35 yaşından küçük olduğunda prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ancak adjuvan tedavilerin yaygınlaşması ve gelişmesi ile genç yaştaki hastalarda daha iyi prognozun olduğuna dair yayınlar mevcuttur (58). Yetmiş yaşın üzerindeki kadınlarda, eşlik eden ek hastalıklar nedeniyle daha az kapsamlı tedaviler uygulanmakta ve bu da daha yüksek mortalite oranlarına yol açmaktadır (59).

**Histolojik Tip:** Meme kanseri vakalarının çoğunluğunu invaziv duktal karsinom oluşturmakta olup 10 yıllık sağkalım oranları %65-78 arasında değişmektedir (60). Daha nadir görülen saf tübüler, kribriform veya müsinöz karsinom alt tipleri, NST ile karşılaştırıldığında prognozu daha iyi seyretmekte olup sağkalım oranları daha yüksektir (61).

**Tümör Boyutu:** Tümör boyutu, prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir (62). Çünkü tümör boyutu bağımsız bir prognostik faktör olmanın yanında aksiller LN metastazı varlığı ve sayısı ile de ilişkilidir (63). Yapılan bir çalışmaya göre 1 cm'den küçük boyutlu tümörlerde 20 yıllık sağkalım oranı %88 olmakla birlikte 3-5 cm arasındaki tümörlerde bu oran %59'dur (64). LN metastazı olmayan olgularda daha küçük boyutlu tümörlerin uzun dönem sağkalımla ilişkili olduğu ve bu olgularda adjuvan tedaviye karar vermede tümör boyutunun kriter olarak kullanıldığını belirten çalışmalar da mevcuttur (65, 66).

**Histolojik Derece:** Tümör derecelendirmesinin prognostik değeri, kriterlerin subjektif olmasından dolayı sınırlıdır. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek tümör derecelerinin düşük sağkalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (67).

**Hormon Reseptörleri:** İnvaziv meme karsinomlarındaki ER ve PR durumları immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilir. İmmünohistokimyasal olarak %1'in altında boyanma olan hormon negatif hastaların hormonal tedaviden fayda

görmedikleri ifade edilmektedir (68). Tamoksifen tedavisi verilen ER ve PR pozitif olan olgularda %53 oranında nüks riskinde azalma görülürken, bu oran ER pozitif ve PR negatif olan olgularda %25 olarak belirtilmiştir (69). Bu nedenle ER ve PR, zayıf bir prognostik faktör olmasına rağmen, tümörün hormonal tedaviye vereceği yanıtı öngörmede önemli bir prediktif belirteç olarak görülmektedir (70).

**HER2 Reseptörü:** HER2, EGFR ailesine ait bir onkogendir. Etkisini ekstraselüler sinyalleri toplayıp hücre proliferasyonunu uyararak gösterir (34). HER2 ekspresyonunun tespiti için antikor aracılığıyla immünohistokimyasal yöntem veya gen amplifikasyonunun tespiti için floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya silver enhanced in situ hibridizasyon (SISH) yöntemleri uygulanabilir. Çeşitli çalışmalarda HER2 ekspresyonunun prognozla ters orantılı olduğu gösterilmiştir (71, 72). HER2 ekspresyonunun belirlenmesi, trastuzumab ve pertuzumab gibi HER2 fonksiyonunu baskılayan ilaçlara yanıtın öngörülmesi için önemlidir (73).

**Ki67 Proliferasyonu:** Tümörlerde proliferasyonun değerlendirilmesinde mitotik figürlerin sayılması en eski ve yaygın yöntem olmakla birlikte Ki67 gibi antikorlarla yapılan proliferasyon analizleri de kullanılmaktadır. Artan proliferasyon hızının kötü prognostik faktör olduğu çokça çalışmada gösterilmiştir (74, 75). Bu belirteç, hastalığın agresiflik derecesini belirlemede ve tedavi kararlarında sıkça kullanılır (76).

**Lenfovasküler İnvazyon:** Tümörün çevresinde bulunan LVİ anlamlı kabul edilir ve genellikle aksiller LN metastazıyla birlikte görülür (77) Çalışmalar, özellikle LN negatif olan hastalarda peritümöral LVİ varlığının kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmekte olup bu hastalarda tespit edilerek prognostik faktör olarak raporlarda yer verilmesi gereklidir (78, 79).

**Lenf Nodu Metastaz Durumu:** Erken evre meme karsinomunda, yapılan araştırmalar ile en önemli prognostik faktörün aksiller LN metastazı olduğu kanıtlanmıştır (80). Araştırmalar, tutulan LN sayısının artmasıyla sağkalım oranlarının azaldığını göstermiştir (66). LN tutulumu izlenmeyen olgularda 5 yıllık sağkalım oranı

%82,8 olarak izlenirken, 13 veya daha fazla metastatik LN olan hastalarda bu oran %28'lere kadar düşmektedir. Adjuvan tedavi kararı almada en güvenilir prognostik faktör olarak aksiller LN durumu görülmektedir (80).

**Uzak Metastaz:** Meme kanserinde sık görülen metastazlar arasında kemik, beyin, akciğer, karaciğer ve overler bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde metastazlar nadiren görülür. Uzak organ metastazları olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı oldukça düşük (yaklaşık %15) olarak izlenmektedir (34).

**İn Situ Komponent Varlığı:** İnvaziv duktal karsinomlarda eşlik eden in situ komponentin varlığı, genellikle tümörün daha erken aşamalarda teşhis edildiğini gösterebilir ve hastanın genel prognozunu olumlu yönde etkilediğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (81).

**Tümör İnfiltre Lenfositler:** Hücresel immünite sürekli immün gözetim yoluyla tümörlere karşı savaşır ve doku hemostazını sağlar (82). Tümör hücrelerine ait antijenler, immün hücreler tarafından tanınarak antitümör immün yanıt tetiklenir (83). Ancak tümör hücreleri, antijenlerini mutasyonlar yoluyla değiştirerek bu yanıttan kaçabilir (84).

Kanser immün düzenleme hipotezine göre, tümörle immün sistem arasındaki etkileşim eliminasyon, denge ve kaçış olmak üzere üç aşamada incelenir. Eliminasyon evresinde immün sistem hücreleri tümör hücrelerini tanır ve ortadan kaldırır. Denge evresinde tümör hücrelerinin çoğu immün sistem tarafından kontrol altında tutularak denge kurulur. Kaçış evresinde tümör hücreleri, mediatörler salgılayarak immün yanıtı baskılayan bir tümör mikroçevresi (TMÇ) sayesinde immün sistemin kontrolünden tamamen kaçar ve hızla çoğalmaya başlar (85).

TMÇ'de çeşitli immünite hücresi bulunur ve bazı immünite hücreleri antitümöral (immünstimülan) iken bazıları ise protümöral (immünsupresif) olarak işlev göstermektedir (86). TMÇ'de en önemli hücre grubu TIL'lerdir. Yapılan araştırmalar TIL'leri oluşturan hücre çeşitlerinin, yoğunluğunun ve konumunun

prognozu etkileyebileceğini göstermektedir (87). Meme kanseri alt tiplerinde, özellikle TNBC ve HER2 overeksprese alt tiplerde TIL yoğunluğu daha fazla olup TIL arttıkça kemoterapiye yanıtın arttığı ve prognozun daha iyi seyrettiğinin saptanmasıyla birlikte TIL, prognostik parametreler arasında yerini almıştır (5).

CD4+ T lenfositler, T hücrelerinin en büyük grubudur ve aynı zamanda yardımcı T hücreleri olarak da adlandırılır. CD4+ T lenfosit ortamdaki sitokinler aracılığıyla immünsupresif bir tipe farklılaşabilir. CD8+ T lenfositler, antijen sunan hücreleri ve tümör hücrelerinin eksprese ettiği antijenleri tanıyınca sitolitik enzimlerle tümör hücrelerini öldürmesi sebebiyle sitotoksik T lenfosit olarak da bilinirler (83, 88). Yapılan çalışmalar TNBC ve HER2 overeksprese tiplerde CD4+ ve CD8+ lenfositler daha iyi sağkalımla ilişkili iken hormon pozitif olan hastalarda iyi sonuçlar görülmediğini bildirmektedir (89).

### 2.5. FOXC1

Hücrelerin büyüme, gelişme ve farklılaşmalarında trankripsiyon faktörleri önemli rol oynar. Bu faktörler geniş gen ekspresyonunu kontrol etmede ve çeşitli hücresel tepkileri düzenlemede rol alırlar. Transkripsiyon faktörleri ailesinin önemli grubunu oluşturan FOX proteinleri kanser gelişimi açısından son yıllarda çok sayıda çalışmaya konu edilmektedir. FOX proteinlerinin üyelerinin kanserlerin başlatılması, sürdürülmesi, ilerlemesi ve ilaç direnci üzerinde doğrudan etkileri olduğu bulunmuştur (7). FOX proteinleri 110 amino asitten oluşan ortak bir DNA bağlanma alanına sahiptir. FOXC1 geni, forkhead transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir. Özellikle C sınıfı üyelerinin kanser üzerinde rolleri olduğu bildirilmektedir (10). Çeşitli işlevlere sahip FOX ailesinin bir üyesi olan FOXC1, gen düzenleyici olarak çeşitli yolaklarda rol oynar (7).

Fizyolojik olarak FOXC1 geni, insanlarda 6. kromozom üzerindeki bir transkripsiyon faktörü olup özellikle embriyogenez sırasında göz, kalp ve kemik gibi organların gelişiminde kritik öneme sahiptir. FOXC1, gen ekspresyonunu düzenleyerek hücrelerin doğru bir şekilde gelişmesini ve işlevlerini yerine getirmesini

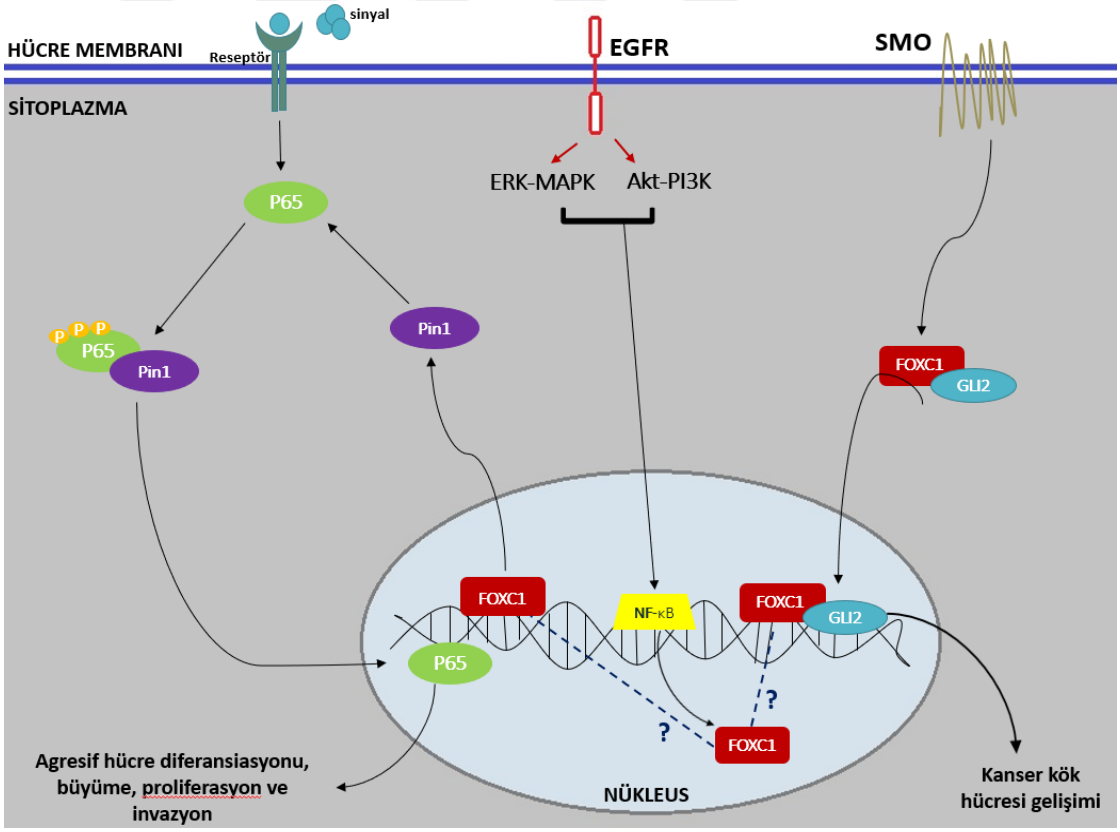
sağlar, ayrıca doku homeostazında ve hücresel hareketliliğin kontrolünde de görev alır (8). Azalmış FOXC1 fonksiyonu göz gelişim kusurları, hidrosefali, kardiyak ve iskelet anomalileri gibi derin kusurlara neden olurken bunun aksine artmış FOXC1 fonksiyonu ise malignite ile ilişkilendirilmiştir (7). FOXC1'in son zamanlarda meme (11), karaciğer (12), akciğer (13), endometrium (14) ve nazofarinks (90) gibi çeşitli kanserlerde; kanser hücre proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve metastazı gibi çeşitli hücresel biyolojik süreçlerdeki pozitif etkisi araştırılmıştır. Tüm bunların tersine overin benign seröz tümörlerinde daha fazla FOXC1 ekspresyonu izlendiği ve FOXC1'in iyi prognoz göstergesi olduğu görülmektedir (91). Farklı kanser türlerinde farklı etkilerin görülmesi sonucu FOXC1 için tümörsüpresör ya da onkogen terimlerinden birini kullanmak doğru olmayabilir (9).

FOXC1, farklı kanserlerin doğasını belirlemeye yardımcı olan çok sayıda yolakta yer almakta olup FOXC1'in rol aldığı onkojenik mekanizmalar henüz tam anlamıyla açıklanmamıştır. Ancak meme kanserinde yapılan araştırmalarda EGFR sinyali yoluyla ekspresyonu düzenlenebilen FOXC1, Pin1 seviyesini düzenleyerek p65'in aktivasyonunu düzenler. Pin1, sitoplazmada p65'e bağlanır. Bu fiziksel bağlanma p65'in bozunmasını engelleyip p65'in fosforilasyonuna ve p65'in çekirdeğe taşınmasına neden olur. Çekirdekte bulunan p65, DNA'ya bağlanarak kanser hücre büyümesini ve çoğalmasını aktive eder (7).

İnvaziv meme kanserlerinde FOXC1 tarafından epitel-mezenkimal geçişin (EMT) aktive edildiği de öne sürülmektedir. EMT; epitel hücrelerinin fibroblastoid morfoloji, karakteristik gen ifadesi değişiklikleri, artan hareketlilik potansiyeli, artan invazyon ve metastaz yapma potansiyeli gibi mezenkimal özellikleri kazandığı durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla FOXC1 ekspresyonunun baskılanması EMT sürecini tersine çevirebilir (7). Yine meme kanserinde FOXC1'in, Gli2 molekülüne bağlanarak kanser kök hücreleriyle etkileşime geçip tümör oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca hepatosellüler karsinomda Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün, FOXC1 aracılığıyla anjiyogenezi sağladığı gösterilmiştir (9). Tüm bunlar gösteriyor ki, FOXC1 aktivitesindeki artış kanser hücresinin çoğalması, farklılaşması, invazyonu ve metastazından sorumludur (7). FOXC1'in hücre içindeki etki mekanizmaları Şekil 4'te özetlenmiştir.

FOXC1 ile TIL arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara göre, FOXC1'in ekspresyonu ile immünite hücrelerinin TMÇ'ye infiltrasyonu arasında önemli bağlantılar bulunmaktadır. Özellikle, FOXC1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde TIL seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu ilişki, FOXC1'in immün hücrelerinin TMÇ'ye doğru çekilmesinde veya burada aktivasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür (8, 92).




**Şekil 4.** FOXC1 Molekülünün Hücre İçinde Çalışma Mekanizması

FOXC1, TMÇ'de immün yanıtları düzenleyerek CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin işlevlerini önemli ölçüde etkiler. FOXC1'in yüksek ekspresyonu, CD8+ T lenfositlerinin sitotoksik aktivitesini azaltarak, bu hücrelerin tümör hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitelerini düşürür. Bu mekanizma, HIF1α sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir ve tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışını kolaylaştırır. Diğer yandan, FOXC1'in CD4+ T hücreleri üzerindeki etkisi immün düzenleyici işlevlerin değişmesine yol açar. Bu değişiklikler, TMÇ'de immünsupresif bir ortam oluşmasına katkıda bulunarak tümörün bağışıklık sistemine karşı direnç geliştirmesine neden olur. Böylece, FOXC1 hem tümörün gelişmesine hem de bağışıklık sistemi ile etkileşerek tümörün daha agresif bir şekilde büyümesine ve yayılmasına sebep olur. Bu bilgiler, FOXC1'in hedeflenmesiyle yeni immünoterapi stratejileri geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (16).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 02.05.2023 tarihli toplantısında B.30.2.ATA.0.01.00/323 karar sayısı ile onaylanmıştır.

Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından çalışmamız TTU-2023-12741 proje kod numarası ile finansal olarak desteklenmektedir.

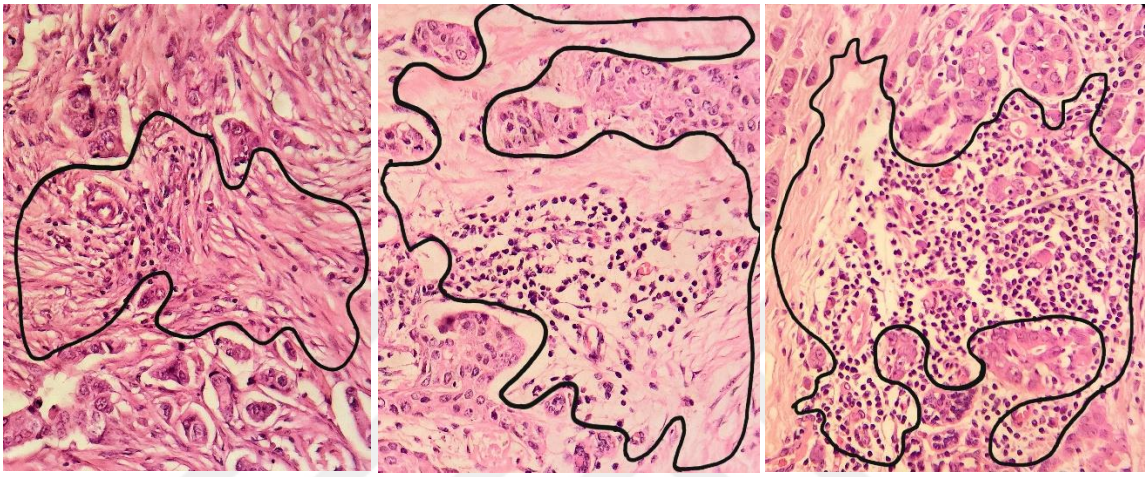
## 3.2. Olguların Seçilmesi, Histopatolojik Değerlendirme ve Klinikopatolojik Parametreler

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan invaziv meme karsinomu tanısı alan 2018-2023 yılları arasında yapılan lumpektomi ve çeşitli mastektomi materyaline ait 122 olgu dahil edildi. Başka bir organda malignitesi olan, hormon reseptörü ya da HER2 durumu belli olmayan, tespit ve takip problemi olan, immünohistokimyasal boyamada teknik başarı elde edilemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Seçilen olgulara ait parafin bloklar ve H&E boyalı lamlar Patoloji Anabilim Dalımızın arşivinden alınarak yeniden değerlendirildi. Olguların seçimi esnasında; her olgunun H&E ile boyanmış tümör preparatları incelendi ve her olgu için tümörü en iyi temsil eden lam ve bloklar seçildi.

Olguların yaşı, histolojik tümör tipi, nükleer derecesi, histolojik derecesi, tümör çapı, LVİ, immünohistokimya verileri (ER, PR, HER2, Ki67), moleküler alt tipi, eşlik eden in situ komponent varlığı, LN metastaz durumu, patolojik evre, prognostik evre ve sağkalım bilgileri hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve E-nabız sisteminden alındı. Olguların TIL değerlendirmesi için H&E boyalı kesitlerinde tümör stromasında bulunan lenfositler, 2014 yılında TIL uluslararası çalışma grubunun yayınladığı konsensusta belirlenen kriterlere göre yüzdelik dilimde skorlandı (18). İmmün

hücrelerin stroma alanına oranları ≤%10 ise TIL yoğunluğu düşük, %11-49 ise TIL yoğunluğu orta ve ≥%50 ise TIL yoğunluğu yüksek (Şekil 5) olarak kabul edildi (93).

Olguların tamamı iki gözlemci tarafından yeniden histopatolojik incelemeye tabi tutularak "*College of American Pathologist*" (CAP) meme rezeksiyonu raporlama formatındaki parametrelere göre değerlendirilerek raporlar revize edildi.



**Şekil 5.** Olguların İşaretlenen Stromal Alanda TIL Yoğunluğu Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek (H&E x400)

Olgular, AJCC kanser evreleme kılavuzu sekinci baskısı prognostik evreleme sistemine göre evreleme yapıldı (57).

### 3.3. İmmünohistokimyasal yöntem

İncelenerek seçilen camlara ait bloklardan mikrotom cihazı (Leica RM2145 model) ile 5 mikron kalınlığında kesitler, polilizin kaplı şarjlı lamlara alınarak 80ºC derecede 35 dakika etüvde deparafinizasyonu müteakiben FOXC1 (Rabbit Recombinant Monoclonal FOXC1 antibody, EPR20685, Abcam) 1/200 dilüsyonla hazırlanan antikorlar kullanılarak kliniğimizde kurulu Ventana BenchMark ULTRA otomatik immün boyama cihazında boyandı. FOXC1 için pozitif kontrol amacıyla internal meme duktus epiteli kullanıldı.

Ayrıca aynı bloklara TIL yoğunluğunu değerlendirmek için CD4 (Rabbit Monoclonal Primer Antibody, SP35, Ventana) ve CD8 (Rabbit Monoclonal Primer

Antibody, SP37, Ventana) immün boyaları aynı cihazda uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama işlemleri, antikorların data-sheet'inde belirtilen talimatlara uygun olarak gerçekleştirildi.

Lamlar alkole maruz bırakılarak kurutulduktan sonra balzamla otomatik kapatma cihazında kapatıldı. Doku dökülme ve boyanma artefaktı olan olgularda boyamalar tekrar edildi.

### 3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme

İmmünohistokimyasal sonuçlar iki patolog tarafından ışık mikroskopu altında incelendi ve yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

HER2, ER ve PR için daha önce tanılama aşamasında kullanılan boyalı camlar değerlendirmeye alındı. HER2'nin immünohistokimyasal değerlendirilmesinde, %10'dan fazla tümör hücresinde yoğun ve tamamlayıcı membran boyanması varsa skor 3+, %10'dan fazla hücrede zayıf-orta derecede membran boyanması varsa skor 2+, %10'dan fazla hücrede soluk membran boyanması varsa skor 1+ ve hiç boyanma yoksa veya %10'dan az tümör hücresinde tamamlanmamış ve soluk membran boyanması varsa skor 0 olarak kabul edildi. Skor 0 ve 1+ olgular negatif kabul edilirken, skor 3+ olgular HER2 pozitif olarak değerlendirildi. Skor 2+ olgular için in situ hibridizasyon verileri kullanıldı. ER ve PR için %1'den fazla nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

FOXC1 ekspresyonu, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi tümör hücrelerinin %1 ve daha fazlasında nükleer boyanma olması pozitif kabul edildi. Sitoplazmik boyanmalar nonspesifik ve negatif olarak kabul edildi. Tümör hücrelerindeki boyanma skoru değerlendirilirken; boyanma yoksa negatif, %1-10'u boyanmışsa düşük, %11-40'ı boyanmışsa orta, %41-100'ü boyanmışsa yüksek derecede pozitif boyanma olarak kabul edildi (10).

CD4 ve CD8 immünohistokimyasal boyanma değerlendirilmesinde, sitoplazmik ve membranöz boyanma olan hücreler pozitif olarak kabul edildi. Pozitif boyanan hücreler yüzdelik dilimlerde skorlandı. Skor ≤%10 ise düşük, %11-49 ise orta ve ≥%50 ise yüksek olarak kabul edildi (93).

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilere ait analizler IBM SPSS Statistics 27.0.1 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli sayısal değişkenler için yüzde, frekans, ortalama ± standart sapma şeklinde verilirken kategorik değişkenler için olgu sayısı ve yüzde şeklinde ifade edildi.

Yapılan gruplar arası kategorik veriler için ikili analizlerde Ki-Kare Testi ve Fisher'ın Kesin Testi uygulandı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Farklılıklarda, p değeri 0,05'den küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Prognostik Verileri

Çalışmamıza invaziv meme karsinomu tanısı almış 122 olgu dahil edildi. Bu olguların demografik ve klinikopatolojik prognostik parametreleri bu bölümde ele alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 52,08 olup en küçük yaş 26 iken en büyük yaş 90 idi. Tüm olguların 26'sı (%21,31) tanı anında 60 yaşın üzerinde olup 40 yaşın altında olan olgu sayısı 14 (%11,47) olarak saptandı. Olguların içinde 40 ve 60 yaş arası olanların ise 82 (%67,21) tane olduğu görüldü. (Şekil 6).




**Şekil 6.** Olguların Yaş Dağılım Grafiği

Olguların ortalama tümör boyutu 3,2 cm olarak hesaplandı. Tümör boyutu 0,3 cm ile 15,9 cm arasında değişmekte olup 39 tanesi (%31,96) 2 cm'in altında, 83 tanesi (%68,03) 2 cm ve üstündeydi. Patolojik T evrelemesine göre 46 (%37,7) olgu pT1 evresinde, 51 olgu (%41,8) pT2 evresinde, 18 olgu (%14,8) pT3 evresinde ve 7 olgu (%5,7) pT4 evresinde idi.

Histolojik tip olarak en sık invaziv duktal karsinom (%78,7) görüldü. İnvaziv lobüler karsinom (%8,2) ise ikinci sırada izlendi.

Olguların nükleer derecelerine bakıldığında yarısı derece 3, 59 tanesi (%48,4) derece 2, iki tanesi (%1,6) derece 1 olarak gözlendi. Nottingham histolojik derecelendirme sistemine göre derecelerine bakıldığında bu sefer tümör derecesi 2 olanlar olguların yarısını oluşturmakta iken iki olgu (%1,6) derece 1 ve 59 olgu (%48,4) ise derece 3 idi.

Lenfovasküler invazyon 64 (%52,5) olguda saptandı. İnvaziv tümöre eşlik eden in situ komponent 100 (%82) olguda tespit edilmiş olup 22 (%18) olguda ise gözlenmedi.

Olgulara ait tüm tanımlayıcı veriler Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Prognostik Verilerinin Dağılımı

| | | **n(%)** |
|---|---|---|
| **Yaş** | Ortalama±SS<br>Min-maks | 52,08±11,93<br>26-90 |
| **Tümör Boyutu (cm)** | Ortalama<br>Min-maks | 3,2±2,65<br>0,3-15,9 |
| **Histolojik Tip** | İnvaziv Duktal Karsinom<br>İnvaziv Lobüler Karsinom<br>İnvaziv Müsinöz Karsinom<br>İnvaziv Papiller Karsinom<br>İnvaziv Tübüler Karsinom<br>Mikst Meme Karsinomu<br>Medüller Özellikler Gösteren İnvaziv Meme Karsinomu | 96 (%78,7)<br>10 (%8,2)<br>2 (%1,6)<br>1 (%0,8)<br>1 (%0,8)<br>10 (%8,2)<br>2 (%1,6) |
| **Nükleer Derece** | 1<br>2<br>3 | 2 (%1,6)<br>59 (%48,4)<br>61 (%50) |
| **Histolojik Derece** | 1<br>2<br>3 | 2 (%1,6)<br>61 (%50)<br>59 (%48,4) |
| **Lenfovasküler İnvazyon** | Var<br>Yok | 64 (%52,5)<br>58 (%47,5) |
| **İn Situ Komponent Varlığı** | Var<br>Yok | 100 (%82)<br>22 (%18) |
| **ER** | Pozitif<br>Negatif | 65 (%53,3)<br>57 (%46,7) |
| **PR** | Pozitif<br>Negatif | 65 (%53,3)<br>57 (%46,7) |
| **HER2** | Pozitif<br>Negatif | 35 (%28,7)<br>87 (%71,3) |

**Tablo 5.** (Devamı)

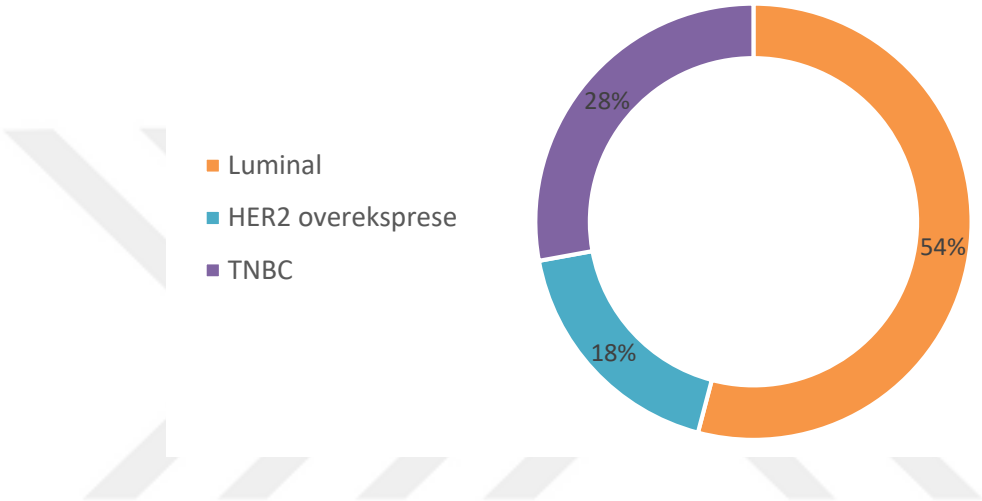
| | | |
|---|---|---|
| **Ki67** | Düşük (%<14) | 34 (%27,9) |
| | Yüksek (%>14) | 88 (%72,1) |
| **TIL Yoğunluğu** | Düşük (≤%10) | 53 (%43,4) |
| | Orta (%11-49) | 45 (%36,9) |
| | Yüksek (≥%50) | 24 (%19,7) |
| **CD4+ Lenfosit Yoğunluğu** | Düşük (≤%10) | 52 (%42,6) |
| | Orta (%11-49) | 48 (%39,3) |
| | Yüksek (≥%50) | 22 (%18) |
| **CD8+ Lenfosit Yoğunluğu** | Düşük (≤%10) | 70 (%57,4) |
| | Orta (%11-49) | 47 (%38,5) |
| | Yüksek (≥%50) | 5 (%4,1) |
| **Lenf Nodu Metastazı** | Var | 48 (%39,3) |
| | Yok | 74 (%60,7) |
| **Patolojik T evresi** | pT1 | 46 (%37,7) |
| | pT2 | 51 (%41,8) |
| | pT3 | 18 (%14,8) |
| | pT4 | 7 (%5,7) |
| **Patolojik N evresi** | pN0 | 74 (%60,7) |
| | pN1 | 37 (%30,3) |
| | pN2 | 9 (%7,4) |
| | pN3 | 2 (%1,6) |
| **Prognostik evresi (stage)** | Evre IA | 28 (%23) |
| | Evre IB | 27 (%22,1) |
| | Evre IIA | 22 (%18) |
| | Evre IIB | 20 (%16,4) |
| | Evre IIIA | 3 (%2,5) |
| | Evre IIIB | 17 (%13,9) |
| | Evre IIIC | 5 (%4,1) |

Çalışmaya dahil edilen 122 olgunun tanı sırasında çalışılarak raporda belirtilen immünohistokimyasal verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Bu bilgiler göz önüne alındığında; ER ve PR'nin her biri için olguların 65'i (%53,3) pozitifti. Olgulardan yalnızca bir tanesi (%0,81) ER pozitif iken PR negatif olup yine bir tanesi (%0,81) de PR pozitif iken ER negatifti.

İmmünohistokimyasal olarak HER2 skor 0 veya 1 olan her iki grup negatif olarak, Skor 3 olan olgular pozitif olarak kabul edildi. Skor 2 olarak değerlendirilen olguların SISH verileri gözden geçirildi. Olguların immünohistokimya ve SISH verilerine göre HER2 ekspresyonu değerlendirildiğinde 35 (%28,7) olgu HER2 pozitif, 87 (%71,3) olguda HER2 negatif olarak değerlendirildi.

Olguların Ki67 proliferasyon indeksi %14'lük kesme değere göre iki gruba ayrıldığında 34 olgu (%27,9) düşük ve 88 olgu ise (%72,1) yüksek olarak değerlendirildi.

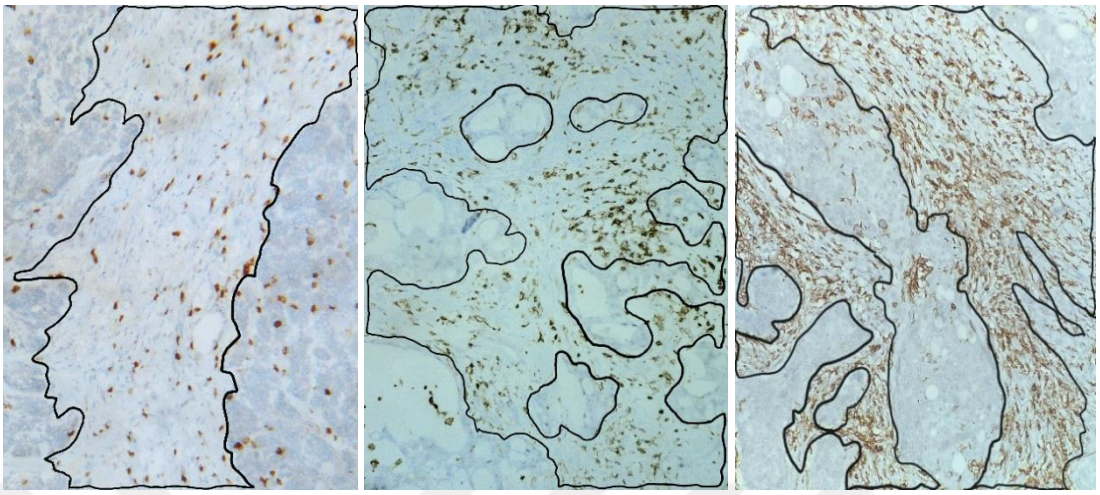
Moleküler sınıflama; ER, PR ve HER2 durumuna göre yapıldı. Olguların moleküler alt tiplerine bakıldığında 66'sı (%54,1) luminal alt tip, 22'si (%18) HER2 overeksprese alt tip, 34'ü (%27,9) TNBC olduğu görülmüştür (Şekil 7).




**Şekil 7.** Olguların Moleküler Alt Tiplerine Göre Dağılım Grafiği

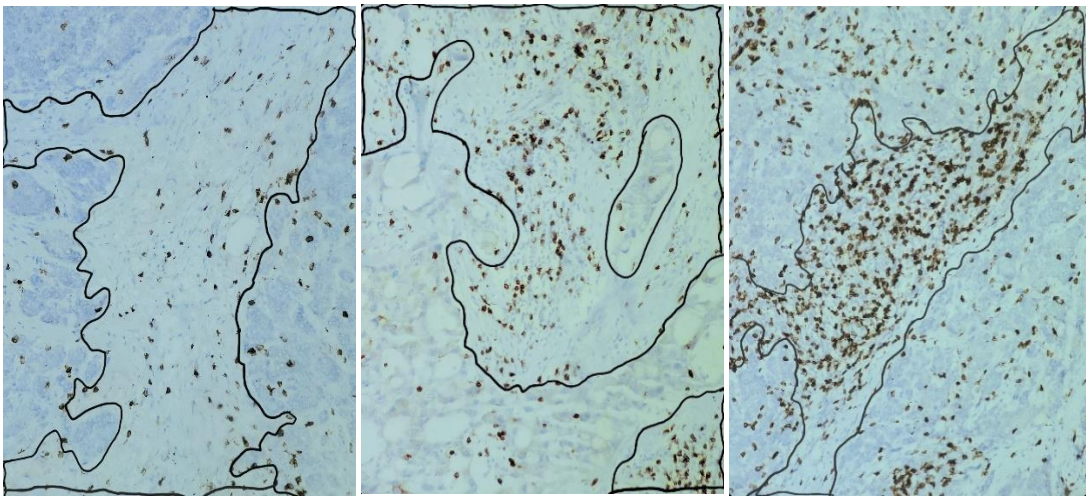
TIL değerlendirmesinde stromal lenfositler dikkate alındı. H&E kesitlerde stromal lenfositlerin stromada kapladığı alanın stromanın toplam alanına oranı %10 ve %50 kesme değerlerine göre üç grupta incelendi. Hastaların 53 tanesi (%43,4) düşük yoğunlukta TIL göstermekte olup 45 tanesi (%36,9) orta yoğunlukta TIL iken kalan 24 tanesi (%19,7) yüksek yoğunlukta TIL içermekteydi.

CD4 ve CD8 immünohistokimyasında, sitoplazmik ve membran boyanma gösteren pozitif boyanan hücreler yüzdelik dilimlerde skorlandı. Skor ≤%10 olanlar düşük, %11-49 olanlar orta ve ≥%50 olanlar yüksek olarak sınıflandı (Şekil 8 ve 9).



**Şekil 8.** Olguların İşaretli Stromal Bölgede CD4+ Lenfosit Yoğunluğu; Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek (x200)

Olguların 52 tanesinde (%42,6) CD4+ lenfosit yoğunluğunun düşük, 48 tanesinde (%39,3) CD4+ lenfosit yoğunluğunun orta, 22 tanesinde (%18) ise CD4+ lenfosit yoğunluğunun yüksek olduğu görüldü. Olguların CD8+ lenfosit yoğunluğu incelendiğinde ise 70 olgunun (%57,4) düşük, 47 olgunun (%38,5) orta, yalnızca beş olgunun (%4,1) ise yüksek oranda CD8+ lenfosit içerdiği gözlendi.

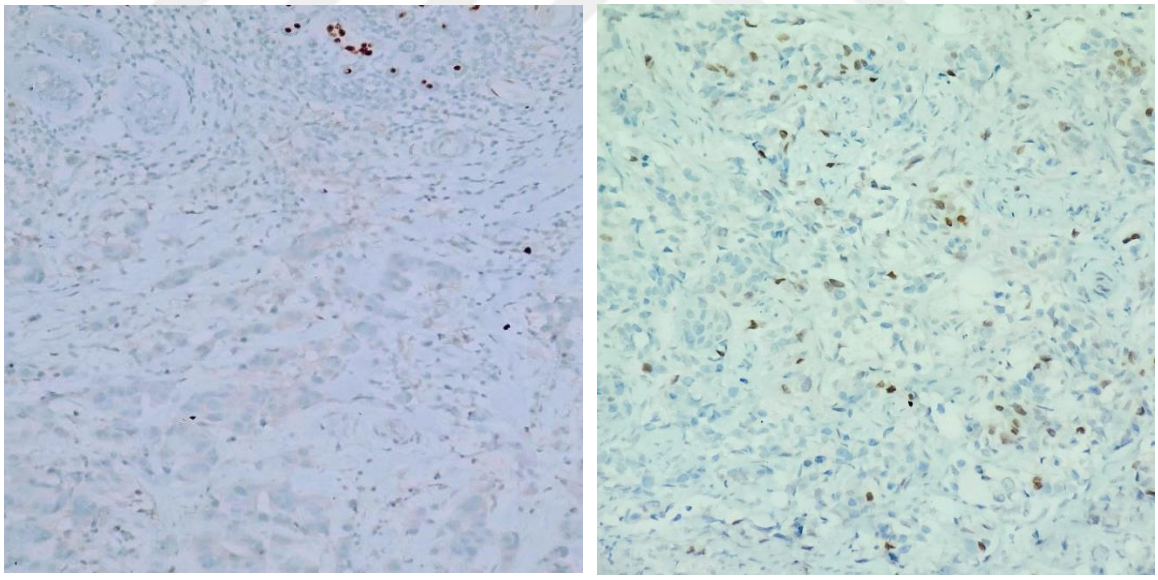


**Şekil 9.** Olguların İşaretli Stromal Bölgede CD8+ Lenfosit Yoğunluğu; Sırasıyla Düşük, Orta, Yüksek (x200)

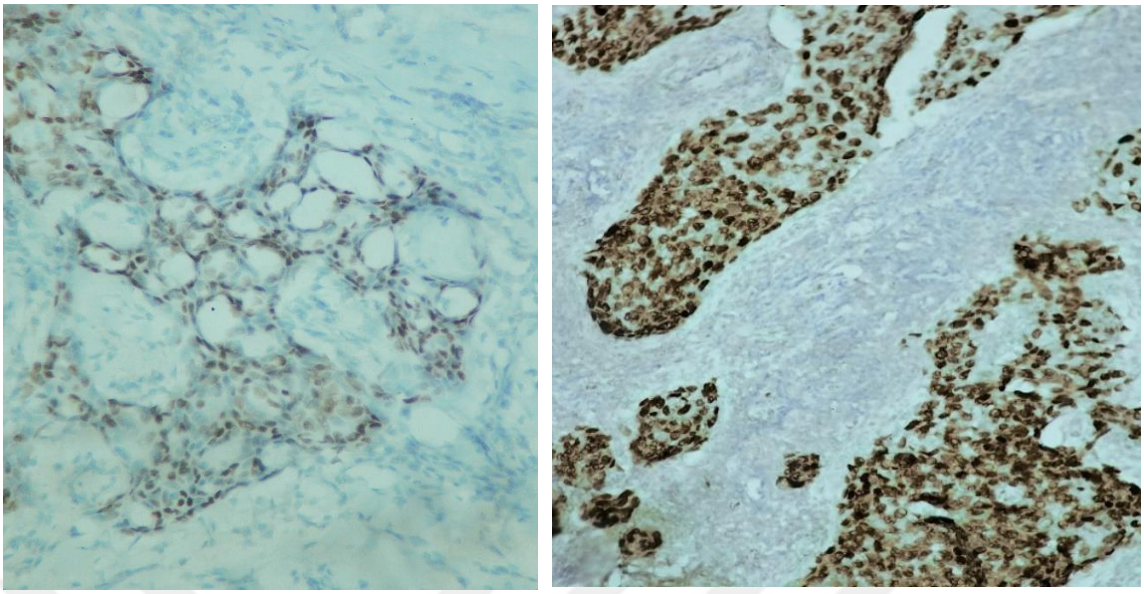
Çalışmaya dahil edilen 122 olgunun 88 tanesinde (%72,13) sentinel lenf nodunda metastaz saptanmaması sonucu aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Olguların tamamı dikkate alındığında 48'inde (%39,3) LN metastazı saptanırken, 74'ünde (%60,7) LN metastazı görülmedi. Mevcut veriler ışığında olguların LN patolojik evre durumu incelendiğinde 74 olgu (%60,7) evre pN0, 37 olgu (%30,3) evre pN1, 9 olgu (%7,4) evre pN2, 2 olgu ise (%1,6) evre pN3 idi. Tümör evrelerinin dağılımına bakıldığında olguların 55 tanesi (%45,1) evre I, 42 tanesi (%34,4) evre II ve 25 tanesi (%20,5) ise evre III olarak saptandı.

### 4.2. Olguların FOXC1 Ekspresyonu

FOXC1 için yalnızca nükleer boyamalar pozitif olarak kabul edilmiş olup tümör hücrelerindeki boyanma değerlendirildiğinde; %1'den az boyanma varsa negatif, %1-10'u boyanmışsa düşük ekspresyon, %11-40'ı boyanmışsa orta derecede ekspresyon, %41-100'ü boyanmışsa yüksek ekspresyon olarak kabul edildi (Şekil 10 ve 11).



**Şekil 10.** FOXC1 İmmünohistokimyası Sırasıyla Negatif (İç Kontrol ile Birlikte) ve Düşük Ekspresyon(x200)



**Şekil 11.** FOXC1 İmmünohistokimyası Sırasıyla Orta ve Yüksek Ekspresyon (x200)

Olgular FOXC1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde 81 tanesi (%66,4) negatifti. Pozitif olan 41 olgunun 11 tanesi (%9) düşük derecede ekspresyon gösterirken 6 tanesi (%4,9) orta düzeyde ekspresyon ve 24 tanesi (%19,7) ise yüksek düzeyde ekspresyon gösterdi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Olguların FOXC1 Ekspresyonunun Yaygınlık Oranlarının Dağılımı

| | | n(%) |
|---|---|---|
| FOXC1 | Negatif (<%1) | 81 (%66,4) |
| | Düşük (%1-10) | 11 (%9) |
| | Orta (%11-40) | 6 (%4,9) |
| | Yüksek (%41-100) | 24 (%19,7) |

### 4.3. Olguların Demografik, Prognostik ve İmmünohistokimyasal Verileri ile FOXC1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması ve Sağkalım Analizleri

Çalışmamızda FOXC1 ekspresyonunun yaş, tümör boyutu, histolojik tip, nükleer ve histolojik derece, LVİ, in situ komponent varlığı, hormon reseptörleri (ER ve PR), HER2 durumu, Ki67 düzeyi, moleküler alt tipler, TIL yoğunluğu, CD4+ ve CD8+ lenfosit yoğunluğu, LN metastazı varlığı, pT, pN evreleri ve prognostik evreyle ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızda yaş (p=0,74), tümör çapı (p=0,65), histolojik tip (p=0,76), LVİ (p=0,36), in situ komponent varlığı (p=0,69), lenf nodu metastazı (p=0,39), patolojik T evresi (p=0,84) ve patolojik N evresi (p=0,39) ile FOXC1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tümörlerin nükleer ve histolojik dereceleri ile FOXC1 ekspresyon durumu karşılaştırıldı. Nükleer derecesi 1 ve 2 olan toplam 61 olgudan (%50) oluşan ilk grupta toplam 15 olguda (%12,29) düşük, orta ve yüksek ekspresyon gözlenmiş olup bunlardan altı olgu (%4,91) düşük, bir olgu (%0,81) orta ve sekiz olgu (%6,65) yüksek ekspresyona sahipti. İkinci grubu oluşturan nükleer derecesi yüksek (derece 3) olan 61 (%50) olgunun toplam 26 tanesinde FOXC1 düşük, orta ve yüksek düzeyde ekspresyon gösterdi bunlardan beş olgu (%4,09) düşük, beş olgu (%4,09) orta ve 16 olgu (%13,11) yüksek boyanma izlendi. Bu sonuçlara göre FOXC1 ekspresyonunun nükleer derece ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (p=0,035).

Histolojik derecesi 1 ve 2 olan 63 (%51,6) olgunun toplam 13 (%10,65) tanesinde FOXC1 pozitif olarak değerlendirildi. Bunların altı tanesinde (%4,91) düşük, 1 tanesinde (%0,81) orta ve altı tanesinde (%4,91) de yüksek düzeyde FOXC1 ekspresyonu izlendi. Histolojik derecesi yüksek (derece 3) grupta olan 59 olgunun (%48,4) toplam 28 tanesinde (%22,95) FOXC1 pozitif olarak değerlendirildi. Bunlardaki FOXC1 yaygınlığına baktığımızda beşer tanesi (%4,09) düşük ve orta düzeyde, 18 tanesi (%14,75) ise yüksek düzeyde FOXC1 ekspresyonu gösterdi. Bu sonuçlara göre FOXC1 ekspresyonunun histolojik derece ile pozitif korelasyon gösterdi ve bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı olarak değerlendirildi (p=0,004).

Olguların FOXC1 ekspresyonu ile hormon reseptörleri arasında ilişki incelendiğinde ER pozitif olan 65 olgudan (%53,27) hiçbirinde yüksek FOXC1 pozitifliği izlenmezken olguların beşinde (%4,09) FOXC1 düşük pozitif, 60'ında (%49,18) FOXC1 negatif olarak izlendi. ER negatif olan 57 olgudan (%46,72) 24'ünde (%19,67) FOXC1 pozitifliği yüksek olarak izlenirken olguların altısında (%4,91) FOXC1 orta düzeyde

pozitif ve yine altısında (%4,91) FOXC1 düşük düzeyde pozitif, 21'inde (%17,21) FOXC1 negatif olarak izlendi.

PR pozitif olan 65 olgunun (%53,27) birinde (%0,81) yüksek FOXC1 pozitifliği izlenirken, beşinde (%4,09) düşük FOXC1 pozitifliği ve 59'u (%48,36) FOXC1 negatif olduğu görüldü. ER ve PR ekspresyonu ile karakterize olan luminal alt tip olarak sınıflanan 66 olgunun (%54,09) altısı (%4,91) FOXC1 pozitif, 60'ı (%49,18) FOXC1 negatifti. PR negatif olan 57 (%46,72) olgudan 23'ünde (%18,85) FOXC1 pozitifliği yüksek olarak izlenirken olguların altısında (%4,91) FOXC1 orta düzeyde pozitif ve yine altısında (%4,91) FOXC1 düşük düzeyde pozitif, 22'sinde (%18,03) FOXC1 negatif olarak izlendi. ER ve PR ile FOXC1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi (her ikisi içinde $p<0,001$).

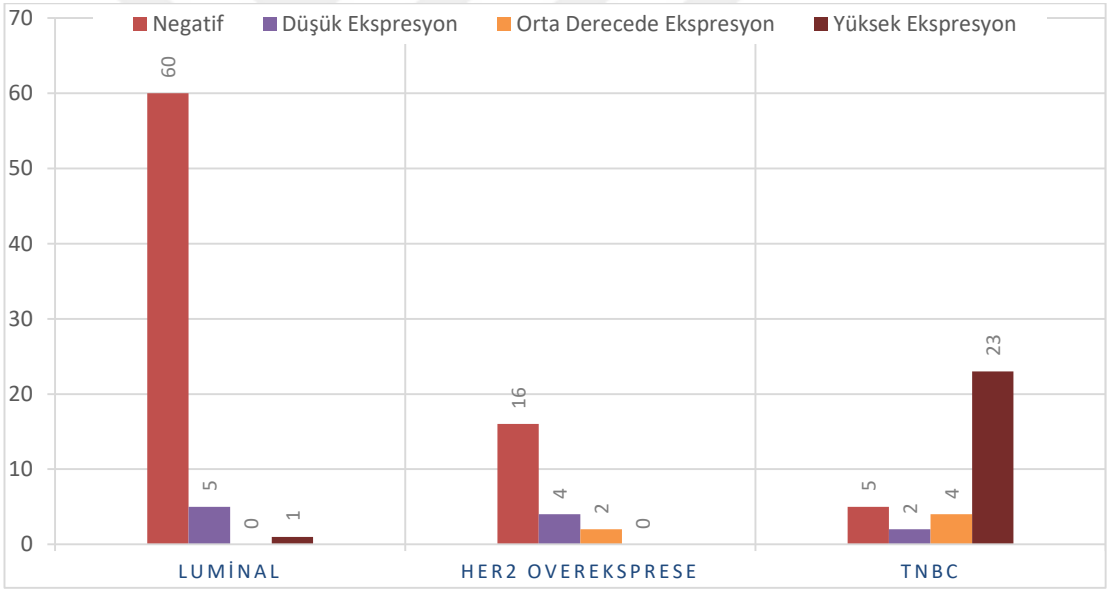
HER2 ekspresyonu olan 35 olgunun (%28,7) yalnızca altı tanesi (%4,91) FOXC1 ile pozitif iken HER2 ekspresyonu olmayan 87 olgunun (%71,3) ise 35 tanesi (%28,7) FOXC1 ile pozitif olarak izlendi. HER2 ekspresyonu arttıkça FOXC1 ekspresyonunun azaldığı görüldü. Bu iki biyobelirteç arasında anlamlı olarak ters korelasyon izlendi ($p=0,007$).

Olgularda FOXC1 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu karşılaştırılırken Ki67 için %14 kesme değeri kullanıldı. Ki67 ile yüksek proliferasyonu indeksi saptanan 88 (%72,1) olguda; 53'ü (%43,44) FOXC1 için negatif iken yedisi (%5,73) düşük, beşi (%4,09) orta, 24'ü (%19,67) yüksek olmak üzere toplam 35'i (%28,68) FOXC1 açısından pozitif olarak değerlendirildi. Ki67 ile düşük proliferasyon indeksi saptanan 34 (%27,9) olgunun 28'i (%22,95) FOXC1 negatifti. Bu iki biyobelirteç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($p=0,026$).

Moleküler alt tiplere göre FOXC1 ekspresyonu değerlendirildiğinde toplam 66 (%54,09) adet luminal alt tip olan olgunun biri (%0,81) yüksek beşi (%4,09) düşük olmak üzere altı (%4,91) tanesinde FOXC1 pozitif olarak izlendi.

HER2 overekspresе alt tip olan 22 (%18,03) olgumuzun altısında (%4,91) FOXC1 pozitif iken dördünde (%3,27) düşük ekspresyon, birinde (%0,81) ise orta ekspresyon mevcut olup yüksek pozitiflik izlenmedi. Kalan 16 tanesi (%13,11) ise FOXC1 negatiftir.

Diğer önemli moleküler alt grup olan TNBC alt tip olan toplam 34 (%27,86) olgumuzun 23'ü (%18,85) yüksek, dördü (%3,27) orta ve ikisi (%1,63) düşük olmak üzere toplam 29 (%23,77) tanesinde FOXC1 pozitif ve yalnızca beş olgu (%4,09) negatifti. Bu haliyle yapılan istatistiksel çalışmada Moleküler alt tipler ile FOXC1 arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Triple negatif olan olgularda FOXC1 yakından ilişkilidir. Luminal tipe kaydıkça negatif korelasyon değerlendirilmiştir. Moleküler alt tiplerde FOXC1 ekspresyonu Şekil 12'de gösterilmiştir.




**Şekil 12.** Olguların Moleküler Alt Tiplere Göre FOXC1 Ekspresyon Profilini

Olgular TIL açısından üç gruba ayrılarak FOXC1 ile ilişki aranmıştır. Düşük seviyede TIL içeren olguların dokuz tanesinde (%7,37) FOXC1 pozitif, 44 tanesinde (%36,06) FOXC1 negatif olarak görülmüş; Orta seviyede TIL içeren olguların 20 tanesinde (%16,39) FOXC1 pozitif, 25 tanesinde (%20,49) FOXC1 negatif olarak görülmüş ve yüksek seviyede TIL içeren olguların 12 tanesinde (%9,83) FOXC1 pozitif,

12 tanesinde (%9,83) FOXC1 negatif olarak görülmüştür. FOXC1 ekspresyonu olanlarda yaygınlıklarına dair ayrıntılı veriler Tablo 7'de verilmiştir. Bu haliyle FOXC1 ve TIL seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,022).

CD4+ lenfositlerin yoğunluğu ile FOXC1 arasında ilişki arandı. CD4+ lenfosit yoğunluğu düşük olan toplam 52 (%42,62) olgunun 11'i (%9,01) FOXC1 pozitif, 41'i (%33,6) FOXC1 negatifti. CD4+ lenfosit yoğunluğu orta derecede olan grubu bakıldığında toplam 48 (%39,34) olgunun 20'si (%16,39) FOXC1 açısından pozitifken 28'i (%22,95) FOXC1 açısından negatifti. CD4+ lenfosit yoğunluğu yüksek olan 22 (%18,03) olguda ise 10 tanesi (%8,19) FOXC1 ile pozitif boyanmışken 12 tanesinde (%9,83) FOXC1 ile boyanma izlenmedi. FOXC1 pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrılarak istatiksel analiz yapıldığında CD4+ lenfosit yoğunluğu ile FOXC1 arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,041).

CD8+ lenfositlerin yoğunluğu ile FOXC1 arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,074).

Olguların 46'sı (%45,1) evre I olarak izlendi. Evre IA'da 28 olgu (%22,95) bulunurken bunların üç tanesi (%2,45) immünohistokimyasal olarak FOXC1 pozitif olup kalan 25 tanesi (%20,49) negatifti. Aynı şekilde evre IB'de de toplam 27 (%22,1) olgu bulunmakta olup bunların 21'i (%17,21) FOXC1 açısından negatif olup altısı (%4,91) pozitifti. Yirmi iki olgu (%18,03) evre IIA olup üç olgunun (%2,45) FOXC1 pozitif, 19 olgunun (%15,57) ise FOXC1 negatif olduğu görüldü. Evre IIB grubunda 20 olgu (%16,4) mevcut olup bunların 13 tanesi (%10,65) FOXC1 ekspresyonu göstermekteydi. Evre III'e baktığımızda 25 olgunun (%20,49) üç tanesi (%2,45) evre IIIA olmakla birlikte bunların tamamı FOXC1 ile negatifti. Evre IIIB olarak tanımlanan 17 olgunun (%13,9) 11 tanesinde (%9,01) FOXC1 ekspresyonu izlendi. Evre IIIC olan beş olgunun (%4,09) ise tamamında FOXC1 pozitif olarak saptandı. Olgular istatiksel analiz için evre I, evre II ve evre III olmak üzere üç grupta incelenerek FOXC1 ve hastalığın prognostik evresi arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,002).

Olguların FOXC1 ekspresyon profilinin, demografik ve prognostik verilerle ilişkileri ve istatistiksel değerleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Olguların Demografik Ve Prognostik Verileri ile FOXC1 Ekspresyon Profili

| | FOXC1 | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Negatif** | **Düşük** | **Orta** | **Yüksek** | |
| **Yaş** | | | | | |
| <50 | 39 (%31,9) | 3 (%2,45) | 2 (%1,63) | 16 (%13,11) | 0,749 |
| ≥50 | 42 (%34,42) | 8 (%6,55) | 4 (%3,27) | 8 (%6,55) | |
| **Tümör Boyutu** | | | | | |
| ≤2 cm | 33 (%27,04) | 5 (%4,09) | 1 (%0,81) | 9 (%7,37) | 0,657 |
| >2 cm | 48 (%39,34) | 6 (%4,91) | 5 (%4,09) | 15 (%12,29) | |
| **Histolojik Tip** | | | | | |
| İDK | 61 (%50) | 10 (%8,19) | 5 (%4,09) | 20 (%16,39) | 0,760 |
| İLK | 7 (%5,73) | 1 (%0,81) | 0 (%0) | 2 (%1,63) | |
| Diğer | 13 (%10,65) | 0 (%0) | 1 (%0,81) | 2 (%1,63) | |
| **Nükleer Derece** | | | | | |
| 1 ve 2 | 46 (%37,70) | 6 (%4,91) | 1 (%0,81) | 8 (%6,55) | **0,035*** |
| 3 | 35 (%28,68) | 5 (%4,09) | 5 (%4,09) | 16 (%13,11) | |
| **Histolojik Derece** | | | | | |
| 1 ve 2 | 50 (%40,98) | 6 (%4,91) | 1 (%0,81) | 6 (%4,91) | **0,004** |
| 3 | 31 (%25,40) | 5 (%4,09) | 5 (%4,09) | 18 (%14,75) | |
| **Lenfovasküler İnvazyon** | | | | | |
| Var | 40 (%32,78) | 7 (%5,73) | 5 (%4,09) | 12 (%9,83) | 0,36 |
| Yok | 41 (%33,6) | 4 (%3,27) | 1 (%0,81) | 12 (%9,83) | |
| **İn situ Komponent Varlığı** | | | | | |
| Var | 66 (%54,09) | 9 (%7,37) | 6 (%4,91) | 19 (%15,57) | 0,691 |
| Yok | 15 (%12,29) | 2 (%1,63) | 0 (%0) | 5 (%4,09) | |
| **ER** | | | | | |
| Pozitif | 60 (%49,18) | 5 (%4,09) | 0 (%0) | 0 (%0) | **<0,001** |
| Negatif | 21 (%17,21) | 6 (%4,91) | 6 (%4,91) | 24 (%19,67) | |
| **PR** | | | | | |
| Pozitif | 59 (%48,36) | 5 (%4,09) | 0 (%0) | 1 (%0,81) | **<0,001** |
| Negatif | 22 (%17,21) | 6 (%4,91) | 6 (%4,91) | 23 (%18,85) | |
| **HER2** | | | | | |
| Pozitif | 29 (%23,77) | 4 (%3,27) | 2 (%1,63) | 0 (%0) | **0,007** |
| Negatif | 52 (%42,62) | 7 (%5,73) | 4 (%3,27) | 24 (%19,67) | |
| **Ki67** | | | | | |
| Düşük (<%14) | 28 (%22,95) | 4 (%3,27) | 1 (%0,81) | 1 (%0,81) | **0,026** |
| Yüksek (>%14) | 53 (%43,44) | 7 (%5,73) | 5 (%4,09) | 23 (%18,85) | |
| **Moleküler Alt Tip** | | | | | |
| Luminal | 60 (%49,18) | 5 (%4,09) | 0 (%0) | 1 (%0,81) | **<0,001** |
| HER2 overekspresе | 16 (%13,11) | 4 (%3,27) | 2 (%1,63) | 0 (%0) | |
| Triple Negatif | 5 (%4,09) | 2 (%1,63) | 4 (%3,27) | 23 (%18,85) | |

*Nükleer grade ve CD4+ lenfosit yoğunluğu için FOXC1 parametresi pozitif ve negatif olarak iki grup halinde alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

**Tablo 7.** (Devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **TIL Yoğunluğu** | | | | | |
| Düşük (≤%10) | 44 (%36,06) | 3 (%2,45) | 3 (%2,45) | 3 (%2,45) | **0,022** |
| Orta (%11-49) | 25 (%20,49) | 5 (%4,09) | 2 (%1,63) | 13 (%10,65) | |
| Yüksek (≥%50) | 12 (%9,83) | 3 (%2,45) | 1 (%0,81) | 8 (%6,55) | |
| **CD4+ Lenfosit Yoğunluğu** | | | | | |
| Düşük (≤%10) | 41 (%33,6) | 3 (%2,45) | 3 (%2,45) | 5 (%4,09) | **0,041*** |
| Orta (%11-49) | 28 (%22,95) | 5 (%4,09) | 2 (%1,63) | 13 (%10,65) | |
| Yüksek (≥%50) | 12 (%9,83) | 3 (%2,45) | 1 (%0,81) | 6 (%4,91) | |
| **CD8+ Lenfosit Yoğunluğu** | | | | | |
| Düşük (≤%10) | 52 (%42,62) | 5 (%4,09) | 3 (%2,45) | 10 (%8,19) | 0,074 |
| Orta (%11-49) | 27 (%22,13) | 4 (%3,27) | 3 (%2,45) | 13 (%10,65) | |
| Yüksek (≥%50) | 2 (%1,63) | 2 (%1,63) | 0 (%0) | 1 (%0,81) | |
| **Lenf Nodu Metastazı** | | | | | |
| Var | 30 (%24,59) | 6 (%4,91) | 1 (%0,81) | 11 (%9,01) | 0,397 |
| Yok | 51 (%41,8) | 5 (%4,09) | 5 (%4,09) | 13 (%10,65) | |
| **Patolojik T Evresi** | | | | | |
| pT1 | 33 (%27,04) | 5 (%4,09) | 1 (%0,81) | 7 (%5,73) | 0,841 |
| pT2 | 32 (%26,22) | 4 (%3,27) | 3 (%2,45) | 12 (%9,83) | |
| pT3 ve pT4 | 16 (%13,11) | 2 (%1,63) | 2 (%1,63) | 5 (%4,09) | |
| **Patolojik N Evresi** | | | | | |
| pN0 | 51 (%41,8) | 5 (%4,09) | 5 (%4,09) | 13 (%10,65) | 0,392 |
| pN1 | 23 (%18,85) | 4 (%3,27) | 0 (%0) | 10 (%8,19) | |
| pN2 ve pN3 | 7 (%5,73) | 2 (%1,63) | 1 (%0,81) | 1 (%0,81) | |
| **Hastalığın Prognostik Evresi** | | | | | |
| Evre I | 46 (%37,7) | 4 (%3,27) | 1 (%0,81) | 4 (%3,27) | **0,002** |
| Evre II | 26 (%21,31) | 4 (%3,27) | 3 (%2,45) | 9 (%7,37) | |
| Evre III | 9 (%7,37) | 3 (%2,45) | 2 (%1,63) | 11 (%9,01) | |

*Nükleer grade ve CD4+ lenfosit yoğunluğu için FOXC1 parametresi pozitif ve negatif olarak iki grup halinde alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Moleküler alt tiplerin TIL yoğunlukları karşılaştırıldığında luminal alt tipteki toplam 66 (%54,09) olgunun 40'ında (%32,78) düşük TIL yoğunluğu, 21'inde (%17,21) orta düzeyde TIL yoğunluğu ve beşinde (%4,09) yüksek TIL yoğunluğu izlendi. HER2 overeksprese alt tip olan toplam 22 (%18,03) olgudan altısında (%4,91) düşük TIL yoğunluğu, dokuzunda (%7,37) orta düzeyde TIL yoğunluğu ve yedisinde (%5,73) yüksek TIL yoğunluğu izlendi. TNBC alt tip olan toplam 34 (%27,86) olgudan yedisinde (%5,73) düşük TIL yoğunluğu, 15'inde (%12,29) orta düzeyde TIL yoğunluğu ve 12'sinde (%9,83) yüksek TIL yoğunluğu izlendi. Luminal alt tiplerde TIL yoğunluğu daha düşük olmakla birlikte TNBC alt tiplerde TIL yoğunluğu daha yüksek olarak izlendi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Moleküler alt tipler ile CD4+ lenfosit yoğunluğu arasında ilişki arandı. Luminal alt tipteki toplam 66 olguda (%54,09) CD4+ lenfosit yoğunluğu incelendiğinde 37 olguda (%30,32) düşük, 24 olguda (%19,67) orta ve beş olguda (%4,09) yüksek olarak izlendi. HER2 overeksprese alt tip olan toplam 22 olguda (%18,03) CD4+ lenfosit yoğunluğu incelendiğinde beş olguda (%4,09) düşük, dokuz (%7,37) olguda orta ve sekiz (%6,55) olguda yüksek olarak izlendi. TNBC alt tip olan toplam 34 (%27,86) olgunun CD4+ lenfosit yoğunluğu incelendiğinde ise 10 (%8,19) olguda düşük, 15 (%12,29) olguda orta ve dokuz (%7,37) olguda yüksek olarak izlendi. Luminal alt tiplerde CD4+ lenfosit yoğunluğu daha düşük ve TNBC alt tiplerde CD4+ lenfosit yoğunluğu daha yüksek olarak izlendi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003).

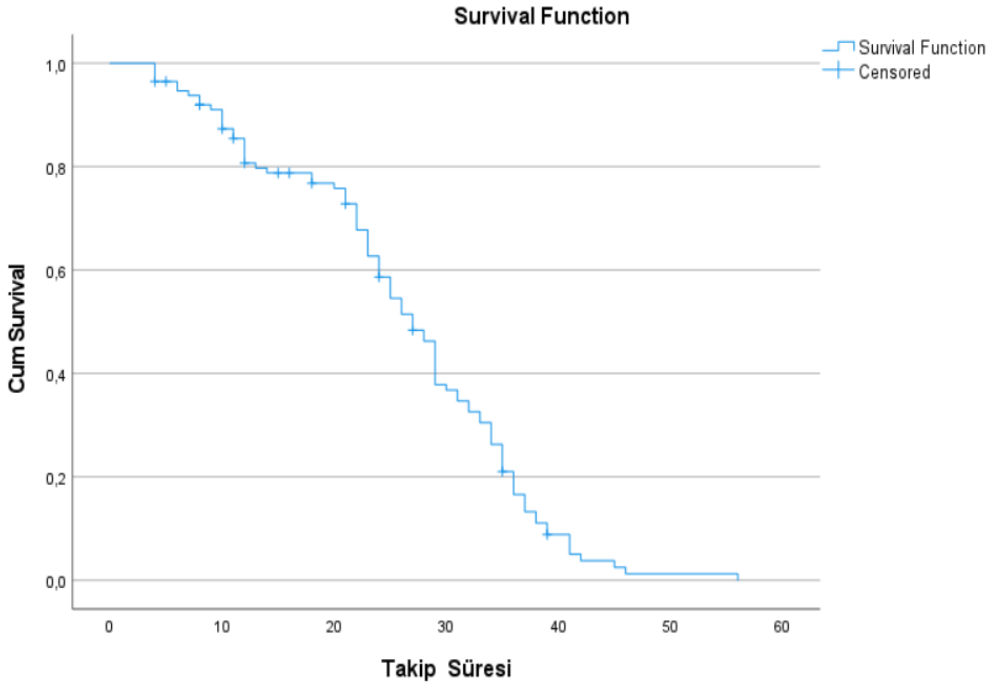
Moleküler alt tipler ile CD8+ lenfosit yoğunluğu arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,059). Moleküler alt tiplere göre TIL, CD4+ lenfosit ve CD8+ lenfosit yoğunluğu Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** Moleküler Alt Tiplerde TIL, CD4+ Lenfosit ve CD8+ Lenfosit Yoğunluğu

| | **Moleküler alt tip** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Luminal** | **HER2 Overeksprese** | **TNBC** | **p** |
| **TIL Yoğunluğu** | | | | |
| Düşük (≤%10) | 40 (%32,78) | 6 (%4,91) | 7 (%5,73) | **<0,001** |
| Orta (%11-49) | 21 (%17,21) | 9 (%7,37) | 15 (%12,29) | |
| Yüksek (≥%50) | 5 (%4,09) | 7 (%5,73) | 12 (%9,83) | |
| **CD4+ Lenfosit Yoğunluğu** | | | | |
| Düşük (≤%10) | 37 (%30,32) | 5 (%4,09) | 10 (%8,19) | **0,003** |
| Orta (%11-49) | 24 (%19,67) | 9 (%7,37) | 15 (%12,29) | |
| Yüksek (≥%50) | 5 (%4,09) | 8 (%6,55) | 9 (%7,37) | |
| **CD8+ Lenfosit Yoğunluğu** | | | | |
| Düşük (≤%10) | 46 (%37,7) | 9 (%7,37) | 15 (%12,29) | 0,059 |
| Orta (%11-49) | 18 (%14,75) | 12 (%9,83) | 17 (%13,93) | |
| Yüksek (≥%50) | 2 (%1,63) | 1 (%0,81) | 2 (%1,63) | |

Olguların yaşam sürelerine bakıldığında Türk vatandaşı olmayan 9 olgunun (%7,37) verisine ulaşılamamış olup 16 olgunun (%13,11) yaşamını yitirdiği görüldü. Kalan 97 (%79,5) hasta ise yaşamına devam etmekteydi. Genel sağkalım (GSK) oranı %85,84 olarak izlendi. Olguların ortalama takip süresi 23,9±11,5 aydı. Vefat eden

hastalarda ortalama sağkalım süresi 16,31±10,44 ay olarak saptandı. Olguların tümüne ait Kaplan-Meier sağkalım grafiği Şekil 13'te verilmiştir.



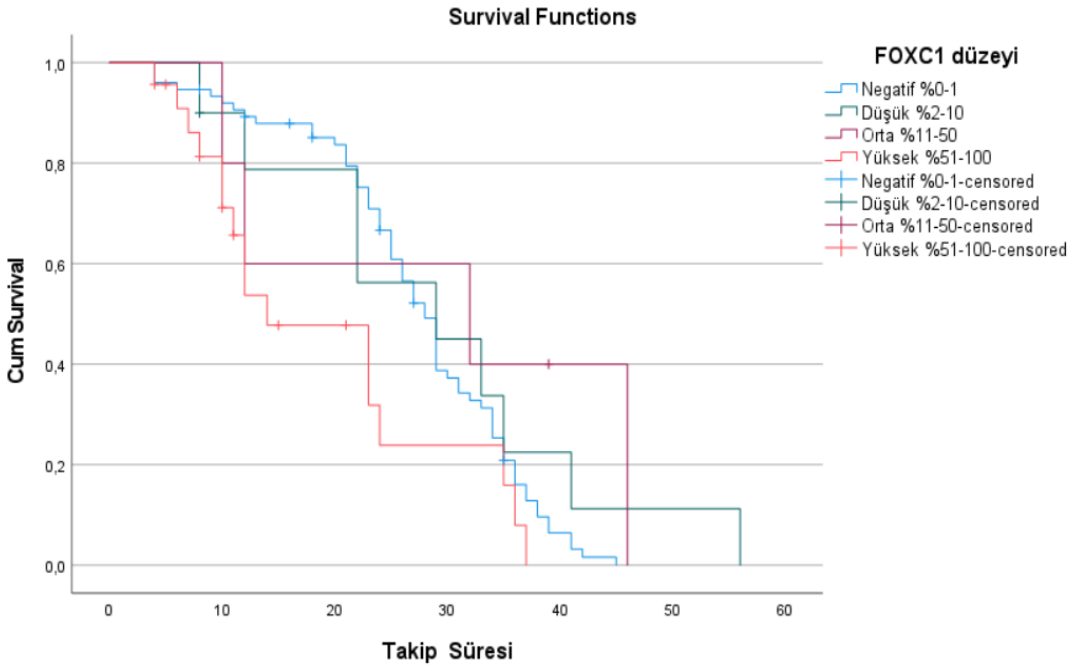

**Şekil 13.** Olguların Tamamının Genel Sağkalım Grafiği

FOXC1 negatif olan 75 olgudan 69'u hayattayken (%93,15) yedi olguda ölüm gerçekleşmiş olup bu grupta ortalama sağkalım süresi 26,13±9,7 ay olarak saptandı. FOXC1 düzeyi düşük olan 10 olgudan dokuzu hayattayken (%90) bir olguda ölüm (%10) gerçekleşmiş olup bu grupta ortalama sağkalım süresi 26,6±15,4 ay olarak saptandı. FOXC1 düzeyi orta olan beş olgudan dördü hayattayken (%80) bir olguda ölüm (%20) gerçekleşmiş olup bu grupta ortalama sağkalım süresi 14,16±11,95 ay olarak saptandı. FOXC1 düzeyi yüksek olan 23 olgudan 16'sı hayattayken (%69,56) yedi olguda ölüm (%30,44) gerçekleşmiş olup bu grupta ise ortalama sağkalım süresi 24±10,1 ay olarak saptandı. Olguların FOXC1 ekspresyonuna göre sağkalım verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Olguların FOXC1 Durumuna Göre Sağkalımı

| FOXC1 durumu | Ex | Yaşayan | Sağkalım oranı | Ortalama sağkalım süresi (ay) |
|---|---|---|---|---|
| Negatif | 7 | 68 | %93,15 | 26,13±9,7 |
| Düşük | 1 | 9 | %90 | 26,6±15,4 |
| Orta | 1 | 4 | %80 | 14,16±11,95 |
| Yüksek | 7 | 16 | %69,56 | 24±10,1 |

FOXC1 ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,57). FOXC1 düzeyine göre olguların Kaplan-Meier sağkalım analizi Şekil 14'te verilmiştir.




**Şekil 14.** FOXC1 Düzeyine Göre Sağkalım Grafiği

İzlem sırasında toplam 5 olguda (%4,09) metastaz ve 12 tanesinde (%9,83) ise nüks saptanmış olsa da mevcut çalışmamızın retrospektif yapısı nedeniyle uzak metastaz analizi net olarak yapılamadığından FOXC1 ekspresyonunun ilişkisi bu açıdan değerlendirmeye uygun değildi.

# 5. TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser türü olup mortalite açısından da kadınlarda ilk sırada, tüm kanserler arasında ise dördüncü sıradadır (1, 2). Günümüzde artan obezite, doğum yaşının yükselmesi, doğum sayılarının azalması, emzirme süresinin azalması, uzamış yaşam süreleri ve ekzojen hormon kullanımları sonucunda meme kanserinin insidansının her geçen gün arttığı görülmektedir (3).

Meme kanserli hastaların sağkalım oranları göz önüne alındığında erken tanı ve tedavinin önemli yer tuttuğu açıktır. Radyolojik teknolojilerin gelişimi ve tarama programlarının başlamasıyla birlikte erken evre meme kanseri tanısında ve tedavisinde artış sağlanmıştır. Bu gelişmeler erken tanıya olanak tanımış ve hastaların hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Ancak hastaların çoğunluğunda tedavi yanıtları iyi olsa da bazı agresif alt tiplerde az da olsa mortalite ve morbidite oranlarında artış izlenmektedir (4).

Meme kanserleri geçmişten günümüze histolojik tipe göre sınıflandırılmıştır. Ancak invaziv meme karsinomlarının aynı histolojik tipe sahip olmasına rağmen farklı prognoz gösterdiği tespit edildiğinden yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde gen ekspresyon profillerine göre moleküler olarak da sınıflandırılmaya başlanmıştır. Bu moleküler sınıflama immünohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 ve Ki67 immünreaktiviteleri baz alınarak luminal alt tip, HER2 overekspresе alt tip, TNBC alt tip olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir. Bu sınıflamaya göre özellikle TNBC alt tiplerin daha yüksek histolojik dereceye sahip oldukları ve prognozun daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (5). Bu tip hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için daha hızlı ve yeni tanı belirteçleri yanısıra tedavi yöntemleri de araştırılmaktadır.

Hücre proliferasyonu ve tümör gelişimini etkileyen çok sayıda gen ve gen ürünü söz konusudur. Bunlar içerisinde transkripsiyon faktörleri gen ekspresyonlarını kontrol ederek belirli genlerin aktif hale gelmesini veya baskılanmasını sağlarlar. Bu

sayede hücredeki protein üretimi ve diğer biyolojik süreçler düzenlenir (7). Forkhead box (FOX) gen ailesi önemli transkripsiyon faktör grubudur. Bu ailenin üyelerinden biri olan FOXC1 geni, insanlarda 6. kromozom üzerindeki bir transkripsiyon faktörü olup hücre büyümesi, farklılaşması ve kanser gelişimi gibi birçok biyolojik süreçte rol alır. Fizyolojik olarak özellikle embriyogenez sırasında göz, kalp, kemik ve beyin gibi organların gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. FOXC1 ayrıca doku homeostazında ve hücresel hareketliliğin kontrolünde de görev alır (8).

FOX ailesinin özellikle C sınıfı üyelerinin çeşitli kanserlerde; kanser hücre proliferasyonu, hayatta kalması, farklılaşması ve metastazı gibi biyolojik süreçlerdeki etkisi ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda meme (11), karaciğer (12), akciğer (13) ve endometrium (14) gibi bazı kanserlerde tümör proliferasyonuyla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte overin benign seröz tümörlerinde (91) daha yüksek oranda FOXC1 ekspresyonu gözlenmiştir. Farklı kanser türlerinde farklı etkiler göstermesi sebebiyle FOXC1 için tümörsupresör ya da onkogen terimlerinden biri kullanılmamasının gerektiği bildirilmektedir (9).

Meme kanserinde FOXC1 pin1 aracılığıyla p65'i aktive ederek nükleusa taşınmasını sağlayıp tümör hücresinin büyüme ve proliferasyonu sağlamaktadır. Diğer taraftan meme kanserinde epitel hücrelerinin invazyonun artması ve metastaz yapma potansiyelinin artması gibi mezenkimal özellikleri kazandığı durum olan EMT'nin FOXC1 tarafından aktive edildiği öne sürülmektedir. (7).

Meme kanserinde özellikle TNBC'nin bir türü olan genellikle yüksek histolojik derece ve agresif klinik seyir gösteren bazal benzeri alt tipinde yüksek düzeylerde FOXC1 ekspresyonu görülmektedir (7). Günümüzde bazal benzeri meme kanserinin tanısı için altın standart gen ekspresyon profili olsa da FOXC1'in TNBC ve özellikle bazal benzeri alt tip için hassas bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşüncesi araştırmalara konu olarak değerini korumaktadır.

Diğer yandan FOXC1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde TIL seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu ilişki, immünite hücrelerinin TMÇ'ye doğru çekilmesinde

veya aktive olmasında FOXC1'in rol oynayabileceğini düşündürür. FOXC1'in yüksek ekspresyonu, CD8+ T lenfositlerinin sitotoksik aktivitesini azaltarak ve CD4+ T lenfositlerinin immün düzenleyici işlevlerini artırarak immünsupresif TMÇ'de ortam oluşmasına neden olur. Bu da tümör hücrelerinin immün sisteme karşı direnç geliştirmesine ve immüniteden kaçışına sebebiyet verir. Tüm bunlar gösteriyor ki, FOXC1 aktivitesindeki artış kanser hücresinin çoğalması, farklılaşması, agresyonu, invazyonu ve metastazından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (16).

Sonuç olarak FOXC1, TNBC'yi diğer meme kanseri tiplerinden ayırmaya yardımcı olabileceği gibi bu proteinin seviyesi tedavi yanıtı ve prognoz için bir öngörücü de olabilir (8).

Çalışmamızda hastanemizde invaziv meme karsinomu tanısı almış olgularda, tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak FOXC1'in, moleküler alt tiplere göre ekspresyonu öncelenerek çeşitli klinik ve prognostik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. İncelenen parametreler arasında yaş, tümör boyutu, histolojik tip, nükleer ve histolojik grade, LVİ, in situ komponent varlığı, hormon reseptörleri (ER ve PR), HER2 durumu, Ki67 düzeyi, TIL yoğunluğu, CD4 ve CD8 lenfosit yoğunluğu, LN metastazı, pT ve pN evreleri ile prognostik evre yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen olgular moleküler olarak sınıflandığında olguların 66'sı (%54,1) luminal alt tip, 22'si (%18) HER2 overekspresе alt tip, 34'ü (%27,9) TNBC alt tipte yer aldığı belirlenmiştir. Çalışmamızda izlenen moleküler alt tiplerin dağılımı literatür ile uyumludur (10).

Moleküler alt tipler açısından bakıldığında, Çalışmamızda toplam 66 adet luminal alt tip olan olguların altısında ve HER2 overekspresе alt tip olan toplam 22 olgunun altısında FOXC1 ekspresyonu izlenmiş olup FOXC1 ekspresyonu ile luminal ve HER2 alt tipler arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p<0,001$).

Diğer önemli bir moleküler grup olan TNBC alt tipteki 34 olgunun 23'ü yüksek, dördü orta ve ikisi düşük olmak üzere toplam 29 tanesinde FOXC1 ekspresyonu

izlenmekte olup yalnızca beş olgu FOXC1 açısından negatifti. Çalışmamızda FOXC1 ekspresyonu ile TNBC alt tip arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$). FOXC1'in özellikle TNBC ve bazal benzeri meme kanserlerinde yüksek oranda ekspresyon gösterdiği tespit edilirken luminal ve HER2 overekseprese alt tiplerde daha düşük ekspresyon gösterdiği tespit edildi.

Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde FOXC1 yüksek ekspresyonunun genellikle triple negatif alt tiplerde gözlendiği belirtilmektedir. Wang ve arkadaşları, luminal alt tiplerde FOXC1 ekspresyonunun düşük olduğunu ancak TNBC alt tiplerde FOXC1 ekspresyonunun belirgin şekilde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (94). Muggerud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise luminal B benzeri ve HER2 overekseprese tümörlerin bazal benzeri tümörlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük FOXC1 ekspresyonuna sahip olduğu ifade edilmiştir (95). Han ve arkadaşları (8), Ray ve arkadaşları (96) ve Johnson ve arkadaşları (97) da bu ilişkiye dikkat çekerek FOXC1'in triple negatif meme kanserinde yüksek FOXC1 ekspresyonu gösterdiğini belirtmişlerdir. Jensen ve arkadaşlarının 96 olguyu içeren çalışmasında, bazal benzeri meme tümörlerinde diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında FOXC1 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (98). Li ve arkadaşlarının geniş bir seride yaptığı çalışmada, 2443 olgunun 370'ini oluşturan TNBC grubunda yaklaşık %80 oranında FOXC1 ekspresyonu saptanmış ve bu grubun %91,67'sinde orta ile yüksek düzeyde FOXC1 ekspresyonu izlenmiştir. Yine bu çalışmada luminal alt tip olup FOXC1 ekspresyonu gösteren olguların düşük ER ekspresyonu veya PR negatifliği gösterdiğine dikkat çekilmiştir (10).

Hormon reseptörleri ile FOXC1'in ilişkisine bakıldığında, FOXC1 ekspresyonu ile ER ve PR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). FOXC1'in hormon reseptörleri ile ilişkisi, özellikle meme kanseri araştırmalarında önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde yer alan pek çok çalışmada da bulgularımızla uyumlu olarak FOXC1 ekspresyonunun ER ve PR negatif tümörlerle anlamlı bir şekilde ilişkilendirildiği bildirilmiştir.

Örneğin Johnson ve arkadaşları ile Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında FOXC1'in ER ve PR negatifliği ile olan bu güçlü korelasyonuna dikkat çekilmiş, aynı şekilde Li ve arkadaşlarının 2022 ve 2024 yılında gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada FOXC1 yüksekliği ile hormon reseptörü negatifliği arasındaki ilişki vurgulanmıştır (10, 94, 97, 99). Buna ek olarak luminal alt tip olarak gruplanan ancak FOXC1 ekspresyonu gösteren olgularda %10'dan daha az ER ekspresyonu gösterdiği dikkati çekmektedir (10).

Han ve arkadaşları tarafından yapılan 2017 tarihli çalışma da FOXC1'in özellikle ER negatif meme tümörlerinde yüksek oranda eksprese edildiğini, buna karşın ER pozitif meme tümörlerinde düşük FOXC1 ekspresyonunun görüldüğünü ortaya koymuştur (8). Bu durum, FOXC1'in meme kanseri alt tipleri arasındaki farkları daha da netleştirmektedir. Muggerud ve arkadaşları da ER negatifliğinin FOXC1 genini daha fazla aktive ettiğini ileri sürmektedir (95).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da ortaya konulduğu gibi hormon negatif tümörlerde FOXC1'in yüksek ekspresyon göstermesi FOXC1'in meme kanserinin moleküler patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. FOXC1'in hormon reseptörü olmayan tümörlerdeki etkisini anlamak, klinik açıdan da hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

HER2 ve FOXC1 ekspresyonu arasındaki ilişki irdelendiğinde çalışmamızda FOXC1 ile HER2 arasında negatif korelasyon görüldü (p=0,007). Yüksek FOXC1 eksprese eden tümörlerde HER2 ekspresyonu daha az görüldü. FOXC1'in HER2 ile ilişkisi için Hu ve arkadaşlarının TNBC hastalarında yaptığı bir çalışmada, HER2 negatifliği skor 0 ve 1 olarak gruplanarak bu gruplardaki FOXC1 ekspresyonu incelenmiş ve FOXC1 ile HER2 arasında negatif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (100). Bu açıdan bulgularımızı literatür ile uyumludur.

TIL, TMÇ'de immün yanıtı değerlendiren önemli parametrelerden biridir. Yüksek TIL oranları, genellikle daha iyi bir immün yanıt ve daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilirken, düşük TIL oranları immün kaçış mekanizmalarının devreye girdiğini

ve tümörün immün denetimden kaçabildiğini gösterebilir. Bu konuda tümörü infiltre eden stromal lenfositlerin yoğunluğu üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. TIL yoğunluğu yanısıra TIL'leri oluşturan hücre çeşitlerinin de tümör gelişiminde farklı sonuçları olabileceğini göstermektedir (87).

Tümördeki immün yanıtı değerlendirmede CD4+ ve CD8+ lenfositlerin yoğunluğu daha sık kullanılan parametredir. CD8+ lenfositler immüniteyi stimüle ederken tümörü baskılayabilmektedir. CD4+ lenfositler de immünsupressör olarak görev yapmaktadır (83).

Çalışmamızda genel TIL yoğunluğu ile FOXC1 arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$). Diğer taraftan CD4+ T lenfosit yoğunluğu ile FOXC1 ekspresyonu arasında da pozitif bir korelasyon ($p<0,05$) saptanmış olmakla birlikte CD8+ lenfosit yoğunluğu ile anlamlı ilişki ($p>0,05$) izlenmemiştir.

Ray ve arkadaşları yaptığı çalışma ile FOXC1'in kanser hücreleri ile etkileşime girerek TMÇ'de değişimlere neden olduğunu bildirmiş ve çalışmamızı destekler yönde artmış FOXC1 ekspresyonunu çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınmasını indükleyerek immünsupresif etki gösteren yüksek TIL oranlarıyla ilişkilendirmiştir (92).

Sun ve arkadaşları da akciğer kanserinde benzer şekilde FOXC1'in CD4+ ve CD8+ T lenfositleri etkileyerek immünsupresif bir mikroçevre oluşturarak immün yanıtı baskıladığını ve böylece tümör hücrelerinin immüniteden kaçtığını göstermiştir (16). Hu ve arkadaşlarının TNBC alt tiplerinde yaptığı bir çalışmada immünohistokimyasal olarak CD8 ile düşük inflamasyonun izlendiği olgularda FOXC1 ekspresyonun daha fazla olduğunu bildirmiştir (100). Çalışmamız FOXC1 ile CD4+ lenfosit yoğunluğu arasında pozitif korelasyon göstererek bu yönde literatürle tutarlıdır. Ancak çalışmamızda FOXC1 ile CD8+ lenfosit yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanamadığı için literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmekte olup, farklı kanser türlerinde veya meme kanserinin farklı alt tiplerinde FOXC1'in immün yanıt üzerindeki etkisinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın tüm

histolojik tipleri kapsaması ve özel bir alt tipe ait olmaması bu çelişkinin nedeni olabilir. Diğer taraftan, meme kanserlerinde FOXC1 ile CD4+ ve CD8+ lenfosit yoğunluğu arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak incelendiği çalışmaların sayısının sınırlı olması, bu konuda daha fazla araştırma yapılmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda histolojik derece ($p<0,05$) ve nükleer derece ($p<0,05$) ile FOXC1 arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Nükleer ve histolojik derece arttıkça FOXC1 ekspresyonunun da arttığı ortaya konulmuştur. Ray ve arkadaşları (96) ile Johnson ve arkadaşları (97) tarafından TNBC-bazal benzeri meme kanseri türlerinde FOXC1'in yüksek ekspresyonunun yüksek histolojik derece ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu durumun daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Benzer olarak literatürde yapılan çok sayıda çalışma da yüksek FOXC1 ekspresyonuna sahip tümörlerin daha yüksek nükleer ve histolojik derecelere sahip olduğu bildirilmiştir (10, 97, 99-101). Literatür ve çalışmamız benzer sonuçlara işaret etmektedir.

FOXC1 ile Ki67 düzeyi arasındaki ilişki irdelendiğinde bulgularımıza göre FOXC1 ile Ki67 arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). İnvaziv meme kanserlerini içeren birçok çalışmada da FOXC1'in yüksek Ki67 düzeyleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (97, 99, 100). Ayrıca, mide ve pankreas kanserleri üzerine yapılan çalışmalarda da FOXC1'in yüksek Ki67 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (102, 103).

Çalışmamız hem genel literatür hem de meme kanserini içeren literatür ile uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sonuçlar göz önüne alındığında FOXC1'in yüksek Ki67 düzeyleri ile olan pozitif korelasyonu, FOXC1'in tümör hücre proliferasyonunu doğrudan etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Ki67, hücrelerin büyüme ve bölünme hızını gösteren bir proliferasyon belirteci olarak bilinir ve bu nedenle yüksek Ki67 düzeyleri, agresif tümör fenotipleriyle ilişkilidir.

Bu bulgular, FOXC1'in Ki67 gibi proliferatif belirteçlerle ilişkisi, onun tümör biyolojisi üzerindeki etkisini daha da belirgin hale getirir ve agresif tümör fenotipleri

ile ilişkisini güçlendirir. Bu korelasyon, FOXC1'in tümör progresyonu ve kötü prognoz ile bağlantısını açıklayan önemli bir mekanizma olabilir.

FOXC1 ile prognostik evre arasında çalışmamızda anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Literatürde de Kume ve arkadaşlarının FOXC1'in kanser ilerlemesinde rol oynadığını destekleyen bir meta-analiz, FOXC1'in erken evre kanserlere kıyasla ileri evre kanserlerde eksprese edilme olasılığının daha fazla olduğunu bildirmektedir (104). Diğer taraftan pankreas ve kolorektal kanserlerle yapılan çalışmalarda FOXC1 ekspresyonunun yine ileri evre kanserlerde arttığı ortaya konulmuştur (103, 105). Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızda da ileri evre olgularda daha yüksek FOXC1 ekspresyonu tespit edilmesi literatür ile uyumludur ($p<0,05$).

FOXC1'in nükleer ve histolojik derece, Ki67 proliferasyon indeksi ve prognostik evre ile olan pozitif korelasyonu yüksek dereceli tümörlerle ilişkili olduğu açıktır. Çalışmamız bu yönüyle literatürle benzer bulgulara sahiptir. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, FOXC1'in yüksek ekspresyonu agresif tümör tipinin tespitinde ve tedavi yaklaşımında biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelini artırabilir.

Kanser biyolojisinde yaşın önemli bir değişken olduğu ve yaş ile birlikte kanser prevalansının arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda yaş ile FOXC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Literatürde meme kanserinde FOXC1 ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişkiyi değerlendiren Li ve arkadaşları (10), Ray ve arkadaşları (11) ve Johnson ve arkadaşları (97) FOXC1 ekspresyonu ile genç yaş arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir. Ayrıca, Hu ve arkadaşlarının yaptığı bazal benzeri ve immün açıdan düşük olarak gruplandırılan olgularda, FOXC1 ile yaşın ters orantılı olduğu bir diğer çalışmada bildirilmiştir (100). Literatürle olan uyumsuzluk; örneklem büyüklüğü, hasta dağılımındaki farklılıklar veya coğrafi ve bölgesel etkilerden kaynaklanıyor olabilir. FOXC1 ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişkinin daha geniş kapsamlı ve homojen örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarla aydınlatılması, bu konuda daha kesin ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

FOXC1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında çalışmamızda anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05). Ray ve arkadaşları (96) ve Wang ve arkadaşlarının (94) çalışmalarında daha büyük boyutlu tümörlere sahip olgularda daha yüksek oranda FOXC1 eksprese edildiği ve FOXC1 yüksek ekspresyonu ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki olduğu iddia edilmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu değildir.

Tümör çapı baz alınarak belirlenen patolojik T evresi ile FOXC1 arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p>0,05). FOXC1 ile pT evresi arasındaki ilişkiyi irdeleyen meme kanserinde yapılan bir çalışmada yüksek FOXC1 ekspresyonunun yüksek T evresi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Gastrik kanserlerde yapılan Xu ve arkadaşlarının çalışmasında pT, pN ve hastalığın evresi ile FOXC1in pozitif korelasyonu üzerinde durulmuştur (102). Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu değildir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen örneklem büyüklüğü, önceden alınmış tedavilere bağlı olarak tümör boyutunun küçülmesi gibi faktörlerden etkilenmesi olabilir.

Çalışmamızda FOXC1 ekspresyonu ile histolojik tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05). Literatürde histolojik tipler ile FOXC1 ekspresyonu arasındaki ilişki tam olarak netleşmemiş olsa da bazı araştırmalar, FOXC1 ekspresyonu ile histolojik tipler arasında belirli eğilimler olabileceğini öne sürmektedir. Örneğin Li ve arkadaşlarının 2 ayrı çalışmasından birinde invaziv meme karsinomu, NST olgularının yaklaşık %85'inde FOXC1 az yada çok eksprese edildiği ileri sürülmüştür (10). Yine Li ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında duktal karsinomlu olgularda FOXC1 ekspresyonu ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada lobüler karsinomlu olgularda FOXC1 eksprese edilmediği belirtilmiştir (99). Bu çelişkili sonuçlar farklı çalışmalarda kullanılan örneklem büyüklüğü ve histolojik tiplerin çeşitliliğinden kaynaklanabilir ve bu alandaki mevcut literatür hala sınırlı olduğundan, daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması, meme kanserinin alt gruplarına yönelik hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de olanak sağlayabilir.

LVİ, kanser hücrelerinin lenfatik veya kan damarlarına girerek uzak organlara yayılma potansiyelini belirleyen önemli bir prognostik faktör olup FOXC1'in LVİ ile ilişkisi, bu biyobelirtecin metastaz yapma eğilimiyle bağlantısını gösterebilir. Çalışmamızda FOXC1 ekspresyonu ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Diğer yandan Muggerud ve arkadaşları yaptığı çalışmada, yüksek FOXC1 ekspresyonunun LVİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirterek, FOXC1'in metastatik yayılımı destekleyen ve tümörün agresif davranışlarını artıran bir faktör olabileceğini vurgulamışlardır (95). Diğer bir çalışmada FOXC1'in LVİ ile olan ilişkisinin daha zayıf olduğu veya istatistiksel anlamlılık taşımadığı belirtilmektedir (100). Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Literatürdeki farklılıklar büyük olasılıkla hasta popülasyonları ve çalışmalardaki örneklem büyüklüklerinden kaynaklanmaktadır. FOXC1'in LVİ potansiyelini anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DKIS, invaziv meme kanserine dönüşme potansiyeli taşıyan, meme kanserinin erken bir formu olarak kabul edilir. İn situ komponentin eşlik ettiği invaziv meme karsinomlarında FOXC1 ekspresyonu ile arasında çalışmamızda anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$). Literatürde invaziv karsinoma eşlik eden in situ komponentler ile ilişkili çalışma bulunmamakla birlikte Muggerud ve arkadaşlarının çalışması, DKIS ve erken evre invaziv meme kanserlerinde FOXC1 ekspresyonunu inceleyen çalışmasında DKIS alanlarında invaziv alanlara göre daha düşük FOXC1 ekspresyonu gösterdiğini bildirmiştir (95). Bu bulgu, FOXC1'in genellikle daha invaziv ve ilerlemiş meme kanserlerinde etkili olduğunu ve erken evredeki tümörlerde daha az eksprese edildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda FOXC1 ile LN metastazı arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Birçok kanser türünde LN metastazı ile FOXC1 ekspresyonu arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmektedir. Pan ve arkadaşlarının özofagusun yassı epitel hücreli karsinomunu içeren çalışmasında FOXC1 ile LN metastazı arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur (106). Yine mide, kolon ve pankreas karsinomları üzerinde

yapılan çalışmalarda da FOXC1 ekspresyonu izlenen olgularda LN metastazı olasılığının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur (102, 105, 107).

Sonuç olarak, çalışmamızda FOXC1'in çeşitli invaziv meme karsinomlarında ekspresyon profili ortaya konulmuştur. Öncelikle moleküler alt tiplere göre yapılan incelemede TNBC tümörlerde daha yüksek oranda eksprese edildiği ve TNBC'nin bir alt türü olarak karşımıza çıkan daha genç yaşta görülüp yüksek histolojik derece, agresif klinik özellikler, metastazlar ve kötü prognoz ile karakterize bazal benzeri alt tip ile çok yakın ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu durum gelecekte FOXC1'in TNBC alt tiplerini ayırmada ve bazal benzeri meme kanseri için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda TIL ile FOXC1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon izlenmesi FOXC1'in TMÇ'sini de belirgin şekilde etkilediğini, özellikle CD4+ lenfosit yoğunluğu ile FOXC1 arasında pozitif korelasyon izlenmesi FOXC1'in immünsupresif etki ile tümör progresyonuna katkıda bulunacağı düşünülebilir. Bu durum FOXC1 gelecekte immünoterapilere yanıt için öngörücü bir belirteç olarak rol alabilir.

Özellikle, farklı kanser türlerinde ve meme kanserinin alt tiplerinde FOXC1'in CD4+ ve CD8+ T lenfositleri ile olan ilişkisi üzerine yapılacak kapsamlı çalışmalar immün mekanizmalar üzerindeki rolünü daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyacaktır. Ancak, bazı çelişkili sonuçlar ve istatistiksel anlamlılıkların eksikliği, FOXC1'in prognostik ve prediktif bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş örneklemlerle ve alt gruplarda incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. FOXC1'in moleküler mekanizmaları ve diğer moleküller ile etkileşimleri için gelecekte yapılacak çalışmalar, FOXC1'in prognostik değerini daha net ortaya koyarak hastaların kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yönlendirilmesini sağlayıp klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini artırabilir.

**Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızda FOXC1 ekspresyonu ile çok sayıda prognostik parametre arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş olsa da örneklem sayısının az olması ve dağılımının homojen olmaması, bazı gruplardaki olgu sayılarının yetersiz olması (nükleer ve histolojik derecesi 1 olan yalnızca 2 olgunun olması, pT4 ve pN3 evresinde az sayıda olgu olması vb.), hastaların tedavi durumlarının değerlendirmeye alınmamış olması ve arşiv materyalinde çalışılan retrospektif bir özellikte olması mevcut çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca meme kanseri gibi heterojen yapıya sahip kanser türlerinde, tümörün farklı bölgelerinde protein ekspresyonu açısından farklılıklar görülebileceği akılda tutulmalıdır.

# 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmada, invaziv meme karsinomu tanısı alan 122 olguda FOXC1 ekspresyonu ile meme kanserinde önemi kanıtlanmış farklı klinikopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki irdelenmiştir. Buna göre sonuçlar şu şekildedir:

1. Moleküler alt tipler ile FOXC1 arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Triple negatif olgularla yüksek FOXC1 ekspresyonu arasındaki yakın ilişki doğrulandı. Luminal ve HER2 overekseprese alt tiplerde FOXC1 ekspresyonu arasında negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$).
2. ER ve PR ile FOXC1 arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu izlendi (her ikisi içinde $p<0,001$).
3. HER2 ile FOXC1 ekspresyonu arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).
4. FOXC1 ekspresyonu ile genel TIL yoğunluğu ve CD4+ lenfosit yoğunluğu arasında anlamlı ilişki izlendi ($p<0,05$).
5. FOXC1 ekspresyonu ile nükleer ve histolojik derece arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).
6. Ki67 proliferasyon indeksi arttıkça FOXC1'in ekspresyonu da arttı ve bu iki belirteç arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlendi ($p<0,05$).
7. Hastalığın prognostik evresi ile FOXC1 arasındaki arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).
8. Hastaların tanı yaşı ile FOXC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).
9. Tümör boyutu, histolojik tip, LVİ, eşlik eden in situ komponent varlığı, CD8+ lenfosit yoğunluğu, aksiller LN metastaz durumu, pT evresi ve pN evresi gibi parametreler ile FOXC1 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).
10. Olgularımız moleküler olarak sınıflandığında %54,1'i luminal alt tip, %18'i HER2 overekseprese alt tip, %27,9'u TNBC alt tipte yer almaktaydı.

Elde edilen bulgular, FOXC1'in meme kanseri biyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. FOXC1'in ER, PR ve HER2 ile negatif korelasyonu moleküler alt tiplerdeki dikkate değer farklılığı gözler önüne sermektedir. Bulgularımız ve ortaya konan kanıtlarla birlikte FOXC1'in TNBC ve özellikle TNBC'nin alt tipi olan agresif özellik gösteren bazal benzeri meme kanserinde anlamlı şekilde daha çok eksprese edildiği görülmektedir. Günümüzde bazal benzeri meme kanseri tanısında altın standart gen ekspresyon profili olsa da bu tutarlı bulgular gelecekte FOXC1'in TNBC alt tiplerini ayırmada ve bazal benzeri meme kanseri için tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini fikrini desteklemektedir.

Nükleer derece, histolojik derece ve Ki67 düzeyi ile FOXC1 ekspresyonu arasındaki pozitif korelasyon FOXC1'in agresif tümör özelliklerini destekleyen bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca FOXC1'in ileri evre hastalıkta pozitif olma ihtimalinin artması da FOXC1'in agresif tümörlerde rol aldığı fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda TIL ve CD4+ lenfosit yoğunluğu ile FOXC1 arasında anlamlı ilişki bulunması FOXC1'in immünsupresif TMÇ yarattığını düşündürmüş olup FOXC1'in gelecekte immünoterapilere yanıt için öngörücü bir belirteç olabileceği ve hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available: WHO; 2024 [Available from: from: https://gco.iarc.who.int/today.
2. Kara F, Keskinkılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021.
3. Kumar VA, A.K., Aster, J.C. Robbins Basic Pathology. Tenth Edition ed: Elsevier; 2018.
4. Society AC. Cancer Facts & Figures 2023 2023 [Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf.
5. WHO classification of tumours: Breast tumours. 5th edition ed: International Agency for Research on Cancer; 2019.
6. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
7. Elian FA, Yan E, Walter MA. FOXC1, the new player in the cancer sandbox. Oncotarget. 2018;9(8):8165.
8. Han B, Bhowmick N, Qu Y, Chung S, Giuliano AE, Cui X. FOXC1: an emerging marker and therapeutic target for cancer. Oncogene. 2017;36(28):3957-63.
9. Yang Z, Jiang S, Cheng Y, Li T, Hu W, Ma Z, et al. FOXC1 in cancer development and therapy: deciphering its emerging and divergent roles. Therapeutic advances in medical oncology. 2017;9(12):797-816.
10. Li M, Lv H, Zhong S, Zhou S, Lu H, Yang W. FOXC1: a specific biomarker for triple-negative breast cancer diagnosis and classification. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2022;146(8):994-1003.
11. Ray PS, Bagaria SP, Wang J, Shamonki JM, Ye X, Sim M-S, et al. Basal-like breast cancer defined by FOXC1 expression offers superior prognostic value: a retrospective immunohistochemical study. Annals of surgical oncology. 2011;18:3839-47.
12. Xia L, Huang W, Tian D, Zhu H, Qi X, Chen Z, et al. Overexpression of forkhead box C1 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2013;57(2):610-24.

13. Wei L-X, Zhou R-S, Xu H-F, Wang J-Y, Yuan M-H. High expression of FOXC1 is associated with poor clinical outcome in non-small cell lung cancer patients. Tumor Biology. 2013;34:941-6.
14. Xu Y-Y, Tian J, Hao Q, Yin L-R. MicroRNA-495 downregulates FOXC1 expression to suppress cell growth and migration in endometrial cancer. Tumor Biology. 2016;37:239-51.
15. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006;313(5795):1960-4.
16. Sun C-C, Zhu W, Li S-J, Hu W, Zhang J, Zhuo Y, et al. FOXC1-mediated LINC00301 facilitates tumor progression and triggers an immune-suppressing microenvironment in non-small cell lung cancer by regulating the HIF1α pathway. Genome medicine. 2020;12:1-27.
17. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. Journal of clinical oncology. 2011;29(15):1949-55.
18. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Annals of oncology. 2015;26(2):259-71.
19. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. Journal for immunotherapy of cancer. 2016;4:1-7.
20. Mills SE. Histology for Pathologists. Fourth Edition ed. Pine JW, editor: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
21. Dabbs DJ. Breast Pathology. Dabbs DJ, editor: Elsevier Saunders; 2012.
22. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. Journal of mammary gland biology and neoplasia. 2000;5:119-37.
23. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy Interpretation of the Breast. Third Edition ed. J.I. E, editor2018.
24. Lindberg MR, Lamps LW. Diagnositc Pathology: Normal Histology. Second Edition ed: Elsevier; 2018.
25. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Eighth Edition ed: Wolters Kluwer; 2018.

26. Bland KI, Klimberg VS. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Fifth Edition ed2018.
27. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackermann's Surgical Pathology. Eleventh Edition ed2018.
28. Shiffman MA. Nipple-Areolar Complex Reconstruction Principles and Clinical Techniques. Shiffman MA, editor: Springer; 2018.
29. Gordon IO. GJ. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Sixth Edition ed: Wolters Kluwer Health; 2015.
30. Russo J, Russo IH. Techniques and methodological approaches in breast cancer research: Springer; 2014.
31. Clarke CL, Sandle J, Parry SC, Reis-Filho JS, O'Hare MJ, Lakhani SR. Cytokeratin 5/6 in normal human breast: lack of evidence for a stem cell phenotype. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;204(2):147-52.
32. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-E86.
33. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Tan PH, van de Vijver M. WHO Classification of Tumours of the Breast. 2012.
34. Kumar V AA, Aster J. . Robbins Temel Patoloji: Nobel Tıp Kitabevi; 2014.
35. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Women's health. 2015;11(1):65-77.
36. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. European journal of cancer prevention. 2002:S94-S100.
37. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2015;1856(1):73-85.
38. Mansfield CM. A review of the etiology of breast cancer. Journal of the National Medical Association. 1993;85(3):217.
39. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. Medical journal of the Islamic Republic of Iran. 2016;30:369.

40. Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® palpable breast masses. Journal of the American College of Radiology. 2017;14(5):S203-S24.
41. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. Cancer Epidemiology. 2016;44:186-94.
42. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.
43. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004;100(1):20-7.
44. Campbell LL, Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? Cell cycle. 2007;6(19):2332-8.
45. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. The Journal of pathology. 2011;223(2):308-18.
46. Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Morris EA, Sahin A, et al. Who Classification of Tumours Breast Cancer (Editorial Board). 2018.
47. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology. 2010;57(2):171-92.
48. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. Advances in anatomic pathology. 2014;21(2):100-7.
49. Wellings S, Jensen H, Marcum R. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. Journal of the National Cancer Institute. 1975;55(2):231-73.
50. Tsang JY, Gary MT. Molecular classification of breast cancer. Advances in anatomic pathology. 2020;27(1):27-35.
51. Provenzano E, Ulaner GA, Chin S-F. Molecular classification of breast cancer. PET clinics. 2018;13(3):325-38.
52. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

53. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Archiv. 2014;465:1-14.
54. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Jama. 2006;295(21):2492-502.
55. Prat A, Perou CM. Mammary development meets cancer genomics. Nature medicine. 2009;15(8):842-4.
56. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10.
57. Hortobagyi GN, Connoly JL. AJCC cancer staging manual. 8th ed: American College of Surgeons; 2018 2018.
58. Kroman N, Tutt A, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based studyCommentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. Bmj. 2000;320(7233):474-9.
59. Louwman W, Janssen-Heijnen M, Houterman S, Voogd A, Van Der Sangen M, Nieuwenhuijzen G, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. European journal of cancer. 2005;41(5):779-85.
60. Ellis I, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey R, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1992;20(6):479-89.
61. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. Journal of clinical oncology. 1999;17(5):1442-.
62. Anbazhagan R, Bartek J, Monaghan P, Gusterson B. Growth and development of the human infant breast. American journal of anatomy. 1991;192(4):407-17.
63. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, et al. Natural History of More Than 20 Years of Node-Positive Primary Breast Carcinoma Treated With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil–Based Adjuvant Chemotherapy: A Study by the Cancer and Leukemia Group B. Journal of clinical oncology. 2003;21(9):1825-35.

64. Rosen PP, Groshen S, Kinne D, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. Journal of clinical oncology. 1993;11(11):2090-100.
65. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion–negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. Journal of clinical oncology. 2004;22(9):1630-7.
66. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.
67. Warwick J, Tabàr L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004;100(7):1331-6.
68. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(12):1346-66.
69. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. Journal of clinical oncology. 2003;21(10):1973-9.
70. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(7):1331-8.
71. Gasparini G, Pozza F, Bevilacqua P, Gullick W, Lemoine N, Maluta S, et al. c-erbB-3 and c-erbB-2 protein expression in node-negative breast carcinoma—an immunocytochemical study. European Journal of Cancer. 1994;30(1):16-22.
72. Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. Journal of Clinical Oncology. 1992;10(7):1044-8.
73. Maximiano S, Magalhaes P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. BioDrugs. 2016;30:75-86.

74. Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast cancer research and treatment. 2013;139:539-52.
75. Chang JM, McCullough AE, Dueck AC, Kosiorek HE, Ocal IT, Lidner TK, et al. Back to basics: traditional Nottingham grade mitotic counts alone are significant in predicting survival in invasive breast carcinoma. Annals of surgical oncology. 2015;22:509-15.
76. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. Journal of the National cancer Institute. 2011;103(22):1656-64.
77. Mansour EG, Ravdin PM, Dressier L. Prognostic factors in early breast carcinoma. Cancer. 1994;74(S1):381-400.
78. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Annals of oncology. 2005;16(10):1569-83.
79. Lee A, Pinder S, Macmillan R, Mitchell M, Ellis I, Elston C, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. European journal of cancer. 2006;42(3):357-62.
80. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. The oncologist. 2004;9(6):606-16.
81. Matsukuma A, Enjoji M, Toyoshima S. Ductal Carcinoma of the Breasts: An Analysis of Proportions of Intraductal and Invasive Components. Pathology-Research and Practice. 1991;187(1):62-7.
82. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nature immunology. 2002;3(11):991-8.
83. Janeway CA, Traves JP. Immunobiology The immune system in health and disease. 5th edition ed: Garland Science; 2001.
84. Nathan MR, Schmid P. The emerging world of breast cancer immunotherapy. The Breast. 2018;37:200-6.
85. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. Current opinion in immunology. 2014;27:16-25.

86. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2016;11(4):e0152500.
87. Matkowski R, Gisterek I, Halon A, Lacko A, Szewczyk K, Staszek U, et al. The prognostic role of tumor-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. Anticancer research. 2009;29(7):2445-51.
88. Pruneri G, Vingiani A, Denkert C. Tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. The Breast. 2018;37:207-14.
89. Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. Histopathology. 2011;58(7):1107-16.
90. Ou-Yang L, Xiao S-J, Liu P, Yi S-J, Zhang X-L, Ou-Yang S, et al. Forkhead box C1 induces epithelial-mesenchymal transition and is a potential therapeutic target in nasopharyngeal carcinoma. Molecular Medicine Reports. 2015;12(6):8003-9.
91. Wang LY, Li LS, Yang Z. Correlation of FOXC1 protein with clinicopathological features in serous ovarian tumors. Oncology Letters. 2016;11(2):933-8.
92. Ray T, Ryusaki T, Ray PS. Therapeutically targeting cancers that overexpress FOXC1: A transcriptional driver of cell plasticity, partial EMT, and cancer metastasis. Frontiers in Oncology. 2021;11:721959.
93. Hida AI, Sagara Y, Yotsumoto D, Kanemitsu S, Kawano J, Baba S, et al. Prognostic and predictive impacts of tumor-infiltrating lymphocytes differ between Triple-negative and HER2-positive breast cancers treated with standard systemic therapies. Breast cancer research and treatment. 2016;158:1-9.
94. Wang J, Xu Y, Li L, Wang L, Yao R, Sun Q, et al. FOXC 1 is associated with estrogen receptor alpha and affects sensitivity of tamoxifen treatment in breast cancer. Cancer medicine. 2017;6(1):275-87.
95. Muggerud AA, Rønneberg JA, Wärnberg F, Botling J, Busato F, Jovanovic J, et al. Frequent aberrant DNA methylation of ABCB1, FOXC1, PPP2R2B and PTEN in ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. Breast Cancer Research. 2010;12:1-10.
96. Ray PS, Wang J, Qu Y, Sim M-S, Shamonki J, Bagaria SP, et al. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer. Cancer research. 2010;70(10):3870-6.

97. Johnson J, Choi M, Dadmanesh F, Han B, Qu Y, Yu-Rice Y, et al. FOXC1 identifies basal-like breast cancer in a hereditary breast cancer cohort. Oncotarget. 2016;7(46):75729.
98. Jensen TW, Ray T, Wang J, Li X, Naritoku WY, Han B, et al. Diagnosis of basal-like breast cancer using a FOXC1-based assay. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(8):djv148.
99. Li M, Zhou S, Lv H, Cai M, Wan X, Lu H, et al. FOXC1 and SOX10 in Estrogen Receptor–Low Positive/HER2-Negative Breast Cancer: Potential Biomarkers for the Basal-like Phenotype Prediction. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2024;148(4):461-70.
100. Hu H, Tong K, Tsang J, Ko C, Tam F, Loong T, et al. Subtyping of triple-negative breast cancers: its prognostication and implications in diagnosis of breast origin. ESMO open. 2024;9(4):102993.
101. Sizemore ST, Keri RA. The forkhead box transcription factor FOXC1 promotes breast cancer invasion by inducing matrix metalloprotease 7 (MMP7) expression. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(29):24631-40.
102. Xu Y, Shao Qs, Yao Hb, Jin Y, Ma Yy, Jia Lh. Overexpression of FOXC 1 correlates with poor prognosis in gastric cancer patients. Histopathology. 2014;64(7):963-70.
103. Subramani R, Camacho FA, Levin CI, Flores K, Clift A, Galvez A, et al. FOXC1 plays a crucial role in the growth of pancreatic cancer. Oncogenesis. 2018;7(7):52.
104. Kume T, Shackour T. Meta-analysis of the likelihood of FOXC1 expression in early-and late-stage tumors. Oncotarget. 2018;9(93):36625.
105. Zhang Y, Liao Y, Chen C, Sun W, Sun X, Liu Y, et al. p38-regulated FOXC1 stability is required for colorectal cancer metastasis. The Journal of Pathology. 2020;250(2):217-30.
106. Pan F, Yao J, Chen Y, Zhou C, Geng P, Mao H, et al. A novel long non-coding RNA FOXCUT and mRNA FOXC1 pair promote progression and predict poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. International journal of clinical and experimental pathology. 2014;7(6):2838.
107. Wang L, Gu F, Liu C-Y, Wang R-J, Li J, Xu J-Y. High level of FOXC1 expression is associated with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. Tumor Biology. 2013;34:853-8.