

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TÜMÖR DOKUSUNDAKİ İNFLAMATUAR HÜCERELERİN
ORANSAL DAĞILIMININ, İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMUN
LENFATİK YAYILIMINA ETKİSİ VE DİĞER PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde ÇAKIRSOY ÇAKAR

TEMMUZ – 2015

İÇİNDEKİLER:

KABUL VE ONAY SAYFASI	3
BEYAN	4
ÖNSÖZ	5
KISALTMALAR	6
TABLolar ve ŞEKİLLER	7
RESİMLER	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1 MEMENİN ANATOMİSİ	12
2.1.1 Meme Başı ve Areola	13
2.1.2 Yumuşak Doku.....	13
2.1.3 Vasküler, Lenfatik Dolaşım ve İnnervasyon.....	14
2.1.3.1 Memenin arterleri	14
2.1.3.2 Memenin venleri	14
2.1.3.3 Memenin lenfatik drenjı.....	15
2.1.3.4 Memenin innervasyonu.....	16
2.2 MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ	16
2.3 MEMENİN HİSTOLOJİSİ	17
2.3.1 Adolesan Dönem	17
2.3.2 Yetişkin Dönem.....	18
2.3.3 Gebelik Dönemi ve Laktasyon	23
2.3.4 Menopoz Dönemi	24
2.4 MEMENİN BİYOLOJİK MARKIRLARI	25
2.5 MEME KANSERİ	26
2.5.1 Epidemiyoloji	28
2.5.2 Risk Faktörleri.....	26
2.5.2.1 Cinsiyet	29
2.5.2.2 Yaş	30
2.5.2.3 Kalıtsal Risk Faktörleri.....	30

2.5.2.4 Aile Öyküsü	30
2.5.2.5 Irk ve Etnik Köken.....	30
2.5.2.6 Kilo	31
2.5.2.7 Egzersiz eksikliği.....	31
2.5.2.8 Alkol kullanımı.....	31
2.5.2.9 Radyasyon Maruziyeti	31
2.5.2.10 Menstrüel ve Reprodüktif Faktörler	32
2.5.2.11 Kemik Dansitesi.....	32
2.5.2.12 Meme Dansitesi	32
2.5.3 Meme Tümörlerinin Sınıflaması	32
2.5.4 İnvaziv Duktal Karsinom	34
2.5.5 Prognostik ve Prediktif Faktörler	36
2.5.6pTNM Patolojik Evreleme	39
2.5.7 İmmünite, İnflamasyon ve Kanser	40
2.5.8 İmmünohistokimyasal belirteçler	41
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1 OLGU SEÇİMİ.....	43
3.2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve HİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	43
3.3 DEĞERLENDİRME.....	44
3.3.1. Peritümöral Alan	44
3.3.2. İntratümöral Stromal Alan	45
3.3.3. İntratümöral İntraepitelyal Alan.....	46
3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	46
4.BULGULAR.....	47
5.TARTIŞMA	78
6.SONUÇLAR.....	89
ÖZET.....	91
KAYNAKLAR	95

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Mustafa KÖSEM danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Gözde Çakırsoy Çakar tarafından tez başlığı “TÜMÖR DOKUSUNDAKİ İNFLAMATUAR HÜCRELERİN ORANSAL DAĞILIMININ, İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMUN LENFATİK YAYILIMINA ETKİSİ ve DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı / /tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan Akdemir
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

..../.../2015

Dr. Gözde akırsoy akar

ÖNSÖZ:

Tez çalışmamda konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar olan süreçte yardım ve desteğini sunan, ihtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Kösem'e

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bir patolog olarak yetişmeme katkıda bulunan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gupse Turan'a

Çalışma sonuçlarının istatistik değerlendirilmesinde sabırla yardım eden sayın Dr. Sadet Sayan'a

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız, bana her zaman yardımcı olan asistan arkadaşlarıma ve laboratuvar arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana her zaman destek olan başta annem olmak üzere tüm aileme, teşekkür ederim.

KISALTMALAR:

ADP: Adenozin Difosfat

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

BRCA: Breast cancer , early onset

CK:Cytokeratin (sitokeratin)

DCIS: Duktal carsinoma in situ (duktal karsinoma in situ-in situ duktal karsinom)

ER: Östrojen reseptörü

GCDFP-15: Gross cystic disease fluid protein-15

H&E: Hematoxylin-eosin (hematoksilen-eozin)

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

İHK: İmmünohistokimyasal

LCIS: Lobular carsinoma in situ (lobüler karsinoma in situ-in situ lobüler karsinom)

LN: Lymph node (lenf düğümü)

MHC: Major histocompatibility complex

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

NOS: Not otherwise spesified (başka şekilde adlandırılmayan, spesifik türlere uymayan)

NST: No special type (non-spesifik tip, spesifik olmayan tip)

PR: Progesteron reseptörü

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SMA: Smooth muscle actin (düz kas aktini)

SMM: Smooth muscle myosin (düz kas myozini)

TDLU: Terminal Duktal Unite

TNM: Tumor, lymph node, metastasis (tümör, lenf düğümü, metastaz)

UICC: Union Contre le Cancer

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLolar ve ŞEKİLLER:

Tablo 1: Meme kanseri için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri	28
Tablo 2: Meme tümörlerinin WHO klasifikasyonu	33
Tablo 3: Meme Karsinomunda TNM Evrelemesi.....	39
Tablo 4: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral Hücre Yoğunlukları	48
Tablo 5: Lenf Nodu Tutulumu İle Hücre Tiplendirmesi Arasındaki Korelasyon Dağılımı	48
Tablo 6: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal Hücre Yoğunlukları	49
Tablo 7: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda İnaepitelyal Hücre Yoğunlukları.	50
Tablo 8: Lenf Nodu Tutulumu İle Hücre Tiplendirmesi Arasındaki Korelasyon Dağılımı	50
Tablo 9: Tümör Çapı Derecesine Göre Peritümöral İnflamatuar Hücre Gruplarının Yoğunluğu.....	52
Tablo 10: Tümör Çapı Derecesine Göre İnatümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	53
Tablo 11: Tümör Çapı Derecesine Göre İnaepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	53
Tablo 12: Tümör Grade' ine Göre Peritümöral İnflamatuar Hücre Gruplarının Yoğunluğu.....	56
Tablo 13: Peritümöral İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade' i 1 ve 3 Arasındaki İlişki.	56
Tablo 14: İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade'i 2 ve 3 Arasındaki İlişki.	56
Tablo 15: Tümör Grade' ine Göre İnatümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	58
Tablo 16: İnatümöral stromal İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade' i 1 ve 3 Arasındaki İlişki	58
Tablo 17: İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade'i 2 ve 3 Arasındaki İlişki	58
Tablo 18: Tümör Grade' ine Göre İnaepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	59
Tablo 19: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	60
Tablo 20: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	61
Tablo 21: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda İnaepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	62
Tablo 22: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	63
Tablo 23: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	64
Tablo 24: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda İnaepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	64
Tablo 25: HER-2 Skoruna Göre Peritümöral İnflamatuar Hücre Yoğunlukları.....	65
Tablo 26: HER-2 Skoruna Göre İnatümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları	67
Tablo 27: HER-2 Skoruna Göre İnaepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları.....	68

Tablo 28: Olgulara göre immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgular.....	69
Tablo 29: Lenf nodu pozitif ve negatif gruplarda inflamatuvar hücre oranları	71
Şekil 1: Lenf Nodu Tutulumu İle Peritümöral CD38 infiltrasyonu Arasındaki Korelasyon	48
Şekil 2: Lenf Nodu Tutulumu İle İntraepitelyal Mast Hücresi Arasındaki Korelasyon Dağılımı	50

RESİMLER:

Resim 1: Duktus, duktüller ve lobular-asiner birimlerden oluşan memenin mikroanatomi.....	18
Resim 2: Laktasyon sırasında meme dokusundaki stromada azalma ve epitelde vakuolizasyon.....	24
Resim 3: CD4 ile peritümöral skor 3 boyanma.....	73
Resim 4: CD20 ile peritümöral alanda skor 1 boyanma.....	73
Resim 5: CD38 ile peritümöral alanda skor 2 boyanma.....	74
Resim 6: Toluidin Blue ile peritümöral alanda mast hücrelerinde skor 3 boyanma.....	74
Resim 7: CD38 ile intratümöral stromal alanda skor 3 boyanma.....	75
Resim 8: Toluidin blue ile intratümöral stromal alanda mast hücrelerinde skor 3 boyanma.....	75
Resim 9: CD4 ile intratümöral stromal alanda skor 2 boyanma.....	76
Resim 10: CD8 ile intratümöral stromal alanda skor 1 boyanma.....	76
Resim 11: CD8 ile intraepitelyal alanda skor 1 boyanma.....	77
Resim 12: CD8 ile intraepitelyal alanda skor 3 boyanma.....	77

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Aynı zamanda kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin en sık sebebidir. Kadınlarda görülen kanserlerin %26'sı meme kanseridir (Dabbs, 2012). İnvaziv duktal karsinom-NOS en sık görülen meme kanseri tipidir ve vakaların %40-75'ini oluşturur (Lakhani, 2012). Batı ülkelerinde meme kanseri tanısı alan kadınların %90'ı erken teşhis ve tedavi sayesinde tanı sonrası en az beş yıl yaşamaktadır (Parkin, Pisani and Ferlay 1999).

Günümüzde meme kanseri, morfolojik yapı, biyolojik davranış ve tedaviye yanıtta farklılıklar gösteren heterojen bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tümör evrelemesinde kullanılan TNM sistemi, tedaviyi planlamada yetersiz kalmaktadır. Alternatif çözümler için yapılan çok sayıda araştırma tanı aşamasında kanserin gerçek davranışının gösterilmesi, tedavi ve takip safhasında faydalı yeni prognostik ve prediktif verilerin elde edilmesi amacıyla yürütülmektedir. Bu sayede hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlanabilir. Meme kanserinde progresyonunun ve sonuçların sadece tümörün özellikleriyle değil hasta-tümör etkileşimiyle de bağlantılı olduğu gerçeği giderek daha belirgin hale gelmiştir. Tüm epitelyal kanserlerde altı belirleyici özellik bulunur. Bu özellikler proliferasyonun devamlı olarak uyarılması, büyüme baskılayıcılarından kaçış, invazyon ve metastaz aktivasyonu, replikatif immortalite, anjiyojenezin indüklenmesi ve hücre ölümüne karşı dirençtir. Kanserle ilişkili inflamasyonun kanser yayılımı ve prognozunda kilit rol oynadığı kabul edilmiş olup, yakın zamanda kanserin yedinci belirleyici özelliği olarak kabul edilmiştir (Hanahan and Weinberg, 2011).

Son zamanlarda özellikle kolorektal karsinomda tümör mikroçevresindeki lokal inflamasyonun, inflamatuvar hücrelerin tipine yoğunluğuna ve yerleşim yerine göre tümör büyümesini inhibe edebileceği veya indükleyebileceği rapor edilmiştir (Galon et al., 2006, Roxburgh and McMillan 2012).

Lokal inflamatuvar yanıtla ilgili 1920'lere uzanan çalışmalar yapılmış olmasına rağmen meme karsinomunda lokal inflamatuvar yanıtın prognostik değeri ile ilgili yayınlar çelişkilidir. Peritümöral infiltratın konağın tümöre karşı gösterdiği in-situ immün cevap olduğu düşünölmektedir (Mohammed et al., 2012a).

Bu alışma ile hümoral ve hücresele cevapta rol alan farklı inflamatuvar hücrelerin tümör dokusundaki yoğunluklarının, ön planda tümörün lenfatik yayılımına etkilerinin yanı sıra, diğer prognostik faktörlerle ilişkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. MEMENİN ANATOMİSİ:

Meme, kadında sekonder seksüel karakteri oluşturur ve yenidoğan için beslenme kaynağıdır. Erkeklerde ise rudimenter formdadır. Kadınlarda görülen kanserlerin %26'sı meme kanseridir (Dabbs, 2012).

Genç kadınlarda her bir meme, üst toraksın ön kısmında, yanlara doğru değişkenlik gösteren uzanımı olan, süperfisyel fasya üzerinde yerleşmiş yuvarlak çıkıntılar şeklindedir. Memenin şekli genetik, irksal, diyet, yaş, parite ve kişinin menopozal durumuna göre farklılık gösterir. Yarım küre, priform, ince ve düzleşmiş ya da koni şeklinde olabilir. Yetişkin kadında meme tabanı ikinci veya üçüncü kaburga kemiği ile altıncı kaburga kemiği arasındadır. Transvers düzlemde de medialde sternal kenardan lateralde neredeyse midaksiller çizgiye ulaşır. Superolateral kadrın, pektoralis majörün inferolateral kenarı boyunca alsillaya doğru uzar burada hafif çıkıntı yaparak aksillanın apeksi üzerindeki derin fasyaya ulaşabilir (Drake, 2008).

Süperfisyel fasya sistemi memeyi çevrelemek için ikiye ayrılır ve anterior ve posterior lamellayı oluşturur. Süperfisyel fasyanın posterior uzantıları memeyi derin fasya sisteminin bir parçası olan pektoralis fasyasına bağlar. İnframamaryan kıvrım, süperfisyel fasya sisteminin alttaki göğüs duvarına yapıştığı hilal şeklindeki zondur. Sırasıyla pektoralis majör ve serratus anteriorun superiorunu, eksternal oblik ve aponörozlarını örten derin pektoral fasyanın üzerinde meme bulunur. Meme ve derin fasya arasındaki submamaryan alandaki gevşek bağ doku, memeye derin pektoral fasya üzerinde belirli bir hareket imkanı sağlar. İleri evre meme karsinomu invazyon yoluyla meme dokusunun alttaki musküler yapılara fiksasyonuna neden olabilir. Bazen normal durumlarda glandüler dokunun küçük uzanımları derin fasyayı geçerek alttaki musküler yapılara girebilir. Meme başı memenin ön orta kısmında çıkıntı meydana getirir. Şekli ve uzanımı hormonal, sinirsel, gelişimsel ve diğer faktörlere bağlı silindirik, yuvarlak, yarım küre şeklinde veya düz olabilir. Meme başının seviyesi kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Kadınlarda meme başının seviyesi

memenin büyüklüğüne ve şekline bağlıdır, ancak çoğu genç kadında dördüncü interkostal aralık üzerindedir. Erkeklerde meme başı genellikle midklaviküler çizgide ve dördüncü interkostal aralıktadır. Her iki cinsten de genç yetişkinde meme başları midklavikular hatta, suprasternal çentiğe 20-23 cm uzaklıktadır. Parite ve yaş arttıkça meme daha pitotik şekil alır ve inframamaryan kıvrım seviyesine kadar inebilir. Nulliparlarda, vücudun genel melanizasyonuna bağlı olarak pembe, açık kahverengi veya daha koyu olabilir. Bazen prenatal gelişim sırasında dışa doğru çıkıntı oluşturmayıp kalıcı olarak emmeyi engelleyecek şekilde içe dönük olabilir (Drake, 2008).

2.1.1. Meme Başı ve Areola:

Meme başını örten ve areolayı çevreleyen derinin kıvrımlı bir yapısı vardır. Direk olarak deri yüzeyine açılan çok sayıda ter ve sebese bez içerir. Sebese bezlerin yağlı sekresyonları koruyucu bir lubrikan görevi yapar ve laktasyon sırasında yenidoğanın meme başını tutmasını kolaylaştırır. Bezler doğum yapmış kadınlarda sıklıkla gözle görülebilir. Areolada küçük çıkıntılar şeklinedirler ve Montgomery tüberkülleri olarak bilinirler. Yapısal olarak meme ve ter bezi arasında olan diğer areolar bezler cilt altı tüberküller olarak gebelik ve laktasyonda büyür. Areolanın sebese bezlerinde genellikle kıl folikülü görülmez. Meme başı ve areola derisi melanositlerden zengindir bu yüzden tipik olarak memenin kalan kısımlarını örten deriden daha koyu görünür. Meme başlarının %15'inde lobüller de görülebilmektedir (Faverly et al. 1992).

2.1.2. Yumuşak Doku:

Meme, konnektif doku stroması içinde dallanan duktuslar ve terminal sekretuar lobüllerin oluşturduğu glandüler doku ağından meydana gelen loblardan oluşur. Terminal duktal ünite fonksiyonel süt sekrete eden komponenttir ve patolojik olarak memenin primer malign lezyonları buradan köken alır. Loblar genellikle ayrı bölgeler olarak tanımlansa da üç boyutlu bakıldığında ve lobların kenarlarında birbiri içine geçerler. Cerrahi sırasında sınırları seçilemez. Lobüllerini çevreleyen

konnektifdoku stroma, yoğun fibrokollajenöz yapıya sahiptir. İntralobüler konnektif doku ise gebelik sırasında sekretuar dokunun hızlı bir şekilde genişlemesine olanak verecek şekilde gevşek yapıdadır. Konnektif dokunun yoğunlaşması ile oluşan fibröz ipler ve tabakalar anterior göğüs duvarı kasları ve dermisi saran derin fasyanın tabakaları arasında uzanır. Bu suspensör ligamentler (Astley Cooper ligamentleri) memenin üst kısmında daha iyi gelişmiştir ve memenin yapısını korumaya yardımcı olur. Memenin diğer alanlarında da fibröz doku glandüler komponenti çevreler, deri ve meme başına uzanarak bezlerin mekanik uyumunu destekler. Pubertede memenin büyüklüğünü esas belirleyendeğişken miktarda bulunabilen yağ dokudur (Berquin et al. 2005).

2.1.3. Vasküler ve Lenfatik Dolaşım ve İnnervasyon:

2.1.3.1 Memenin arterleri:

Meme aksiller arterin dalları olan internal torasik arterve bazı interkostal arterler tarafından beslenir. Aksiller arter kanı superior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalları, lateral torasik arter ve subskapular arterden sağlar. İkinci ve dördüncü anterior interkostal arterler anterior toraksta perforan dalların lateralini besler. İkinci perforan arter genellikle en büyük olandır ve memenin üst kısmını, meme başı, areola ve komşu meme dokusunun kanlanmasını sağlar. Meme parankimindeki arteriyel dolaşımın dalları, ana duktus sistemini spesifik olarak takip etmez (Rosen, 2001).

2.1.3.2. Memenin venleri:

Areola çevresindeki venler sirküler venöz pleksusa, memenin glandüler dokusundaki kan ise aynı isimle anılan arterlere eşlik eden venlerle aksiller, internal torasik ve interkostal venler ile aksillaya doğru olur (Rosai, 2004).

2.1.3.3. Memenin lenfatik drenajı:

Memenin lenfatik drenajı büyük klinik öneme sahiptir. Çünkü metastatik yayılım prensip olarak lenfatik yollarla olur. Memenin lenfatik drenaj baskın olarak dermal ağ ile sağlanır. Memenin lenfatikleri ileri derecede dallanma gösterir ve valv içermez. Tümör oklüzyonu nedeniyle lenfatik blokajı lenfatik kanallardaki akışın tersine dönmesine neden olabilir. Meme içindeki lenfatik akışın yönü majör ven dallarına paraleldir ve yaygın periduktal ve perilobüler lenfatik kanal ağı yoluyla bölgesel lenf nodlarına girer. Bu lenfatiklerin çoğu bölgesel lenf nodlarından aksiller gruba direk olarak veya retroareoler lenfatik pleksus kanalıyla boşalır. Dermal lenfatikler aynı zamanda daha derin parenkimal dokuların drenajını sağlayan kanallara katılmak üzere pektoralis majör kasının içine girer ve daha sonra subklaviküler lenf nodlarında sonlanmak üzere vasküler kanalları takip eder. Sol memeden gelen lenfatikler nihayetinde torasik duktusta ve takiben sol subklavyan vende sonlanır. Sağda ise lenfatikler internal jugular venle birleştiği yerde sağ subklavyan vene katılır. Sağ memenin orta kısmı internal torasik grup lenf nodlarına drene olur. İnternal torasik zincir superior ve inferior epigastrik lenfatik yollarla inferiorda kasık bölgesine drene olabilir. Orta hattaki bağlayıcı lenfatikler lenfatik akışın karşı aksillaya geçişini sağlayabilir. Aksiller lenf nodları memeden gelen lenfatik drenajın %75 ten fazlasını alır (Drake, 2008).

Pektoral (anterior), subskapular (posterior), santral ve apikal olmak üzere gruplara ayrılmış 20-40 adet lenf nodu vardır. Cerrahi olarak lenf nodları pektoralis minör ile ilişkili olarak tanımlanır. Pektoralis minörün altındakiler birinci seviye, kasın arkasındakiler ikinci seviye, pektoralis minörün üst sınırı ile klavikulanın alt sınırındakiler ise üçüncü seviye lenf nodlarıdır. Bunlar dışında Pektoralis minör ile majör arasında birveya iki tane daha lenf nodu olabilir. Bu interpektoral grup lenf nodları da Rotter nodları olarak bilinir (AJCC Cancer Staging Manual 2010).

Memeden gelen götürücü damarlar anterior aksiller kenardan aksiller fasyanın içine oradan da subkapsüler lenf nodlarına girer. Birkaç damar memenin üst bölümünden apikal aksiller nodlara geçer. Bazen de infraklaviküler nodlar veya küçük, sabit olmayan, interpektoral nodlar araya girer. Memenin medial ve lateral bölümlerinden

gelen kalan drenajın çoğu internal torasik arterin perforan dallarına katılır. Lenfatik damarlar bazen posterior interkostal arterin lateral kütanöz dallarını takip eder ve interkostal nodlara ulaşabilir.

2.1.3.4. Memenin innervasyonu:

Yüzeyel deri sinirleri pleksus servikalis'in supraklaviküler dallarından, derin olanlar ise ikinci ve altıncı interkostal mesafeler arasındaki sinirlerden köken alır. İnterkostal sinirler, meme bezinde de dağılım gösterirler (Kopuz, 2011).

2.2. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ:

Meme bezinin gelişimi gestasyonun beşinci haftasında, fetüsün ventral yüzünde ektoderimde kalınlaşmanın belirmesiyle başlar (Tavassoli, 2003). Bu mamaryan çıkıntılar aynı zamanda aksilladan kasıklara kadar uzanan süt hatları olarak bilinir. Pektoral bölgedeki küçük bir alan hariç bu oluşum fetüs geliştikçe normal süreçte büyük oranda geriler. Diğer alanlardaki süt hatlarındaki gerilemede oluşan bir hata sonucu postnatal dönemde bu hat boyunca herhangi bir noktada izlenebilen ektopik meme dokusu veya aksesuar meme başı görünümüne neden olur. Bu durum en sık aksilla, inframamaryan fold ve vulvada görülür (Rosen, 2001).

Meme gelişiminin en erken evreleri seks steroid hormonlarından büyük oranda bağımsızdır. Gestasyonun on beşinci haftasından sonra gelişmekte olan meme, primer etkisini mezenkim üzerinde gösteren testosterona karşı geçici bir duyarlılık gösterir. Testosteron etkisi altındaki mezenkim epitelyal saptetrafında yoğunlaşarak göğüs duvarı üzerindememe tomurcuğunu oluşturur. Daha sonra mezenkim içerisinde, nihayetinde meme bezinin loblarını ve segmentlerini meydana getirecek olan solid epitelyal sütunlar oluşur. Fetal papiller dermisin parçaları gelişmekte olan epitelyal kordların üzerini örter ve sonradan meme duktus ve lobullerinin etrafını saran ve çevreleyen vaskülarize fibröz konnektif dokuyu doğurur. Kollajenden daha zengin retiküler dermis, meme parenkimini deriye bağlayan Cooper ligamanlarını oluşturmak üzere memenin içine doğru uzanır. Kollajenöz stroma içindeki mezenkime ait parçalar gestasyonun yirminci ve otuzikinci haftaları arasında yağ

dokuya farklılaşır. Gestasyonun son sekiz haftasında epitelyal kordlar kanalize olur ve dallanarak lobuloalveoler yapıları meydana getirir. Süt bezlerinin yakınında epidermisteki çökme sonucu meme çukuru oluşur. Meme çukurunun ise doğuma yakın bir zamanda dışa doğru çıkıntı oluşturması ile meme başı meydana gelir. Gestasyonun son birkaç haftasında fetal meme bezi maternal ve plasental steroid hormonlara duyarlı hale gelir. Bunun sonucunda asiner birimdeki epitelyal hücreler sekretuar aktivite gösterir (Mills, 2007).

2.3. MEMENİN HİSTOLOJİSİ:

Doğumla birlikte maternal ve plasental seks hormonlarının geri çekilmesi ile prolaktin sekresyonunu başlar ve bunun sonucunda kolostrum salgılanması uyarılır. Bu dönemde hem erkek hem de kadın yenidoğanda meme tomurcuğunda elle hissedilebilir büyüme gözlenir (Mills, 2007).

İlk ay boyunca maternal ve plasental seks steroid hormonlarının ve prolaktin seviyelerinin düşmesiyle sekretuar aktivite sonlanır, bez regrese olur ve inaktif hale gelir. Bu aşamadan puberteye kadar meme, az sayıda rudimenter lobuler yapılar içermesine rağmen primer olarak ileri derecede alveoler diferansiasyondan yoksun, hafif dallanma gösteren laktiferöz duktuslardan oluşur. Fetal meme dokusunda görülebilen diğer bir özellik olan ekstramedüller hematopoez, periduktal stromada dördüncü aya kadar devam edebilir (Anbazhagan, Bartek, Monaghan and Gusterson 1991).

2.3.1. Adolesan Dönem:

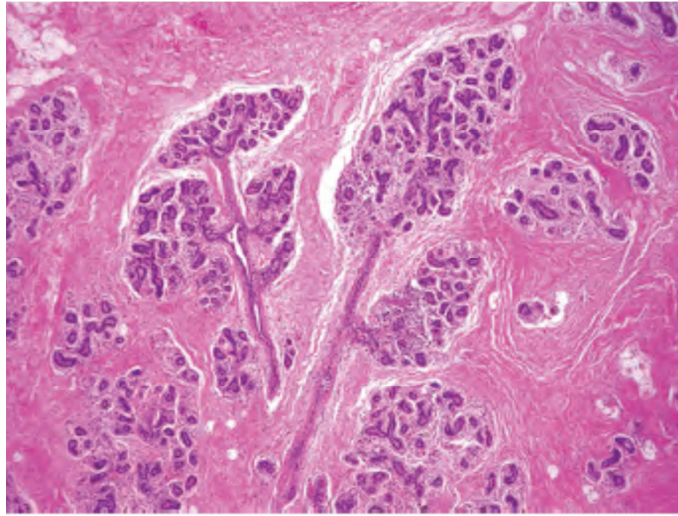
Adolesan meme gelişimi pubertede östrojen ve progesteronun siklik salınımı ile başlar ancak diğer steroid ve peptid hormonların etkisi de gereklidir. Östrojenin etkisiyle duktuslar uzar dallanır ve epitel kalınlaşır (Monaghan, Perusinghe, Cowen and Gusterson, 1990).

Duktal büyüme ve dallanma progesterondan büyük oranda bağımsızdır. Östrojenin göreceli baskınlığı nedeniyle periduktal konnektif dokuda yoğunluk artışı görülür.

Bu dönemde meme diskinin büyümesinden büyük oranda sorumlu olan stromal yağ doku birikimi gerçekleşir. Ovulatuvar sikluslarda Östrojeni takiben progesterona siklik maruziyet lobuloasiner büyümeyle birlikte konnektif doku büyümesini de indükler. Meme gelişimi büyük oranda pubertede görülmesine rağmen bu süreç üçüncü dekada kadar devam eder ve terminal farklılaşma sadece gebelik ile meydana gelir (Mills, 2007).

2.3.2. Yetişkin Dönem:

Memenin büyüklüğü kişinin vücut yapısına göre değişir. Meme dokusu 30 gr kadar olabildiği gibi 1000gr'dan fazla da olabilir. Yetişkin kadın meme dokusu değişken oranlarda fibröz doku ve yağ dokudan oluşan stroma içindeki duktus, duktüller ve lobular-asiner birimlerden oluşur (Resim 1). Stroma, laktasyon yapmayan yetişkin meme dokusunun major komponentidir. Fibröz doku ve yağ dokunun oranları kişiden kişiye ve yaşa göre değişkenlik gösterir.



Resim 1:Duktus, duktüller ve lobular-asiner birimlerden oluşan memenin mikroanatomisi (Mills 2007)

Memenin duktal-lobuler sistemi segmentler ve loblar şeklinde dizilmiştir. Bu segmentler duktal sisteme boya ve radyolojik kontrast ajanlar enjekte edilmesiyle görülebilir hale gelir. Bunlar anatomik olarak belirsiz sınırlıdır. Buna ek olarak bu segmentlerin dağılımlarına göre belirgin varyasyon gösterirler ve herbir segmentin

dalları üst üste gelebilir. Özellikle başta duktal karsinoma in situ olmak üzere bazı neoplastik süreçlerin segmental natürü yaygın olarak kabul edildiğinden etkilenen segmentin cerrahi rezeksiyonu önemli bir terapötik amaçtır. Ancak cerrahi sırasında etkilenen segmentin sınırları net olarak değerlendirilemeyeceğinden segmentektomi yapmak ulaşılabılır bir hedeften ziyade teorik bir kavramdır (Mills, 2007).

Lobüller, sırasıyla duktuslara, duktüllere ve en sonunda meme başının yüzeyine açılan toplayıcı duktuslara drene olur. Meme başının hemen altında duktuslar laktiferöz sinüsleri oluşturmak üzere genişler. Sinüsler meme başının hemen altındaki koni şeklindeki ampullada sonlanır. Memedeki segmentlerin kesin sayısı ve birbirleriyle ilişkileri tartışmalıdır. Çoğu kaynakta meme başı yüzeyinde on beş-yirmi adet duktal orifis ve memede buna denk sayıda duktal sistem, segment veya lob olduğu belirtilmektedir (Love and Barsky, 2004). Bunun aksine son zamanlarda yapılan mamaryan duktus enjeksiyon çalışmaları yalnızca beş veya on adet ayrı duktal sistem veya segment olduğunu göstermiştir. Meme başındaki duktal orifislerin sayısı ile meme segment ve duktal sistemlerin sayısı arasındaki uyumsuzluk, bazı orifislerin açıklıklarının sebace bezler veya diğer non-duktal tübüler yapılar ile bağlantılı olması ile açıklanabilir. Diğer bir olasılık ise bazı laktiferöz duktusların meme başına girmeden önce ani olarak bifurkasyon yapması ya da kör olarak sonlanması olabilir. Duktal sistemler arasındaki anastomozlarla ilgili konu ise açıklığa kavuşmamıştır. Love and Barsky'nin çalışmasına göre duktal sistemler birbirine çok yakın seyredebilir ve belirli bir kadranda birleşmeksizin bağlantı kurabilirler (Love and Barsky 2004). Bununla birlikte duktal sistemler arasındaki anastomozlar daha önce de rapor edilmiştir (Ohtake et al., 2001).

Duktal lobüler sistem boyunca iç (lüminal) epitelyal hücreler ve dış (bazal) myoepitelyal hücreler olmak üzere iki hücre tabakası mevcuttur. Bu hücre tabakasının iki sıra olması benign lezyonları maligniteden ayırmada en önemli kılavuz olduğu için çok önemlidir (Schnitt, Millis, Hanby and Oberman 2004).

Meme duktus ve lobüllerinin Luminal epitel hücreleri küboidal veya kolumnar şekildedir ve tipik olarak soluk eosinofilik sitoplazmalı ve nispeten uniform oval

nukleusludur. Bu epitelyal hücreler CK (sitokeratin) 7, 8, 18 ve 19'u da içeren çeşitli düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese eder (Bocker, Bier and Freytag 1992, Heatley, Maxwell, Whiteside and Toner 1995, Bocker, Moll and Poremba 2002, Abd El-Rehim, Pinder and Paish 2004).

Dış myoepitelyal hücre tabakası her zaman mevcut olmasına rağmen belirgin olmayabilir. Açıkça farkedilebilir görünümde olduğunda basıklaşmış nukleuslu düzleşmiş hücreler veya geniş berrak sitoplazmalı belirgin epitelioid hücreler şeklinde izlenebilir. Bazı vakalarda myoepitelyal hücreler düz kas hücrelerini andıran tarzda spindle hücre şeklinde, yoğun eosinofilik sitoplazmalı myoid bir görünüme sahiptir. Hematoksilin ve Eosin boyalı kesitlerde belirgin olmadığında S-100, SMA (düz kas aktini), calponin, SMM (Düz kas myozini), p-63 ve CD-10 gibi immünohistokimyasal markırlar ile pozitif boyanarak gösterilebilir (Yaziji, Gown and Sneige 2000, Barbareschi, Pecciarini and Cangi 2001, Moritani, Kushima, Sugihara, Bamba and Kobayashi 2002). Bununla birlikte bu markırların sensitivite ve spesifiteleri farklıdır. Myoepitel hücreleri CK 5/6, 14 ve 17 gibi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri de eksprese eder (Nielsen et al.2004).

Son yıllarda yapılan çalışmalar memede üçüncü bir hücre tipi olduğunu ortaya koymuştur. Bu hücreler tek ve düzensiz biçimde duktal-lobüler sistemde saçılmıştır. Bazal sitokeratin olan CK5'i eksprese ederler. Hem glandüler hem de myoepitelyal hücrelere farklılaşma yeteneği olan progenitör hücreler oldukları düşünülmektedir (Bocker et al. 1992). Ancak bu progenitör hücrelerin varlığı henüz tüm dünyada kabul görmemiştir (Clarke et al. 2004).

Tip IV kollojen ve lamininden oluşan bazal tabaka, meme duktus, duktül ve asinüslerini çevreler (Barsky, Siegal, Jannotta and Liotta 1983). Bu bazal lamina myoepitelyal hücre tabakasının dışındadır ve meme duktal-lobüler unitesini çevre stromadan ayırır. Duktuslar çevresinde elastik doku değişken miktarlarda mevcuttur ve yaşlılarda genç kadınlara oranla daha fazla bulunur. Elastik lifler tipik olarak terminal duktus ve asinüsler etrafında bulunmaz.

Terminal duktus ile lobül birlikteliği "terminal duktuler ve lobüler ünite" olarak adlandırılır. TDLU (Terminal duktuler ve lobüler ünite), memenin yapısal ve fonksiyonel birimini temsil eder. Laktasyon sırasında bu bölümdeki epitelyal hücreler sekretuar değişikliklere uğrar. Terminal duktuslar hem sekresyon hem de sekresyonların duktal sistemin ekstra lobüler bölümüne taşınmasından sorumludur. İn situ ve invaziv karsinomlar da dahil olmak üzere memedeki patolojik değişikliklerin çoğunun tübüler duktüler ünitelerden köken aldığı düşünülmektedir. TDLU dışında büyük veya orta büyüklükteki duktuslardan köken alan tek lezyon soliter intraduktal papillomdur (Mills, 2007).

Normal lobül yapısı her biri tipik çift tabakalı hücre sırası içeren asinüs olarak da adlandırılan değişken sayıda kör uçlu terminal duktüllerden oluşur. Lobüler asinüsler gevşek, fibrovasküler intralobüler stroma ve değişken sayıda lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücreleri ile kuşatılmıştır. Burada bahsedilen intralobüler stroma çevredeki daha yoğun, daha kollajenize, hücreden fakir interlobüler stroma ve stromal yağlı dokudan keskin biçimde ayrılır. Ekstralobüler stromada bazen multinükleer dev hücreler görülebilir. Bunların klinik önemi bilinmemekle birlikte dağılmış halde görüldüklerinde invaziv karsinomun malign hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Meme lobüllerinin büyüklüğü ve lobül başına düşen asinüs sayısı kişiden kişiye büyük farklılık gösterebilir (Russo J, Rivera and Russo IH. 1992, Russo J, Romero and Russo IH 1994).

Tanımlanmış dört lobül tipi mevcuttur. Tip 1 lobüller en rudimenter olanlardır ve en çok prepubertal dönemde ve hiç doğum yapmamış kadınlarda görülür, lobüllerin %65-80 ini oluşturur. Bu lobüller primer olarak alveoler tomurcukların filizlenmesi ile duktuslardan oluşur. Tip 1 lobüller kademeli olarak daha matür yapılara doğru gelişim gösterir (tip 2 ve tip 3 lobüller). Lobül başına düşen alveoler tomurcuklar tip 1 lobüller için yaklaşık 11 adet iken, tip 2 ve 3 için 47-80 arasındadır. Premenapozal kadınlarda tip 3 lobüller en sık görülenlerdir. Lobüler elemanların %70-90 ını oluşturur. Tip 4 lobüller gebelik ve laktasyon sırasında görülür. Meme kanseri olan kadınlarda, tip 1 lobüllerin gebelik öyküsünden bağımsız biçimde fazla olduğunu rapor etmiştir. Aynı zamanda kimyasal maruziyet sonrasında tip 1 ve 2 lobüllerin malign transformasyona tip 3 ten daha yatkın olduklarını deneysel olarak

kanıtlamışlardır. Ancak tip 1, 2 ve 3 lobüllerin aynı anda aynı memede birlikte buldukları da bilinmelidir.

Lobüller menstruel siklus boyunca morfolojik değişiklikler gösterir. Bunlar hem epitelyal hem de stromal komponentte görülür (Ramakrishnan, Khan and Badve 2002, Anderson 1998). Menstrüel siklus sırasında gerçekleşen değişiklikler aynı memedeki birbirine çok yakın lobüller arasında bile farklılık gösterir. Her fazda baskın bir morfolojik patern hakimdir. Ancak memede görülen menstrüel siklus değişiklikleri, endometriumdaki siklus değişiklikleri ile gebelik ve laktasyon dönemindeki değişiklikler kadar belirgin değildir. Bazen TDLU epitelyal hücreleri sitoplazmalarında belirgin berrak hücre değişikliği gösterir. Bu durum hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda izlenir ve gebelik ile ekzojen hormon kullanımından bağımsızdır. Meme başı areola kompleksi deri üzerinde, artmış pigmentasyon gösteren, çok sayıda duyuşal sinir ucu içeren dairesel bir alandır. Meme başı santral yerleşimlidir ve etrafında areola mevcuttur. Meme başının uç kısmında 15-20 adet orifis bulunur. Daha önce de bahsedildiği gibi bu orifislerin sayısı ile meme segmentlerinin sayısı direk olarak bağlantılı değildir. Laktasyonun olmadığı memede bu duktuslar tipik olarak keratin tıkaçları içerir. Areola yüzeyinde Montgomery tüberkülleri olarak bilinen çok sayıda küçük, yuvarlak çıkıntılar bulunur(Mills, 2007).

Hem meme başı hem de areola keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür ve bu epitel laktiferöz duktusların terminal bölümüne doğru kısa bir mesafeye kadar uzanır. Meme başı areola kompleksinin epidermisi bazen sitolojik olarak benign özelliğe sahip Paget hücreleri ile karıştırılmaması gereken berrak hücreler içerebilir. Bu hücreleri bazıları berrak keratinositler iken, diğerlerinin epidermis yerleşimli mamaryan duktal epitel kökenli oldukları düşünülmektedir (Kohler, Rouse and Smoller 1998).

Mamaryan duktal sistemin meme başı dermisinde bulunan proksimal dallanmaları tipik olarak plili veya tırtıklı kontüre sahiptir. Bu duktuslar bazen sirküler ve longitudinal düz kas lifleri, kollajen ve elastik liflerden zengin stroma ile çevrilidir.

Meme başında kimi zaman lobüller de görülebilir. Basit mamaryan duktuslar da areola dermisi boyunca mevcuttur ve epidermisin bazal tabakasının 1 mm yakınına kadar uzanabilirler (Schnitt, Goldwyn and Slavin 1993).

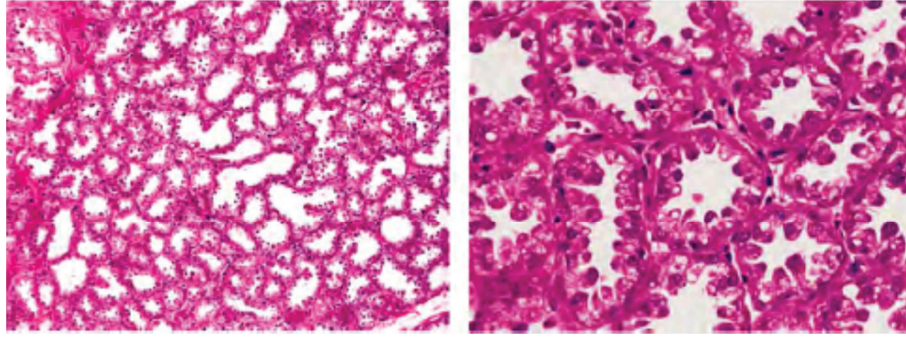
Areola periferik kısmı haricinde meme başı-areola kompleksi pilosebase birim ve kıl içermezken dermis çok sayıda sebese bez içerir. Bu bezlerin bazıları meme başı ve areola yüzeyine direk olarak açılır, bazıları ise laktiferöz duktuslara drene olur veya bir laktiferöz duktusla ortak bir ostiumu kullanır. Montgomery tüberkülleri sebese aparat ile bağlantılı laktiferöz duktuslardan oluşan birimlerdir. Gebelik boyunca Montgomery tüberkülleri giderek belirginleşir. Meme başı ve areola dermisinde apokrin ter bezleri de görülebilir (Mills, 2007).

Meme parankiminde rastlanabilecek bir diğer bulgu da intramamaryan lenf nodlarıdır (Jadusingh, 1992). Bu lenf nodları başka bir abnormalite nedeniyle opere edilmiş meme dokusunda veya mamografide görülen bir dansite olarak insidental bir bulgu şeklinde tanımlanır (Svane and Franzen 1993).

2.3.3. Gebelik ve Laktasyon:

Gebeliğe kadar memenin gelişimi tam anlamıyla sonlanmaz. Gebelik boyunca epitelyal hücre proliferasyonu yeniden başlar. Östrojen, progesteron, prolaktin ve büyüme hormonu, daha sonra da adrenal glukokortikoidler ve insülinin etkisiyle epitelyal hücre proliferasyonu gerçekleşir. Lobuloalveolar farklılaşma sonucunda, lobül sayısında ve herbir lobülün içindeki asiner birimlerin sayısında dramatik bir artış görülür. İlk trimesterin sonlanmasıyla birlikte memede brüt olarak belirgin bir büyüme, süperfisyel venöz dilatasyon ve areolada artmış pigmentasyon görülür. İkinci ve üçüncü trimesterlerde lobüller büyüme devam eder. Asiner birim tek tabakalı görünmeye başlar. Epitelyal hücrelerin hacim ve ebatlarındaki büyümeye bağlı asinüslerdeki myoepitelyal hücreleri farketmek zorlaşır. Ancak myoepitelyal hücreler ekstralobüler duktuslarda açıkça belirgin görülmeye devam eder. Epitelyal hücrelerin sitoplazması vakuole hale gelir ve sekresyonları büyük oranda genişlemiş lobüllerin içerisinde birikir. Doğumdan sonra laktasyon yapan memede, birikmiş bol

miktarda sekretuar materyal ve belirgin epitelyal hücre vakuolizasyonu sonucunda genişlemiş lobüler asinüsler görülür. Epitelyal hücrelerin çoğu kabara çivisi görünümündedir ve asiner lümeneye doğru çıkıntı oluştururlar (Resim 2). Myoepitelyal hücreler nispeten azalmış ve belirsiz görünürler. Bazen gebe olmayan bir kadında izole bir lobülün sekretuar değişiklikler gösterdiği görülebilir. Bu sıklıkla, laktasyon yapan rezidü lobül olarak adlandırılrsa da hiç doğum yapmamış kadınlarda da görülebilir. Laktasyon durduğunda lobüller küçülür ve eski normal görünümüne geri döner. Bu geri dönüşüm kademeli bir biçimde birkaç ayda gerçekleşir. Küçülmeye başlayan lobüller düzensiz kontürlüdür ve sıklıkla lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltr edilirler (Battersby and Anderson 1988, Battersby and Anderson 1989).



Resim 2: Laktasyon sırasında meme dokusundaki stromada azalma ve epitelde vakuolizasyon (Mills 2007).

2.3.4. Menopoz Dönemi:

Postmenopozal meme, glandüler doku ve kollajenöz stromada belirgin azalma ile stromal yağlı dokuda eş zamanlı artış ile karakterizedir. Postmenopozal dönem boyunca östrojen ve progesteron seviyelerindeki düşmeyle birlikte memenin TDLU lerinde küçülme ve atrofi meydana gelir. İnvölüsyonun son evresinde TDLU lerin kalıntıları görülür. Kalıntılar tipik olarak, hiyalinize bağ doku ile veya çevresinde az miktarda ya da hiç stroma bulunmayan yağ doku ile sarılmış büyüklüğü ve kompleksitesi azalmış asinüslü duktuslardan oluşur (Hutson, Cowen and Bird 1985).

2.4. MEMENİN BİYOLOJİK MARKIRLARI:

ER-alfa ve ER-beta olmak üzere en az iki adet ER (Östrojen) markırı olduğu bilinmektedir. Bunlardan ER-alfa hakkında günümüze kadar daha çok çalışma yapılmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmada ER-alfa, lobüllerde duktuslara göre daha yüksek oranda eksprese edilmesine rağmen hem duktal hem de lobüler hücrelerin nükleuslarında gösterilebilir. ER-alfa pozitif hücreler sıklıkla lobüllerde tek tek dağılmıştır ve çevredeki ER-alfa negatif hücrelerle karışıktır (Shoker, Jarvis, Sibson, Walker and Sloane 1999a). Ayrıca ER-alfa pozitifliği aynı memenin lobülleri arasında da belirgin heterojenite gösterir. Premenopozal kadınlarda ER-alfa ile hücre proliferasyon markırları ekspresyonu ters orantılıdır. ER-alfa pozitif olan hücrelerin çoğu Ki-67 negatiftir, Ki-67 pozitif hücrelerde de ER-alfa boyanması görülmez. ER-alfa pozitif olan hücrelerin sayısı yaş ve involüsyonel değişiklikler ile birlikte artar(Shoker et al. 1999b). Myoepitelyal hücreler ise ER-alfa immünreaktivitesi göstermez. Premenopozal kadınlarda ER-alfa ekspresyonu menstrüel siklusun fazlarıyla birlikte değişkenlik gösterir. Folliküler fazdaki ekspresyonluteal faza göre daha fazladır (Shaw et al. 2002).

Son yapılan çalışmalar ER in diğer formu olan, normal meme dokusunda eksprese edilen ER-beta reseptörünü bildirmektedir. ER-beta ekspresyonu sadece lobüler ve duktal epitelde değil aynı zamanda myoepitelyal, endotelyal ve stromal hücrelerde de mevcuttur. ER-beta reseptörünün menstrüel siklus fazlarıyla da değişkenlik göstermediği görülmüştür. ER-alfa ve ER-beta reseptörlerinin birbirine oranlarının meme kanseri gelişimi riskinde önemi olabileceği, ER-beta'nın ER-alfadan yüksek oluşunun meme kanserine karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (Shaaban et al. 2003).

PR (Progesteron) reseptörünün normal meme dokusundaki ekspresyonu hakkında ER reseptörü kadar araştırma mevcut değildir. ER-alfa gibi PR de duktal ve lobüler epitelin nükleuslarında eksprese edilir. Bununla birlikte ER-alfa'nın tersine PR ekspresyonu menstrüel siklus fazlarından bağımsız görünmektedir (Shaw et al. 2002).

Benign meme dokusunda ER, PR ve HER-2 dışında çok çeşitli biyomarkırın ekspresyonu çalışılmıştır. Ancak bunlardan sadece birkaçı bahsetmeye değerdir. Normal meme dokusu nadiren HER-2 protein overekspresyonu, p53 protein akümülyasyonu veya p53 mutasyonları gösterir. Ancak bunların klinik önemi net değildir. Anti-apoptotik protein olan bcl-2 normal meme epitel hücrelerinde pozitifdir (Siziopikou, Prioleau, Harris and Schnitt 1996).

S-100 protein normal myoepitel hücrelerinde güçlü, mamaryan epitel hücrelerinde ise değişken pozitiflik gösterir. Epitelyal hücreler aynı zamanda kazein, alfa-laktalbumin, GCDFP-15 ve c-kit (CD-117) ile de değişken pozitiflik gösterir (Chui, Egami and Yamashita 1996). CK 7, 8, 18 ve 19, epitel hücreleri tarafından tipik olarak eksprese edilir. Myoepitelyal hücreler ise CK 5/6, 14 ve 17 yi eksprese eder (Bocker et al. 1992).

2.5 MEME KANSERİ:

2.5.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi:

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen invaziv kanser türüdür. Kadınlarda akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Meme kanserini tespit etmede kullanılan metodların gelişmesiyle insidans artmış buna karşılık mortalite düzenli bir düşüőe geçmiştir. Reprodüktif, genetik ve çevresel risk faktörlerini de içine alan meme kanseri epidemiyolojisinin daha iyi kavranması daha bilinçli hasta danışmanlığı, tarama ve klinik uygulamayı beraberinde getirmiştir (Dabbs, 2012).

Amerika birleşik devletlerindeki SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programı meme kanseri epidemiyolojisi araştırmacıları için insidans, prevalans ve mortalite ile ilgiliverilerin ana kaynağı olmuştur (Siegel et al. 2015). Amerikada 2012 yılında 39,000 den fazla meme kanserli kadın ve erkek olduğu, aynı yıl içinde de 229,000 den fazla yeni vakanın tespit edildiği bildirilmiştir. Dünya

genelinde yılda 1.4 milyon kadın meme kanseri tanısı alırken, 458,000 i de bu hastalıktan ölmektedir (Ferlay et al 2010).

Ortalama olarak sekiz kadından birinin hayatları boyunca meme kanseri tanısı alacağı belirtilmektedir. ABD de 2010 yılında, aktif hastalığı olan ve daha önce tedavi görmüş toplam 2.8 milyon meme kanseri tanılı kadın tespit edilmiştir. Bin dokuz yüz seksen yılından beri meme kanseri insidansı yılda %1 civarında artmaktadır. Tarama amaçlı mamografinin kullanılmaya başlanmasıyla insidanda ani bir artış izlenmiştir (Feuer and Wun 1992). Bin dokuz yüz doksan' larda insidans stabil kalmış, ikibin' lerde ise hafifçe düşmüştür. Bu düşüşün postmenopozal hormon replasman tedavisinin kullanımının azalmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Kumle 2008). 2004 ten beri insidans stabil seyretmektedir.1950 den beri meme kanseri mortalitesinde yıllık ortalama %6 lık bir düşüş gerçekleşmiştir. Günümüze kadar meydana gelen düşüş ise %34 tür. 5 yıllık sağ kalım 1950-1954 yıllarında %60 iken 2003-2009 yılları arasında %92 ye yükselmiştir. 2004 ve 2008 yılları arasında mortalite oranları stabil olan insidansa rağmen %2.3 oranında düşmeye devam etmiştir (Dabbs, 2012).

Farklı ırklar arasında mortalite ve insidanda belirgin farklılık mevcuttur. Beyaz popülasyonda insidans 127.4/100,000, mortalite ise 12.3/100,000 ve 5 yıllık sağkalım %90.4 tür. Siyah popülasyonda ise insidans 121.4/100,000, total mortalite 18.2/100,000 ve 5 yıllık sağkalım %78.6 dır (Dabbs, 2012).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın kanser verilerine bakıldığında; 2004 yılında meme kanseri insidansı 100000'de 34.7 iken, 2011 yılında bu oranın 100000'de 45.1'e yükseldiği görülmektedir (Kaya, 2004).

2.5.2. Meme Kanserinin Risk Faktörleri:

Yaş, aile öyküsü, doğum ve diğer faktörler meme kanseri riskini belirgin bir biçimde artırır veya azaltır. Yaş ve cinsiyet, en önemli risk faktörleridir. Meme kanserlerinin yalnızca %5-10 unun genetik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östrojene

uzun süreli maruziyet riski arttırmaktadır. Erken menarş, geç menopoz ve hormon replasman tedavisi östrojen maruziyetini işaret eder. Obezite, alkol tüketimi ve egzersiz eksikliği de östrojen metabolizmasını etkilediği için meme kanseri riskini arttırmaktadır. Proliferatif meme hastalıkları ve atipik hiperplazisi olan hastalar da risk altında olduklarından dikkatle takip edilmelidir (Jacobs, 2011).

Hastanın kişisel risk faktörleriyle ele alınması hasta ve hekime doğru tedavi ve takipte yapılması gerekenler hakkında yardımcı olur. Risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Değiştirilebilir risk faktörleri fazla kilo, alkol kullanımı, egzersiz yapmama ve postmenopozal hormon tedavisi gibi kişinin kontrol edebileceği faktörlerdir. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise kişinin kontrolü altında olmayan yaş, aile öyküsü, genetik, kemik dansitesi ve meme dansitesi gibi faktörlerdir. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu faktörler meme kanseri riskini büyük ölçüde etkiler (American Cancer Society, 2009).

Tablo 1: Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri (Jacobs, 2011)

RİSK FAKTÖRÜ	İLİŞKİLİ (YAKLAŞIK) RİSK
Değiştirilebilir risk faktörleri (1.1–4 kat artmış risk)	
Gençlikte radyasyon maruziyeti veya sık grafi çekirme	2.0–4.0
30 yaşından sonra çocuk sahibi olma	1.4–2.0
Çocuk sahibi olmama	1.5–2.0
Postmenopozal hormon kullanımı, östrojen + progestin (5 yıl veya daha uzun)	1.3–2.0
Aşırı kilo	1.2–1.5
Alkol kullanımı	1.4
Doğum kontrol hapi kullanımı	1.1–1.3
Egzersiz yapmama	1.2
Emzirmeme	1.1–1.2
Değiştirilemez Risk Faktörleri (1.1–99 kat artmış risk)	
Kadın cinsiyet	99.0
Karsinoma in situ (lobuler)	7.0–10.0

RİSK FAKTÖRÜ	İLİŞKİLİ (YAKLAŞIK) RİSK
genetik mutasyonlar (<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>)	6.0–10.0
Yaş(50 yaş üzeri olmak) *	6.0
Aile öyküsü (2 yakın akraba)	4.0–6.0
Yüksek meme dansitesi	3.0–6.0
Kişiye ait meme kanseri öyküsü	2.0–6.0
Benign meme hastalığı (proliferatif): atypik hiperplazi	4.0
Yüksek kemik dansitesi	1.5–3.5
Aile öyküsü (annede 60 yaşından önce meme kanseri görülmesi)	2.0–3.0
Menopoz sonrası kanda östrojen seviyesinin yüksek olması	2.0
55 yaş ve sonrasında menopoz	2.0
Benign meme hastalığı (proliferatif): klasik hiperplazi	1.5–1.9
Üst sosyoekonomik statü	1.2–1.8
Aile öyküsü (annede 60 yaşından sonra meme kanseri görülmesi)	1.4
12 yaşından önce adet görme	1.2–1.3
Uzun boylu olma	1.2
Ashkenazi yahudi ırkı	1.1

2.5.2.1 Cinsiyet:

Meme kanseri için bir numaralı risk faktörü cinsiyettir. Meme kanserlerinin %1 den azı erkeklerde bulunur. Erkekler için ortalama tanı yaşı 60-70'tir. Ailede erkek meme kanseri vakasının olması muhtemel bir genetik mutasyon yönünden uyarıcıdır. Ailenin diğer bireyleri için yüksek risk taraması yapılmasını gerektirir (American Society of Clinical Oncology, 2007).

2.5.2.2. Yaş:

Yaş tüm kadınlar için ortak risk faktörüdür. ABD de meme kanseri tanısı alan hastaların %95 inden fazlası 40 yaşın üstündedir (American Cancer Society, 2009-2010).

2.5.2.3. Kalıtsal risk faktörleri:

Meme kanserinin genetik bağlantısı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Genetik risk faktörü taşıyan pek çok aile bulunmasına karşılık spesifik bir mutasyona uğramış gen tespit edilmemiştir. Aile öyküsü ve genetik özellikler meme kanseri riskini etkilemekle birlikte, vakaların yalnızca %5-10 unun kalıtsal olduğu düşünülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarını taşıyan kadınların 70 yaşından önce meme kanserine yakalanma riski sırasıyla %46 ve %43 tür (Jatoi and Anderson 2008).

2.5.2.4. Aile öyküsü:

Meme kanserinin insidansı genel popülasyonda yüksek olduğundan hastanın ailesinde meme kanseri öyküsüne sık rastlanır. Meme kanseri hastalarının %50 sinin yakın veya uzak akrabalarında meme kanseri öyküsü bulunur (American Cancer Society 2008). Aile öyküsü incelenirken üç faktör önem taşır. Bunlar; hasta ve akrabası arasındaki yakınlık derecesi, akrabanın tanı anındaki yaşı ve ovaryan kanser gibi eşlik eden başka genetik kanserlerin olup olmamasıdır. Birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunan kadınlarda meme kanseri riski olmayanlara göre iki yada üç kat artmıştır. Birden fazla yakın akrabasında meme kanseri olan kadınlarda risk artışı %13.3 tür (Santen et al 2007).

2.5.2.5. Irk ve etnik köken:

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi ırklara göre farklılık gösterir. En sık beyaz ırkta görülür. Afrika kökenli Amerikalılarda, İspanyollarda veya Asyalılarda insidans daha düşüktür. Bu farklılıkların nedenleri tam olarak anlaşılacakla birlikte genetik, yaşam tarzı ve sağlık hizmetleriyle ilgili faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (Jacobs, 2011).

2.5.2.6. Kilo:

On sekiz yaşından itibaren 25 kg ve üzerinde kilo alan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (Eliassen, Colditz, Colditz, Willett and Hankinson, 2006).

Yağ dokusu endojen hormonları depolar. Bu nedenle fazla kilo değiştirilebilir bir risk faktörü olabilir. Menopozdan önce kilo alımı riski düşürebilir. Menopozdan sonra fazla kilo alımı riski %30-60 oranında arttırır (van den Brandt et al 2000). Çocukluk ve adolesan dönemde vücut yağındaki artış vücut kitle indeksi ve menstrüel siklus özelliklerinden bağımsız olarak premenopozal meme kanseri insidansını azaltır (Baer et al 2005).

2.5.2.7. Egzersiz eksikliği:

Egzersiz ve meme kanseri arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler son zamanlarda artış göstermiştir. Bazı çalışmalar düzenli egzersiz yapan kadınların sedanter yaşayan kadınlara göre daha düşük riske sahip olduğunu göstermiştir (Kruk, 2007). Bunun nedeni düzenli egzersizin bir kadının yaşamı boyunca maruz kaldığı total östrojen miktarını düşürebilmesidir. Egzersizin ilk menstrüel periyodu geciktirebilen, kilo kontrolünü kolaylaştıran veya düzenli sikluslerin sıklığını azaltabilen etkisi olduğundan, egzersiz yoluyla kilo vermenin koruyucu etkisi olabileceğine dair görüşler mevcuttur (Bernstein et al 2005).

2.5.2.8. Alkol kullanımı:

Alkol tüketimi meme kanseririsikini 1.2-1.6 kat arttırır. Tüketilen miktar arttıkça risk daha da artar. Alkolün etkisi yüksek riskli ve normal riskli gruplara dahil olan kadınlarda farklı değildir. Hormon replasman tedavisi gören veya benign meme hastalığı olan kadınlarda alkol kullanımı ile risk daha fazla artmaz (Horn-Ross 2004).

2.5.2.9. Radyasyon maruziyeti:

Radyasyon maruziyeti meme kanseri risk faktörlerinden biridir. Radyasyon dozu arttıkça meme kanseri riskinin de arttığı görülmüştür. Çocukluk ve adolesan dönemde maruz kalanlar en yüksek riske sahipken 50 yaş ve üzerindeki maruziyet fazladan risk artışına neden olmaz. Latent periyot yıllar sürebilir. Mamografi gibi çok düşük radyasyon dozlarının ise meme kanseri riskine etkisi yoktur. Skolyoz gibi belirli hastalıklar için 40 yaşından önce 1-3Gy arasındaki dozlarda radyasyon alan kişilerde meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (Preston et al.,2002).

2.5.2.10. Menstrüel ve reproduktif faktörler:

Uzun dönem östrojen maruziyeti artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Bu durum erken menarş, geç menopoz veya hormon replasman tedavisi ile ilişkili olabilir. Ayrıca ilk doğum yaptığı yaş ve emzirme döneminin uzunluğu da meme kanseri riskini etkileyebilir (Jacobs, 2011).

2.5.2.11 Kemik dansitesi:

Düşük kemik dansitesine bağlı kırık öyküsü azalmış östrojen miktarının göstergelerinden biridir. Beş yıl içinde kırık öyküsü olan hastalarda meme kanseri gelişme riski %40 azalmıştır. Yüksek kemik dansitesi ise kandaki yüksek östrojen seviyesinin bir göstergesi olarak meme kanseri risk faktörleri arasında sayılabilir. Son yapılan çalışmalar yüksek kemik dansitesine sahip olan kadınların meme kanseri riskinin de daha yüksek olduğunu göstermiştir (Santen et al. 2007).

2.5.2.12. Meme dansitesi:

Meme kanseri riski meme dansitesinin artması ve meme dokusunun yağ dokusuna oranının fazla olması ile artar. Mamografide daha yoğun meme yapısına sahip olan kadınların riski 3-6 kat fazladır. Dansite değerlendirmesinde standart olarak kullanılan bir kriter olmadığından meme dansitesi risk tayininde kullanılmamaktadır (Barlow et al., 2006).

2.5.3. Meme Tümörlerinin Sınıflaması:

Meme tümörlerinde günümüzde en yaygın olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (Lakhani, 2012).

Tablo 2:Meme tümörlerinin WHO klasifikasyonu (Lakhani, 2012).

<p>EPİTELYAL TÜMÖRLER Mikroinvaziv karsinom İnvaziv Meme karsinomu: İnvaziv karsinom (NST): Pleomorfik karsinom Osteoklastik dev hücreli karsinom Koryokarsinomatöz karsinom Melanositik karsinom İnvaziv lobüler karsinom: Klasik lobüler karsinom Solid lobüler karsinom Alveoler lobüler karsinom Pleomorfik lobüler karsinom Tubulolobüler karsinom Mikst Lobüler karsinom Tübüler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz karsinom Medüller özellikler gösteren karsinom: Medüller karsinom Atipik medüller karsinom Medüller özellikler gösteren invaziv karsinom (NST) Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom Taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon gösteren karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Metaplastik karsinom (NST): Low-grade adenoskuamöz karsinom Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom Skvamöz hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom: -Kondroid diferansiyasyon -Osseöz diferansiyasyon -Diğer tiplerde mezenkimal diferansiyasyon Mikst metaplastik karsinom Myoepitelyal karsinom <i>Nadir tipler:</i> Nöroendokrin özellik gösteren karsinom: İyi diferansiye nöroendokrin tümörler Kötü diferansiye nöroendokrin tümörler (küçük hücreli karsinom) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom Sekretuar karsinom</p>	<p>-İnvaziv papiller karsinom -Asinik hücreli karsinom -Mukoepidermoid karsinom -Polimorföz karsinom -Onkositik karsinom -Lipidden zengin karsinom -Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom -Sebase karsinom -Tükürük bezi/deri eki tipi tümörler -Silindirioma -Berrak hücreli hidradenom Epitelyal-Myoepitelyal tümörler: Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma -Adenoepitelyoma ile birlikte karsinom Adenoid Kistik karsinom Öncül lezyonlar: Duktal karsinoma in situ Lobüler neoplazi: -Lobüler karsinoma in situ: -Klasik lobüler karsinoma in situ -Pleomorfik lobüler karsinoma in situ Atipik lobüler hiperplazi İntraduktal proliferatif lezyonlar: Klasik duktal Hiperplazi Flat epitelyal atipiyi de kapsayan kolumnar hücre lezyonları Atipik duktal hiperplazi Papiller lezyonlar: İntraduktal papillom -Atipik hiperplazi gösteren intraduktal papillom -Duktal karsinoma in situ içeren intraduktal papillom -Lobüler karsinoma in situ içeren intraduktal papillom İntraduktal papiller karsinom Enkapsüle papiller karsinom -İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinom -in situ -invaziv Benign Epitelyal proliferasyonlar: Sklerozan adenozis Apokrin adenozis Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon Adenomlar -Tübüler adenom -Laktasyon adenomu -Apokrin adenom -Duktal adenom</p>
---	---

Tablo 2:Meme tümörlerinin WHO klasifikasyonu (Lakhani, 2012) (Devam)

<p>MEZENKİMAL TÜRÖRLER: Nodüler fasiit Myofibroblastoma Dezmoid tip fibromatozis İnflamatuvar myofibroblastik tümör Benign vasküler lezyonlar -Hemanjiom -Anjiyomatozis -Atipik vasküler lezyonlar Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi Granüler hücreli tümör Benign periferik sinir kılıfı tümörleri -Nörofibrom -Şvannom Lipom -Anjiyolipom Liposarkom Anjiyosarkom Rabdomiyosarkom Osteosarkom Leiomyom Leiomyosarkom</p> <p>FİBROEPİTELYAL TÜRÖRLER: Fibroadenom Filloides tümör -Benign - Borderline -Malign - Periduktal stromal tümör,low grade hamartom</p> <p>MEME BAŞI TÜRÖRLERİ: Meme başı adenomu Siringomatöz tümör Meme başının Paget Hastalığı</p>	<p>MALİGN LENFOMA: Difüz büyük B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma T hücreli lenfoma -Anaplastik büyük hücreli lenfoma,ALK negatif -Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma</p> <p>METASTATİK TÜRÖRLER: ERKEK MEMESİNİN TÜRÖRLERİ: Jinekoma Karsinom -İnvaziv karsinom -İn situ karsinom</p> <p>KLİNİK PATERNLER: İnflamatuvar karsinom Bilateral meme karsinomu</p>
--	---

2.5.4. İnvaziv duktal karsinom:

İnvaziv duktal karsinomlar nadiren duktus epitelinden köken almalarına rağmen aslında özel tiplerden herhangi biri içinde sınıflandırılmayan meme kanserleri için yaygın olarak bu isim kullanılmaktadır. Son yıllarda invaziv duktal karsinom yerine invaziv karsinom-"not otherwise specialized" (NOS) terimi daha çok tercih edilmektedir. Memenin en sık görülen invaziv karsinomudur ve vakaların %40-%75 ini oluşturur. Kırk yaş altında nadiren görülür. (Lakhani, 2012).

Makroskopik olarak düzensiz sınırlıya da nodüler konfigürasyonda olabilirler. Kesit yüzleri gri-beyaz renkli, sert ve kumlu yapıdadır. 1-10 cm arasında değişkenlik gösteren büyüklüğe sahiptirler (Vogel et al., 1981).

Mikroskopik özellikleri vakadan vakaya değişkenlik gösterebilir. Tümör, yapısal olarak kordlar, kümeler ve trabeküller şeklinde olup bazen de az miktarda stromanın eşlik ettiği solid veya sınırsız infiltratif paterne sahip olabilir. Bazı vakalarda glandüler yapılar belirgin olabilir. Karsinom hücreleri bol eosinofilik sitoplazmalı görülebilirler. Nükleuslar düzenli, uniform veya belirgin nükleollü ve pleomorfik olabilir. Mitoz sayısı değişkendir. Vakaların yaklaşık %80 inde duktal karsinoma in situ odakları mevcuttur. Stromal komponent oldukça selüler fibroblastik proliferasyon gösterebileceği gibi bağ dokudan fakir veya yaygın hiyalinize olabilir. Fokal nekrozlar izlenebilir. Bazı vakalarda lenfoplazmositoid infiltrat izlenebilir. Tümör içerisinde lenfovasküler emboliler görülebilir ancak yalnızca tümör dışındakiler prognostik öneme sahiptir. İnvaziv duktal karsinomların %20'sinde değişen oranlarda lenfoplazmositik yanıt izlenir. Perinöral invazyon (%28), lenfatik invazyon (%33) ve kan damarı invazyonu görülebilir (Vogel et al., 1981).

Tümörün, invaziv karsinom-NST (no special type) olarak sınıflandırılabilmesi için %50 sinden fazlasını spesifik olmayan komponentin oluşturması gerekir. Spesifik olmayan komponent %10-49 arasındaysa ve kalan kısım özel bir tipi temsil ediyorsa mikst tip karsinom denir. Mikst tip karsinomlar iki gruba ayrılır bunlar: mikst invaziv-NST ve özel tip, mikst invaziv-NST ve lobüler karsinomdur.

İnvaziv karsinoma NST in nadir görülen morfolojik varyantları; pleomorfik karsinom, osteoklast benzeri stromal dev hücreler içeren karsinom, koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom ve melanotik özellikler gösteren karsinomdur (Lakhani, 2012).

2.5.5. Prognostik ve Prediktif Faktörler:

Meme kanserinin seyri, tümörün moleküler, histolojik tipi ve tanı anındaki evresi ile ilişkilidir. Bu faktörlerin hastadaki durumuna göre yaşam beklentisi normal kişilerden farksız veya 5 yıl için %10 olabilir. Özellikle uzak metastaz veya inflamatuvar karsinom ile prezente olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir. Bunun dışında tüm hastalarda prognoz, primer karsinomun patolojik incelemesi ve aksiller lenf nodlarının durumuna göre belirlenir (Kumar, 2015).

Prognostik bilgi, hastalığın gidişatı hakkında hastayı bilgilendirmek, doğru tedavi seçimi ve klinik deneylerin planlanması için önemlidir. Prognostik faktörler karsinomun yaygınlığı (tümör yükü ve evre) veya altta yatan biyolojik temel ile ilişkili olanlar şeklinde iki gruba ayrılır. Karsinomun yaygınlığı ile ilişkili olan faktörler şunlardır:

1.Uzak metastaz: Uzak metastaz olduğu takdirde hastalığın tamamen iyileşmesi olası değildir. Ancak uzun dönem remisyon ve palyasyon özellikle ER pozitif hastalarda sağlanabilir.

2.Lenf nodu metastazı: Distal metastaz olmadığına, aksiller lenf nodlarının durumu en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu durumunun palpasyon ile klinik değerlendirmesi, yanlış pozitif ve yanlış negatiflik gösterebileceğinden güvenilir değildir. Bu yüzden doğru değerlendirme için biyopsi gereklidir. Aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda 10 yıllık nüks oranı %20 iken, dört veya daha fazla lenf nodu pozitif olanlarda nüks %71'dir (Nemeto T et al., 1980).

Çoğu meme karsinomunda lenfatik damarlar öncelikle bir veya iki sentinel lenf noduna drene olur. Sentinel lenf nodları metastaz içermiyorsa, daha uzaktaki aksiller lenf nodlarının metastatik olması muhtemel olmadığından hastaya aksiller diseksiyon yapılmaz. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan kadınların yaklaşık %10-20'sinde hastalık uzak metastaz şeklinde tekrarlayabilir. Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüksü daha erken ve nüks olasılığı yüksektir (Donegan WL., 1995).

3.Tümör büyüklüğü: Aksiller lenf nodu metastazı riski tümör büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ancak her ikisi de bağımsız prognostik faktörlerdir. Lenf

nodu negatif ve 1 cm den küçük tümörü olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %90 in üzerinde iken, tümör 2 cm den büyük olduğunda bu oran %77'ye düşmektedir (Kumar V., 2015). HER2 pozitif ve ER negatif karsinomlar, çok küçük olsalar dahi metastaz yapma potansiyeline sahip olduklarından, tümör büyüklüğü bunlar için daha az prognostik öneme sahiptir. Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında farklılıklar saptanabileceğinden, patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını yansıtmada daha güvenilir olduğu ve esas alınması gerektiği belirtilmiştir (Crowe JR et al., 1992).

4. Lokal ileri hastalık: Deri veya iskelet kasını invaze eden karsinomlar genellikle büyüktür ve cerrahi olarak tedavisi zor olabilir. Meme kanseri taraması ile ilgili bilincin giderek artmasına bağlı olarak bu tür vakalar günümüzde daha nadir saptanmaktadır.

5. İnflamatuvar karsinom: Memede eritem ve ve meme cildinde kalınlaşma ile prezente olan meme kanserleri oldukça kötü prognoza sahiptir. Ödemli deri, "peau d'orange" olarak isimlendirilen portakal kabuğu benzeri görünüme sahiptir. Bu klinik bulgu dermal lenfatikleri dolduran tümör hücrelerinin lenfatik drenajı tıkanması sonucunda oluşur. Üç yıllık sağkalım yalnızca %3-10'dur. Vakaların %10'dan azı bu gruptadır (Kumar, 2015). Altta yatan karsinom genellikle difüz infiltratiftir ve belirgin, palpe edilebilir bir kitle oluşturmaz. Bu nedenle meme enfeksiyonu ile karışabilir. Bu tümörlerin kendilerine özgü bir histolojik veya moleküler tipi yoktur. Bu nedenle klinik prezentasyonları temel alınarak "inflamatuvar karsinom" olarak sınıflandırılırlar. Yaklaşık %60'ı ER negatif ve %40-50'si HER2 pozitifdir. Sadece histopatolojik incelemede görülen dermal infiltrasyon T4b tanımlaması için yeterli değildir. Paget hastalığı DCIS'in epidermis içinde yayılımı olup AJCC sınıflamasının deri tutulumunda önemi yoktur (Tavassoli, 2003).

6. Lenfovasküler invazyon: Tüm invaziv karsinomların yaklaşık yarısında tümör hücreleri vasküler alanların içinde görülür. Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığı ile yakından ilişkilidir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda da sağkalımı etkileyen bir prognostik faktör ve lokal rekürens için bir risk faktörüdür. Lenfatik ve kan damarı invazyonlarını H&E kesitlerde ayırmak zor olduğundan "lenfovasküler invazyon" olarak değerlendirilebilir (Rosen, 2001).

Tümör biyolojisi ile ilişkili prognostik faktörler ise şunlardır:

1. Özel histolojik tipler: İnvaziv karsinomun bazı özel tiplerine sahip hastaların sağkalım oranları, invaziv karsinom-NST olan hastaların sağkalım oranlarından daha yüksektir. Sağ kalımı daha iyi olan tipler: Tübüler, müsinöz, lobüler, papiller ve adenoid kistik karsinomdur. Metaplastik karsinom ve mikropapiller karsinom ise daha kötü prognoza sahiptir. Özellikle adenoid kistik karsinom, low-grade adenoskuamöz karsinom ve sekretuar karsinom için moleküler tipten ziyade histolojik tip, prognoz ile daha yakından ilişkilidir.

2.Histolojik grade: Tümörün histolojik derecesi hesaplanırken en sık “Nottingham Histolojik Skor (Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Dereceleme Sistemi)” kullanılır. Tüm invaziv karsinomlar, tübül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına göre "grade" lendirilir (Elston and Ellis, 1991).

3.Proliferasyon oranı: Proliferasyon, histolojik derecelendirmenin bir bileşeni olan mitoz sayımı veya aktif olarak bölünme sürecindeki hücrelerin eksprese ettikleri Ki-67 ve Siklinler gibi proteinlerin immünohistokimyasal olarak saptanması ile ölçülebilir. Proliferasyon, öncelikli olarak ER pozitif, HER2 negatif karsinomlar için önemlidir. ER negatif, HER2 pozitif karsinomlar halihazırda yüksek proliferasyon oranına sahiptir. Proliferatif indeksi yüksek olan karsinomların prognozları daha kötü olmakla birlikte kemoterapi yanıtları daha iyi olabilir.

4.Östrojen ve Progesteron hormonları: ER ve PR un aynı anda pozitif olduğu vakaların %80'i, ikisinden birinin pozitif olduğu vakaların ise yalnızca %40'ı hormonal tedaviye cevap verir. Kuvvetli ER pozitifliği görülen tümörlerin kemoterapi yanıtı daha düşüktür. Bunun aksine, ER ve PR negatif olan tümörlerin hormon tedavisine yanıtı zayıfken, kemoterapi yanıtı daha iyidir (Kumar V., 2015).

5.HER2 ekspresyonu: HER2 ekspresyonu düşük sağkalımla ilişkilidir. Ancak esas önemi, tedavide bu reseptörü hedef alan ilaçlara yanıt hakkında bilgi vermesidir.

2.5.6. pTNM Patolojik Evreleme:

Evre, meme kanserinin gidişatını belirlemede önemli bir yere sahiptir. Tümörün memedeki yaygınlığı, bölgesel lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastaz evrenin belirleyici bileşenleridir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Contre Le Cancer (UICC) tarafından, tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflaması tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu sınıflamada sağkalımla ilişkili beş evre mevcuttur. T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf nodlarının tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir (AJCC Cancer Staging Manual, 2010).

Yeterli cerrahi yapılmadığı takdirde meme kanserli hastaların çoğu, meme cildinde ülserasyona neden olan lokal ileri hastalık nedeniyle kaybedilir. Hastalığın erken tespiti, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile lokal kontrolü mümkün kılmaktadır. Karsinoma in situ ve küçük, lenf nodu negatif invaziv karsinomlar için bu tedavi genellikle yeterli olmaktadır.

Tablo 3:Meme Karsinomunda TNM Evrelemesi (AJCC Cancer Staging Manual, 2010)

EVRE	T (Primer)	N (Lenf Nodu)	M (Uzak Metastaz)	5 Yıllık Sağkalım
0	DCIS, LCIS, Paget hast.(Tis)	yok	yok	%92
1a	İnvaziv karsinom≤2cm(T1)	Yok	yok	%87
1b	Primer tümör kanıtı yok(T0) İnvaziv Karsinom≤2cm(T1)	Mikrometastaz Mikrometastaz		
2a	Primer tümör kanıtı yok(T0)	1-3LN+ (N1)	yok	%75
	İnvaziv Karsinom≤2cm(T1)	1-3LN+ (N1)		
	İnvaziv karsinom 2-5cm(T2)	yok		
2b	İnvaziv karsinom 2-5cm(T2)	1-3 LN+	yok	%75
	İnvaziv karsinom>5cm(T3)	yok		
	Primer tümör kanıtı yok(T0)	4-10 LN+ (N3)		

3a	İnvaziv Karsinom \leq 2cm(T1)	4-10 LN+ (N3)	yok	%46
	İnvaziv karsinom 2-5cm(T2)	4-10 LN+ (N3)		
	İnvaziv karsinom $>$ 5cm(T3)	1-3 LN+ (N2)		
	İnvaziv karsinom $>$ 5cm(T3)	4-10 LN+ (N3)		
3b	Deri veya göğüs duvarına invazyon veya inflamatuvar karsinom (T4)	Yok	yok	%46
		1-3 LN+ (N1)		
		4-10 LN+ (N2)		
3c	Herhangi bir T	10'un üzerindeLN+ (N3)	yok	%46
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	var	%13

2.5.7. İmmünite, İnflamasyon ve Kanser:

İnflamatuvar yanıtlar, tümör gelişiminin başlangıç, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz gibi farklı evrelerinde rol oynar. Aynı zamanda immün sürveyans ve tedavi yanıtını da etkiler. Tümörleri infiltre eden iltihap hücreleri, kanser hücreleri ile iletişim halindedir. Bu iletişim, mevcudiyeti daha önce ortaya konmuş olan bir grup moleküler olay ile meydana gelir (Grivennikov, Greten and Karin 2010).

Lökositlerin tümörlerin içinde oluşu ve kanser ile inflamasyon arasında bir bağlantı olabileceği ilk olarak 19. yüzyılda Rudolf Virchow tarafından fark edilmiştir. Yaklaşık son 10 yılda yapılan çalışmalar, altta yatan moleküler mekanizmaları açığa çıkararak, inflamasyonun tümör oluşumunda kritik bir role sahip olduğunu kanıtlamıştır (Karin, 2006). Kanserlerin yalnızca küçük bir kısmı germline mutasyona bağlı olmakla birlikte, çoğunluğu (%90) somatik mutasyonlar ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Çoğu çevresel neden ve risk faktörü ise kronik inflamasyon ile bağlantılıdır. İnflamasyonun, tümör oluşumundaki etkisi ile birlikte inflamatuvar mikroçevrenin tüm tümörlerin esas bileşenlerinden biri olduğu yaygın olarak kabul

edilmektedir. Ancak bu hücrelerin tamamı ile tümör arasındaki nedensel ilişki henüz kanıtlanmamıştır (Mantovani, Allavena, Sica and Balkwill, 2008).

Lökositlerin meme tümörlerini infiltre ettikleri uzun süredir bilinmektedir. Lökositik infiltrat, lenfositleri, makrofajları, polimorfonükleer lökositleri, dendritik hücreleri ve mast hücrelerini kapsayan çok sayıda hücre popülasyonundan oluşur. Bu lökositler doğal ve adaptif immün yanıtlardan sorumludur. Lökositik infiltrat içinde hücrelerin %75'ini T lenfositler, %20'sini B lenfositler, %10'dan azını monositler, %5'ten azını ise "natural killer" hücreler oluşturur. Tümörü infiltre eden lenfositler, tümör stromasını infiltre edenler ve tümör hücre adalarını infiltre edenler olmak üzere ikiye ayrılır (Hornychova et al. 2008).

Değişik meme kanseri subtiplerinde, tümörü infiltre eden lenfositlerin içeriğinde belirgin farklılıklar tanımlanmıştır. Duktal histolojiye sahip, yüksek grade'li, hormon reseptör ekspresyonu olmayan ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan tümörlerde lenfositik infiltrasyonun arttığı bildirilmiştir (Mahmoud et al. 2011, Mohammed et al. 2013, Loi et al. 2013)

Tümörü infiltre eden lenfosit sayısının, human leukocyte antigen-G (HLA-G) ekspresyonu ile ters orantılı olduğu, bu durumun, tümörün immün sistemden kaçışını sağlıyor olabileceği düşünülmektedir (Donget al. 2012). Bu lenfositlerin ayrıca, meme kanseri kök hücreleri ve epitelyal-mezenkimal transformasyon ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Seo et al. 2013).

2.5.8. İmmünohistokimyasal Belirteçler:

CD4: İmmüoglobulin ailesinden non-polimorföz glikoproteindir(Maddon et al. 1985). T "helper" hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir. Boyanma paterni genellikle sitoplazmik olmakla birlikte hücre memebanında da boyanma görülebilir

CD8: İmmüoglobulin süper-ailesine ait bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. Birbirine iki disülfid bağı ile bağlanmış alfa ve beta zincirlerinden oluşur. Timositler üzerinde

heterodimer periferik T hücreleri üzerinde ise homodimer formundadır. Hedef hücreleri peptid-MHC komplekslerinden tanıyarak veya sitokin sekrete ederek öldürür. Otoimmün yanıtların düzenlenmesinde de etkili olduğu düşünülmektedir (Walter and Santamaria, 2005).

CD20: İyon kanalına benzeyen, hücre aktivasyonu için kalsiyum geçişine izin veren üç adet hidrofobik bölgeye sahip fosfoproteindir. B hücre aktivasyonu için sinyal iletiminden sorumludur.

CD38: Siklik ADP-riboz sentezler. Hücre aktivasyonu ve proliferasyonu üzerinde pozitif ve negatif etkileri vardır. Lenfosit ve endotelial hücrelerde adhezyonda görev alır. Pek çok doku ve hücrede hücre düzeyinde NAD seviyelerini ve intrasellüler kalsiyumu düzenler (Chini 2009).

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. OLGU SEÇİMİ:

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 2011-2015 yılları arasında gönderilen, invaziv duktal karsinom tanısı almış 100 adet MRM (Modifiye Radikal Mastektomi) ve MKC (meme koruyucu cerrahi) materyali çalışmaya dahil edildi. Bu olguların 50'sinde aksiller lenf nodu metastazı pozitif, 50'sinde ise aksiller lenf nodu metastazı negatifti.

Olguların, tümöre ait Hematoksilem-Eozin (H&E) boyalı kesitlerinin tümü ışık mikroskopunda yeniden incelendi. Her olgu için tümörü en iyi temsil eden, inflamasyonun en belirgin olduğu birer adet H&E boyalı lam seçildi. Seçilen lamların parafin blokları arşivden çıkarıldı. Olguların, tümör çapı, tümör grade'i, ER, PR, HER-2 durumu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, neoadjuvan tedavi yönünden klinik ve patolojik verileri tarandı.

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve HİSTOKİMYASAL BOYAMA:

Seçilen parafin bloklardan her olgu için, immünohistokimyasal olarak T helper lenfositleri göstermek için CD4, sitotoksik T lenfositlerigöstermek için CD8, B lenfositleri göstermek için CD20 ve plazma hücrelerini göstermek için CD38, histokimyasal olarak mast hücrelerini göstermek için ise Toluidin blue çalışılmak üzere beşer adet üç mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 70 °C' de bir saat etüvde bekletildi. Daha sonra, immünohistokimyasal boyamalar otomatik olarak Leica BOND-MAX cihazı yardımı ile boyandı. Toluidin blue hazır solüsyonda dört dakika bekletilip daha sonra sudan geçirilerek boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, kullanıma hazır primer monoklonal CD4 antikoru (PA0368, Bond, Leica), kullanıma hazır fare monoklonal CD8 antikoru (RTU-CD8-295, Novocastra, Leica), kullanıma hazır fare monoklonal CD20 antikoru (NCL-CD20-MJ1, Novocastra, Leica) ve kullanıma hazır monoklonal CD38 antikoru uygulanarak, hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Antikorlar ile

inkübasyon süreleri tüm antikorlar için 40 dakika idi. Antikor inkübasyonu sonrası kesitler, sırasıyla %70'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %95'lik alkolde 2 dakika ve absölü alkolde 2 dakika bekletildi. Havada kuruyan kesitler ksilolde 15 dakika bekletildikten sonra entellan yardımıyla lamel ile kapatıldı.

3.3. DEĞERLENDİRME:

CD4, CD8, CD20 pozitif lenfositler, CD38 pozitif plazma hücreleri ve mast hücre yoğunlukları, peritümöral, intratümöral stromal ve intratümöral intraepitelyal yerleşimlerine göre değerlendirildi. Peritümöral immün yanıt için, tümör çevresi stroma, intratümöral stromal immün yanıt için tümör içindeki dezmoplazik stroma ve intratümöral intraepitelyal immün yanıt için tümör parankimini infiltre eden pozitif boyanan iltihap hücreleri değerlendirmeye alındı.

3.3.1. Peritümöral Alan:

Peritümöral alanda CD4, CD8, CD20,CD38 pozitif hücre ve mast hücre yoğunlukları incelendi. Preparatlarda peritümöral alanda CD4, CD8, CD20, CD38 pozitif hücreler için skorlama, kesitteki tümör alanlarının bütünü değerlendirilerek yapıldı:

Skor 0: Boyanan hücre yok

Skor 1: Hafif, yama tarzı boyanma

Skor 2: Orta, iltihabi hücrelerin lineer görünüm şeklinde boyanması

Skor 3: Şiddetli, tümör çevresini çanak şeklinde boyanma

Peritümöral mast hücre yanıtını değerlendirmek için Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 10 BBA (büyük büyütme alanı)'da peritümöral stromal alanda Toluidin Blue ile pozitif boyanan mast hücreleri sayıldı, sonrasında skorlama yapıldı:

Skor 0: Metakromazik boyanan hücre yok

Skor 1: 1-19 Mast hücresi

Skor 2: 20-44 Mast hücresi

Skor 3: Mast hücresi >44

3.3.2. İntratümöral Stromal Alan:

İnatümöral dezmoplazik stromada CD4, CD8, CD38 pozitif hücre ve mast hücre yoğunlukları incelendi. Preparatlarda, İntratümöral dezmoplazik stromal alanda CD4, CD8, CD38 pozitif hücreler için skorlama, kesitteki tümör alanlarının bütünü değerlendirilerek yapıldı ve aşağıdaki skor skalası oluşturuldu:

Skor 0: Boyanan hücre yok

Skor 1: Hafif, fokal küçük gruplar halinde boyanma

Skor 2: Orta, saçılmış küçük gruplar şeklinde boyanma

Skor 3: Şiddetli, yaygın büyük kümeler şeklinde boyanma

İnatümöral stromal mast hücre yanıtını değerlendirmek için Nikon Eclipse E100 ışık mikroskobu ile 10 BBA (büyük büyütme alanı)'da inatümöral stromal alanda Toluidin Blue ile pozitif boyanan mast hücreleri sayıldı, sonrasında skorlama yapıldı:

Skor 0: Metakromazik boyanan hücre yok

Skor 1: 1-11 Mast hücresi

Skor 2: 12-29 Mast hücresi

Skor 3: Mast hücresi >30

3.3.3. İnatümöral İnatpitelyal Alan:

Tümör epiteli içindeki CD8 pozitif lenfositlerin ve mast hücrelerinin yoğunlukları incelendi. İnatümöral inatpitelyal CD8 ve mast hücre yanıtını değerlendirmek için Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 10 BBA (büyük büyütme alanı)'da tümör epiteli içinde hücre sayımı ve sonrasında skorlama yapıldı:

CD8:

Skor 0: Boyanan hücre yok

Skor 1: 1-20 CD8+ hücre

Skor 2: 21-50 CD8+ hücre

Skor 3: CD8+ hücre >51

Mast hücresi:

Skor 0: Metakromazik boyanan hücre yok

Skor 1: 1-5 Mast hücresi

Skor 2: 6-10 Mast hücresi

Skor 3: Mast hücresi >11

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

İstatiksel değerlendirmeler, Windows işletim sistemi ile çalışan SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin birbiri arasındaki ilişki ANOVA testi, Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi ve Spearman'ın korelasyon testi ile değerlendirildi. 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Peritümöral inflamatuvar yanıt, lenf nodu metastazı göz önüne alınarak incelendiğinde;

Lenf nodu pozitif grupta peritümöral CD4 skor ortalaması $1,70\pm 0,78$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,68\pm 0,65$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta peritümöral CD8 skor ortalaması; $1,46\pm 0,64$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,64\pm 0,63$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta peritümöral CD20 skor ortalaması; $1,24\pm 0,55$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,34\pm 0,59$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta peritümöral CD38 skor ortalaması; $1,10\pm 0,30$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,30\pm 0,54$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta peritümöral mast hücre skor ortalaması; $1,88\pm 0,77$ iken, , lenf nodu negatif grupta $1,66\pm 0,77$ idi.

Lenf nodu pozitif ve negatif gruplar arasında peritümöral CD38 infiltrasyonu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$) (Tablo 4).

Lenf nodu pozitif grupta CD4 ve mast hücresi, lenf nodu negatif grupta CD8 ve CD20 infiltrasyonu fazla olmasına rağmen, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Peritümöral CD38 skoru ile lenf nodu tutulumu arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 5) (Şekil 1).

Tablo 4: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Lenf nodu pozitif	Lenf nodu negatif	P değeri
Peritümöral CD4	1,70±0,78	1,68±0,65	0,89*
Peritümöral CD8	1,46±0,64	1,64±0,63	0,10**
Peritümöral CD20	1,24±0,55	1,34±0,59	0,38*
Peritümöral CD38	1,10±0,30	1,30±0,54	0,02*
Peritümöral Mast Hücresi	1,88±0,77	1,66±0,77	0,15*

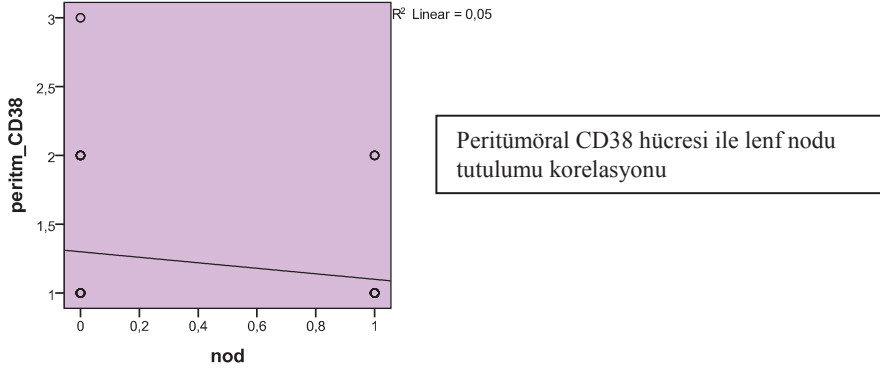
*ANOVA**Mann-Whitney U

Tablo 5: Lenf Nodu Tutulumu İle Hücre Tiplendirmesi Arasındaki Korelasyon Dağılımı

Hücre tipi	Lenf nodu tutulumu	R	P değeri
Peritümöral CD38	Var	- 0,21	0,03*

*Pearson korelasyon

Şekil 1: Lenf Nodu Tutulumu İle Peritümöral CD38 infiltrasyonu Arasındaki Korelasyon



İnatümöral stromal inflamatuvar yanıt, lenf nodu metastazı göz önüne alınarak incelendiğinde;

Lenf nodu pozitif grupta intratümöral stromal CD4 skor ortalaması 1,50±0,70 iken, lenf nodu negatif grupta 1,56±0,81 idi.

Lenf nodu pozitif grupta intratümöral stromal CD8 skor ortalaması; $1,58 \pm 0,73$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,76 \pm 0,77$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta intratümöral stromal CD38 skor ortalaması; $1,30 \pm 0,70$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,30 \pm 0,73$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta intratümöral stromal mast hücre skor ortalaması; $1,78 \pm 0,91$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,48 \pm 0,73$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta mast hücresi, lenf nodu negatif grupta CD4 ve CD8 infiltrasyonu fazla olmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. CD38+ plazma hücre infiltrasyonu ise her iki grupta aynı yoğunlukta idi ($p > 0,05$) (tablo 6).

Tablo 6: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Lenf nodu pozitif	Lenf nodu negatif	P değeri
İnatümöral stromal CD4	$1,50 \pm 0,70$	$1,56 \pm 0,81$	0,69*
İnatümöral stromal CD8	$1,58 \pm 0,73$	$1,76 \pm 0,77$	0,23*
İnatümöral stromal CD38	$1,30 \pm 0,70$	$1,30 \pm 0,73$	0,89**
İnatümöral stromal Mast Hücresi	$1,78 \pm 0,91$	$1,48 \pm 0,73$	0,07*

*ANOVA **Mann-Whitney U

İnatümöral inflamatuvar yanıt, lenf nodu metastazı göz önüne alınarak incelendiğinde;

Lenf nodu pozitif grupta inatümöral, CD8 skor ortalaması; $2,08 \pm 0,87$ iken, lenf nodu negatif grupta; $2,32 \pm 0,74$ idi.

Lenf nodu pozitif grupta inatümöral mast hücre skor ortalaması; $1,48 \pm 0,76$ iken, lenf nodu negatif grupta $1,10 \pm 0,86$ idi.

Lenf nodu pozitif ve negatif gruplar arasında intraepitelyal mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak fark, anlamlı idi ($p=0,02$) (Tablo 7).

Lenf nodu negatif grupta CD8 infiltrasyonu lenf nodu pozitif gruba göre fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

İntraepitelyal mast hücre skoru ile lenf nodu tutulumu arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 8) (Şekil 2).

Tablo 7: Lenf Nodu Pozitif ve Negatif Gruplarda İntraepitelyal Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Lenf nodu pozitif	Lenf nodu negatif	P değeri
İntraepitelyal CD8	2,08±0,87	2,32±0,74	0,14*
İntraepitelyal Mast Hücresi	1,48±0,76	1,10±0,86	0,02*

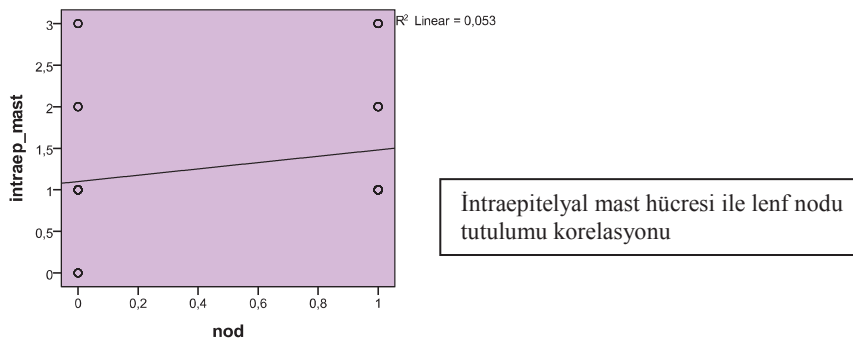
ANOVA

Tablo 8: Lenf Nodu Tutulumu İle Hücre Tiplendirmesi Arasındaki Korelasyon Dağılımı

Hücre tipi	Lenf nodu tutulumu	R	P değeri
İntraepitelyal Mast Hücresi	Var	+0,22	0,02*

*Pearson korelasyon

Şekil 2: Lenf Nodu Tutulumu İle İntraepitelyal Mast Hücresi Arasındaki Korelasyon Dağılımı



Peritümöral inflamatuvar yanıt, tümör çapı derecesi göz önüne alınarak incelendiğinde;

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1), peritümöral CD4 skor ortalaması; $1,79 \pm 0,83$, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); $1,71 \pm 0,70$ ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); $1,43 \pm 0,51$ idi ($p > 0,05$).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1), peritümöral CD8 skor ortalaması; $1,61 \pm 0,68$, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); $1,53 \pm 0,62$ ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); $1,50 \pm 0,65$ idi ($p > 0,05$).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1), peritümöral CD20 skor ortalaması; $1,39 \pm 0,68$, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); $1,26 \pm 0,54$ ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); $1,21 \pm 0,42$ idi ($p > 0,05$).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1), peritümöral CD38 skor ortalaması; $1,18 \pm 0,39$, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); $1,26 \pm 0,54$ ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); $1,29 \pm 0,46$ idi ($p > 0,05$).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1), peritümöral mast hücre skor ortalaması; $1,89 \pm 0,78$, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); $1,81 \pm 0,80$ ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); $1,36 \pm 0,49$ idi ($p > 0,05$).

Tümör çapı büyüdükçe peritümöral CD4, CD8, CD20 ve mast hücresi infiltrasyonu azalırken CD38 infiltrasyonunun arttığı gözlemlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Tümör Çapı Derecesine Göre Peritümöral İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	T1 (<2cm)	T2 (2-5cm)	T3 (>5cm)	P değeri
Peritümöral CD4	1,79±0,83	1,71±0,70	1,43±0,51	0,30*
Peritümöral CD8	1,61±0,68	1,53±0,62	1,50±0,65	0,84*
Peritümöral CD20	1,39±0,68	1,26±0,54	1,21±0,42	0,52*
Peritümöral CD38	1,18±0,39	1,19±0,47	1,29±0,46	0,74*
Peritümöral Mast Hücresi	1,89±0,78	1,81±0,80	1,36±0,49	0,08*

*ANOVA

İnatümöral stromal inflamatuvar yanıt, tümör çapı derecesi göz önüne alınarak incelendiğinde;

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1) intratümöral stromal CD4 skor ortalaması; 1,50±0,79, tümör çapı 2-5cm olan grupta (T2); 1,57±0,77 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 1,43±0,64 idi (p>0,05).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1) intratümöral stromal CD8 skor ortalaması; 1,61±0,68, tümör çapı 2-5cm olan grupta (T2); 1,76±0,80 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 1,43±0,64 idi (p>0,05).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1) intratümöral stromal CD38 skor ortalaması; 1,18±0,61, tümör çapı 2-5cm olan grupta (T2); 1,38±0,79 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 1,21±0,57 idi (p>0,05).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1) intratümöral stromal mast hücresi skor ortalaması; 1,64±0,82, tümör çapı 2-5cm olan grupta (T2); 1,67±0,88 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 1,43±0,64 idi (p>0,05) (Tablo 10).

İntratümöral stromal infiltrasyonda tüm inflamatuvar hücreler T2' de en yüksek yoğunluğa ulaşırken CD38 hariç en düşük yoğunluğa T3 evresinde ulaşmakta idiler. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tümör Çapı Derecesine Göre İntratümöral Stromal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	T1(<2cm)	T2(2-5cm)	T3(>5cm)	P değeri
İntratümöral stromal CD4	1,50±0,79	1,57±0,77	1,43±0,64	0,80*
İntratümöral stromal CD8	1,61±0,68	1,76±0,80	1,43±0,64	0,29*
İntratümöral stromal CD38	1,18±0,61	1,38±0,79	1,21±0,57	0,43*
İntratümöral stromal Mast Hücresi	1,64±0,82	1,67±0,88	1,43±0,64	0,74**

*ANOVA**Kruskal Wallis

İntraepitelyal inflamatuvar yanıt, tümör çapı derecesi göz önüne alınarak incelendiğinde;

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1),intraepitelyal CD8 skor ortalaması; 2,00±0,81, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); 2,29±0,81 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 2,21±0,80 idi ($p>0,05$).

Tümör çapı 2cm'den küçük olan grupta (T1),intraepitelyal mast hücresi skor ortalaması; 1,25±0,79, tümör Çapı 2-5cm olan grupta (T2); 1,34±0,82 ve tümör çapı 5cm' den büyük olan grupta (T3); 1,14±0,94 idi ($p>0,05$).

Tümör çapı ile intraepitelyal CD8 ve mast hücresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmayan benzer bir dağılım gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tümör Çapı Derecesine Göre İntraepitelyal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	T1 (<2cm)	T2 (2-5cm)	T3 (>5cm)	P değeri
İntraepitelyal CD8	2,00±0,81	2,29±0,81	2,21±0,80	0,29*
İntraepitelyal Mast Hücresi	1,25±0,79	1,34±0,82	1,14±0,94	0,62*

*ANOVA

Peritümöral inflamatuvar yanıt, tümör grade'i göz önüne alınarak incelendiğinde;

Peritümöral CD4 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,42\pm 0,65$, grade 2 olan grupta $1,59\pm 0,72$, grade 3 olan grupta $2,03\pm 0,64$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD4 infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$) (Tablo 12). Bu anlamlı fark gerek Grade 1 ve 3 arasında, gerekse Grade 2 ve 3 arasında mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 13-14). Grade 1-2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD4 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı.

Peritümöral CD8 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,29\pm 0,46$, grade 2 olan grupta $1,39\pm 0,57$, grade 3 olan grupta $1,97\pm 0,64$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD8 infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$) (Tablo 12). Bu anlamlı fark gerek Grade 1 ve 3 arasında, gerekse Grade 2 ve 3 arasında mevcuttu (Tablo 13-14). Grade 1-2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD8 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı.

Peritümöral CD20 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,17\pm 0,38$, grade 2 olan grupta $1,16\pm 0,42$, grade 3 olan grupta $1,56\pm 0,75$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD20 infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$) (Tablo 12).

Bu anlamlı fark, gerek Grade 1 ve 3 arasında, gerekse Grade 2 ve 3 arasında mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 13-14). Grade 1-2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD20 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı.

Peritümöral CD38 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,04\pm0,20$, grade 2 olan grupta $1,07\pm0,25$, grade 3 olan grupta $1,50\pm0,62$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD38 infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$) (Tablo 12). Bu anlamlı fark gerek Grade 1 ve 3 arasında, gerekse Grade 2 ve 3 arasında mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 14).

Peritümöral CD38 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı.

Peritümöral mast hücre skor ortalaması grade 1 olan grupta $2,00\pm0,88$, grade 2 olan grupta $1,77\pm0,74$, grade 3 olan grupta $1,59\pm0,71$ idi.

Gruplar arasında peritümöral mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Tümör Grade' ine Göre Peritümöral İnflamatuar Hücre Gruplarının Yoğunluğu

Hücre tipi	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P değeri
Peritümöral CD4	1,42±0,65	1,59±0,72	2,03±0,64	0,00**
Peritümöral CD8	1,29±0,46	1,39±0,57	1,97±0,64	0,00*
Peritümöral CD20	1,17±0,38	1,16±0,42	1,56±0,75	0,01**
Peritümöral CD38	1,04±0,20	1,07±0,25	1,50±0,62	0,00**
Peritümöral Mast Hücresi	2,00±0,88	1,77±0,74	1,59±0,71	0,40*

*ANOVA**Kruskal Wallis

Tablo 13: Peritümöral İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade' i 1 ve 3 Arasındaki İlişki.

Hücre Tipi	Grade 1	Grade 3	P değeri
Peritümöral CD8	1,29±0,46	1,97±0,64	0,00*
Peritümöral CD4	1,42±0,65	2,03±0,64	0,00**
Peritümöral CD20	1,17±0,38	1,56±0,71	0,01**
Peritümöral CD38	1,04±0,20	1,50±0,62	0,00**

*ANOVA**Kruskal Wallis

Tablo 14: İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade'i 2 ve 3 Arasındaki İlişki.

Hücre Tipi	Grade 2	Grade 3	P değeri
Peritümöral CD8	1,39±0,57	1,97±0,64	0,00*
Peritümöral CD4	1,59±0,72	2,03±0,64	0,00**
Peritümöral CD20	1,16±0,42	1,56±0,71	0,01**
Peritümöral CD38	1,07±0,25	1,50±0,62	0,00**

*ANOVA**Kruskal Wallis

İnatümöral stromal inflamatuvar yanıt, tümör grade'i göz önüne alınarak incelendiğinde;

İnatümöral stromal CD4 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,25\pm 0,53$, grade 2 olan grupta $1,36\pm 0,65$, grade 3 olan grupta $1,97\pm 0,86$ idi.

Gruplar arasında İnatümöral stromal CD4 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

İnatümöral stromal CD8 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,42\pm 0,71$, grade 2 olan grupta $1,61\pm 0,65$, grade 3 olan grupta $1,94\pm 0,84$ idi.

Gruplar arasında intratümöral stromal CD8 infiltrasyonu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$) (Tablo 15). Grade 1 ve 3 arasında, intratümöral stromal CD8, yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varken, Grade 1-2 ve grade 2-3 arasında intratümöral stromal CD8 yoğunluğu açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0,05$) ($p>0,05$) (Tablo 16).

İnatümöral stromal CD8 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 16).

İnatümöral stromal CD38 skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,29\pm 0,69$, grade 2 olan grupta $0,98\pm 0,34$, grade 3 olan grupta $1,75\pm 0,88$ idi.

Gruplar arasında intratümöral stromal CD38 infiltrasyonu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$) (Tablo 15). Bu farklılık hem, Grade 1 ve 3 arasında, hem de, Grade 2 ve 3 arasında mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 16-17). Grade 1 ve 2 arasında ise intratümöral stromal CD38 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İnatümöral stromal CD38 skor ortalamaları ile grade arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığı saptandı.

İntratümöral stromal mast hücre skor ortalaması grade 1 olan grupta $1,83\pm 0,91$, grade 2 olan grupta $1,66\pm 0,86$, grade 3 olan grupta $1,44\pm 0,71$ idi.

Gruplar arasında intratümöral stromal mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Tümör Grade' ine Göre İntratümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P değeri
İntratümöral stromal CD4	$1,25\pm 0,53$	$1,36\pm 0,65$	$1,97\pm 0,86$	0,06**
İntratümöral stromal CD8	$1,42\pm 0,71$	$1,61\pm 0,65$	$1,94\pm 0,84$	0,02*
İntratümöral stromal CD38	$1,29\pm 0,69$	$0,98\pm 0,34$	$1,75\pm 0,88$	0,00**
İntratümöral stromal Mast Hücresi	$1,83\pm 0,91$	$1,66\pm 0,86$	$1,44\pm 0,71$	0,20*

*ANOVA**Kruskal Wallis

Tablo 16: İntratümöral stromal İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade' i 1 ve 3 Arasındaki İlişki.

Hücre Tipi	Grade 1	Grade 3	P değeri
İntratümöral stromal CD8	$1,42\pm 0,71$	$1,94\pm 0,84$	0,02*
İntratümöral stromal CD38	$1,29\pm 0,69$	$1,75\pm 0,88$	0,00**

*ANOVA**Kruskal Wallis

Tablo 17: İnflamatuar Hücre Tipi İle Tümör Grade'i 2 ve 3 Arasındaki İlişki.

Hücre Tipi	Grade 2	Grade 3	P değeri
İntratümöral CD38	$0,98\pm 0,34$	$1,75\pm 0,88$	0,00**

*ANOVA**Kruskal Wallis

İntraepitelyal inflamatuvar yanıt, tümör grade'i göz önüne alınarak incelendiğinde;

İntraepitelyal CD8 skor ortalaması grade 1 olan grupta $2,04\pm 0,80$, grade 2 olan grupta $2,11\pm 0,86$, grade 3 olan grupta $2,44\pm 0,71$ idi.

Gruplar arasında intraepitelyal CD8 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

İntraepitelyal mast hücre infiltrasyonu grade 1 olan grupta $1,46\pm 0,83$, grade 2 olan grupta $1,36\pm 0,89$, grade 3 olan grupta $1,06\pm 0,71$ idi.

Gruplar arasında intratümöral stromal mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Tümör Grade' ine Göre İntraepitelyal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P değeri
İntraepitelyal CD8	$2,04\pm 0,80$	$2,11\pm 0,86$	$2,44\pm 0,71$	0,26*
İntraepitelyal Mast Hücresi	$1,46\pm 0,83$	$1,36\pm 0,89$	$1,06\pm 0,71$	0,14**

*ANOVA**Kruskal Wallis

Peritümöral inflamatuvar yanıt, ER reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

ER pozitif grupta peritümöral CD4 skor ortalaması $1,61\pm 0,70$ iken, ER negatif grupta; $2,23\pm 0,59$ idi.

ER pozitif grupta peritümöral CD8 skor ortalaması $1,47\pm 0,60$ iken, ER negatif grupta; $2,08\pm 0,64$ idi.

ER pozitif grupta peritümöral CD20 skor ortalaması $1,22\pm 0,49$ iken, ER negatif grupta; $1,77\pm 0,83$ idi.

ER pozitif grupta peritümöral CD38 skor ortalaması $1,14\pm 0,37$ iken, ER negatif grupta; $1,62\pm 0,65$ idi.

ER pozitif grupta peritümöral mast hücresi skor ortalaması $1,82\pm 0,78$ iken, ER negatif grupta; $1,46\pm 0,66$ idi.

ER pozitif ve negatif gruplar arasında peritümöral CD4, CD8, CD20, CD38 infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Peritümöral mast hücre skoru ile ER reseptörü arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 19).

ER pozitifliği ile, peritümöral CD4, CD8, CD20 ve CD38 yoğunluğu arasında istatistiksel olarak negatif yönde bir korelasyon saptandı.

Tablo 19: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	ER pozitif	ER negatif	P değeri
Peritümöral CD4	$1,61\pm 0,70$	$2,23\pm 0,59$	0,00*
Peritümöral CD8	$1,47\pm 0,60$	$2,08\pm 0,64$	0,00*
Peritümöral CD20	$1,22\pm 0,49$	$1,77\pm 0,83$	0,00**
Peritümöral CD38	$1,14\pm 0,37$	$1,62\pm 0,65$	0,00**
Peritümöral Mast Hücresi	$1,82\pm 0,78$	$1,46\pm 0,66$	0,12*

*ANOVA **Mann Whitney U

İnatümöral stromal inflammatuar yanıt, ER reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

ER pozitif grupta intratümöral stromal CD4 skor ortalaması $1,47\pm 0,71$ iken, ER negatif grupta $1,92\pm 0,95$ idi.

ER pozitif grupta intratümöral stromal CD8 skor ortalaması $1,63\pm 0,73$ iken, ER negatif grupta $1,92\pm 0,86$ idi.

ER pozitif grupta intratümöral stromal CD38 skor ortalaması $1,23\pm 0,65$ iken, ER negatif grupta $1,77\pm 0,92$ idi.

ER pozitif grupta intratümöral stromal Mast hücresi skor ortalaması $1,71\pm 0,86$ iken, ER negatif grupta $1,08\pm 0,27$ idi.

ER pozitif ve negatif gruplar arasında intratümöral stromal CD38 ve mast hücre infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 20).

ER pozitifliği ile intratümöral stromal CD38+ plazma hücresi yoğunluğu arasında istatistiksel olarak negatif yönde, ER pozitifliği ile intratümöral stromal mast hücresi yoğunluğu arasında ise istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

Tablo 20: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	ER pozitif	ER negatif	P değeri
İnatümöral stromal CD4	$1,47\pm 0,71$	$1,92\pm 0,95$	0,08**
İnatümöral stromal CD8	$1,63\pm 0,73$	$1,92\pm 0,86$	0,55*
İnatümöral stromal CD38	$1,23\pm 0,65$	$1,77\pm 0,92$	0,02**
İnatümöral stromal Mast Hücresi	$1,71\pm 0,86$	$1,08\pm 0,27$	0,01**

*ANOVA**Mann Whitney U

Intraepitelyal inflamatuvar yanıt, ER reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

ER pozitif grupta intraepitelyal CD8 skor ortalaması; $2,18\pm 0,81$ iken, ER negatif grupta $2,31\pm 0,85$ idi.

ER pozitif grupta intraepitelyal mast hücresi skor ortalaması; $1,37\pm 0,83$ iken, ER negatif grupta $0,77\pm 0,59$ idi.

ER pozitif ve negatif gruplar arasında intraepitelyal CD8 hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

ER pozitif ve negatif gruplar arasında intraepitelyal mast hücre infiltrasyonu açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 21).

ER pozitifliği ile intraepitelyal mast hücre yoğunluğu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

Tablo 21: ER Pozitif ve Negatif Gruplarda İntraepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	ER pozitif	ER negatif	P değeri
İntraepitelyal CD8	2,18±0,81	2,31±0,85	0,61*
İntraepitelyal Mast Hücresi	1,37±0,83	0,77±0,59	0,01*

*ANOVA

Peritümöral inflammatuar yanıt, PR reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

PR pozitif grupta peritümöral CD4 skor ortalaması 1,59±0,68 iken, PR negatif grupta 1,96±0,74 idi.

PR pozitif grupta peritümöral CD8 skor ortalaması 1,46±0,60 iken, PR negatif grupta 1,79±0,68 idi.

PR pozitif grupta peritümöral CD20 skor ortalaması 1,21±0,47 iken, PR negatif grupta 1,50±0,74 idi.

PR pozitif grupta peritümöral CD38 skor ortalaması 1,15±0,40 iken, PR negatif grupta 1,32±0,54 idi.

PR pozitif grupta peritümöral Mast hücresi skor ortalaması 1,75±0,75 iken, PR negatif grupta 1,82±0,86 idi.

PR pozitif ve negatif gruplar arasında peritümöral CD4, CD8, CD20 infiltrasyonu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Peritümöral CD38 ve mast hücre skoru ile PR reseptörü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

PR pozitifliği ile peritümöral CD4, CD8, CD20 infiltrasyonu arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 22: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda Peritümöral İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	PR pozitif	PR negatif	P değeri
Peritümöral CD4	1,59±0,68	1,96±0,74	0,02*
Peritümöral CD8	1,46±0,60	1,79±0,68	0,02*
Peritümöral CD20	1,21±0,47	1,50±0,74	0,04**
Peritümöral CD38	1,15±0,40	1,32±0,54	0,98*
Peritümöral Mast Hücreleri	1,75±0,75	1,82±0,86	0,66*

*ANOVA**Mann Whitney U

Intratümöral stromal inflammatuar yanıt, PR reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

PR pozitif grupta intratümöral stromal CD4 skor ortalaması 1,48±0,73 iken, PR negatif grupta 1,64±0,82 idi.

PR pozitif grupta intratümöral stromal CD8 skor ortalaması 1,66±0,73 iken, PR negatif grupta 1,71±0,81 idi.

PR pozitif grupta intratümöral stromal CD38 skor ortalaması 1,25±0,71 iken, PR negatif grupta 1,43±0,74 idi.

PR pozitif grupta intratümöral stromal mast hücresi skor ortalaması $1,68\pm 0,85$ iken, PR negatif grupta $1,50\pm 0,79$ idi.

PR pozitif ve negatif gruplar arasında intratümöral stromal CD4, CD8, CD38 ve mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda İnatümöral Stromal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	PRpozitif	PRnegatif	P değeri
İnatümöral stromal CD4	$1,48\pm 0,73$	$1,64\pm 0,82$	0,33*
İnatümöral stromal CD8	$1,66\pm 0,73$	$1,71\pm 0,81$	0,75*
İnatümöral stromal CD38	$1,25\pm 0,71$	$1,43\pm 0,74$	0,27*
İnatümöral stromal Mast	$1,68\pm 0,85$	$1,50\pm 0,79$	0,35*

*ANOVA

İntraepitelyal inflamatuvar yanıt, PR reseptör varlığı göz önüne alınarak incelendiğinde;

PR pozitif grupta intraepitelyal CD8 skor ortalaması; $2,18\pm 0,83$ iken, PR negatif grupta $2,25\pm 0,79$ idi.

PR pozitif grupta intraepitelyal mast hücresi skor ortalaması; $1,27\pm 0,81$ iken, PR negatif grupta; $1,32\pm 0,90$ idi.

PR pozitif ve negatif gruplar arasında intraepitelyal CD8 ve mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24: PR Pozitif ve Negatif Gruplarda İntraepitelyal İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	ER pozitif	ER negatif	P değeri
İntraepitelyal CD8	$2,18\pm 0,83$	$2,25\pm 0,79$	0,71*
İntraepitelyal Mast Hücresi	$1,27\pm 0,81$	$1,32\pm 0,90$	0,77*

*ANOVA

Peritümöral inflamatuvar yanıt, HER-2 ekspresyonu göz önüne alınarak incelendiğinde;

Peritümöral CD4 skor ortalaması, HER-2 skoru 0 olan grupta $1,65\pm 0,72$, skor 1 olan grupta $1,47\pm 0,74$, skor 2 olan grupta $1,67\pm 0,66$, skor 3 olan grupta $2,00\pm 0,68$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD4 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD8 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta $1,62\pm 0,68$, skor 1 olan grupta $1,27\pm 0,45$, skor 2 olan grupta $1,58\pm 0,66$, skor 3 olan grupta $1,56\pm 0,61$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD8 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD20 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta $1,33\pm 0,64$, skor 1 olan grupta $1,20\pm 0,41$, skor 2 olan grupta $1,08\pm 0,28$, skor 3 olan grupta $1,39\pm 0,60$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD20 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral CD38 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta $1,25\pm 0,51$, skor 1 olan grupta $1,13\pm 0,35$, skor 2 olan grupta $1,08\pm 0,28$, skor 3 olan grupta $1,17\pm 0,38$ idi.

Gruplar arasında peritümöral CD38 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Peritümöral mast hücre skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta $1,84\pm 0,76$, skor 1 olan grupta $1,40\pm 0,73$, skor 2 olan grupta $1,92\pm 0,79$, skor 3 olan grupta $1,78\pm 0,80$ idi.

Gruplar arasında peritümöral mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25: HER-2 Skoruna Göre Peritümöral İnflamatuvar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	P değeri
Peritümöral CD4	1,65±0,72	1,47±0,74	1,67±0,66	2,00±0,68	0,17*
Peritümöral CD8	1,62±0,68	1,27±0,45	1,58±0,66	1,56±0,61	0,31*
Peritümöral CD20	1,33±0,64	1,20±0,41	1,08±0,28	1,39±0,60	0,45**
Peritümöral CD38	1,25±0,51	1,13±0,35	1,08±0,28	1,17±0,38	0,64*
Peritümöral Mast Hücresi	1,84±0,76	1,40±0,73	1,92±0,79	1,78±0,80	0,23*

*ANOVA**Kruskal Wallis

İntratümöral stromal inflamatuvar yanıt, HER-2 ekspresyonu göz önüne alınarak incelendiğinde;

İntratümöral stromal CD4 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta 1,58±0,78, skor 1 olan grupta 1,40±0,63, skor 2 olan grupta 1,58±0,79, skor 3 olan grupta 1,44±0,78 idi.

Gruplar arasında peritümöral CD4 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

İntratümöral stromal CD8 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta 1,75±0,75, skor 1 olan grupta 1,47±0,74, skor 2 olan grupta 1,75±0,75, skor 3 olan grupta 1,44±0,78 idi.

Gruplar arasında peritümöral CD8 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

İntratümöral stromal CD38 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta 1,47±0,83, skor 1 olan grupta 0,93±0,25, skor 2 olan grupta 1,00±0,42, skor 3 olan grupta 1,28±0,57 idi.

Gruplar arasında peritümöral CD38 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

İntratümöral stromal mast hücre skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta 1,67±0,81, skor 1 olan grupta 1,33±0,72, skor 2 olan grupta 1,92±0,99, skor 3 olan grupta 1,56±0,85 idi.

Gruplar arasında intratümöral stromal mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26: HER-2 Skoruna Göre İntratümöral Stromal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	P değeri
İntratümöral stromal CD4	1,58±0,78	1,40±0,63	1,58±0,79	1,44±0,78	0,80*
İntratümöral stromal CD8	1,75±0,75	1,47±0,74	1,75±0,75	1,56±0,78	0,53*
İntratümöral stromal CD38	1,47±0,83	0,93±0,25	1,00±0,42	1,28±0,57	0,06*
İntratümöral stromal Mast Hücresi	1,67±0,81	1,33±0,72	1,92±0,99	1,56±0,85	0,31*

*ANOVA

İntraepitelyal inflammatuar yanıt, HER-2 ekspresyonu göz önüne alınarak incelendiğinde;

İntraepitelyal CD8 skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta 2,25±0,82, skor 1 olan grupta 2,20±0,86, skor 2 olan grupta 2,08±0,79, skor 3 olan grupta 2,11±0,83 idi.

Gruplar arasında intraepitelyal CD8 infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

İntraepitelyal mast hücre skor ortalaması HER-2 skoru 0 olan grupta $1,25\pm 0,77$, skor 1 olan grupta $1,00\pm 0,75$, skor 2 olan grupta $1,58\pm 0,90$, skor 3 olan grupta $1,44\pm 0,98$ idi.

Gruplar arasında intraepitelyal mast hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27: HER-2 Skoruna Göre İntraepitelyal İnflamatuar Hücre Yoğunlukları

Hücre tipi	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	P değeri
İntraepitelyal CD8	$2,25\pm 0,82$	$2,20\pm 0,86$	$2,08\pm 0,79$	$2,11\pm 0,83$	0,87*
İntraepitelyal Mast Hücresi	$1,25\pm 0,77$	$1,00\pm 0,75$	$1,58\pm 0,90$	$1,44\pm 0,98$	0,26*

*ANOVA

Tablo 28:Olgulara göre immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgular

SIRA	LN	TMÇAPI (cm)	TÇD	GRADE	ER	PR	HER 2	PT CD4	ITS CD4	PT+ITS CD4	PT CD8	ITS CD8	IE CD8	PT+ITS+IE CD8	PT CD20	PT CD38	ITS CD38	PT+ITS CD38	PT MH	ITS MH	IE MH	PT+ITS+IE MH
1	-	2	1	2	+	+	2	2	1	3	2	2	2	6	1	1	1	2	3	3	1	7
2	-	1,5	1	2	+	-	3	3	3	6	3	2	3	8	1	1	2	3	3	3	3	9
3	-	3	2	3	+	+	0	2	1	3	2	2	2	6	2	2	1	3	3	1	1	5
4	-	1,8	1	1	+	-	2	2	2	4	2	1	2	5	1	1	1	2	3	1	2	6
5	-	2,5	2	3	+	-	0	1	2	3	2	3	3	8	1	1	1	2	2	2	1	5
6	-	1,9	1	2	+	+	2	3	3	6	3	3	3	9	1	2	2	4	1	1	0	2
7	-	2,5	2	3	+	+	3	2	1	3	1	1	2	4	1	1	1	2	1	1	1	3
8	-	2,2	2	2	+	+	0	1	1	2	1	2	3	6	1	1	1	2	1	1	0	2
9	-	3	2	3	-	-	0	2	3	5	3	3	3	9	2	1	3	4	2	1	1	4
10	-	1,5	1	2	+	+	2	2	1	3	2	3	3	8	2	1	1	2	2	3	2	7
11	-	3,5	2	3	+	+	0	2	1	3	2	2	2	6	1	1	1	2	2	1	1	4
12	-	3	2	3	-	-	3	2	1	3	2	1	2	5	1	1	1	2	1	1	0	2
13	-	2	1	2	+	+	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	0	1	1	2	1	4
14	-	2,4	2	3	-	-	3	2	1	3	2	2	3	7	2	2	2	4	1	1	0	2
15	-	2,1	2	2	+	+	0	2	1	3	2	2	3	7	1	1	1	2	1	1	1	3
16	-	12	3	2	+	+	0	1	1	2	1	1	3	5	1	1	1	2	2	2	1	5
17	-	3,9	2	2	+	+	3	1	1	2	1	1	3	5	1	1	1	2	2	2	2	6
18	-	1,5	1	2	+	+	1	2	2	4	2	3	3	8	2	1	1	2	1	2	0	3
19	-	3	2	2	+	+	0	1	1	2	1	2	3	6	1	1	1	2	2	2	2	6
20	-	2,5	2	3	+	+	0	2	3	5	2	2	3	7	1	2	3	5	1	1	1	3
21	-	1,2	1	1	+	+	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	2	1	5
22	-	2,2	2	2	+	-	3	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	3	5
23	-	2,5	2	3	-	-	1	3	2	5	2	1	3	6	2	2	1	3	1	1	1	3
24	-	1,5	1	1	+	+	1	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	3
25	-	1	1	2	+	-	0	3	1	4	2	1	1	4	3	2	1	3	1	1	1	3
26	-	1,5	1	2	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	2	1	1	4
27	-	1,3	1	1	+	+	3	1	1	2	1	2	2	5	1	1	1	2	1	1	1	3
28	-	3	2	1	+	+	2	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	3	3	3	9
29	-	2,5	2	2	+	-	2	2	1	3	2	2	2	6	1	1	1	2	1	1	1	3
30	-	1,7	1	1	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	3	2	2	7
31	-	9,5	3	2	+	+	1	1	1	2	1	2	2	5	1	1	1	2	1	1	0	2
32	-	1,8	1	3	+	+	3	2	3	5	2	1	2	5	2	2	3	5	2	1	1	4
33	-	5,5	3	1	+	+	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	1	2	3	6
34	-	4,5	2	1	+	+	0	1	1	2	1	2	3	6	1	1	1	2	1	1	0	2
35	-	12	3	3	-	-	0	2	3	5	2	3	3	8	1	2	3	5	1	1	0	2
36	-	3,8	2	3	-	-	0	2	3	5	3	3	3	9	3	3	3	6	3	1	1	5
37	-	7	3	2	+	+	3	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	1	1	4
38	-	3	2	2	+	-	3	2	1	3	1	1	1	3	1	1	1	2	3	3	3	9
39	-	5	3	2	+	+	1	1	2	3	1	1	2	4	1	2	1	3	1	1	0	2
40	-	3	2	3	+	-	2	1	2	3	1	1	2	4	1	1	1	2	2	2	2	6
41	-	1,2	1	2	+	+	1	2	3	5	1	2	3	6	1	1	0	1	2	1	1	4
42	-	6	3	2	+	-	1	2	1	3	2	2	3	7	2	1	1	2	1	1	1	3
43	-	0,8	1	1	+	+	0	2	1	3	2	2	3	7	2	2	2	4	3	1	1	5
44	-	3,8	2	3	+	+	0	1	1	2	2	1	2	5	1	1	1	2	2	3	1	6
45	-	2,7	2	1	+	+	0	2	2	4	2	3	2	7	2	1	2	3	1	3	1	5
46	-	1,2	1	3	-	-	0	2	1	3	2	1	1	4	1	1	1	2	1	1	0	2
47	-	2,9	2	3	+	+	0	2	3	5	2	3	3	8	2	3	3	6	1	1	0	2
48	-	2,9	2	2	+	-	1	1	2	3	1	2	3	6	1	1	1	2	1	1	1	3
49	-	3,5	2	1	+	+	0	2	1	3	2	2	3	7	1	1	1	2	2	1	1	4
50	-	3	2	3	-	-	3	3	3	6	2	3	3	8	3	2	1	3	1	1	1	3
SKORLAR TOPLAMI								84	78	162	82	88	116	286	67	65	65	130	83	74	55	212
SKORLAR ORTALAMASI								1,68	1,56	1,62	1,64	1,76	2,32	1,90	1,34	1,30	1,30	1,30	1,66	1,48	1,10	1,41

Tablo 28:Olgulara göre immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgular (Devam)

SIRA	LN	TM ÇAPI (cm)	TÇD	GRADE	ER	PR	HER 2	PT CD4	ITS CD4	PT+ITS CD4	PT CD8	ITS CD8	IE CD8	PT+ITS+IE CD8	PT CD20	PT CD38	ITS CD38	PT+ITS CD38	PT MH	ITS MH	IE MH	PT+ITS+IE MH
51	+	9,5	3	3	+	+	3	2	1	3	2	1	1	4	2	1	1	2	2	1	1	4
52	+	4	2	2	+	+	2	2	1	3	2	1	1	4	1	1	0	1	1	1	1	3
53	+	4	2	1	+	+	2	1	1	2	1	2	1	4	1	1	1	2	2	3	1	6
54	+	3,7	2	1	+	+	0	2	1	3	2	1	2	5	1	1	2	3	2	1	1	4
55	+	1,8	1	2	-	-	3	3	1	4	2	2	2	6	1	1	1	2	2	1	1	4
56	+	1,5	1	3	-	-	0	3	3	6	3	2	3	8	3	2	2	4	2	1	1	4
57	+	2	1	2	+	+	1	1	1	2	1	2	3	6	1	1	1	2	1	3	3	7
58	+	4	2	2	+	+	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	1	3	3	7
59	+	4	2	3	-	-	0	2	2	4	1	2	2	5	1	2	3	5	1	1	1	3
60	+	6,5	3	1	+	+	0	1	1	2	1	1	3	5	1	1	1	2	1	1	1	3
61	+	2	1	1	+	-	0	3	1	4	2	1	2	5	2	1	1	2	2	2	3	7
62	+	4	2	1	+	+	0	1	2	3	1	3	3	7	1	1	3	4	2	3	1	6
63	+	2,1	2	2	+	+	2	1	2	3	1	2	3	6	1	1	1	2	2	1	1	4
64	+	3,6	2	3	+	-	3	2	2	4	1	3	3	7	1	1	2	3	3	2	2	7
65	+	12	3	3	+	+	2	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	1	3	3	7
66	+	2	1	2	+	+	0	1	2	3	1	2	3	6	1	1	1	2	3	2	1	6
67	+	2	1	1	+	-	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	3	3	2	8
68	+	3	2	1	+	+	0	2	1	3	1	1	2	4	1	1	1	2	3	3	3	9
69	+	2,1	2	3	+	+	0	2	3	5	2	3	3	8	1	1	2	3	3	2	3	8
70	+	11	3	3	+	+	0	1	2	3	1	2	3	6	1	2	2	4	2	1	1	4
71	+	6	3	3	+	+	0	2	2	4	2	2	3	7	1	1	1	2	1	2	1	4
72	+	3,5	2	3	+	+	0	3	2	5	3	2	3	8	1	1	1	2	2	1	1	4
73	+	2,5	2	2	+	+	1	3	1	4	2	2	3	7	1	1	1	2	1	1	1	3
74	+	2,5	2	1	+	-	0	1	1	2	1	1	3	5	1	1	1	2	3	3	1	7
75	+	3,5	2	3	+	+	3	2	1	3	2	1	3	6	2	1	1	2	1	1	1	3
76	+	4	2	2	+	+	0	1	1	2	2	2	3	7	1	1	1	2	2	1	1	4
77	+	3,7	2	2	+	+	3	3	2	5	2	3	3	8	1	1	1	2	3	3	3	9
78	+	4	2	1	+	+	0	3	3	6	2	2	3	7	2	1	3	4	3	1	1	5
79	+	1,7	1	3	+	+	0	3	1	4	2	2	1	5	3	1	2	3	1	3	1	5
80	+	2,8	2	1	+	+	1	1	1	2	1	0	1	2	1	1	1	2	1	1	1	3
81	+	2	1	2	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	2	1	1	4
82	+	3,5	2	1	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	0	1	1	3	2	6
83	+	4,5	2	2	+	+	2	2	3	5	1	2	3	6	1	1	1	2	2	1	2	5
84	+	3,5	2	2	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	3	3	3	9
85	+	2,5	2	2	+	+	0	1	2	3	1	2	1	4	1	1	1	2	3	3	2	8
86	+	6,5	3	3	+	+	0	2	2	4	3	1	1	4	1	2	1	3	1	1	1	3
87	+	4	2	2	+	+	3	2	1	3	1	1	1	3	2	1	1	2	2	3	1	6
88	+	2,5	2	2	+	+	0	2	1	3	1	1	1	3	1	1	1	2	2	1	1	4
89	+	2,5	2	2	+	-	1	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	3	3	1	7
90	+	3,8	2	3	+	+	0	3	3	6	2	3	3	8	1	2	3	5	1	1	1	3
91	+	2,5	2	1	+	+	1	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	3	1	1	5
92	+	2,3	2	2	+	+	3	2	1	3	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	3
93	+	4	2	3	+	+	0	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	2	2	6
94	+	3	2	1	+	+	0	1	2	3	1	2	3	6	1	1	2	3	1	1	1	3
95	+	2	1	2	-	-	1	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	3
96	+	5,2	3	2	-	-	0	2	1	3	2	1	1	4	2	1	1	2	2	2	2	6
97	+	1,7	1	2	+	+	0	1	1	2	1	1	1	3	1	1	1	2	2	1	1	4
98	+	1,8	1	2	+	+	0	1	2	3	1	2	2	5	1	1	1	2	2	1	1	4
99	+	3,2	2	3	+	+	0	3	3	6	3	3	3	9	3	1	3	4	1	3	1	5
100	+	3,1	2	2	+	-	1	1	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	1	2	5
SKORLAR TOPLAMI								85	75	160	73	79	104	256	62	55	65	120	94	89	74	257
SKORLAR ORTALAMASI								1,70	1,50	3,2	1,46	1,58	2,08	1,70	1,24	1,10	1,30	1,20	1,88	1,78	1,48	1,71

Açıklamalar: ER: Östrojen, İE: İntraepitelyal, İTS:İntratümöral Stromal, LN: Lenf nodu, MH: Mast Hücresi, PT: Peritümöral, TÇD: Tümör çapı derecesi, TM: Tümör

Lenf nodu pozitif ve negatif gruplarda inflamatuvar infiltratın oransal bir farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak için, peritümöral, intratümöral stromal ve intraepitelyal alanları kapsayacak şekilde CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit, CD20+ B lenfosit, CD38+ plazma hücresi ve mast hücre skorları kendi aralarında toplanarak ortalamaları alındı (Tablo 29). Bahsi geçen hücrelerinin total skor ortalamalarının değerlerinin birbirlerine oranları karşılaştırıldı.

CD4/CD8 oranı lenf nodu negatif grupta 0,84 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,94 idi.

CD4/CD20 oranı lenf nodu negatif grupta 1,20 iken, lenf nodu pozitif grupta 1,29 idi.

CD8/CD20 oranı lenf nodu negatif grupta 1,42 iken, lenf nodu pozitif grupta 1,37 idi.

CD38/CD20 oranı lenf nodu negatif grupta 0,97 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,96 idi.

CD38/CD4 oranı lenf nodu negatif grupta 0,80 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,75 idi.

CD38/CD8 oranı lenf nodu negatif grupta 0,68 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,70 idi.

CD38/Mast hücresi (MH) oranı lenf nodu negatif grupta 0,92 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,70 idi.

CD4/MH oranı lenf nodu negatif grupta 1,14 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,93 idi.

CD8/MH oranı lenf nodu negatif grupta 1,35 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,99 idi.

CD20/MH oranı lenf nodu negatif grupta 0,95 iken, lenf nodu pozitif grupta 0,72 idi (Tablo 29).

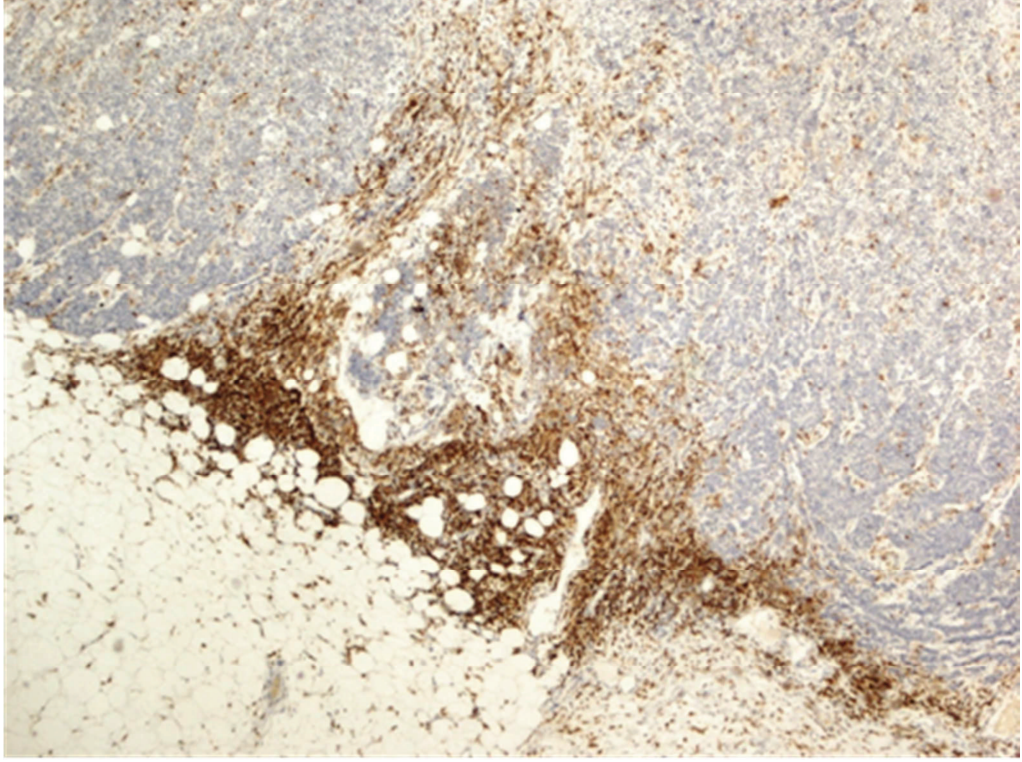
Tablo 29: Lenf nodu pozitif ve negatif gruplarda inflamatuvar hücre oranları

Hücre oranları	Lenf Nodu Negatif	Lenf Nodu Pozitif
CD4/CD8	1,62/1,91=0,84	1,6/1,7=0,94
CD4/CD20	1,62/1,34=1,20	1,6/1,24=1,29
CD8/CD20	1,91/1,34=1,42	1,7/1,24=1,37
CD38/CD20	1,3/1,34=0,97	1,2/1,24=0,96
CD38/CD4	1,3/1,62=0,80	1,2/1,6=0,75
CD38/CD8	1,3/1,91=0,68	1,2/1,7=0,70
CD38/MH	1,3/1,41=0,92	1,2/1,71=0,70
CD4/MH	1,62/1,41=1,14	1,6/1,71=0,93
CD8/MH	1,91/1,41=1,35	1,7/1,71=0,99
CD20/MH	1,34/1,41=0,95	1,24/1,71=0,72

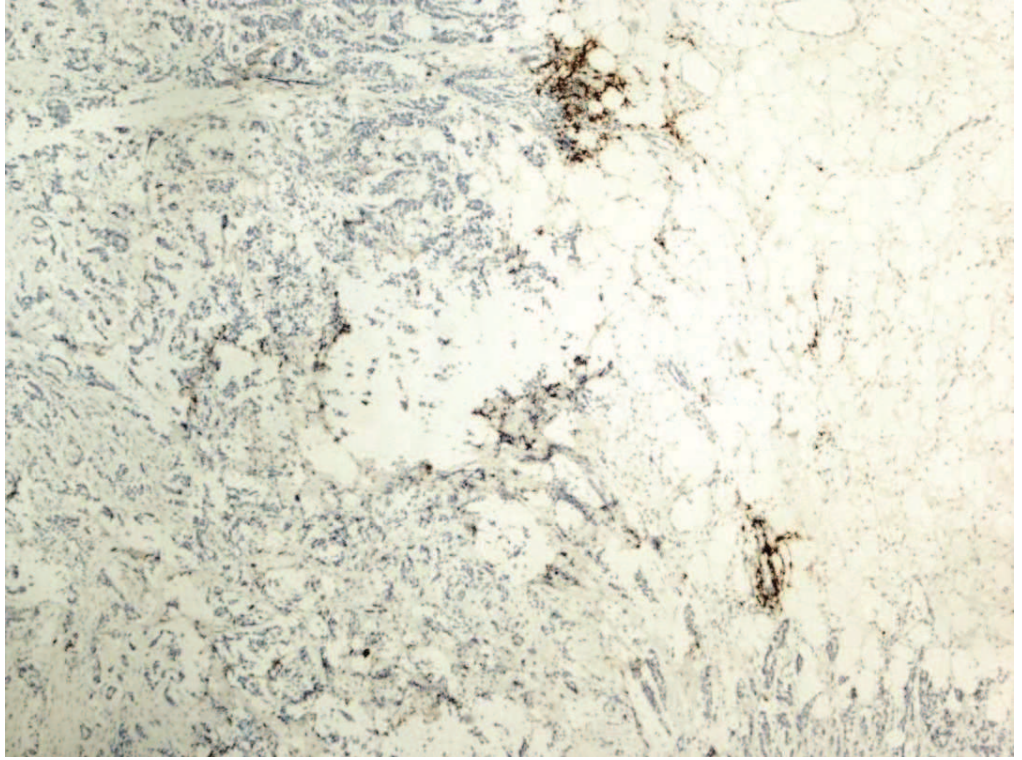
MH: Mast hücresi

Oranlar birlikte değerlendirildiğinde;

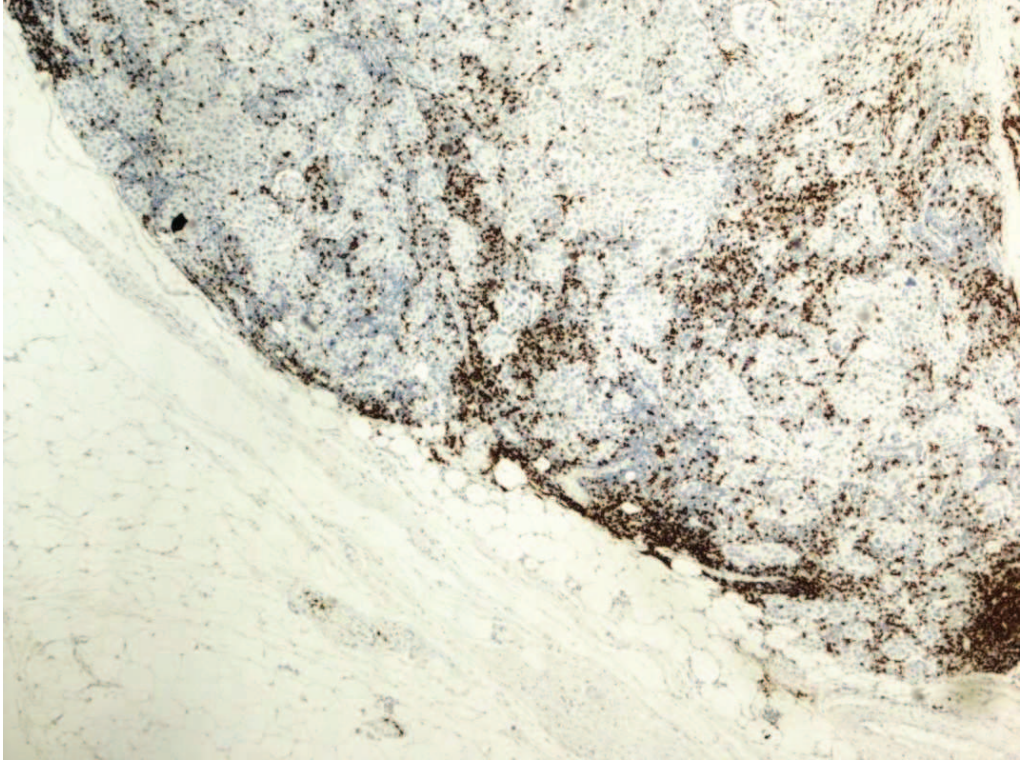
CD4+ T helper hücrelerinin ve mast hücrelerinin, diğer hücelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını kolaylaştırdığı, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin, CD20+ B lenfositlerin ve CD38+ plazma hücrelerinin diğer hücelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını zorlaştırdığı gözlemlendi.



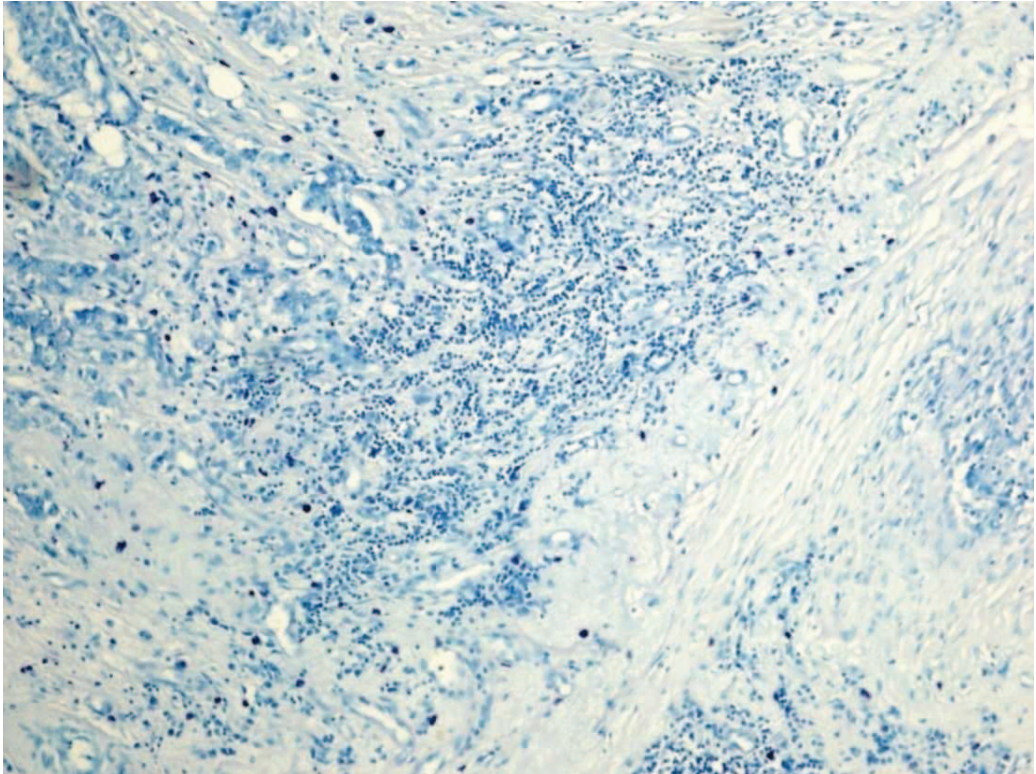
Resim 3: CD4 ile peritümöral skor 3 boyanma,(X40, İmmünperoksidaz)



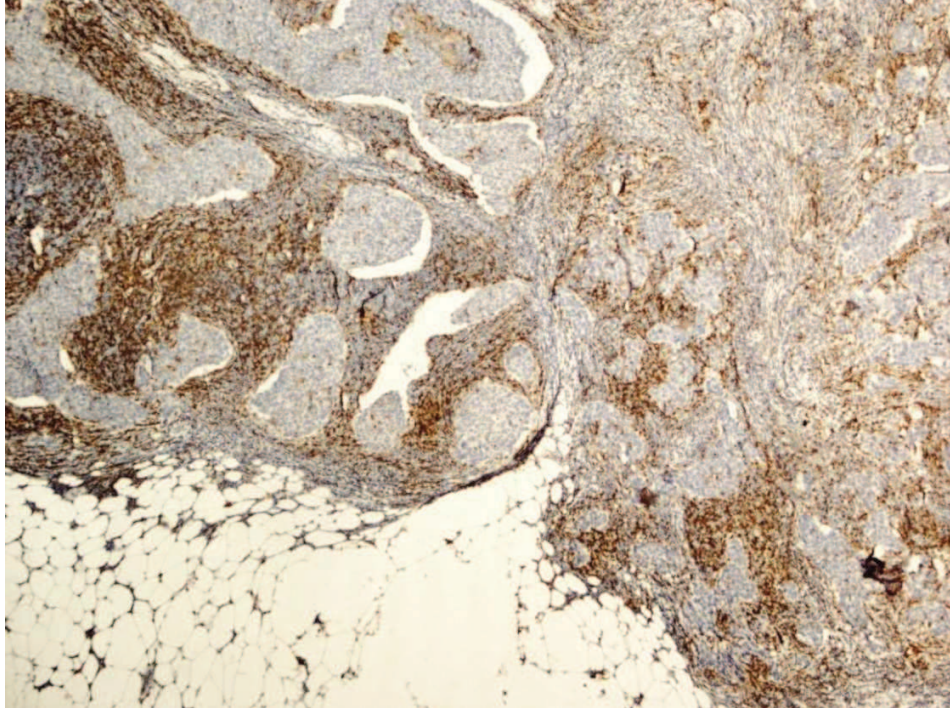
Resim 4: CD20 ile peritümöral alanda skor 1 boyanma (X40, İmmünperoksidaz)



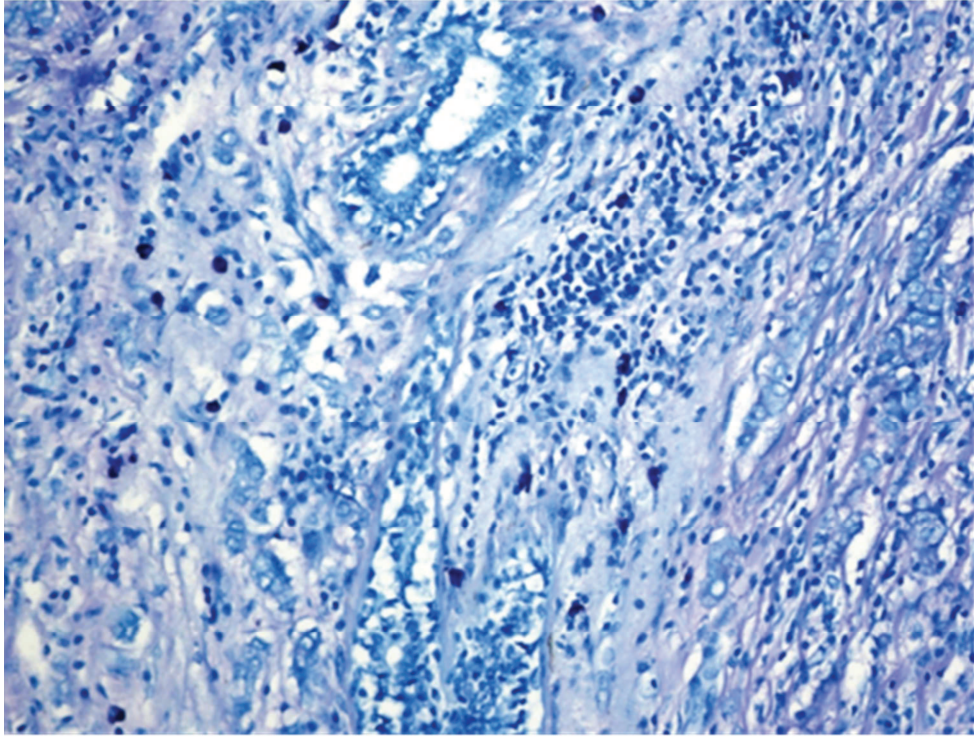
Resim 5: CD38 ile peritümöral alanda skor 2 boyanma (x40, İmmünperoksidaz).



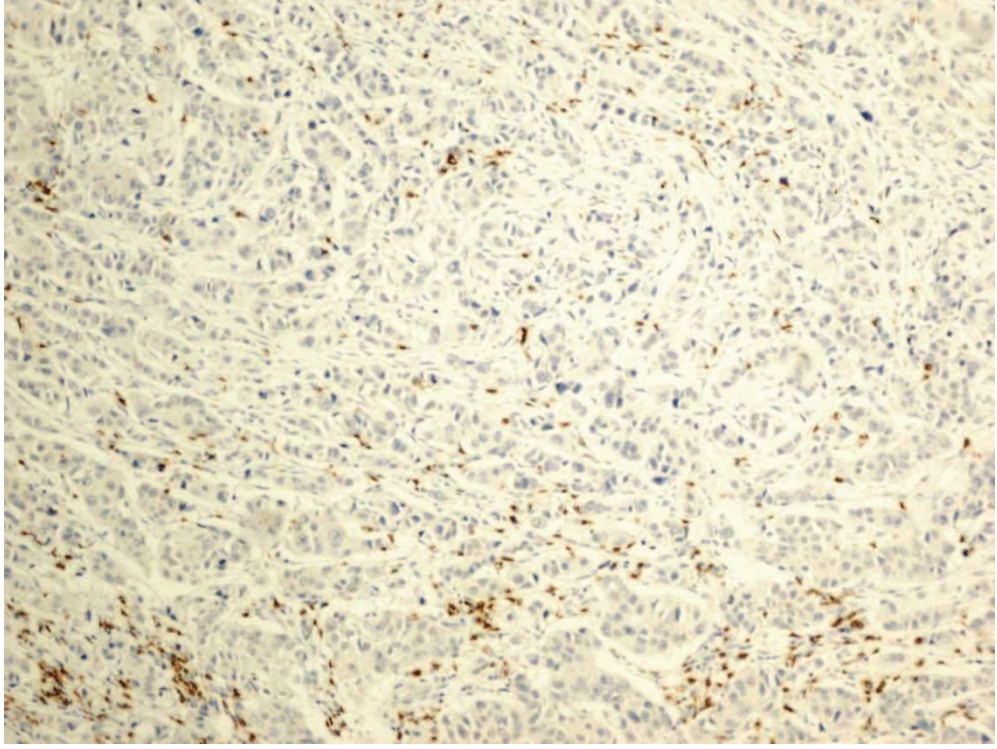
Resim 6: Toluidin Blue ile peritümöral alanda mast hücrelerinde skor 3 boyanma (X200, Toluidin Blue).



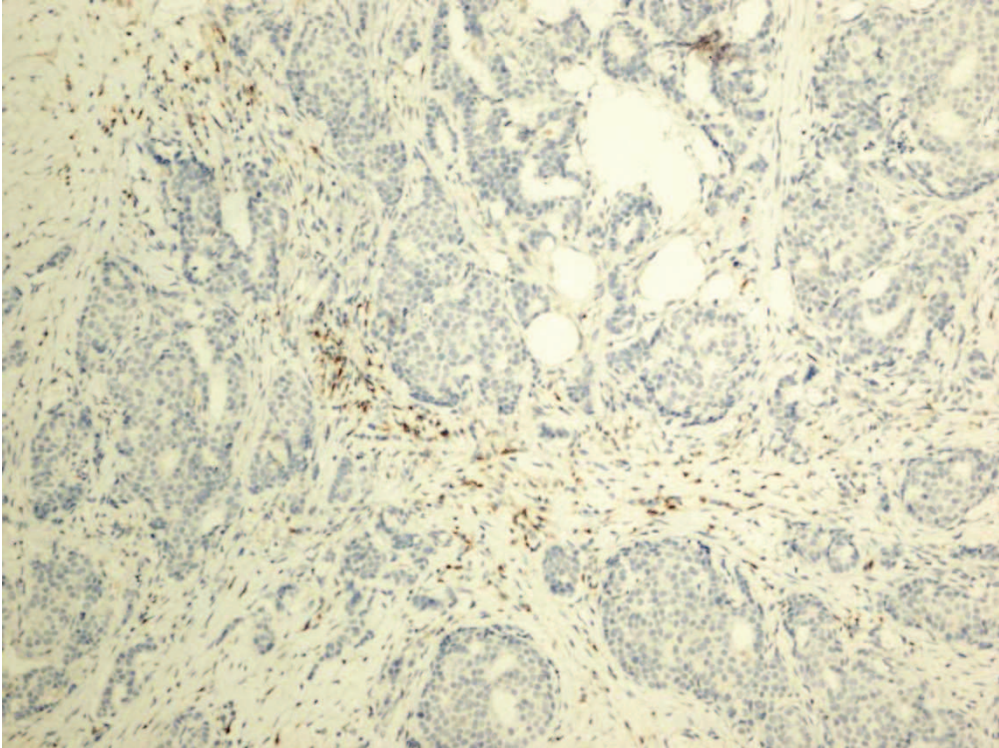
Resim 7: CD38 ile intratümöralstromal alanda skor 3 boyanma, (X40, İmmünperoksidaz).



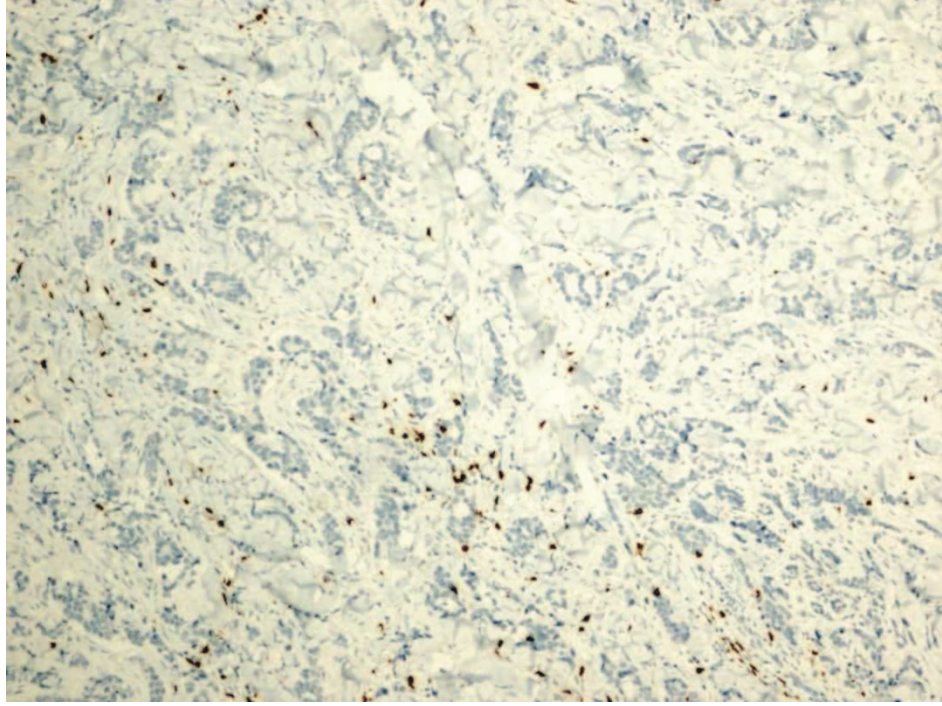
Resim 8: Toluidin blue ile intratümöral stromal alanda mast hücrelerinde skor 3 boyanma, (X200, Toluidin Blue).



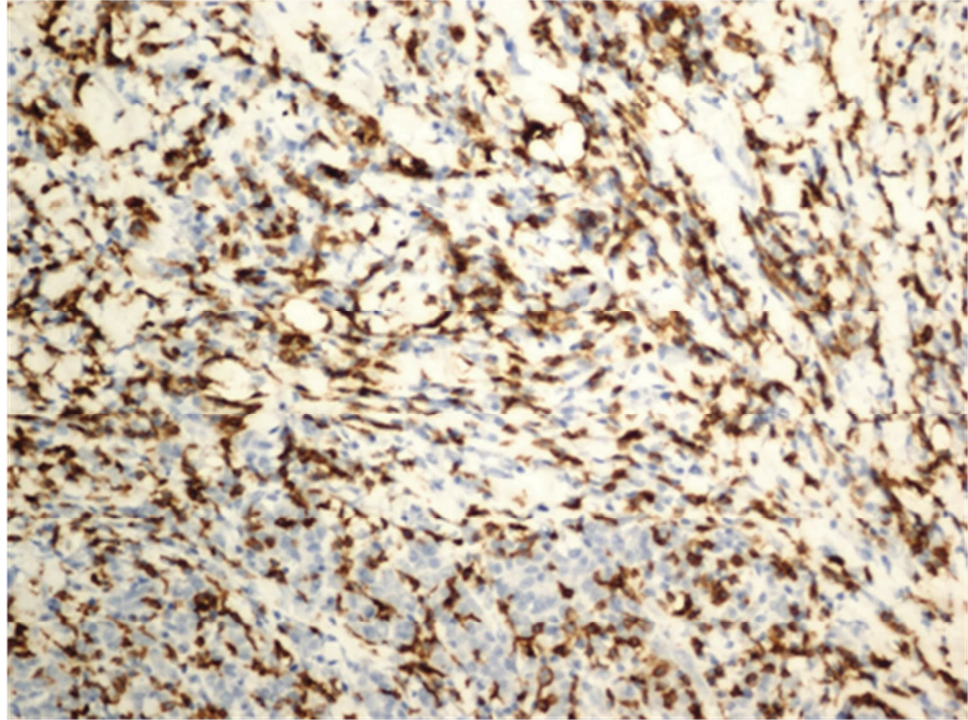
Resim 9: CD4 ile intratümöral stromal alanda skor 2 boyanma (X100, İmmünperoksidaz)



Resim 10: CD8 ile intratümöral stromal alanda skor 1 boyanma (X100, İmmünperoksidaz).



Resim 11: CD8 ile intraepitelyal alanda skor 1 boyanma (X100, İmmünperoksidaz).



Resim 12: CD8 ile intraepitelyal alanda skor 3 boyanma, (X200, İHK).

5.TARTIŞMA:

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %26' sını oluşturur (Dabbs, 2012). Meme kanserinde prognoz konak ve tümörle ilişkili faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörlerin başlıcaları; olgu yaşı, tümörün histolojik tipi ve grade'i, tümörün büyüklüğü, lenf nodunun durumu, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen ve progesteron reseptörü durumu ile HER2 ekspresyonudur (Lee, DeLellis, Silverman, Heatley and Wolfe, 1990, Gasparini et al, 1994, Kato, Kameoka, Kimura, Nishikawa and Kobayashi, 2003, Lal et al, 2005).

Kanserin gelişimi ve progresyonu üzerinde, tümör ve konak arasında etkileşim varlığına ait kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. (DeNardo and Coussens, 2007, Gottfried et al, 2008, Colotta, Allavena, Sica, Garlanda and Mantovani, 2009). Olası etkileşime bağlı, tümör mikroçevresindeki lokal inflamasyonun, içerdiği hücrelerin tipine, yoğunluğuna ve yerleşimine göre tümör büyümesi üzerinde hem indükleyici hem de inhibe edici özelliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Galon et al. 2006, Roxburgh and McMillan 2012).

Farklı kanser türlerindeki iltihabi infiltrasyon ile prognoz arasındaki ilişki hakkında literatürde pek çok çalışmaya yer verilmiştir.

Bir çalışmada kolon tümörlerinde, invazyon sınırındaki yoğun inflamatuvar hücre reaksiyonu ile artmış sağ kalım ilişkisi gösterilmiştir (Klintrup et al. 2005). Mesane kanserlerinde de inflamatuvar infiltrasyonun tümörün biyolojik aktivitesine etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, nüks etmemiş vakalarda, nüks eden vakalara oranla daha fazla sayıda tümörü infiltre eden lenfosit izlenmiştir (Stavropoulos, Ioachim, Hastazeris, Goussia, & Agnantis, 1998).

Meme kanserinde de lokal inflamatuvar yanıtın prognostik değeri üzerinde günümüze kadar yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir.

Bu çalışmalarda tümör çevresindeki inflamatuvar hücre infiltrasyonun, hücrelerin alt tiplerine bakılmaksızın olgu yaşı, tümör boyutu, histolojik grade, lenf nodu tutulumu, östrojen reseptörü pozitifliği ve HER-2 durumu gibi standart tümör özelliklerinden bağımsız olarak iyi prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Rilke et al. 1991, Aaltomaa, Lipponen, Eskelinen, Kosma and Marin 1992, Menard et al. 1997, Lee et al. 2006, Rakha et al. 2009,). Total inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoğunluğu ile klinikopatolojik faktörlerin ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise yoğun infiltrasyon varlığı, yüksek grade, ER negatifliği, PR negatifliği, vasküler invazyon gibi kötü prognostik faktörler ile pozitif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (Mohammed et al. 2012b). Elston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerin grade 1 ve 2 tümörlerde sağ kalımı etkilemezken, Grade 3 tümörlerde sağ kalımı arttırdığı belirtilmiştir (Elston et al.1982). Bununla birlikte konağa ait sistemik inflamatuvar yanıtın evrelemeden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Pierce et al.,2009, Allin, Nordestgaard, Flyger and Bojesen, 2011, Proctor et al., 2011). Carlomango ve arkadaşları da, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun tüm standart tümör özelliklerinden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirmiştir (Carlomango et al. 1995).

Literatürde, meme tümörlerindeki iltihabi hücre infiltrasyon yoğunluğu ile prognoz arasındaki ilişki hakkında çok sayıda çalışma olmasına rağmen iltihabi hücre yoğunluğu ve iltihabi hücre subtipleri ile prognozu öngörmede kullanılan klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan az sayıda çalışma mevcuttur.

Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre subtiplerinden en sık görülenler lenfositlerdir. Subtiplerine bakılmaksızın tümör içindeki veya çevresindeki lenfositik ve lenfoplazmositik infiltrasyonun primer meme tümörlerinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (Rosen and Groshen 1990, Carlomango et al. 1995). Loi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da stromal ve intratümöral lenfosit infiltrasyon yoğunluğunun yüksek histolojik grade, hormon reseptör negatifliği ve yüksek Ki-67 ekspresyonu gibi prognozu negatif yönde

etkileyen klinikopatolojik özellikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada tümörün lenfositik infiltrasyon yoğunluğu ile hasta yaşı, menapoz durumu, lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Loi et al., 2013).

Lenfosit alt tiplerinden T lenfositlerin subtipi olan CD4 eksprese eden T helper hücreler, normal şartlarda matür T lenfositlerin yaklaşık %60'ını oluşturur (Chin et al.,1992).

CD4+ T lenfositik infiltrat ile hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran, 168 vakanın incelendiği bir çalışmada CD4+ T lenfosit infiltrasyonu ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada CD4+ T lenfosit yoğunluğu ile grade ve proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmış olup lenf nodu metastazı, ER, PR, HER-2 ve tümör çapı arasında ilişki saptanmamıştır (Al Murri et al.,2008). Mohammed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise peritümöral CD4+ T lenfosit yoğunluğu ile nodal evre, tümör büyüklüğü, grade, ER, PR ve HER-2 arasında ilişki saptanmamıştır (Mohammed et al. 2013).

Benzer çalışmalar başka organ tümörleri için de yapılmıştır. Rektal karsinomlar üzerine yapılan bir çalışmada, intratümöral CD4 yanıtı arttıkça, nüks riskinin azaldığı bildirilmiştir (Nagtegaal et al., 2001). Jung ve arkadaşları'nın endometrial karsinomlar üzerinde yaptığı çalışmada da yüksek CD4+ T lenfosit oranının grade, miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Jung et al., 2014). Bir diğer çalışmada da, servikal skuamöz hücreli karsinomlarda nüks gelişen hastalarda peritümöral ve intratümöral CD4+ hücre yoğunluğu belirgin olarak düşük saptanmıştır (Nedergaard, Ladekarl, Nyengaard, & Nielsen, 2008)

Çalışmamızda lenf nodu metastazı olan vakalarda CD4 ortalama skoru lenf nodu negatif olanlara göre hafif yüksek, intratümöral stromal CD4 ortalama skoru ise hafif düşüktü. Total skor ortalaması ise lenf nodu negatif grupta çok hafif yüksekti. Ancak her üç değerlendirme için de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tümör çapı derecesi ile CD4 yoğunluğu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Tümörün histolojik grade' ine göre inflamasyon değerlendirildiğinde, peritümöral CD4+ T hücre infiltrasyonunun grade 3 tümörlerde grade 1 ve 2 olan tümörlere göre daha yoğun olduğu saptandı. İntratümöral stromal ve intraepitelyal CD4+ T hücre infiltrasyonu ile grade arasında ilişki saptanmadı.

ER pozitif tümörlerde peritümöral CD4+ T hücre infiltrasyonunun ER negatif olanlara göre daha hafif olduğu görüldü. İntratümöral stromal alandaki CD4+ T lenfosit yoğunluğu ile ER reseptör durumu arasında ilişki saptanmadı.

PR pozitif tümörlerde ise peritümöral CD4+ T hücre infiltrasyonunun PR negatif olanlara göre daha hafif olduğu görüldü. İntratümöral stromal alandaki CD4+ T lenfosit yoğunluğu ile PR reseptör durumu arasında ilişki saptanmadı. HER-2 overekspresyonu ile CD4+ T lenfosit yoğunluğu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

CD8+ T lenfositler üzerine yapılan iki çalışmada, infiltrasyonun sağ kalımla ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Al Murri et al. 2008, Liu et al. 2011). Başka iki çalışmada ise CD8+ infiltrasyonun ER negatif tümörlerde sağ kalımı arttırdığı öne sürülmüştür (Baker et al. 2011, Mahmoud et al. 2011). Lenf nodu negatif 396 hastanın incelendiği, CD8+ T lenfosit yoğunluğu ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada intratümöral ve peritümöral alandaki CD8 pozitif lenfosit yoğunluğu ile histolojik Grade, ER, PR, HER-2 durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptanmıştır (Chen et al., 2014). Al Murri ve arkadaşlarının çalışmasında ise CD8+ T lenfosit yoğunluğu ile grade ve proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmış olup lenf nodu metastazı, ER, PR, HER-2 ve tümör çapı arasında ilişki saptanmamıştır (Al Murri et al.,2008). Mohammed ve ark yaptığı bir çalışmada ise CD8+ T lenfosit yoğunluğu ile grade ve HER-2 overekspresyonu arasında pozitif, ER reseptör durumu ile ise negatif korelasyon saptanmıştır. PR

reseptör durumu ve aksiller lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (Mohammed et al. 2013).

Çalışmamızda peritümöral, intratümöral stromal ve intraepitelyal alanlardaki CD8+ T lenfosit yoğunluğu ile aksiller lenf nodu metastazı ve tümör çapı derecesi arasında ise ilişki saptanmadı.

Mohammed ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara benzer şekilde peritümöral alandaki CD8+ T hücre yoğunluğunun grade 3 tümörlerde grade 1 ve 2 olan tümörlere göre daha yoğun olduğu saptandı. Ayrıca intratümöral stromal alandaki CD8+ T hücre yoğunluğunun grade 3 tümörlerde grade 1 olan tümörlere göre daha yoğun olduğu saptandı. Grade ile intraepitelyal CD8+ T hücre yoğunluğu arasında ilişki saptanmadı.

ER reseptörü negatif olan vakalarda CD8+ T lenfosit yoğunluğunun daha fazla olduğu saptandı. ER reseptör durumu ile intratümöral stromal ve intraepitelyal CD8+ T hücre infiltrasyon yoğunluğu arasında ilişki saptanmadı.

PR reseptörü pozitif olan vakalarda CD8+ T lenfosit yoğunluğunun daha fazla olduğu tespit edildi. PR reseptör durumu ile intratümöral stromal ve intraepitelyal CD8+ T hücre infiltrasyon yoğunluğu arasında ilişki saptanmadı.

Chen ve ark çalışmasına benzer şekilde HER-2 overekspresyonu ile peritümöral ve intratümöral alanlardaki CD8+ T hücre infiltrasyon yoğunluğu arasında ilişki saptanmadı.

T lenfositlerin farklı tümör tiplerinde prognoza etkisine yönelik çalışmalara oranla B lenfositlerle ilgili çalışmalar oldukça yetersizdir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde de çok sayıda görülen B lenfositler antijen spesifik immünoglobulinler üreterek antikanser immün cevaba katkıda bulunurlar (Mohammed et al., 2012a).

Scholl ve arkadaşları' nın yaptığı çalışmada B lenfositik infiltrat ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (Scholl et al 1994). Lenf nodu negatif meme tümörlerindeki B lenfositlerin sağ kalımla ilişkisini araştıran başka bir çalışmada ise B hücre yoğunluğunun iyi prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Schmidt et al. 2008). Mahmoud ve arkadaşlarının 1470 meme tümöründe, B lenfositlerin lokalizasyonu ve yoğunluğunun prognostik önemi ile tümör büyüklüğü, nodal evre, grade, vasküler invazyon, HER-2 durumu gibi çeşitli klinikopatolojik faktörler ve sağkalımla ilişkisini araştırdıkları çalışmada ise total CD20 pozitif B hücre yoğunluğu ile yüksek tümör grade'i, ER, PR negatifliği ve bazal fenotip gibi kötü prognoz ile ilişkili özellikler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Mahmoud et al., 2012). Başka bir çalışmada ise tümördeki B lenfosit infiltrasyonu ile ER ve PR arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Romaniuk and Lyndin, 2015). Scholl ve ark' nın başka bir çalışmasında da intratümöral CD20+ B hücre infiltrasyonunun sağ kalımı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Scholl et al., 1996) Mohammed ve arkadaşlarının çalışmasında ise peritümöral CD20+ B lenfosit yoğunluğu ile nodal evre, tümör büyüklüğü, grade, ER, PR reseptör durumu ve HER-2 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Mohammed et al., 2013).

Çalışmamızda da Mohammed ve arkadaşları'nın sonuçlarına benzer şekilde peritümöral CD20+ B lenfosit yoğunluğu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmadı. Aynı şekilde tümör çapı derecesi ile de CD20+ B lenfosit yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Mahmoud ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte grade yükseldikçe peritümöral alandaki CD20 pozitif B lenfosit yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde grade 3 tümörlerde, grade 1 ve 2 olanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda histolojik grade' e göre yapılan değerlendirmede; ER reseptör pozitif olan tümörlerde peritümöral alandaki CD20 pozitif B lenfosit infiltrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü. PR reseptör pozitif olan tümörlerde de sonuçlar benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı idi.

HER-2 over ekspresyonu ile peritümöral CD20+ B hücre infiltrasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

B lenfositlerden köken alan, bol miktarda tek tip antikör üretiminden sorumlu plazma hücrelerinin peritümöral infiltrasyonunun sağ kalımla ilişkisi üzerine yapılmış bir çalışmada yoğun infiltrasyonun iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hamlin, 1968). Literatürde meme tümörlerindeki plazma hücre infiltrasyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre CD138+ plazma hücre infiltrasyonu yoğunluğu ile grade arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Aynı çalışmada CD138 pozitif plazma hücre infiltrasyon yoğunluğu ile ER, PR reseptör pozitifliği ve HER-2 over ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tümör büyüklüğü ve nodal evre ile plazma hücre infiltrasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (Mohammed et al. 2013).

Çalışmamızda ise peritümöral CD38 skoru ile lenf nodu tutulumu arasında negatif korelasyon mevcuttur. Buna karşılık intratümöral stromal CD38+ plazma hücre yoğunluğu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmadı.

Tümör çapı derecesi ve CD38+ plazma hücre infiltrasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Aynı şekilde tümörün histolojik grade' ine göre yapılan değerlendirmede; peritümöral CD38+ plazma hücre yoğunluğu grade 3 tümörlerde, grade 1 ve 2 tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla idi. Ayrıca intratümöral stromal CD38+ plazma hücre yoğunluğunun da grade 3 tümörlerde grade 1 ve 2 olan tümörlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

ER reseptörü varlığı ile peritümöral CD38+ plazma hücre infiltrasyonu arasında ilişki saptanmadı. ER pozitif tümörlerde gerek peritümöral gerekse intratümöral stromal alandaki CD38+ plazma hücre yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde hafifti. PR reseptör varlığı ve HER-2 over ekspresyonu ile CD38+ plazma hücre infiltrasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Meme tümörlerinin mikroçevresinde bulunan bir diğer hücre olan mast hücreleri ise IgE' nin Fc bölgesi için "high-affinity receptor" (FceR1) eksprese eder. Bu reseptör IgE' ye geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bunun sonucunda mast hücrelerinin üzerinde belirli bir antijene spesifik IgE 'ler bulunan mast hücreleri degranüle olarak histamin, sitokinler ve proteolitik enzimleri açığa çıkarır (Kobayashi, Ishizuka and Okayama 2000). Meme kanserlerindeki intratümöral mast hücre infiltrasyonunun prognoz ile ilişkisini araştıran birkaç çalışma vardır. Aaltoma ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanserlerindeki intratümöral mast hücre infiltrasyonunun iyi prognoz ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (Aaltomaa S, Lipponen P, Papinaho S, Kosma, 1993). Rajput ve ark' nın çalışmasında da peritümöral ve intratümöral mast hücre infiltrasyonunun lenf nodu metastazı, grade, tümör çapı, ER, PR ve HER-2 durumu gibi standart tümör özelliklerinden bağımsız olarak iyi prognoz ile ilişki olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada peritümöral ve intratümöral mast hücre infiltrasyonunun ER ve HER-2 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Rajput et al. 2008). Amini ve ark' nın çalışmasında ise peritümöral ve intratümöral mast hücre infiltrasyonu ile prognoz arasında ilişki bulunmamıştır (Amini et al., 2007). İnflamatuar hücre alt tiplerinin klinikopatolojik özellikler göz önünde bulundurularak prognoz üzerindeki etkisinin araştırıldığı 468 vakanın incelendiği bir çalışmada ise ER reseptörü negatif olan vakalarda mast hücre, eosinofil ve nötrofil infiltrasyon yoğunlukları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (Mohammed et al., 2013).

Çalışmamızda, literatürdeki bir kısım yayınların aksine lenf nodu metastazı olan vakalarda, intraepitelyal mast hücre infiltrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yoğundu. Peritümöral ve intratümöral stromal mast hücre infiltrasyonu ile lenf nodu metastazı arasında ise ilişki saptanmadı.

Tümör çapı derecesi ve tümör grade'i ile mast hücre infiltrasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

ER pozitif vakalarda intratümöral stromal ve intraepitelyal mast hücre infiltrasyon yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Peritümöral mast hücre infiltrasyonu da ER pozitif vakalarda daha yoğun olmasına rağmen bu yoğunluk istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PR reseptör durumu ve HER-2 over ekspresyonu ile mast hücre infiltrasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Farklı tümörlerde, tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerin birbirlerine oranlarının, klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkisine değinen çeşitli çalışmalar vardır.

Krpina ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada CD4/CD8 oranı nüks negatif grupta, nüks pozitif gruba göre belirgin yüksek olarak saptanmıştır (Krpina et al., 2012). Bir diğer çalışmada, mesane karsinomundaki CD4/CD8 oranının yüzeysel karsinomlarda (Ta), invaziv karsinoma (T1) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Kastelan et al., 2003). Skuamöz hücreli karsinomlardaki peritümöral inflamatuvar infiltrasyonun hücresel profilinin analiz edildiği başka bir çalışmada ise, peritümöral CD8 oranının, CD4 oranından yüksek olduğu rapor edilmiştir (Vieira, Vieira, Guimaraes, & Aarestrup, 2008).

Çalışmamızda farklı tipteki inflamatuvar hücrelerin oranları değerlendirildiğinde; CD4+ helper T hücrelerinin ve mast hücrelerinin, diğer hücrelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını kolaylaştırdığı, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin, CD20+ B lenfositlerin ve CD38+ plazma hücrelerinin diğer hücrelere oranlarındaki artışın lenf nodu metastazını zorlaştırdığı gözlemlendi. Diğer klinikopatolojik faktörler ile inflamatuvar hücre oranları arasında ilişki dikkati çekmedi.

Meme tümörlerindeki iltihabi hücre infiltrasyonu ile hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi farklı açılardan inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Bu durum çalışmalarda ve vaka sayılarındaki metodolojideki farklılığın yanı sıra, incelenen olgulardaki kanser subtiplerinin

heterojenitesi ve etyopatogeneze bağlı olarak tümör hücrelerinin antijenik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Literatürdeki bilgiler birbiriyle çelişse de tümör ve konak arasındaki etkileşimi yansıttığı düşünölen iltihabi yanıtın sağ kalımla ve prognozu etkileyen klinikopatolojik faktörlerle pozitif veya negatif yönde ilişkili olduğu görölmektedir.

Çalışmamızda peritümöral CD4, CD8, CD20, CD38 pozitif hücreler, intratümöral stromal CD8 ve CD38 pozitif hücreler ile intraepitelyal mast hücreleri klinikopatolojik faktörler ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu hücrelerden CD4 pozitif T helper hücreler, peritümöral alanda olduklarında, ER ve PR reseptör varlığı ile negatif, grade ile pozitif korelasyon göstermektedir. CD8 pozitif sitotoksik T hücreler, peritümöral alanda ER ve PR reseptör varlığı ile negatif, grade ile pozitif korelasyon gösterirken, intratümöral stromal alanda da grade ile pozitif yöde korelasyon göstermektedir. CD20 pozitif B lenfositlerin yoğunluğu grade ile pozitif, PR reseptör varlığı ile negatif korelasyon göstermektedir. CD38 pozitif plazma hücreleri, peritümöral alanda lenf nodu metastazı ile negatif, grade ile pozitif korelasyon gösterirken, intratümöral stromal alanda ise grade ile pozitif, ER reseptör varlığı ile negatif korelasyon göstermektedir. Mast hücreleri ise intratümöral stromal alanda ER varlığı ile pozitif korelasyon gösterirken, intraepitelyal alanda ise hem lenf nodu metastazı, hem de ER reseptör varlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Anlamlı sonuçların özellikle CD4+, CD20+ ve CD38+ hücreler için peritümöral alanda, mast hücreleri için intratümöral stromal ve intraepitelyal alanlarda anlamlı olması dikkat çekmektedir. CD8+ hücrelerin ise hem peritümöral hem de intratümöral stromal alandaki yoğunluklarıyla ilişkili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız literatürdeki bilgiler ile kısmen uyumludur. Lenfosit fenotipleri ve diğer inflamatuvar hücre subtiplerinin tümördeki işlevlerini, prognostik

potansiyelini ve klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkilerini açıklayabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR:

1- Lenf nodu negatif olgularda peritümöral plazma hücre infiltrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır. CD4+ T helper lenfosit ve mast hücresi infiltrasyonu istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde lenf nodu negatif grupta hafif düşük, CD8+ sitotoksik T lenfosit ve B lenfosit infiltrasyonu hafif yüksek olarak izlenmektedir.

2-Tümör hücrelerinde, intraepitelyal mast hücre infiltrasyonunda yoğunluk artışı, lenf nodu metastazı olasılığını, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırmaktadır.

3-Tümörün histolojik derecesindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı şekilde T helper, sitotoksik T ve B lenfositleri ile plazma hücrelerinin yoğunluğunda artış ile birlikte iken, mast hücre infiltrasyonunda anlamlı olmayan ($p=0,08$) bir azalma dikkati çekmektedir.

4- T helper lenfosit, sitotoksik T lenfosit ve B lenfosit yoğunluğu hem östrojen, hem progesteron reseptörü pozitif tümörlerde, düşüktür. Plazma hücresi yoğunluğu ise östrojen reseptörü pozitif tümörlerde anlamlı olarak düşük iken, progesteron reseptörü ile anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Bu durum, östrojen ve progesteron reseptörü negatif tümörlerin antijenik özellikleri fazla olan, daha az diferansiye tümörler olmaları ile izah edilebilir.

5- Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde, negatiflere göre intraepitelyal ve intratümöral stromal mast hücre infiltrasyonu lenfosit ve plazma hücrelerinin aksine, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. Aynı artış peritümöral mast hücre infiltrasyonu için de geçerli olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Progesteron reseptörü ile mast hücre infiltrasyonu arasında ilişki mevcut değildir.

6- HER-2 overekspresyonu ile, çalışmaya alınan hiç bir inflamatuvar hücre markırı arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir.

7- Tümör çapının büyüklüğünün, çalışmaya alınan inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunu etkilemediği anlaşılmaktadır.

8-Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücre popülasyonunun birbirlerine oranlarının lenfatik yayılıma etkisi değerlendirildiğinde;

T helper hücrelerinin ve mast hücrelerinin, diğer hücelere oranlarındaki artış, lenf nodu metastazını kolaylaştırmakta, sitotoksik T hücrelerinin, B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin diğer hücelere oranlarındaki artış ise, lenf nodu metastazını zorlaştırmaktadır.

9-Literatürdeki çelişkili sonuçlar ve çalışmamızın ortaya koyduğu veriler gösteriyor ki, inflamatuvar hücrelerin ve immün cevabın, konakla, kanser dokusu ile ve birbirleriyle ilişkisi görünenden daha karmaşık olup, bu ilişkinin çözülmesi için bu hücrelerin çok daha spesifik özelliklerini ortaya çıkaracak, geniş kapsamlı ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET:

Meme karsinomunda iltihabi mikroçevrenin prognoz ve prognostik faktörlerle olan ilişkisi hakkında yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sonuçları çelişkilidir. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin tümör dokusundaki oranlarının lenfatik yayılıma etkisi de ortaya konmamıştır. Çalışmamızda invaziv duktal karsinom-NOS vakalarında aksiller lenf nodu pozitif ve negatif hastalarda T helper lenfosit, sitotoksik T lenfosit ve B lenfosit plazma hücresi ve mast hücre yoğunlukları ve birbirlerine oranları ile, bu hücreler ile tümör büyüklüğü, grade, ER, PR reseptör durumu ve HER-2 overekspresyonu arasında ilişki araştırıldı.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2011-2015 yılları arasında invaziv duktal karsinom-NOS tanısı almış 100 meme kanseri vakası aksiller lenf nodu pozitif ve negatif gruplara ayrılarak tümör büyüklüğü, grade, ER, PR reseptör durumları ve HER-2 ekspresyonları belirlendi. Tümör dokularının kesitlerine T helper lenfosit, sitotoksik T lenfosit ve B lenfosit ve plazma hücrelerini göstermek için immünohistokimyasal olarak sırasıyla CD4, CD8, CD20, CD38 antikoları ve mast hücrelerini göstermek için histokimyasal olarak Toulidin blue ile boyama uygulandı. Boyanma sonuçları hücrelerin yoğunluğuna göre skorlanarak istatistiki olarak değerlendirildi.

Aksiller lenf nodu pozitif vakalarda peritümöral CD38+ plazma hücre yoğunluğu daha düşük iken intraepitelyal mast hücre yoğunluğu daha yüksekti. Grade 3 tümörlerde, peritümöral CD4, peritümöral CD8, peritümöral CD20, peritümöral CD38, intratümöral stromal CD38 ve intratümöral stromal CD8 pozitif hücre infiltrasyonları grade 1 tümörlere göre daha yoğundu. Yine Grade 3 tümörlerde peritümöral CD4, peritümöral CD8, peritümöral CD20, peritümöral CD38 ve intratümöral stromal CD38 pozitif hücre yoğunlukları grade 2 tümörlere göre daha yüksekti. ER pozitif tümörlerde, peritümöral CD4, peritümöral CD8, peritümöral CD20, peritümöral CD38, intratümöral stromal CD38 pozitif hücre yoğunlukları daha hafif iken intraepitelyal mast hücre, intratümöral stromal mast hücre yoğunlukları daha yüksekti. PR reseptör pozitif vakalarda peritümöral CD4,

peritümöral CD8, Peritümöral CD20 yoğunlukları daha düşüktü. Lenf nodu pozitif grupta, T helper hücrelerinin ve mast hücrelerinin, diğer hücelere oransal hakimiyeti, lenf nodu negatif grupta ise sitotoksik T hücrelerinin, B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin diğer hücelere oransal hakimiyeti vardı.

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılmış çalışmaların bir kısmı ile uyumludur. İltihabi hücrelerin daha çok peritümöral alandaki yoğunluklarının istatistiksel olarak anlamlı oluşu dikkat çekmektedir. Belirlenen klinikopatolojik faktörlerin iltihabi hücre infiltrasyon yoğunlukları ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunması bu hücrelerin prognozu öngörmede faydalı olabileceğini düşündürmekle birlikte, lenfoid hücrelerin daha spesifik özelliklerini ortaya koyacak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv duktal karsinom, İnflamatuar hücreler, Prognostik faktörler

SUMMARY:

Studies about the relationship between prognosis, prognostic factors and inflammatory microenvironment of the breast cancer is inconsistent. This study investigated whether there is any difference between the densities of CD4, CD8, CD20, CD38, mast cell infiltration in axillary lymph node negative and positive patients. Additionally, relation between these inflammatory cell scores and tumor size, grade, ER, PR receptors, HER-2 overexpression was investigated in invasive ductal carcinoma-NOS cases.

One hundred breast cancer cases that were diagnosed as invasive ductal carcinoma-NOS in Sakarya University School of Medicine Pathology Department between 2011-2015 were grouped regarding to lymph node status. Tumor size, grade, ER, PR, HER-2 status were determined from the pathology reports.

CD4, CD8, CD20, CD38 immunohistochemical markers and histochemically Toluidine Blue were stained. Staining results were scored according to density of the inflammatory cells and evaluated statistically.

In axillary lymph node positive patients peritumoral CD38+ cell density was lower than negative ones while intraepithelial mast cell density was higher. In Grade 3 tumors, peritumoral CD4, peritumoral CD8, peritumoral CD20, peritumoral CD38, intratumoral stromal CD8, and intratumoral stromal CD38 positive cell densities were higher than grade 1 tumors. In grade 3 tumors peritumoral CD4, peritumoral CD8, peritumoral CD20, peritumoral CD38, and intratumoral stromal CD38 positive cell densities were higher than grade 2 tumors. In ER positive tumors, peritumoral CD4, peritumoral CD8, peritumoral CD20, peritumoral CD38 and intratumoral stromal CD38 positive cell densities were lower than ER negative tumors while intratumoral intraepithelial, intratumoral stromal mast cell densities were higher. In PR positive tumors peritumoral CD4, peritumoral CD8, Peritumoral CD20 densities were lower than PR negative tumors.

The results of our study are partially compatible with results of other studies of the literature. The clinicopathological factors were significantly associated with density of the inflammatory cell infiltrates especially for peritumoral area. Relationship between the inflammatory infiltrate and clinicopathological factors may help to predict the prognosis of breast cancer but there is need for new studies on this topic.

Key Words: Invasive ductal carcinoma, Inflammatory cells, Prognostic factors

KAYNAKLAR:

- Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjanen K.(1992). Lymphocyte infiltrates and prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer*; 28A(4-5):859-64.
- Aaltomaa S, Lipponen P, Papinaho S, Kosma VM. (1993). Mast cells in breast cancer. *Anticancer Res* ;13(3):785-8.
- Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, Nicholson RI, Ellis IO. (2004). Expression of luminal and basal cytokeratins human breast carcinoma. *JPathol*;203(2):661-71.
- Allin KH, Nordestgaard BG, Flyger H, Bojesen SE. (2011). Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res*;13(3):R55.
- Al Murri AM, Hilmy M, Bell J, Wilson C, McNicol AM, Lannigan A, Doughty JC, McMillan DC. (2008). The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, Tlymphocytic and macrophage infiltration, microvessel density and survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer*.99(7):1013-9.
- American Cancer Society : Detailed guide: breast cancer (2009).
- American Cancer Society : Cancer Facts and Figures (2008)
- American Cancer Society : Breast Cancer Facts & Figures (2009-2010).
- American Society of Clinical Oncology (2007). Racial disparities seen in male breast cancer survival.
- Amini RM, Aaltonen K, Nevanlinna H, Carvalho R, Salonen L. (2007). Mast cells and eosinophils in invasive breast carcinoma. *BMC Cancer*;7:165.
- AJCC Cancer Staging Manual. (2010) In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. Breast. 7 ed. Chicago: American Joint Committee of Cancer, Springer Co, 2010:345-76.
- Anbazhagan R, Bartek J, Monaghan P, Gusterson BA. (1991) Growth and development of the human infant breast. *Am J Anat*;192:407-417.
- Anderson TJ. Normal breast: myths, realities, and prospects. (1998) *Mod Pathol*11:115-119.
- Baer H, Colditz G, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, Willett W.(2005) Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 7: p. 314-325
- Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD (2011). Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. *Histopathology*;58(7):1107-16.
- Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, Doglioni C.(2001). p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am JSurg Pathol*;25:1054-1060.
- Barlow, White, Ballard-Barbash, Vacek, Titus-Ernstoff, Carney, Tice, Buist , Geller , Rosenberg, Yankaskas, Kerlikowske. (2006). Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 98: pp. 1204-1214

- Barsky SH, Siegal GP, Jannotta F, Liotta LA. (1983). Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab Invest*;49:140-147.
- Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Garcia JF, Harris AL, Banham AH. (2006). Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.*;24(34):5373-80.
- Battersby S, Anderson TJ. (1988). Proliferative and secretory activity in the pregnant and lactating human breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*;413:189-196.
- Battersby S, Anderson TJ (1989). Histological changes in breast tissue that characterize recent pregnancy. *Histopathology*;15:415-419.
- Bernstein L, Patel A, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, Berlin JA, Daling JR, McDonald JA, Norman SA, Malone KE, Strom BL, Liff J, Folger SG, Simon MS, Burkman RT, Marchbanks PA, Weiss LK, Spirtas R. (2005). Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst*; 97: p. 1671-1679
- Berquin IM, Pang B, Dziubinski ML, et al. (2005). Y-box-binding protein 1 confers EGF independence to human mammary epithelial cells. *Oncogene*; 24, 3177-3186.
- Bocker W, Bier B, Freytag G, Brömmelkamp B, Jarasch ED, Edel G, Dockhorn-Dworniczak B, Schmid KW. (1992) An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*; 421:315-322.
- Bocker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, Bürger H, Wai D, Ina Diallo R, Brandt B, Herbst H, Schmidt A, Lerch MM, Buchwallow IB(2002). Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest*;82:737-746.
- Dabbs D. (2012). *Breast Pathology* ed. Victor G., Vogel. Elsevier Saunders. p. 44-56
- Carlomagno C, Perrone F, Lauria R, de Laurentiis M, Gallo C, Morabito A, Pettinato G, Panico L, Bellelli T, Apicella A (1995). Prognostic significance of necrosis, elastosis, fibrosis and inflammatory cell reaction in operable breast cancer. *Oncology*;52(4):272-7.
- Chen Z, Chen X, Zhou E, Chen G, Qian K, Wu X, Miao X, Tang Z (2014). Intratumoral CD8+ Cytotoxic Lymphocyte Is a Favorable Prognostic Marker in Node-Negative Breast Cancer 17;9(4):e95475.
- Chin Y, Janseens J, Vandepitte J, Vandenbrande J, Opdebeek L, Raus J (1992). Phenotypic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes from human breast cancer. *Anticancer Res*12(5):1463-6
- Chini EN(2009). CD38 as a regulator of cellular NAD: a novel potential pharmacological target for metabolic conditions .*Curr Pharm Des.*;15(1):57-63.

- Chui X, Egami H, Yamashita J, Kurizaki T, Ohmachi H, Yamamoto S, Ogawa M. (1996). Immunohistochemical expression of the c-kit proto-oncogene product in human malignant and non-malignant breast tissues. *Br J Cancer* ;73:1233-1236.
- Clarke CL, Sandle J, Parry SC, Reis-Filho JS, O'Hare MJ, Lakhani SR (2004). Cytokeratin 5/6 in normal human breast: lack of evidence for a stem cell phenotype. *J Pathol*;204:147-152.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30(7): 1073–1081
- Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM.(1992). Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg.*; 127: 910-5.
- DeNardo DG, Coussens LM (2007). Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 9(4): 212
- DongDD, YieS, K. L, LiF, XuY, SongL, YangH (2012). Importance of HLA-G expression and tumor infiltrating lymphocytes in molecular subtypes of breast cancer. *Hum Immunol*73: 998-1004.
- Donegan WL. (1995) Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the Breast*, 4th ed. Pp. 387-89. Philadelphia: WB Saunders Comp
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. (2008), *Gray's Anatomy* 40. ed. Elsevier p 915-938
- Eliassen H, Colditz G, Colditz B, Willett WC, Hankinson SE. (2006). Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*; 296: p. 193-201
- Elston CW, Gresham GA, Rao GS, Zebro T, Haybittle JL, Houghton J, Kearney G. (1982) The cancer-research campaign (Kings Cambridge) trial for early breast-cancer – clinicopathological aspects. *Br J Cancer*;45(5):655–69.
- Elston CW, Ellis IO.(1991). 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*. 19(5):403-10.
- Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Arch (A)* 1992;421:115–119
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* ;127:2893–917.
- Feuer EJ, Wun LM.(1992). How much of the recent rise in breast cancer incidence can be explained by increases in mammography utilization? *Am J Epidemiol*; 136:1423–36.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. (2006). Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*.29;313(5795):1960-4.
- Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, Barbareschi M, Boracchi P, Marubini E, Pozza F (1994). Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic

- vessel invasion are relevant prognostic markers in nodenegative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12(3): 454–466
- Grivennikov S.I., Greten F.R., and Karin M.(2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*; 140: pp. 883-899
- Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Weber A, Rehli M, Peuker A, Muller A, Kastenberger M, Brockhoff G, Andreesen R, Kreutz M (2008). Expression of CD68 in non-myeloid cell types. *ScandJ Immunol* 67(5): 453–463
- Hamlin IM.(1968). Possible host resistance in carcinoma of the breast: a histological study. *Br J Cancer*22(3):383-401.
- Hanahan D, Weinberg RA., (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*;144(5):646–74.
- Heatley M, Maxwell P, Whiteside C, Toner P. (1995).Cytokeratin intermediate filament expression in benign and malignant breast disease. *J Clin Pathol*;48:26-32.
- Horn-Ross PL.(2004). Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*; 13: p. 405-411
- Hornychova H, Melichar B, Tomsova M, Mergancova J, Urmanska H and Ryska A (2008). Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest*26: 1024-1031.
- Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. (1985). Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol*1985;38:281-287.
- Jacobs L. (2011). Early *Diagnosis and Treatment of Cancer in: Breast Cancer* p. 21-54 by Saunders, Elsevier.
- Jadusingh IH. (1992). Intramammary lymph nodes. *J Clin Pathol*; 45:1023-1026
- Jatoi I, and Anderson W (2008). Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin North Am*; 88: p. 845-861
- Jung IK, Kim SS, Suh DS, Kim KH, Lee CH, Yoon MS., (2014). Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci.* 57(4):266-73.
- Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M (2003). The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 88(12): 1900–1908.
- Karin M. (2006). Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature*;441:431–436.
- Kastelan, Zeljko, Lukac, Josip, Derezić, Danijel, Pasini, Josip, Kusić, Zvonko, Sosić, Hrvoje, & Kastelan, Maja. (2003). Lymphocyte subsets, lymphocyte reactivity to mitogens, NK cell activity and neutrophil and monocyte phagocytic functions in patients with bladder carcinoma. *Anticancer Res*, 23(6D), 5185-5189.
- Kaya İ, Ceyhan R, Bıçakçılar T, Taşkın ŞÖ (2004). Kadınlarda en çok görülen 10 kanser türü. T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri 2003, Bakanlık Yayın No:677.

- Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H, Tuppurainen K, Makela J, Karttunen TJ, Makinen MJ (2005). Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 41(17): 2645–2654
- Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. (2000). Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy* 30(9):1205-12.
- Kohler S, Rouse RV, Smoller BR. (1998). The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Mod Pathol*;11:79-92.
- Kopuz C. Göğüs Ön ve Yan Duvarlarının Anatomisi.(2011). In: Yucel O, Genç O, eds. Torasik Konjenital Anomaliler ve Cerrahisi. Ankara: Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap serisi, Derman Tıbbi Yayıncılık:42-51.
- Krpina, Kristian, Babarović, Emina, Dorđević, Gordana, Fuckar, Zeljko, & Jonjić, Nives. (2012). The association between the recurrence of solitary non-muscle invasive bladder cancer and tumor infiltrating lymphocytes. *Croat Med J*, 53(6), 598-604.
- Kumar V, Abbas AK and Jon C. Aster (2015). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, p. 1043-1071. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- Kumle M.(2008). Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet*;372:608–10
- Kruk J (2007). Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev*; 31: p. 18-20
- Lakhani SR, Ian Ellis, Stuart J. Schnitt, Pay Hoon Tan, Marc J van de Vijver (2012). *WHO Classification of the Tumours of the Breast*. 4nd edition. Lyon: IARC Pres p. 33-39.
- Lal P, Tan LK, Chen B (2005) Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 123(4): 541–546
- Lee AHS, Gillett CE, Ryder K, Fentiman IS, Miles DW, Millis RR. (2006). Different patterns of inflammation and prognosis in invasive carcinoma of the breast. *Histopathology*;48(6):692–701.
- Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ (1990). Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 8(9): 1457–1465
- Liu F, Lang R, Zhao J, Zhang X, Pringle GA, Fan Y, Yin D, Gu F, Yao Z, Fu L. (2011). CD8(+) cytotoxic T cell and FOXP3(+) regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes *Breast Cancer Res Treat*. 130(2):645-55.
- LoiS, SirtaineN, PietteF, SagadoR, VialeG, Van EenooF, RowasG, FrancisP, CrownJPA, HitreE, de AzambujaE, QuinauxE, Di LeoA, MichielsS, PiccartMJ, SotiriouC (2013). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*31: 860-867.
- Love SM, Barsky SH.(2004). Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer*;101:1947-1957.
- Maddon PJ, Littman DR, Godfrey M, Maddon DE, Chess L, Axel R. (1985) The isolation and nucleotide sequence of a cDNA encoding the T cell surface

- protein T4: a new member of the immunoglobulin gene family. *Cell* Aug;42(1):93-104.
- Mahmoud SMA, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AHS, Ellis IO, Green AR (2011). Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1949-1955.
- Mahmoud S. M. A. Lee A. H. S, Paish E. C, Macmillan R. D, Ellis I. O, Green A. R. (2012). The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast *Breast Cancer Res Treat.* Apr;132(2):545-53.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–444.
- Menard S, Tomasic G, Casalini P, Balsari A, Pilotti S, Cascinelli N, Salvadori B, Colnaghi MI, Rilke F. (1997). Lymphoid infiltration as a prognostic variable for early-onset breast carcinomas. *Clin Cancer Res*;3(5):817–9.
- Mills, S.E. (2012). *Histology for Pathologists: 4.* ed. Wolters Kluwer Health.
- Mohammed Z., Going J., Edwards J, Donald C. McMillan DC. (2012a) The role of the tumour inflammatory cell infiltrate in predicting recurrence and survival in patients with primary operable breast cancer. *Cancer Treat Rev.* Dec;38(8):943-55.
- Mohammed Z, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, Doughty JC, McMillan DC (2012b). The relationship between components of tumor inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 107: 864-873.
- Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, McMillan DC. (2013). The relationship between lymphocyte subsets and clinicopathological determinants of survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 107;109(6):1676-84.
- Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P, Gusterson BA. (1990). Peripubertal human breast development. *Anat Rec*;226:501-508.
- Moritani S, Kushima R, Sugihara H, Bamba M, Kobayashi TK, Hattori T. (2002). Availability of CD10 immunohistochemistry as a marker of breast myoepithelial cells on paraffin sections. *Mod Pathol*;15:397-405.
- Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. (1980). Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*; 45: 2917-24.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*;10:5367-5374.
- Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Yasuda M, Sekikawa K, Takenoshita S, Abe R. (2001). Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer*;91:2263-2272
- Osborne MP. Breast anatomy and development. In: *Diseases of the Breast.* (2004) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds.. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. (1999). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49(1):33–64.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.(2001). Estimating the world cancer burden: Globocan 2000 *International Journal of Cancer*94(2):153–6.
- Preston, Mattsson, Holmberg, Holmberg, Shore, Hildreth, Boice (2002). Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158: pp. 220-235
- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. (2011). A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*;47(17):2633–41.
- Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, Gilks CB, Huntsman DG (2008). Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4444 cases. *Breast Cancer Res Treat*107(2):249-57
- Rakha EA, Aleskandarany M, El Sayed ME, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO, Lee AH.(2009). The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* ;45(10):1780–7.
- Ramakrishnan R, Khan SA, Badve S.(2002). Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. *Mod Pathol* 2002;15:1348-1356.
- Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Della Porta G, Ménard S, Pierotti MA, Testori A (1991). Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer*;49(1):44–9.
- Romaniuk A, Lyndin M. **(2015)**. Immune microenvironment as a factor of breast cancer progression. *Jun* 26;10:79.
- Rosai J. (2004). Breast. In: Rosai J ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. New York: 9th ed. Mosby; 1763-1876.
- Rosen PP. (2001). Anatomy and physiologic morphology. *Rosen's Breast Pathology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins
- Rosen PP, Groshen S.(1990). Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0) – assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin NA*;70(4):937–62.
- Roxburgh CSD, McMillan DC. (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*;6(1):149–63.
- Roxburgh CS, McMillan DC. (2012). The role of the in situ local inflammatory response in predicting recurrence and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*;38(5):451–66.
- Russo J, Rivera R, Russo IH. (1992). Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Treat*; 23:211-218.
- Russo J, Romero AL, Russo IH. (1994). Architectural pattern of the normal and cancerous breast under the influence of parity. *CancerEpidemiol Biomarkers Prev*;3:219-224.
- Santen R, Boyd N, Chlebowski R, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, Easton D, Forbes JF, Key T, Hankinson SE, Howell A, Ingle J(2007). Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for

- development of an improved risk prediction model. *Endocr Rel Cancer*; 14: pp. 169-187
- Schnitt SJ, Goldwyn RM, Slavin SA. (1993). Mammary ducts in the areola: implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg*;92:1290-1293.
- Schnitt SJ, Millis RR, Hanby AM, Oberman HA. The breast. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH, (eds.) (2004). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;:323-398.
- Scholl SM, Pallud C, Beuvon F, Hacene K, Stanley ER, Rohrschneider L, Tang R, Pouillart P, Lidereau R. (1994). Anti-colonystimulating factor-1 antibody staining in primary breast adenocarcinomas correlates with marked inflammatory cell infiltrates and prognosis. *J Nat Cancer Inst*;86(2):120–6.
- Scholl SB. (1996). Relevance of multiple biological parameters in breast cancer prognosis. *Breast*; 5:21–30.
- Schmidt M, Bähm D, Von Tärne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H, Lehr HA, Hengstler JG, Kölbl H, Gehrman M. (2008). The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res* ;68(13):5405-13.
- SeoAN., LeeHJ., KimEJ., KimHJ., JangMH., LeeHE., KimYJ., KimJH., ParkSY. (2013). Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*109: 2705-2713.
- Shaaban AM, O'Neill PA, Davies MP, Sibson R, West CR, Smith PH, Foster CS. (2003). Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol*;27:1502-1512.
- Shaw JA, Udokang K, Mosquera JM, Chauhan H, Jones JL, Walker RA. (2002). Oestrogen receptors alpha and beta differ in normal human breast and breast carcinomas. *J Pathol* ;198:450-457.
- Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Walker C, Sloane JP.(1999a). Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast. *J Pathol*;188:237-244.
- Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, Anderson E, Hewlett J, Davies MP, Sibson DR, Sloane JP.(1999b). Estrogen receptor positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol*;155:1811-1815.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 65(1), 5-29.
- Siziopikou KP, Prioleau JE, Harris JR, Schnitt SJ.(1996). bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions. *Cancer*;77:499-506
- Svane G, Franzen S. (1993). Radiologic appearance of nonpalpable intramammary lymph nodes. *Acta Radiol*;34:577-580.
- Stavropoulos, N E, Ioachim, E, Hastazeris, K, Goussia, A, & Agnantis, N J. (1998). Lymphocyte subsets in superficial bladder cancer: correlation with biological activity of the tumours. *Anticancer Res*, 18(3B), 2037-2040
- Stewart TH, Tsai SC. (1993).The possible role of stromal cell stimulation in worsening the prognosis of a subset of patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*;11(4):295–305.

- Tavassoli FA, Devilee P, Ellis IO (2003). Tumours of the Breast. In: Tavassoli FA, Devilee P ed. *WHO Classification of Tumours; Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Pres p. 9-112.
- Underwood JC. Lymphoreticular infiltration in human tumours: prognostic and biological implications: a review.(1974). *Br J Cancer*;30(6):538–48.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ.(2000). Pooled analysis of prospective cohort on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*; 152: p. 514-527
- Vieira, Fabricio L D, Vieira, Beatriz J, Guimaraes, Marco A M, & Aarestrup, Fernando M. (2008). Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: Correlation with the expression of Ki67 and histologic grading. *BMC Oral Health*, 8, 25.
- Vogel PM, Georgiade NG, et al. The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1981; 104:23-24.
- Walter U, Santamaria P. (2005). CD8+ T cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*.17(6):624-31.
- Yan M, Jene N, Byrne D, Millar EK, O'Toole SA, McNeil CM, Bates GJ, Harris AL, Banham AH, Sutherland RL, Fox SB. (2011). Recruitment of regulatory T cells is correlated with hypoxia-induced CXCR4 expression, and is associated with poor prognosis in basal-like breast cancers. 26;13(2):R47
- Yaziji H, Gown AM, Sneige N. (2000). Detection of stromal invasion in breast cancer: the myoepithelial markers. *Adv Anat Pathol*; 7:100-109.