



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TONSİLLEKTOMİ ÖYKÜSÜNÜN MEME KANSERLİ
HASTALARIN PATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatma İş

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2020



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TONSİLLEKTOMİ ÖYKÜSÜNÜN MEME KANSERLİ
HASTALARIN PATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatma İŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sercan AKSOY

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Sercan Aksoy'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve yakın ilgi için,

Patoloji Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Kemal Kösemehmetoğlu ve Araş. Gör. Dr. Fariba Amini'ye çalışmanın projelendirilmesi ve değerlendirilmesinde sağladıkları destek için,

Uzm. Dr. Deniz Can Güven başta olmak üzere tüm Onkoloji Bilim Dalı uzman doktorlarına çalışmamın her aşamasındaki özverili yardımları için,

Arkadaşım Dr. Gülay Mart'a ve bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım aileme sağladıkları maddi-manevi destek için içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Fatma İŞ
ANKARA, 2020

ÖZET

İş F. Tonsillektomi öyküsünün meme kanserli hastaların patolojik ve klinik özellikleri üzerine etkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2020. Tonsillektomi öyküsünün meme kanseri için risk faktörü olabileceğinde dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada tonsillektomi öyküsünün meme kanserli hastaların patolojik ve klinik özellikleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde 2005-2020 yılları arasında meme kanseri nedeniyle takip edilen, tonsillektomi öyküsü olan 200, olmayan 400 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri kaydedildi. Ayrıca 34 kişilik (tonsillektomi öyküsü olan 19, olmayan 15) bir hasta grubunun tümör dokuları, meme kanserinde prediktif ve prognostik öneme sahip olduğu bilinen tümör infiltrate edici lenosit (TIL) varlığı açısından incelendi. Bu amaçla immünohistokimyasal olarak CD4 ve CD8 ekspresyonu değerlendirildi. Büyük örneklem grubunda kontrol ve tonsillektomi grubundaki hastalar yaşları ve moleküler alt tiplerine göre eşit seçildi. Perinöral invazyon sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (30,3 vs 8,9 $p<0,01$), bunun dışında grupların klinik ve patolojik özellikleri benzer bulundu. Kontrol ve tonsillektomi grubunun ortanca hastalısız sağkalım süreleri (101,0 vs. 105,7 ay, $p=0,17$) ve ortanca genel sağkalım süreleri (103,4 vs. 106,4 ay, $p=0,177$) benzerdi. İmmünohistokimyasal olarak incelenen alt grupta, kontrol grubunun ortalama CD4+ T hücre sayısı $62,40\pm 69,60$, tonsillektomi grubunun $41,05 \pm 27,18$ olarak hesaplandı ($p=0,115$). Yine aynı şekilde kontrol grubunun ortalama CD8+ T hücre sayısı $72,07\pm 86,44$ tonsillektomi grubunun $40,95 \pm 34,10$ şeklinde idi, grupların hücre sayısı arasında anlamlılığa yakın fark vardı ($p=0,066$). Her iki grubun CD4+ ve CD8+ T hücreleri sayısı grafiksel olarak incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, hücre sayısının tonsillektomi yapılan grupta, yapılmayan gruba göre daha az olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmaması hasta sayısının yetersizliğine bağlı olarak değerlendirildi. Sonuç olarak tonsillektomi, meme kanserli hastalarda tümör TIL sayısında azalmaya sebep olabilir. TIL'lerin immünoterapi geliştirilmesinde hedef haline geldiği göz önünde bulundurulduğunda, tonsillektomi öyküsü prediktif değere sahip olabilir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, tonsillektomi, tümör infiltrate edici lenfositler

ABSTRACT

İş F. The effect of the history of tonsillectomy on the pathological and clinical features of breast cancer patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, ANKARA, 2020. Evidence is growing that the history of tonsillectomy may be a risk factor for breast cancer. The aim of this study was to investigate the effect of tonsillectomy history on the pathological and clinical features of breast cancer patients. The study included 200 patients who had a history of tonsillectomy and 400 patients who had not a history of tonsillectomy who were followed up in Hacettepe University Oncology Hospital between 2005 and 2020 due to breast cancer. Demographic and clinicopathological features of the patients were recorded. In addition, tumor tissues of a group of 34 patients (19 with and without tonsillectomy history) were assessed for presence of tumor infiltrating lymphocyte (TIL), which is known to be predictive and prognostic in breast cancer. For this purpose, CD4 and CD8 expression were evaluated immunohistochemically. Patients in the control and tonsillectomy group were selected equally according to their age and molecular subtypes in the large sample group. The frequency of perineural invasion of the control group was found to be significantly higher (30.3 vs 8.9 p <0.01) and the clinical and pathological features of the groups were similar. The median disease-free survival times (101.0 vs. 105.7 months, p = 0.17) and median overall survival times (103.4 vs. 106.4 months, p = 0.177) of the control and tonsillectomy group were similar. In the subgroup that was examined immunohistochemically, the mean number of CD4 + T cells of the control group was calculated as 62.40 (\pm 69.60) and 41.05 (\pm 27.18) of the tonsillectomy group, and there was no statistically significant difference between the number of cells in the two groups (p = 0.115), in the same way, the average CD8 + T cell number of the control group was calculated as 72.07 (\pm 86.44), tonsillectomy group as 40.95 (\pm 34.10), and there was no significant difference between the cell number of the groups (p = 0.066). When the number of CD4 + and CD8 + T cells of both groups was examined graphically, it was found that the number of cells was lower in the tonsillectomy group compared to the non-performed group, although it was not statistically significant. The absence of statistical significance was evaluated due to insufficient number of patients. As a result, tonsillectomy may cause a decrease in TIL count in patients with breast cancer. Given that TILs have become the target of developing immunotherapy, a history of tonsillectomy may have predictive value.

Keywords: Breast cancer, tonsillectomy, tumor infiltrating lymphocytes

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
GRAFİK DİZİNİ	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	5
2.2. Meme Kanseri İmmün Sistem İlişkisi	10
2.3. Palatin Tonsillerin Morfolojik ve İmmünojenik Özellikleri	15
2.4. Tonsillektomi	19
2.4.1. Tonsillektomi Epidemiyolojisi ve Endikasyonları	19
2.4.2. Tonsillektomi ve Kansere İlişkisi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tipi	24
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi	24
3.3. Araştırmanın Yöntemi	24
3.4. İstatistiksel Analiz	25
3.5. Etik Kurul Onayı	25
3.6. Araştırma Bütçesi	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik Özellikler	27
4.2. Patolojik Özellikler	28
4.3. CD4 ve CD8 boyanan alt grubun klinik ve patolojik özellikleri	30
4.4. Sağkalım analizleri	33
5. TARTIŞMA	36

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	46
EK-1. Etik Kurul Onayı	46
EK-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Antijen sunucu hücre
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
EBV	Ebstein Barr Virüsü
ER	Östrojen reseptörü
FDH	Foliküler dendritik hücre
GA	Güven aralığı
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
Gy	Gray
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HLA	Human lökosit antijen
HR	Hazard oranı
IFN-γ	İnterferon- γ
IL	İnterlökin
İDH	İnterdigitating dendritik hücre
NK	<i>Natural killer</i>
OR	Odds oranı
PGE2	Prostaglandin E2
PKA	Protenin kinaz A

RR	Rölatif risk
SIO	Standardize edilmiş insisands oranı
Th	T helper
TIL	Tümör infiltre edici lenfosit
TMA	Doku mikro dizini
TNBC	Triple negatif meme kanseri
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
Treg	Reguluar T hücre

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.3.1. Kontrol ve tonsillektomi grubunda CD4+ (A) ve CD8+ (B) T hücre sayılarının karşılaştırılması	32
Şekil 4.4.1 Kontrol ve tonsillektomi grubunun hastalıksız sağkalım (A) ve genel sağkalım (B) oranları	33
Şekil 4.4.2. HER2+ veya triple negatif alt grubun hastalıksız sağkalım (A) ve genel sağkalım (B) oranları	34

TABLO DİZİNİ

Tablo 4.1.1. Tonsillektomi ve kontrol grubunun demografik özellikleri	27
Tablo 4.2.1. Tonsillektomi ve kontrol grubunun patolojik özellikleri	29
Tablo 4.3.1. CD4 ve CD8 boyanan alt grubun klinik ve patolojik özellikleri	30



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık mortalite nedeni olan kanser türüdür [1]. Meme kanseri ile en çok ilişkilendirilen risk faktörleri menarş yaşı, ilk gebelik yaşı, gebelik sayısı, toplam emzirme süresi, menopoz durumu, hormon replasman tedavi alma öyküsü, alta yatan proliferatif meme hastalığı varlığı, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu, ailede meme kanseri öyküsü varlığıdır. Bunların dışında hastanın yaşam tarzı, çevresel faktörler, demografik özellikler de meme kanseri risk artışıyla ilişkilidir [2].

Kanser tedavisi günümüz koşullarında bazı aşamalarda hala zorluğunu korumaktadır. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarından oluşan geleneksel tedaviler her zaman yeterli olmamaktadır. İmmünoterapi son yıllarda oldukça dikkat çeken ve umut vadeden bir tedavi yöntemidir.

Kanser gelişimi, tümör hücreleri ile bağışıklık sisteminin elemanları arasındaki sürekli ve dinamik etkileşimi koordine etmek için sinyal yollarını tetikleyen genetik faktörlerden ve hücre dışı uyarılardan etkilenen karmaşık bir süreçtir. Son yıllarda tümör gelişimi ve immün sistem arasındaki ilişkiyi anlama konusunda kayda değer ilerleme kat edilmiştir. İmmün sistemin, immünojenik tümör varyantlarını yok ederek koruyucu antitümör özellik taşıdığı, fakat aynı zamanda “immünoediting“ olarak adlandırılan bir süreçle, tümör immünojenitesini şekillendirerek tümör progresyonunu kolaylaştırdığı iyi bilinmektedir.

İmmünoediting, immün sürveyanstan (immün-gözetim) tümörün kaçışıyla ilişkili olduğu için, endojen tümör bağışıklığın geliştirilmesi, kanser tedavileri geliştirilmesi bağlamında temel hedeflerden biri olmuştur. Tümör mikro çevresi çeşitli hücre tiplerinden ve tümör gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili önemli rollere sahip faktörlerden oluşan karmaşık bir ağdır. Bu hücrelerin başında tümör infiltre edici lenfositler (TIL) gelmektedir. Tümör mikroçevresini infiltre eden lenfositlerin sayısının, fonksiyonel dağılımlarının ve lenfosit alt gruplarının dinamik eğilimlerinin

belirlenmesi, kanser immunopatogenezi ve anti-tümör immünoterapisi için etkili stratejilerin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir [3].

TIL'lerin en önemli komponentlerinden olan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin meme kanseri gelişmesinde, ilerlemesinin yönlendirilmesinde farklı rolleri bulunmaktadır. Hem sayıda artış, hem de alt grup dağılımlarında değişkenlik söz konusudur. CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin anti-tümör bağışıklığı ve hasta klinik sonuçları üzerinde zıt etkileri olduğu gösterilmiştir. CD8+ T hücreleri ana efektör hücre grubu olup, pozitif prognostik etki gösterirken, CD4+ T hücrelerindeki artışın negatif prognostik etkisi bulunmaktadır. Ayrıca CD4+ T hücrelerinin baskın alt kümelerinin kanserin ileri evrelerinde Th1'den, regulatuar T hücrelerine (Treg) ve T 17 (Th17)'ye değiştirildiği gösterilmiştir. Tümör infiltre edici Treg hücresi kaynaklı immünosüpresif mikro ortam, anti-tümör immünitesini önlediği için, meme kanseri immünoterapi başarısında büyük bir engel haline gelmiştir [4-6].

Tonsillektomi öyküsünün, meme kanseri, Hodgkin hastalığı, lösemi, prostat kanseri gibi bazı kanserlerin insidansında artışa yol açtığına dair çalışmalar giderek artmaktadır. Bu artıştan sorumlu mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır [7]. Tonsillektomi ya da tonsillektominin öncülük ettiği kronik/subklinik enfeksiyonlar, kronik inflamasyon ya da immün sistem ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir[8]. Çalışmalar arasında heterojenite olsa da, tonsillektominin immün yetmezliğe yol açmadığına dair yeterli kanıt bulunmakla birlikte, otoimmünitede artışa neden olabileceği düşünülmektedir [9].

T hücre gelişiminin bazı basamaklarının tonsillerde gerçekleştiği düşünüldüğünde, tonsillektomi sonrası fonksiyonel T hücre üretme becerisi yitirilebilir. Bu da kanser gelişimi için risk artışına, ayrıca gelişmesi durumunda kanser mikro çevresinde/hücre dağılımında bir takım farklılıklara yol açabilir.

Bu çalışmada tonsillektomi öyküsü olan meme kanseri hastalarında, tümör mikro çevresinin ve hastaların klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede tonsillektomi öyküsü olan kişilerin yakın takibi ve erken teşhisinde, ayrıca

tümör fizyopatolojisinin incelenmesiyle tedavi yanıtlarının öngörülmesinde yönlendirici olacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

2018 yılında 185 ülkede 36 kanser türünün değerlendirildiği global kanser istatistik raporunda, meme kanserinin yeni tanı kanserlerin %24.2'ünü oluşturduğu ve tüm kanser ilişkili ölümlerin %15.0'inden sorumlu olduğu, böylece dünyada en sık tanı konan ve ölüme sebep olan kanser türü olmaya devam ettiği gösterilmiştir. Sosyoekonomik açıdan gelişmiş ve çok gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidans ve mortalitesi her 100.000 kadında sırasıyla 54,4 ve 11,6, az ve orta gelişmiş ülkelerde ise 31,3 ve 14,9 olarak raporlanmıştır [1].

Amerikan Kanser Derneğinin 2019 yılı meme kanseri istatistiğinde, Amerika'da yaklaşık olarak 268.600 yeni invaziv meme kanseri ve 48.100 yeni DCIS tanısı konmuştur. 41.760 kadın hayatını kaybetmiştir. Tanı konan kadınların %82'si 50 yaş ve üzerinde ve ölümlerin %90'ı bu grupta olmuştur. Meme kanseri insidans hızları Amerikalı beyazlarda 130.8/100.000, siyahlarda 126.7/100.000, mortalite hızları ise beyazlarda 2.3/100.000, siyahlarda 28.4/100.00 olarak hesaplanmıştır [10].

Türkiye'de de, Türk Halk Sağlığı Kurumu'nun 2015 verilerine göre, kadınlarda insidansı en fazla olan kanser türü yine meme kanseri (43.8/100.000 kişide; yaşa göre standardize edilmiş hız) olarak raporlanmıştır [11].

İnsidans ve mortalite oranları ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklılık göstermekte olup, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır [10]. İnsidans ve mortalite oranlarındaki farklılıklar, hastaların risk faktörlerindeki, erken teşhis ve zamanında tedaviye erişim olanaklarındaki varyasyonlardan kaynaklanmaktadır [12]. İlk tanı anında hastaların yaklaşık yarısında belirlenebilen bir risk faktörü mevcuttur [13].

2.1.2.Meme Kanseri Risk Faktörleri

Cinsiyet: En önemli risk faktörüdür. Kadınlarda erkeklere oranla 100 kat daha fazla görülmektedir [2].

Yaş: Meme kanseri primer olarak orta ve ileri yaşta görülen bir hastalıktır, ABD’de hastaların üçte ikisi 55 yaşın üzerinde tanı almaktadır [14].

İrk: Günümüze kadar yapılan araştırmaların çoğu, beyaz ırkın meme kanseri gelişimine daha yatkın olduğunu göstermiştir. Amerikan Kanser Derneğinin 2019 kanser istatistik raporunda, beyaz ırkta meme kanser insidansı, 100.000 kadında 130,1, siyah ırkta her 100.000 kadında 126,5 olarak yayımlanmıştır. Aynı zamanda Amerikan İspanyol, Hint ve Asyalılarla kıyaslandığında da, beyaz ırkta insidans daha yüksek bulunmuştur[10].

Meme kanseri öyküsü

Önceki meme kanseri öyküsü: Daha önce duktal karsinoma insitu ya da invaziv meme kanseri öyküsü olması, hem ipsilateral meme kanseri rekürrensi hem de kontralateral meme kanseri için artmış risk teşkil etmektedir. Toplam 20 çalışmadan 339.790 kişilik popülasyonun değerlendirildiği bir sistematik derlemede, takip süresi arttıkça hem izole ipsilateral meme kanseri rekürrensi hem de kontralateral meme kanseri sıklığının arttığı gösterilmiştir. Özellikle 15 yılın üzerindeki takiplerde bu artış daha çok göze çarpmaktadır. Erken invaziv meme kanseri teşhisi konan kadınlarda izole ipsilateral meme kanseri rekürrensi ve kontralateral meme kanserinin yıllık insidans oranı sırasıyla %0,6 (GA: %0,4-1,1) ve %0,5 (GA: %0,2-0,7) şeklinde tespit edilmiştir [15].

Ailede meme kanseri öyküsü: Aile hikâyesi en iyi kanıtlanmış meme kanseri risk faktörlerinden biridir. 58.209 meme kanseri tanılı hasta ve 101.989 kişiden oluşan kontrol grubunu içeren 52 epidemiyolojik çalışmanın tekrar değerlendirilmesinde; meme kanseri gelişen dokuz kadından sekizinin anne, kız

kardeş veya kız çocuğunda hastalık görülmemiştir. Birinci derece akrabası meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri riski artsa da, çoğunda hiçbir zaman meme kanseri gelişmemektedir ve gelişenlerin çoğu tanı aldığında 50 yaş üzerindedir. Meme kanserinin yaygın olduğu ülkelerde, meme kanserinin yaşam boyu insidansındaki artış, birinci derece akrabalarından biri etkilenen kadınlar için %5,5 ve ikisi etkilenen kadınlar için %13,3 olarak saptanmış olup, etkilenen aile bireyi sayısı artışıyla bu oranın arttığı gösterilmiştir. Ayrıca etkilenen akrabanın tanı yaşının genç olması ve bilateral hastalık olması, riski daha da arttıran durumlardır [16].

Hereditör faktörler: Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %7'sinin hereditör gen mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir. Meme kanseri ile ilk ilişkilendirilen gen mutasyonu olan BRCA1 gen mutasyonu varlığı, erken başlangıçlı hastalıktan sorumlu olup (<50 yaş), bazı taşıyıcılarda ileri yaşta da hastalık gelişebilmektedir. Aile öyküsü olmayanlarda BRCA1 mutasyon varlığında %55-70 oranında meme kanseri gelişimi gözlenmiştir [17]. BRCA2, P53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN ve mismatch tamir gen mutasyonları da hastalık gelişimi ile ilişkilendirilen, daha az sıklıkla tespit edilen mutasyonlardır.

Altta yatan meme patolojileri

Yoğun meme dokusu: Meme dokusunun yoğunluğu, yağ dokusuna oranla glandüler ve bağ dokusu (parankim) miktarını yansıtır. Birçok çalışma, yüksek meme yoğunluğu olan postmenopozal kadınların, düşük yoğunluk oranı olanlarla kıyaslandığında dört kat veya daha fazla artmış meme kanseri riski olduğunu göstermiştir [18]. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, insulin-like growth factor ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Benign meme lezyonları: Benign kategoride birçok meme lezyonu tanımlanmıştır. Bunlardan atipik hiperplazinin meme kanseri riskini düşük oranla arttırdığı bilinmektedir [19].

Endojen Östrojen Maruziyeti

Yüksek endojen östrojen düzeyleri, hem premenopozal hem de postmenopozal grupta, özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskini aşikâr bir şekilde arttıran etkenlerden biridir.

Bilateral ooferektomi: Temel endojen östrojen üretim yeri olan overlerin alınması, endojen östrojen düzeylerinde azalma sağlayan en önemli etkenlerden biridir ve meme kanseri riskinde belirgin azalmaya yol açmaktadır. Ooferektomi etkisi yaklaşık 10-15 yıl sonra gözlemlendiğinden, erken yaşta yapılması, meme kanseri riskinde daha fazla düşüş sağlamaktadır. 40 yaşından önce bilateral ooferektomi yapılan kadınlarda, 50-54 yaşları arasında doğal menopoza giren kadınlarla kıyaslandığında %45 oranında, azalmış meme kanseri riski görülmüştür [20].

Erken menarş ve geç menopoz: Erken menarş ve geç menopoz meme kanseri riskini arttıran başlıca etkenlerdendir. Östrojen maruziyet süresinin artışıyla ilişkilidir. Bu etkenlerden menarş yaşının, menopoz yaşına göre daha güçlü risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle östrojen reseptörü pozitif ve lobüler meme kanserleri reproduktif durumdan daha çok etkilenmektedir [21].

Parite: Nullipar kadınlar, multiparlara göre 1,2-1,7 arasında değişen rölatif risk oranıyla artmış meme kanseri riskine sahiptirler. Çoğu çalışmada bu risk artışı, 40-45 yaş sonrası kanser tanısı alanlarda gözlenmiş olup, genç yaşta tanı alanlarda etkili olmadığı düşünülmektedir. Gebelik sayısının yanında, ilk gebelik yaşı da önem arz etmektedir. İlk full-term gebelik erken yaşta olduğu ölçüde, meme kanseri riskinin de o oranda azaldığı gözlenmiştir. Full-term olmayan gebelikler koruyucu özellik içermemektedir. Fakat multiparlarda, ilk doğumun 30 yaşından sonra gerçekleşmesi durumunda, nullipar kadınlara göre artmış meme kanseri riskine sebep olmaktadır [22].

Kemik mineral dansitesi: Kemiklerin östrojen reseptörleri içermesi ve dolaşımdaki östrojen miktarına yüksek sensitivitesi nedeniyle kemik mineral

dansitesi, ekzojen ve endojen östrojenin miktarıyla korele bir şekilde artmaktadır. Buradan hareketle, kemik mineral dansitesi östrojen maruziyetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Postmenopozal yaş grubunda yapılan çalışmalar, bu korelasyonu doğrulayıcı bir şekilde kemik mineral dansitesinin artışıyla meme kanser riskinin arttığını göstermiştir [23].

Obezite: Adrenal bezden salınan öncül hormonlar östrojene, östrojen de yağ dokusunda östrona metabolize olmaktadır. Postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksinin artmasıyla östrojen pozitif meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki vücuttaki yağ oranı ve endojen hormon üretiminin kuvvetli ilişkisiyle açıklanmaktadır [24, 25].

Emzirme: Laktasyonel amenore süresinde artış ile ilişkili olarak, 12 ayın üzerinde emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu özelliği bulunmaktadır [26].

Ekzojen Östrojen Maruziyeti

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptifler dekatlar içerisinde, içerdikleri hormon kombinasyonlarının/oranlarının mütemadiyen değişmesi, kullanım alanlarının ve sıklığının artması nedeniyle meme kanseri üzerinde değişken bir risk profili çizmiştir.

Hormon replasman tedavisi: Karşılammamış östrojenin artmış endometriyal kanser ile ilişkisi anlaşıldıktan sonra, menopozal östrojen preparatlarının kullanımı 70'li yıllardan sonra azalmıştır. Sonraki dönemde kardiyak ve kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkilerinin tespit edilmesiyle, östrojen dozu azaltılarak, progesteron ile kombine preparatlar halinde kullanımı tekrar artmıştır. 51 epidemiyolojik çalışmanın içerdiği toplam 52.705 meme kanseri hastası ve meme kanseri olmayan 108.411 kadının dahil edildiği kontrol grubunun reanalizinde, menopozal dönemde, 5 yıl ve daha fazla östrojen tedavisinin meme kanseri riskini %30-50 arttırdığı gösterilmiştir [27].

İyonize Radyasyon:

Göğüs bölgesine, özellikle küçük yaşlarda radyasyon maruziyeti (terapötik veya diyagnostik), doz artışıyla birlikte meme kanseri için önemli bir risk teşkil etmektedir. Bu riskin BRCA1/2 mutasyon varlığında DNA kırıklarının tamir kapasitesi azaldığı için daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Mamografi nedeniyle maruz kalınan 0,0186 Gy civarı radyasyon dozunun meme kanseri riski üzerinde minimal etkisi olduğu gösterilmiştir [28].

Yaşam Tarzı Faktörleri

Alkol: Alkol tüketimi meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. 2,4 milyon kişi-yılı takibinde, 7690 meme kanseri vakası teşhis edilmiştir. Artan alkol alımı, haftada 3 ile 6 birime eşdeğer, günde 5,0-9,9 g alkol tüketimi istatistiksel olarak anlamlı olarak meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (RR, 1,15; %95 GA, 1,06-1,24; 333 vaka / 100.000 kişi-yılı) [29].

Sigara: Sigara içmenin meme kanseri üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmalar kısmen çelişkili sonuçlar verse de, ağır içicilerde, uzun süre içenlerde ve erken yaşta, özellikle ilk doğumdan önce sigaraya başlayanlarda pozitif ilişki gösterilmiştir [30].

Sosyoekonomik düzey: Bireylerin sosyoekonomik düzeyinin düşmesiyle, ırktan bağımsız olarak, tanının gecikmesi ve tedaviye ulaşımındaki kısıtlılık nedeniyle morbidite ve mortalite oranlarında artış görülmektedir [31].

Fiziksel aktivite: Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış fiziksel aktivitenin meme kanseri riskinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. 2016 yılında, 38 bağımsız prospektif epidemiyolojik çalışmadan 116.304 meme kanseri vakasını içeren literatür araştırması yapılmıştır. Yüksek düzeyde fiziksel aktiviteye sahip bireyler, düşük düzeyde fiziksel aktiviteye sahip bireylerle karşılaştırıldığında, anlamlı risk azalması bulunmuştur [Özetlenmiş RR; 0,88 (% 95 GA 0,85-0,90)].

Riskteki azalma, fiziksel aktivitenin tipi (mesleki veya değil), depozite veya menopozal durumdan etkilenmemiştir [32].

Beslenme: Meme kanseri insidansının, Akdeniz tipi diyet ve yoğun soya fasulyesi tüketimiyle pozitif, yağlı besinlerin ve kırmızı et tüketimiyle negatif ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olsa da, diyet faktörlerinin etkisi ile ilgili henüz yeterli kanıt mevcut değildir [33].

2.2. Meme Kanseri İmmün Sistem İlişkisi

İmmünoşüveyansın kanser gelişiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Kanser immünoşüveyansı, immün sistemin vücuttaki kanser hücrelerini tanıma ve onlara tepki verme fonksiyonudur. Bu nedenle kanser hücreleri ve immün sistem arasındaki etkileşimler, kanser gelişiminde oldukça önemli role sahiptir. Buradan hareketle, kanser hastalarında tümör büyümesi, anti tümör immün cevabın yeterince kuvvetli olmadığını ya da anti tümör bağışıklığın bastırıldığını göstermektedir. İmmün yetmezliği bulunan hastalarda lenfoma, kaposi sarkomu ve bazı solid organ tümörlerinin sık görüldüğü gerçeğinin yanında, kanserlerin çoğu immün yetmezlik zemini olmadan gelişmektedir.

Meme kanseri, uzun yıllardır immünojenik olmayan bir malignite olarak bilinmektedir. Fakat giderek artan verilerle, bunun her zaman böyle olmayabileceği tahmin edilmektedir. Tümörlerin T lenfositler, B lenfositler, natural killer (NK) hücreler ve makrofajlar gibi heterojen bir immün hücre popülasyonu tarafından infiltre olduğu gösterilmiştir[34]. Bu bağlamda en çok çalışılan immün sistem hücreleri TIL'lerdir. Solid tümörleri infiltre eden immün hücrelerin primer komponenti olan konağın anti tümör reaksiyon göstergesi olarak düşünülmektedir. Meme kanseri de dahil çeşitli kanser türlerinde tümör infiltre edici lenfositlerin prediktif ve prognostik etkilerini gösteren azımsanmayacak düzeyde kanıt mevcuttur.

Meme kanseri için başarılı immünoterapi, tümör mikro çevresinde hücre aracılı bağışıklığın fonksiyonel aktivasyonuna dayanır; bu nedenle, TIL'lerin tümör

antijenlerini tanıdığı mekanizmaların araştırılması, son yıllarda büyük ivme kazanmıştır. TIL'ler büyük ölçüde T hücrelerinden, özellikle sitotoksik CD8+ lenfositlerden, daha az ölçüde CD 4+ Th hücreler ve Treg hücrelerinden oluşur. Ayrıca makrofaj hücreleri başta olmak üzere, mast hücreleri, plazma hücreleri gibi birçok immün sistem hücresi infiltrasyonu da görülebilir. Normal meme dokusu ile karşılaştırıldığında, meme kanser dokusu daha yüksek fraksiyonda M0¹ makrofaj (AUC²=.34), M1 makrofaj³ (AUC=.22), foliküler TH hücresi (AUC=21) ve regülatuar T hücresi (AUC=.28) içerirken, plazma hücresi fraksiyonu (AUC=-.25) daha düşük saptanmıştır [35].

CD8 + sitotoksik T hücreleri, interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi sitokinler üreterek doğrudan veya dolaylı hücre lizisine yol açan tümör antijenleri ile etkileşerek tümör öldürme aktivitesinde önemli bir rol oynar [36]. Ali ve arkadaşlarının 12.439 meme kanseri hastasında T hücrelerinin tümör belirteci olarak değerlendirdiği çalışmada, östrojen reseptörü (ER) negatif meme tümörlerinde CD8+ T hücre varlığının, buldukları yere (intratümoral, stromal veya ikisi) bağlı olarak mortalitede rölatif hazard oranı (HR) %21 ve %57 aralığında azalma sağladığı gösterilmiştir. ER pozitif, HER2 negatif meme kanserlerinde ise mortalitede HR %27 azalma sağlanmıştır. Ayrıca, ER negatif hastalıkta, CD8+ tümörlerin [HR= 0,54; %95 GA 0,37–0,79], CD8- tümörlere (HR = 0,87; %95 GA 0,55–1,38) göre antrasiklinlerden daha fazla fayda gördüğüne dair kanıtlar mevcuttur [37].

Son çalışmalarla, kanser immünoterapisinde yardımcı CD4+ T hücre stimülasyonu giderek önem kazanmıştır. CD4+ T hücreleri, antijen spesifik efektör hücreleri aktive etme ve makrofaj ve mast hücreleri gibi doğal immün sistem hücrelerinin işletilme/egitilmesinde temel rol oynayan hücrelerdir. Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt tipe ayrılır. IFN- γ ve TNF- α salgılamakla karakterize olan Th1 hücrelerinin, primer olarak sitotoksik T hücre gelişimini aktive etme ve düzenleme, kalıcı olmasını sağlama görevleri vardır.

M0= istirahat halindeki makrofaj, 2.AUC= eğri altında kalan alan (-0,5 ile 0,5 arasında yeniden ölçeklendirilmiş) M1= polarize durumdaki makrofaj

Th1 hücreleri buna ek olarak, antijen sunan hücreleri (APC) aktive eder ve enfekte olmuş hücrelerin veya tümör hücrelerinin APC'ye alınmasını artırabilecek antikor tipinin sınırlı bir şekilde üretimini indükler. Bu bağlamda spesifik bir sitotoksik T hücresi yanıtının aktive Th1 tipi CD4 + hücrelerine bağlı olduğu ve konakçı tarafından tümör reddinin yetersizliğinin, tümöre özgü CD4 + hücrelerinin yetersiz üretiminden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir [38].

TH2 hücreleri ise ağırlıklı olarak humoral immün yanıt hücreleridir. Th farklılaşmasını temel olarak ortamdaki sitokinler belirler. Th1 üretimi ortamdaki interlökin-12 (IL-12), Th1 üretimi ise IL-12 yokluğunda IL-4 tarafından indüklenir. Th1 hücrelerin bazı tümör antijenlerine karşı spesifik olarak modüle edilmesi, immün-temelli bazı efektif tedavi yöntemleri sağlayabilir. Th1 hücreleri, diabetes mellitus ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların patogenezi sırasında ortaya çıkan dokuya özgü yıkımda yaygın olarak rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Th1 hücreleri, tümör hücresi yüzeyinde ölüm reseptörlerini aktive eden sitokinlerin salınması yoluyla tümör hücrelerini doğrudan öldürmektedir [38].

İmmün infiltrasyonun şiddeti, daha iyi sağkalım ve özellikle triple-negatif meme kanseri (TNBC) ve HER2- aşırı eksprese eden meme kanseri alt gruplarında tedavilere daha iyi yanıtla ilişkilendirilmiştir [39]. Üstelik TIL varlığında, TNBC'nde neoadjuvan tedavi sonrası daha uzun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım öngörülmektedir [40]. TIL'lerin özellikle TNBC ve HER-2 pozitif alt gruplarında, neoadjuvan kemoterapiye yanıtında prediktif değere de sahip olduğu gösterilmiştir. Artmış CD3(+), CD8(+) ya da FOXP3 lenfositik infiltrasyon, belirgin artmış patolojik tam yanıt ile ilişkili bulunmuştur(+) [41, 42]. Dahası, HER2-pozitif meme kanserinde daha yüksek TIL sayısının, adjuvan trastuzumab tedaviden daha fazla fayda sağladığı gösterilmiştir [43].

Meme kanserinde TIL'lerin sayıca artışı mevcut kanıtlarla gösterilmiş olmakla birlikte, TIL'lerin alt gruplarını, lokalizasyonlarının önemini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunup, mevcut çalışmalardaki sonuçlar tartışmalıdır. TIL'lerin

dağılımı ve miktarı, prognostik etkileri, meme kanseri alt tipine göre de değişmektedir. CD4+, CD8+ ve FOXP3+ TIL infiltrasyonu, yüksek histolojik grade, negatif hormon reseptör durumu, HER2 amplifikasyonu, yüksek Ki-67 indeksi ve p53 aşırı ekspresyon durumlarında belirgin yüksek bulunmuştur. Sağkalım analizlerinde artmış CD4+ TIL infiltrasyonu hormon reseptör negatif grupta daha iyi prognoz ile ilişkilendirilirken, diğer TIL alt grup infiltrasyonu immünomodülatör protein ekspresyonunun prognostik önemi gösterilememiştir. Hormon reseptör pozitif alt grupta, özellikle luminal A subtipinde FOXP3/CD8+ T hücre oranı bağımsız kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Bu durum luminal tümörlerin muhtemelen majör histokompatibilite kompleks down-regülasyonu nedeniyle daha az immünojenik olmasıyla açıklanmıştır [44].

Serum CD4/CD8 oranı bireysel immün fonksiyonu göstermede bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Genellikle sağlıklı bireylerde CD4/CD8 oranı 1'in üzerinde olur. Bununla beraber kanser hastalarının terminal dönemlerinde bu oran belirgin olarak düşer. Böylece, T hücre immün risk fenotiplerinden biri olan CD4/CD8 oranının tersine dönmesi, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmaktadır [4].

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör-host yüzeyinde CD4/CD8 oranının hem relapsız sağkalım hem de genel sağkalım ile belirgin ilişkisi saptanmış olup, aynı ilişki intratümöral CD4/CD8 oranında görülmemiştir [5].

CD4+ T hücrelerinin baskın alt kümeleri, kanserin ileri evrelerinde Th1'den, Treg hücresine değişmektedir. Tümör infiltre edici Treg hücresi kaynaklı immünosüpresif mikro ortamın anti-tümör immünitesini önlediği ve meme kanserine karşı immünoterapinin başarısında büyük bir engel haline geldiği gösterilmiştir [6].

Aaltoma ve arkadaşlarının 489 meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada, aksiller lenf nodu metastazı, iri nükleus ve yüksek mitotik frekansı olan kanserli meme dokularının yoğun lenfositik infiltrasyon ile çevrili olduğu görülmüştür. Diğer yandan, daha benign histolojisi olan lokalize tümörlerde lenfositik infiltrasyon izlenmemiştir. Tümörlerin immünojenik özellikleri malignite davranışlarıyla

değişkenlik gösterir. Hızlı çoğalan aksiller lenf nodu negatif tümörlerde lenfositik infiltrasyon, nükleer morfolojik değişkenlerden sonra en önemli sağkalım prediktörüdür. Yavaş proliferen olan tümörlerde ise inflamatuvar hücreler sağkalımı öngörmede daha az öneme sahiptir [34].

Georgiannos ve arkadaşları tarafından hücrel infiltrasyonun yoğunluğunda bireysel farklılıklar gözlemlenmiş ve çoğu tümörde orta ve yoğun infiltrasyon izlenmiş. CD4+ Th ve CD8+ sitotoksik T hücreler, tüm primer tümörlerde bulunmuş ancak ayrı ayrı değerlendirildiğinde fark edilebilir bir dağılım paterni izlenmemiş, infiltratların bazılarında CD4+ baskınken bazılarında CD8+ baskın görülmüş [45]. Matkowski ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise CD4 ve CD8'in ekspresyon yoğunluğu arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiş ($p < 0.001$).

Sitotoksik T lenfositler tarafından yönetilen spesifik immünite antikanser role sahip olsa da, tümörler down-regülasyon, mutasyon ya da HLA sınıf 1 molekül kaybı gibi çeşitli mekanizmalarla T hücre bazlı immünoşüveyanstan kaçabilirler [46-48]. Lenf nodu metastazı pozitif olan hastalarda ortalama CD4+ pozitif T hücre TIL oranı artış gözlenirken, CD8+ hücrelerde artış gözlenmemiştir [49]. CD4+ tümör infiltrasyonu ve tümör evresi arasındaki benzer ilişki daha önce prostat, mesane, böbrek ve kolorektal kanser hastalarında yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [50-52].

Lenf nodlarının patolojik incelemesi ile saptanan nodal durumun, meme kanserinde sağkalımda en önemli prediktörlerden biri olduğu çok iyi bilinmektedir. CD4+ lenfosit infiltrasyon yoğunluğu, aksiller lenf nodu pozitifliği ile ilişkilidir ve bu hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir. Lenf nodu pozitifliğinde tümör infiltre edici lenfositler daha fazla tümörisidal aktiviteye sahiptirler fakat bu hücre yoğunluğunun asıl nedeni, tümör içeren nodlara karşı daha güçlü bir immün cevap gerekliliği de olabilir ya da belirli alt gruplarda TIL'ler malign hücrelerin yayılması için uygun ortam oluşturuyor olabilir [53].

TIL'lerin kötü prognoz ile ilişkisi birçok mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır. TIL'ler, lenfatiklerden bölgesel lenf nodlarında yayılımı sağlayan, lenfanjiyogenezis ve anjiyogenezisi indükleyen vasküler endotelial growth faktör ve fibroblast growth faktör üretime ve salıverme yeteneğine sahiptir [54].

TIL tarafından salınan ve potansiyel olarak immün-inhibitör özellikte olan IL-4, IL-10 ve transforme edici growth faktör-21 gibi sitokinler, meme kansinomlarında benign lezyonlara göre miktar olarak daha fazladır. TIL'lerin immünsüpresyondaki rolü düşünüldüğünde, tümör için immün kaçış mekanizmalarından biri olabilir [55].

Bernstein ve arkadaşları, aromataz (CYP19) geninin TIL'lerde sunulduğunu ve lokal östron oluşumunun kanser hücreleri için uygun bir ortam oluşturarak, meme kanser dokusunun östrojen bağımlı büyümesi için fonksiyonel öneme sahip olabileceğini göstermiştir [56].

Metastatik melanom hastalarında yapılan son klinik araştırmalarda anti-tümör lenfositlerle yapılan adoptif hücre transfer tedavisi (hücre sel immünoterapi) oldukça efektif bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Anti-tümör TIL ile yapılan adoptif hücre transfer tedavisinde 49-72% tümör regresyonu sağlanmıştır [57, 58] . Buradan yola çıkılarak, anti-tümör bağışıklığın in vitro manipülasyonu, kanser hastalarının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bilinen her bir kanser türüne özgü spesifik tümör antijenlerinin tanımlanması ve bu antijenlere karşı aktif olan bir anti-tümör infiltre edici lenfosit ve/veya genetik olarak tasarlanmış anti-tümör T lenfositleri saptanması, gelecekte umut verici tedavi seçenekleri olabilir.

2.3. Palatin Tonsillerin Morfolojik ve İmmünojenik Özellikleri

Palatin tonsiller, palatoglossal ve palatofarengial arklar arasında, tonsiller fossada lokalize olup, respiratuar ve gastrointestinal sistemi gıdalar veya inhalasyon

ile alınan yabancı patojenlere karşı savunma mekanizması görevi görür. Sekonder lenfoid organ olarak ağızdan ve burundan alınan çeşitli antijenlere karşı immün yanıtı başlatma açısından önemli bir pozisyona sahiptir.

Derin tübüler kriptler, insan tonsillerinin karakteristik yapılarından. Kriptler, tonsil kalınlığı boyunca uzanan, kör uçlu tübüler yapıda, her tonsilde 10-30 arasında değişen sayıda ve tonsil yüzeyini 300 cm² kadar genişletebilen yapılardır. Dallanmalar arasında aynı zamanda anastomozlar olduğu gösterilmiştir. Skuamoz epitelden oluşan kript yüzeyi retiküle kript epiteli olarak adlandırılır. Aynı zamanda lenfoepitelyum olarak da bilinen bu epitel, tonsillerin immün yanıtı başlatmasında anahtar rol oynar. Kriptlerde, luminal antijenler, retiküle skuamoz epitelin intestinal membrandaki peyer plaklarının karakteristik M hücrelerinde benzeyen özelleşmiş hücreleriyle alınır. B ve T lenfositler ise epitelin tüm bölgelerinde belirgin bir dağılım paternine bağlı olmaksızın bulunabilir. Yama tarzında dağılmış makrofajlar ve dendritik hücreler, plazma hücreleri ve mast hücreleri epitelde bulunan diğer hücre çeşitleridir.

Tonsillerde yuvarlak ya da eliptik yapıdaki foliküller, epitelin hemen altında bulunup, B lenfosit olgunlaşması ve farklılaşması, T lenfosit olgunlaşmasının yoğun olduğu bölgelerdir. Sekonder lenfoid foliküller, sentroblast olarak bilinen çok sayıda B hücresinin proliferasyonu olduğu koyu zon ve baskın olarak sentrosit bulunduran açık zon ve naif B hücrelerinin bulunduğu mantle zondan oluşan germinal merkezlerden oluşur. Germinal merkezde T ve B hücreleri arasındaki etkileşimde farklı bellek T hücre altkümesi, foliküler T helper hücreleri önemli rol oynar. Tonsiller lenfoid folikülleri ayrıca, germinal merkez T hücrelerini aktive eden özel bir germinal merkez dendritik hücre alt kümesi ve foliküler dendritik hücre (FDH) ağı içerir. Foliküller plazma membranlarında uzun periyotlar boyunca yüksek miktarda immün kompleksi tutabilir böylece germinal merkezdeki B lenfositlerin proliferasyonu ve diferansiyonu için uygun ortam oluşturan antijen sunan hücreler olarak işlev görür. Ayrıca, FDH'ler, lenfoid foliküller içindeki B hücrelerinin apoptozuna duyarlılığının modülasyonunda rol oynar.

Ektrafolliküler bölgede T lenfosit (primer olarak helper fenotip, CD4+), interdigitating dentrik hücreler (İDH) , makrofajlar ve yüksek endotelial venüller olarak adlandırılan spesifik venüller bulunur. Bu bölgede ayrıca, IL-1 α , İDH'lerden TNF- α , IL-2, IL-4 ve T hücrelerden IF- γ gibi spesifik kombinasyonlarda sitokin üretimi ve antikor üretimi de olur.

Palatin tonsillerin immünolojik aktivitesi 3 ve 10 yaşları arasında en fazladır. İmmünolojik aktivitesinin yanında, bakteriyel yük ve B ve T lenfosit hücrelerinin sayısıyla doğru orantılı olarak, hacim açısından da en büyük oldukları dönem çocukluk dönemidir. Tonsiller sonraki yıllarda involüsyona uğrar. 60 yaşına kadar, tonsillerin tüm kompartmanlarındaki Ig-G pozitif B hücre, FDH, İDH sayıları önemli ölçüde azalırken, T hücrelerinde genel olarak değişim sınırlıdır.

İmmün yanıtta birinci adım

Membranöz (M) hücreler epitelyal bariyer boyunca antijenlerin taşınımının yanında, yüksek konsantrasyonda yabancı antijen, lenfosit, makrofaj ve dentritik hücre gibi antijen sunan hücreleri bir araya getiren spesifik intraepitelyal mikrobölme oluşturur. Tonsillerin retiküle kripta epitelindeki esas lenfoid hücreler B lenfositler ve yardımcı T hücrelerdir (CD4+). Ayrıca intraepitelyal lenfositler, diğer lenfoid hücreler ve lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilen sitokinler de (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-a, TNF-y vb.) bu immün yanıtın önemli komponentidir.

İntraepitelyal lenfositlerin yaklaşık %50-90'ı B hücrelerdir. Bunların da büyük kısmını yüksek antijen sunucu potansiyeli olan matür B hücreleri oluşturur. Bu hücreler, hızlı sekonder antikor yanıtı oluşturmak için antijen sunucu B hücreleri ve T hücreleri arasında erken iletişime olanak sağlar.

Palatin tonsillerde çeşitli immünglobülin izotipleri üretilir. Germinal merkezdeki immünositlerin yaklaşık %82'si IgD, %55'i IgM, %36'sı IgG ve %29'i IgA üretir.

İmmün yanıtta ikinci adım

İmmün yanıtta ikinci adım, kripte epitelini geçen antijenlerin ektrafoliküler bölgeye veya lenfoid foliküllere ulaşmasıdır. Ektrafoliküler bölgede İDH ve makrofajlar antijenleri işler ve CD4+ T lenfositlere sunar. İDH daha sonra foliküler B hücreleri uyarır, böylece çoğalan B hücreleri lenfoid folikülün koyu bölgesinden açık bölgesine geçerken antikor üreten hafıza B hücrelerine ve antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. Antijen varlığı, bu migrasyonda B hücrelerin sağ kalmasını sağlarken, uyarı yokluğunda B hücreleri apoptozise gider. Tonsiller enfeksiyonun önlenmesi için 5 immünglobülin sınıfını üretirler [IgG (~%65), IgA (~%20), IgM, IgD, IgE]. Folikül hücrelerinde hafıza B hücrelerinin antijen ile teması, ayrıca, sekonder immün cevabın temel parçalarından biridir. Lenfoid foliküllerdeki T hücrelerin sayısı sınırlı olmasına rağmen, B hücrelerin prognozu üzerinde oldukça güçlü bir etkiye sahiptir. T hücrelerinde B hücrelerinin apoptozisini inhibe edebilecek birtakım sitokinleri (örneğin IL-4) eksprese etme kapasitesi vardır.

Lenfosit migrasyonu

Lenfositlerin, lenfoid organlarının farklı kompartmanları arasındaki geçişini düzenleyen ve bölgesel lenf nodlarına drenajlarını düzenleyen faktörler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Son yıllardır palatin tonsillerin immünolojik etkileşimleri ve süreçleri ve bunların insan vücudundaki uzak bölgeler üzerindeki etkileri konusunda birçok araştırma yapılmış olup, immünopatolojisi ve patomorfolojisi hakkında hala cevaplanması gereken sorular bulunmaktadır [59].

2.4.Tonsillektomi

2.4.1.Tonsillektomi Epidemiyolojisi ve Endikasyonları

Tonsillektomi, tonsil kapsülü ve peritonsiller boşluğu keserek, kapsülü de dahil olmak üzere tonsilin tamamen, adenoidektomi ile veya olmadan gerçekleştirilen bir prosedürdür. Hint literatüründe tonsillektomi işleminin yaklaşık üç bin yıllık bir geçmişe dayandığından bahsedilir. Yüzyıllar içinde tonsillektomi yöntemleri ve endikasyonları değişmekle birlikte, 1900'lü yılların başında antibiyotiklerin keşfiyle, en sık tonsillektomi endikasyonlarından biri olan rekürren tonsillit sayısındaki azalmayla, tonsillektomi sayısında da azalma izlenmiştir [60]. ABD'de 15 yaş altı çocuklarda yıllık 530.000'in üzerinde olmak üzere en sık yapılan cerrahi işlemlerdendir [61]. En sık tonsillektomi endikasyonları, çocukluk döneminde obstrüktif hipertrofi, klinik tedaviye rağmen tekrarlayan tonsillitler, peritonsiller apse, tekrarlayan otitli adenotonsillit, sistemik hastalıklarla ilişkili tonsillit, kronik kazeöz tonsillit kaynaklı ağız kokusu, daha az sıklıkla tonsil neoplazmalarıdır [60]. Erişkin dönemdeki tonsillektomi endikasyonları ise sırasıyla rekürren tonsilit (%74), rekürren peritonsiller ya da parafaengeal abse/flegmon, neoplazi şüphesi, tonsiller hipertrofi, obstrüktif uyku apnesi, horlama şikâyetidir [9].

Tonsillektominin en sık akut dönem komplikasyonları erken veya gecikmiş kanama ve solunum sıkıntısıdır. Bunları ağrı, ateş, bulantı, kusma ve dehidratasyon izler [62]. Tonsillerin lenfosit üretme fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda, tonsillektominin kronik dönemde immün sistem, kronik enfeksiyon-inflamasyon, malignite ile ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır.

2.4.2.Tonsillektomi ve Kanser İlişkisi

Epidemiyolojik ilişki

Literatürde tonsillektomi öyküsünün çeşitli kanser türlerinin insidansında artışa yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur. Tonsillektomi sonrası gelişen

kanserlerin insidansını araştıran popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında, tonsillektomi yapılan hastalarda yapılmayanlara göre özellikle 3 yıldan uzun süren takiplerde, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, lösemi, nazofarinks kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, karaciğer kanserlerinin insidanslarında belirgin artış olduğu izlenmiştir. En belirgin artışın meme kanserinde gösterilmiştir [7].

Tonsillektomi ve Hodgkin hastalığı ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 15 yaşın altında tonsillektomi yks Hodgkin hastalığı riskini, cerrahiden 1-4 yıl sonra $RR = 3,9$ [%95 CI: 1,4–11; n =4]; tonsillektomiden >5 yıl sonra, $RR=3,5$ [1,4–8,5; n=5] şeklinde arttırmıştır [63].

Brasky ve arkadaşlarının toplam 614 katılımcı ile yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, premenopozal vakaların %56'sında, kontrol grubunun %45'inde, postmenopozal vaka ve kontrol gruplarının ise birbirine yakın oranda tonsillektomi öyküsü olduğu saptanmıştır (sırasıyla %50 ve %49). Premenopozal kadınlarda meme kanseri ve tonsillektomi öyküsü arasında kayda değer pozitif ilişki gözlemlenmiş olup (OR 1.50, %95 CI: 1.08–2.08), postmenopozal kadınlarda benzer ilişki gösterilememiştir (OR 1.05, %95 CI: 0.79–1.38). Hastaların doğum yılları ile analiz edildiğinde, premenopozal hastalık grubunda, geç yaşta riskin daha fazla arttığı gösterilmiştir [8].

Yasui ve arkadaşlarının gecikmiş Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ve meme kanseri ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada 15 yaşın üzerinde tonsillektomi yapılmış olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin, yapılmayanlara göre %68 arttığı gösterilmiştir (OR 1,68, %95 GA: 1,09–2,60). Yine benzer şekilde menarş sonrası tonsillektomi yapılanlarda, hiç yapılmayanlara göre risk daha yüksek bulunmuştur (OR 1,47, %95 GA 0.,98–2,20) [64] .

Fizyopatolojik ilişki

Tonsillektominin kendisi ya da öncülük ettiği bazı mekanizmaların kanser insidansındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kronik veya subklinik

enfeksiyonlar, kronik inflamasyon ya da immün sistem ile ilişkili olduğu tahmin edilse de, mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Olası bir kronik infeksiyon-inflamasyon yolağı ile ilişkili birçok malignite tespit edilmiştir. Bunlardan bazıları Epstein–Barr virüs enfeksiyonu ve Hodgkin Hastalığı, Burkitt Lenfoma ve nazofarinks kanseri; inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon kanseri; hepatit B ve C enfeksiyonu ve karaciğer kanseri; H. Pylori ilişkili ülserler ve mide kanseri; human papilloma virüs enfeksiyonu ve servikal kanser ilişkisidir.

Meme kanseri ve inflamasyon ilişkisini araştıran bir çalışmada, yapılmış birçok çalışmayla tutarlı olarak, obez kadınlarda, meme dokusunda inflamasyon düzeyi ile kolere bir şekilde COX-2 ve PGE2 düzeylerinin daha yüksek olduğu, PGE2'nin de aromataz ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. İn vitro ortamda yapılmış çalışmalarda CYP19 transkripsiyonunun, PGE2'nin, cAMP→PKA yolağının aktifleşmesiyle arttığı tahmin edilmektedir. Bu artışın, östrojen sentezini artırma yoluyla, postmenopozal dönemde hormon reseptörü pozitif olan meme kanseri risk artışı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [65].

Bilindiği üzere EBV enfeksiyonu, rekürren tonsillitin majör nedenleri arasındadır[66] ve rekürren tonsillit tonsillektominin en sık nedenlerindedir [60]. Tonsillektomi ile meme kanseri ilişkisinin, cerrahi prosedür ya da tonsil fonksiyonlarından çok, tonsillektomiye sebep olan nedenlerle ilişkili olabileceği hipotezine dayanarak, gecikmiş tip EBV enfeksiyonu ve meme kanseri ilişkisi araştırılmıştır. Meme kanseri riski hem gecikmiş EBV enfeksiyonu hem de tonsillektomi öyküsü ile paralel bir şekilde artarken, bu artışın gecikmiş EBV enfeksiyonu veya tonsillektominin oluşturduğu patolojik durumlardan çok, bu klinik olayların başlama yaşıyla ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir. Gecikmiş tip EBV enfeksiyonuna güçlü konak immün yanıtın, orta yaş kadınlarda meme kanseri için olası tetikleyici faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür. EBV'nin indüklediği güçlü konak immün yanıt, uzamış proinflamatuvar sürecin (özellikle TNF-alfa ve IL-6) aromataz aktivasyonunu arttırması sonucu artmış östrojen seviyesiyle

ilişkilendirilmiştir [64]. Tümörü infiltre eden monosit ve makrofajlar, aromataz uyarıcı sitokinlerin ana kaynağı olarak tanımlanmıştır [67, 68]. Bu mekanizmayı destekleyici olarak immünsüpresyonun meme kanseri riskini azalttığı yönünde çalışmalar da mevcuttur [69].

Tonsillerin lenfosit üretme fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda, tonsillektomi immün sistem üzerindeki etkileri uzun yıllardır incelenmektedir. En kapsamlı araştırmalardan biri, Bitar ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı, 1971 ve 2014 yılları arasında 35 makaleden derlenen ve 1997 hastayı içeren meta-analizidir. En sık tonsillektomi endikasyonu rekürren tonsillit (14 çalışma), sonrasında adenotonsiller hipertrofi (5 çalışma) saptanmıştır. Her iki endikasyonun da eşit olduğu 11 çalışma mevcutken, 5'inde spesifik bir neden saptanamamıştır. Postoperatif testler 10 gün ile 11 yıl arasında geniş bir zaman diliminde yapılmış olup, zamanlamadaki varyasyonlar erken ve geç dönem etkileri incelemek açısından yol gösterici olmuştur. Tonsillektominin humoral immünite üzerine etkilerini inceleyen 27, hücrel immünite üzerine etkilerini inceleyen 16 çalışma mevcuttur. Humoral immünitede hastaların serum immünglobülin A, G ve M düzeyleri ölçülmüş. 5 çalışmada da serum kompleman düzeyleri gibi farklı faktörler incelenmiştir. Sadece toplam 406 hastayı içeren (%20,3) 4 çalışmada (%11,4) tonsillektominin immün sistemi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda immün sistem üzerinde negatif klinik ya da patolojik sekel saptanmamış fakat çalışmalardaki diagnostik testler, testlerin yapılış zamanlamaları, tonsillektomi endikasyonları ve hasta yaşlarındaki heterojenite değerlendirmede kısıtlayıcı rol oynamıştır [70].

Literatürde tonsillektominin otoimmün hastalıklarla ilişkisini inceleyen oldukça nadir çalışma mevcuttur. Jianguang ve arkadaşlarının 1999 ve 2012 tarihleri arasında yaptığı kohortta, tonsillektomi yapılmış olan bireylerde otoimmün hastalık insidansının arttığı gösterilmiştir. Toplam 179.875 tonsillektomi yapılan bireyin 5357'si otoimmün hastalık teşhisi almıştır. Toplumun geneline göre görülme sıklığı için standardize edilmiş insidans oranı (SIO) kullanıldığında; 1,34 (%95 GA 1,30–1,37) verilmiştir. Spesifik otoimmün hastalıklar değerlendirildiğinde, 16'sında 1,21

ve 2,97 arasında değişen, belirgin artmış SIO göstermiştir. En yüksek SIO poliarteritis nodoza (SIO=2,97) ve sjögren sendromunda (SIO=1,99) görülmüştür. Artmış insidans cinsiyet, cerrahi yaşı ve tonsillektomi endikasyonlarından bağımsız bir şekilde, büyük ölçüde tutarlı bulunmuştur [9].

T lenfosit gelişim ve olgunlaşmasının ana gelişim yerinin timüs olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte son kanıtlarla, T lenfosit gelişiminin bazı aşamalarının tonsillerde meydana geldiği ve her bir T lenfosit hücresinin alt tip fenotiplerinin timik karşılığına oldukça benzediği tahmin edilmektedir[71, 72]. Tonsillerin T lenfosit üretme/geliştirme yeteneği, bu çalışmadaki mekanizmayı destekleyici yöndedir. Tonsillektomi sonrası fonksiyonel T hücresi üretme becerisi yitirildiğinden bazı otoimmün hastalıkların ortaya çıkması tetiklenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi

Çalışma, 2005 ve 2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümünde takip edilen meme kanseri tanılı hastalardan, öncelikle tonsillektomi öyküsü olduğu bilinen 247 hastadan, verilerine ulaşılabilen 200 hasta ve tonsillektomi öyküsü olmayan 400 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki hastalar, yaşları ve moleküler alt tipleri tonsillektomi grubuna benzer oranlarda olacak şekilde eşleştirildi.

3.3. Araştırmanın Yöntemi

Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, patolojik verileri, uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler, tedavi yanıtları ve sağkalım süreleri gibi dosya bilgilerine hastane arşivinden ve hastane elektronik veri tabanından ulaşılarak kaydedildi. Tonsillektomi öyküsü olan gruptan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde biyopsi örneklerine ulaşılabilen 24 hasta ve tonsillektomi öyküsü olmayan benzer demografik özelliklere ve moleküler alt tiplere sahip 24 hastanın meme doku biyopsi örnekleri arşivden çıkarıldı. Tümörlere ait seçilen bloklardan 3-4 mm çaplı doku mikro dizini (TMA) oluşturuldu (Her bir TMA bloğunda 12 doku silindiri olacak şekilde). Elde edilen doku mikro dizinlerine ait kesitler, hematoxilen-eozin ve immünohistokimyasal olarak otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Leica Bond Max 2) ile CD4 ve CD8 antikorları ile boyandı.

İmmünohistokimya ile ekspresyon değerlendirmeleri, klinik verilerden haberi olmayan bir patolog tarafından gerçekleştirildi.

Bölümleme veya etiketleme işlemi sırasında doku çekirdeklerinin kaybı ya da artefakt ya da nekroz nedeniyle başarılı bir şekilde değerlendirilemeyen 14 doku çalışma dışı bırakıldı.

Her bir vaka için, her kesitte aynı mikroskop alanında, intra-tümöral bölgede CD4+ ve CD8+ T hücreleri semikantitatif yöntemle sayıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Alınan sonuçlar ile hastaların demografik özellikleri SPSS 23.0 kullanılarak analiz edildi. Grupların tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sayısal veya ordinal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar Student t-testi, normal dağılan bağımlı değişkenler için eşleştirilmiş t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi, normal dağılmayan bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı.

Analiz edilen veriler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan sayısal ve ordinal değişkenler için Spearman korelasyon testinden faydalanıldı.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıp gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi ile araştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. Kurulun 07.01.2020 tarihli toplantısında alınan kararla GO 20/12 numaralı projenin etik açıdan uygunluğu 16969557-217 sayılı raporla belgelendi (Ek 1).

3.6. Araştırma Bütçesi

Çalışma için gerekli bütçe araştırmacılar tarafından karşılandı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Tonsillektomi öyküsü olan 200, olmayan 400 olmak üzere toplam 600 hasta vardı. Her iki gruptaki hastaların ortanca yaşı 50 (± 11), her dekattaki yaş dağılımları eşitti. Hastaların en sık 50-59 yaş arasında (%33) tanı aldığı görüldü. Kontrol grubunda, tonsillektomi grubuna göre VKI 25'in üzerinde olan daha fazla hasta

Tablo 4.1.1. Tonsillektomi ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişken	Kontrol (n=400)		Tonsillektomi (n=200)		p değeri	
	n	%	n	%		
Yaş						
	<30	8	2	4	2	1,0
	30-39	69	17	35	17	
	40-49	113	28,3	56	28,2	
	50-59	134	33,5	66	33,0	
	60-69	55	13,8	29	14,5	
	≥ 70	21	5,3	10	5	
Ortanca yaş \pm SS		50 \pm 11,00		50 \pm 11,03		
VKI						
	<25	128	32,0	77	39,3	0,079
	≥ 25	272	68,0	119	60,7	
Ortanca VKI \pm SS		27,55 \pm 5,15		26,08 \pm 5,47		
Menopozal durum						
	Premenopoz	175	48,3	87	43,5	0,677
	Perimenopoz	28	7,0	18	9,0	
	Postmenopoz	197	48,3	95	47,5	
Oral kontraseptif öyküsü		97	24,3	62	31,2	0,071
Hormon replasman tedavisi		62	15,5	41	15,9	0,126
Ortanca ilk adet tarihi \pm SS		13,0 \pm 1,21		13,0 \pm 1,53		
Çocuk doğurma		347	86,8	164	82,0	0,079
Ortanca çocuk sayısı \pm SS		2,0 \pm 1,41		2,0 \pm 1,25		
Sigara		93	23,3	47	26,7	0,708
Egzersiz		66	16,5	37	18,5	0,540
Charlson komorbidite skoru						
	0	87	21,8	43	24,4	0,708
	1	216	54,0	89	50,6	
	2	97	24,3	44	25,0	
Ortanca takip ayı \pm SS		93,53 \pm 39,46		97,42 \pm 47,40		

SS: Standart sapma, VKI: Vücut kitle indeksi

vardı (sırasıyla %68,0 ve %60,7 $p=0,079$). Her iki grubun tanı aldıklarındaki menopozal durumlarının dağılımı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,677$). Oral kontraseptif alım öyküsü tonsillektomi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu (sırasıyla %31,2 ve %24,35 $p=0,071$). Tonsillektomi yapılmayan ve yapılan grubun hormon replasman tedavi öyküleri (sırasıyla %15,5 ve %15,9 $p=0,126$), ortanca ilk adet tarih yaşları sırasıyla 13,0 ($\pm 1,21$) ve 13,0 ($\pm 1,53$) olarak benzer bulundu. Çocuk doğurma oranları (%86,8 ve %82,0 $p=0,079$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ortanca çocuk sayıları 2'ydi (sırasıyla $\pm 1,41$ ve $\pm 1,25$). Ortanca ilk adet tarihleri aynıydı (sırasıyla $13 \pm 1,21$ ve $13 \pm 1,53$). Sigara içme, egzersiz yapma ve Charlson komorbidite skorları oranları arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,708$, $p=0,540$ ve $p=0,708$). Kontrol grubunun ortanca takip süresi 95,53 ($\pm 39,6$) ay, tonsillektomi grubunun ise 97,42 ($\pm 47,40$) ay olarak saptandı (**Tablo 4.1.1**).

4.2. Patolojik Özellikler

Tonsillektomi grubundaki hastalar hormon reseptör durumlarına göre sınıflandırıldığında, hastaların %68,5 luminal A, %11,55 luminal B, %11 HER2/neu+, %9 TNBC gruptaydı. Kontrol grubunun da her alt tipi tonsillektomi grubu ile eşit seçildi. Histolojik alt tipleri her iki grupta benzer dağılımda olmakla birlikte IDC (%69,5 ve %68,5 $p=0,268$) sıklığı en fazlaydı. Lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler uzanım ve grade dağılımları arasında belirgin farklılık izlenmemiş olup, perinöral invazyon sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (30,3 vs. 8,9 $p<0,01$). Tonsillektomi grubunda T2 (%43,8 ve %50,0), kontrol grubunda T3 (%18,1 ve %9,8) hastalar ağırlıktaydı ($p=0,057$). Tonsillektomi grubunda N0 hastalık (%31,1 ve %48,5), kontrol grubunda N1 hastalık sıklığı daha fazlaydı (35,3% ve 27,3%). Tonsillektomi grubunun lenf nodu tutulumu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubunda göre erken evredeydi ($p=0,012$). Hastaların %11,8 ve %9,5'si tanı anında metastatikti, gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0,395$). TNM evreleri kıyaslandığında tonsillektomi grubunun daha erken evrelerde tanı aldığı görüldü ($p=0,07$) (**Tablo 4.2.1**).

Tablo 4.2.1..Tonsillektomi ve kontrol grubunun patolojik özellikleri

		Kontrol (n=400)		Tonsillektomi (n=200)		p değeri
Değişken		n	%	n	%	
Cerrahi Tipi	MKC+SLND	139	34,3	61	30,5	0,562
	MRM	244	61,0	129	64,5	
	Cerrahi yapılmamış	17	4,3	10	5,0	
Moleküler alt tip	Luminal A	274	68,5	137	68,5	1,0
	Luminal B	46	11,5	23	11,5	
	HER2/neu+	44	11,0	22	11,0	
	TNBC	36	9,0	18	9,0	
Histoloji	IDC	278	69,5	137	68,5	0,268
	ILC	20	5,0	9	4,5	
	IDC+diğer*	62	15,5	23	11,5	
	Diğer	32	8,0	26	13,0	
	İn situ kanser	8	2,0	5	2,5	
Lenfovasküler invazyon		134	33,5	52	27,1	0,115
Perinöral invazyon		121	30,3	17	8,9	<0,01
Ekstrakapsüler uzanım		70	17,5	22	11,5	0,061
Grade	1	46	12,7	18	10,3	0,6
	2	169	46,6	79	45,1	
	3	148	40,8	78	46,6	
Tümör çapı	T1	132	33,6	71	36,6	0,057
	T2	172	43,8	97	50,0	
	T3	71	18,1	19	9,8	
	T4	18	4,6	7	3,6	
Lenf nodu	N0	135	31,1	94	48,5	0,012
	N1	136	35,3	53	27,3	
	N2	54	14,0	27	13,9	
	N3	60	15,6	20	10,3	
Metastaz	M0	351	88,2	181	90,5	0,395
	M1	47	11,8	19	9,5	
Evre	1	77	19,3	55	27,9	0,07
	2	164	41,2	81	41,1	
	3	110	27,6	42	21,3	
	4	47	11,8	19	9,6	

MKC+SLND: Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu, MRM: Modifiye radikal mastektomi, TNBC: Triple negatif meme kanseri, IDC: İntraduktal karsinom, ILC: İntralobüler karsinom

*Medüller, müsinöz, tübüller, invaziv papiller, mikropapiller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, apokrin, adenoskuamoz

4.3. CD4 ve CD8 boyanan alt grubun klinik ve patolojik özellikleri

Tablo 4.3.1. CD4 ve CD8 boyanan alt grubun klinik ve patolojik özellikleri

Değişken		Kontrol (n=15)		Tonsillektomi (n=19)		p değeri
		n	%	n	%	
Yaş	<45	7	46,7	10	52,6	0,730
	≥45	8	53,3	9	47,4	
Ortalama yaş ± SS		46,53 ± 8,39		46,21 ± 10,0		
Moleküler alt tip	Luminal A	7	46,7	9	47,4	0,968
	Luminal B	3	20,0	4	21,1	1,0*
	HER2/neu+	2	13,3	4	21,1	0,642*
	TNBC	3	20,0	2	11,1	0,639*
Histoloji	IDC	13	86,7	17	89,5	1,0*
	IDC+diğer**	2	13,3	2	1,5	
Lenfovasküler invazyon		8	53,3	7	38,9	0,407
Perinöral invazyon		11	73,3	9	56,3	0,320
Ekstrakapsüler uzanım		11	73,3	9	52,9	0,234
Grade	1	1	6,7	1	5,3	
	2	2	13,3	9	47,4	
	3	12	80,0	9	47,4	
Tümör çapı	T1	6	40,0	8	42,1	
	T2	7	46,7	10	52,6	
	T3	2	13,3	1	5,3	
	T4	0	0,0	0	0,0	
Lenf nodu	N0	6	40	10	52,6	
	N1	9	60	5	26,3	
	N2	0	0,0	2	10,5	
	N3	0	0,0	2	10,5	
Metastaz	M0	13	86,7	18	94,7	0,571*
	M1	2	5,9	1	5,3	
Evre	1	3	20,0	6	31,6	0,430*
	2	9	60,0	8	42,1	
	3	1	6,7	4	21,1	
	4	2	13,3	1	5,3	
Ortalama CD4+ TH sayısı ± SS		62,40 ± 69,60		41,05 ± 27,18		
Ortalama CD8+ TH sayısı ± SS		72,07 ± 86,44		40,95 ± 34,10		
CD4/CD8 oranı	<1	9	60,0	7	36,8	0,179
	≥1	6	40,0	12	63,2	

SS: Standart sapma, TNBC: Triple negatif meme kanseri, IDC: İntraduktal karsinom, TH: T hücre

*Fisher's exact test

**Metaplastik , taşlı yüzük hücreli, papiller

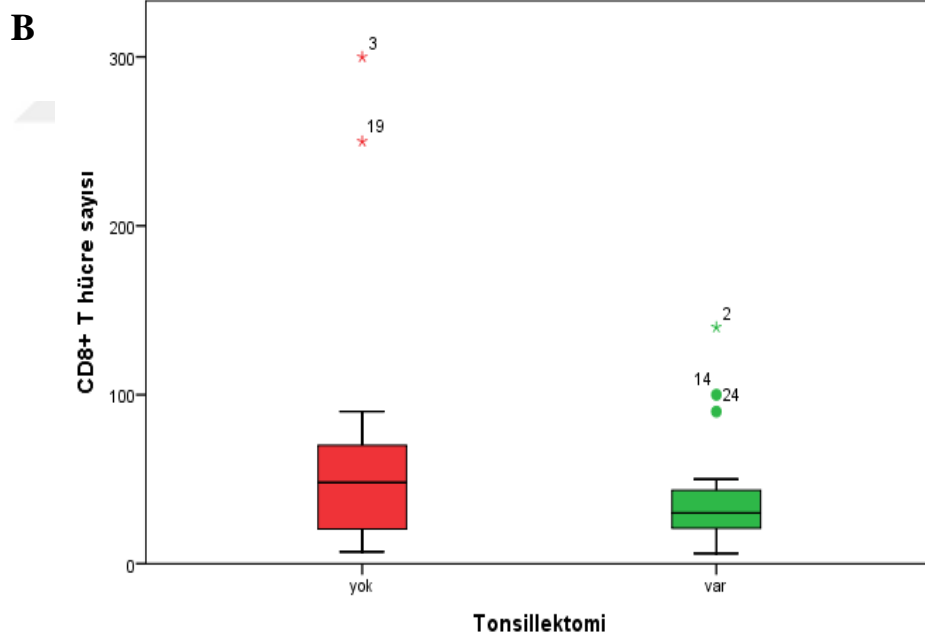
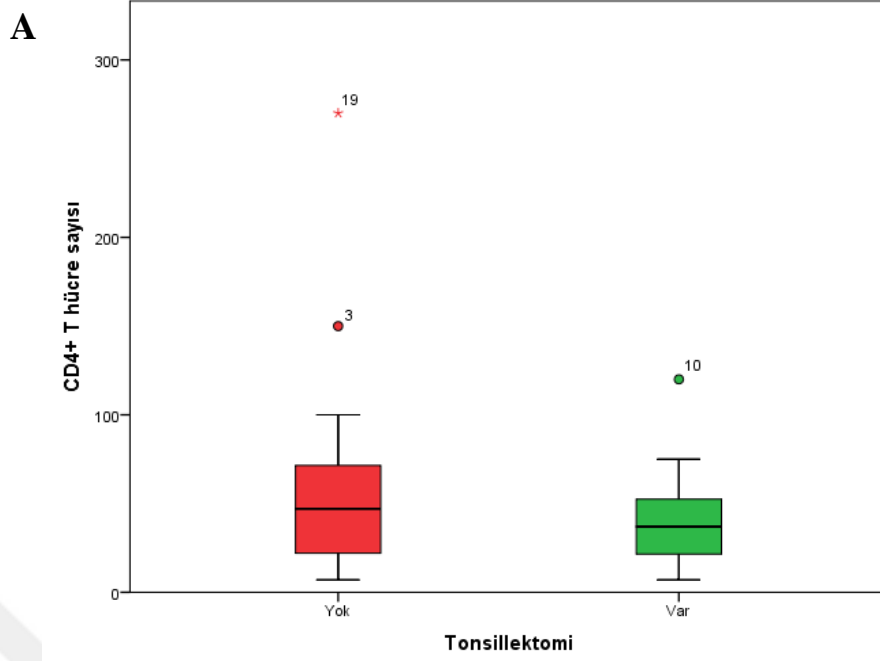
Tümör dokusu CD4+ ve CD8+ T hücre infiltrasyonu açısından incelenen toplam 34 hasta vardı. Bu hastaların 19'unun tonsillektomi öyküsü vardı.

Tonsillektomi olmayan grubun yaş ortalaması 46,53 ($\pm 8,39$), tonsillektomi grubunun ise 46,21 ($\pm 10,0$) idi. Her iki grubun moleküler alt tip açısından dağılımları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tonsillektomi grubunun %47,4'ü lüminal A, %21,1'i lüminal B, %21,1'i HER2/neu+ overekspresyonu, %11,1 'i ise TNBC'ydi. Her iki grubun büyük çoğunluğunun histolojisi intraduktal karsinomdu (sırasıyla %86,7 ve %89,5). Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ekstrakapsüler uzanımları benzerdi. Her iki grubunun TNM evrelerindeki hasta oranları incelendiğinde, sırasıyla evre 1'de %20 ve %31,6, evre 2'de %60 ve %42,1, evre 3'te %6,7 ve %21,1, evre 4'te %13,3 ve %5,3 hasta olduğu görüldü, dağılımları arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p=0,43$).

Kontrol grubunun ortalama CD4+ T hücre sayısı 62,40 ($\pm 69,60$), tonsillektomi grubunun 41,05 ($\pm 27,18$) olarak hesaplandı, iki grubun hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,115$), yine aynı şekilde kontrol grubunun ortalama CD8+ T hücre sayısı 72,07 ($\pm 86,44$) tonsillektomi grubunun 40,95 ($\pm 34,10$) şeklinde hesaplandı, grupların hücre sayısı arasında anlamlılığa yakın fark vardı ($p=0,066$). Her iki grubun CD4/CD8 oranları karşılaştırıldığında, sırasıyla %60 ve %36,82'sinin oranı 1'in altındayken, %40 ve %63,2'sinin oranı 1 ve üzerindeydi ($p=0,179$) (**Tablo 4.3.1**).

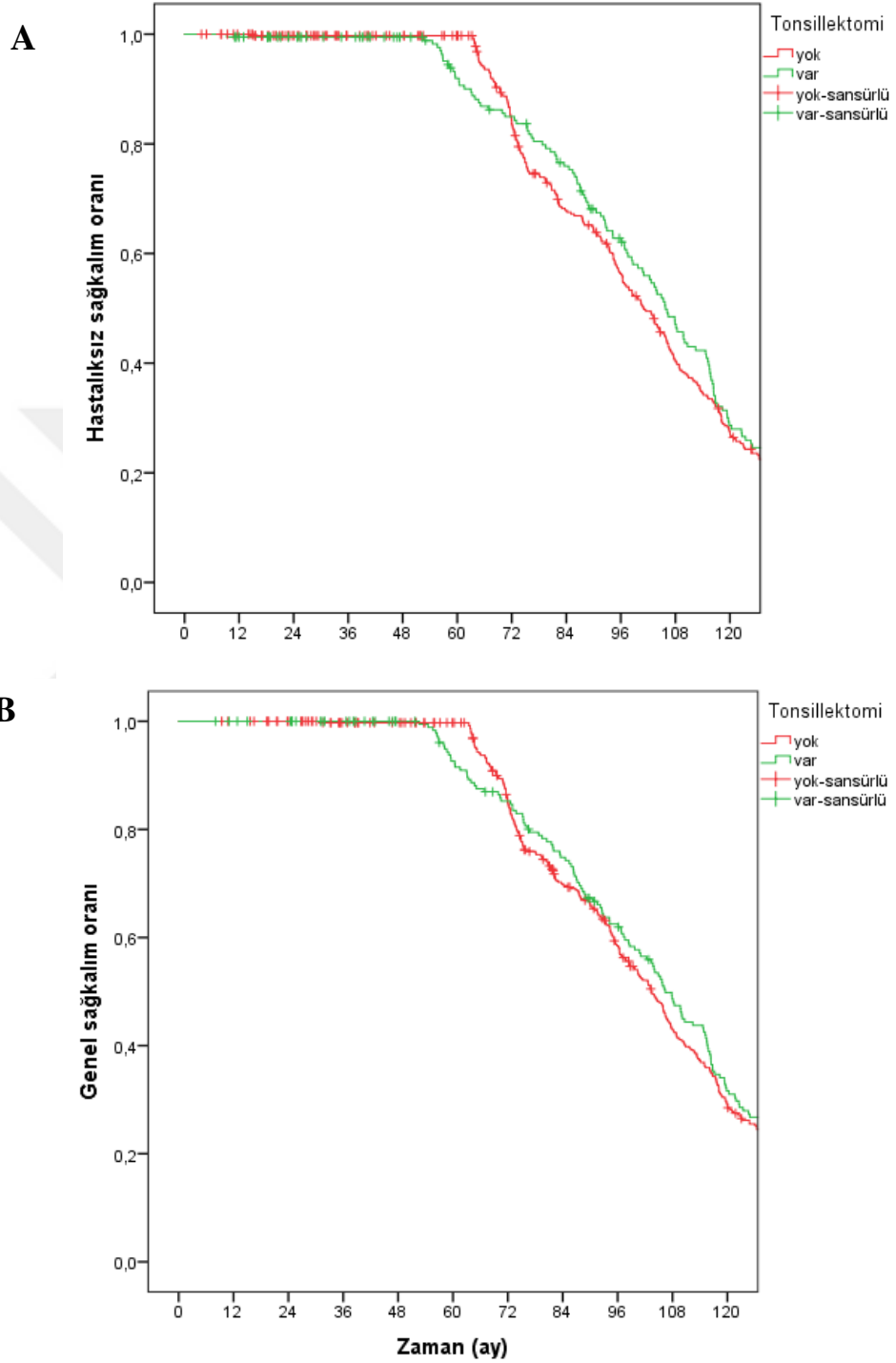
Her iki grubun CD4+ ve CD8+ T hücreleri sayısını, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grafiği incelendiğinde, hem CD4+ T hücre hem de CD8+ T hücre sayısının tonsillektomi yapılan grupta, yapılmayan gruba göre daha az olduğu saptandı (**Şekil 4.3.1**).

CD4+ ve CD8+ T hücre sayısının ve CD4/8 oranı, ayrı ayrı moleküler alt tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstrakapsüler uzanım, grade ve evre ile ilişkisi incelendiğinde, T hücre sayıları ve oranlarında farklılık olmadığı görüldü.

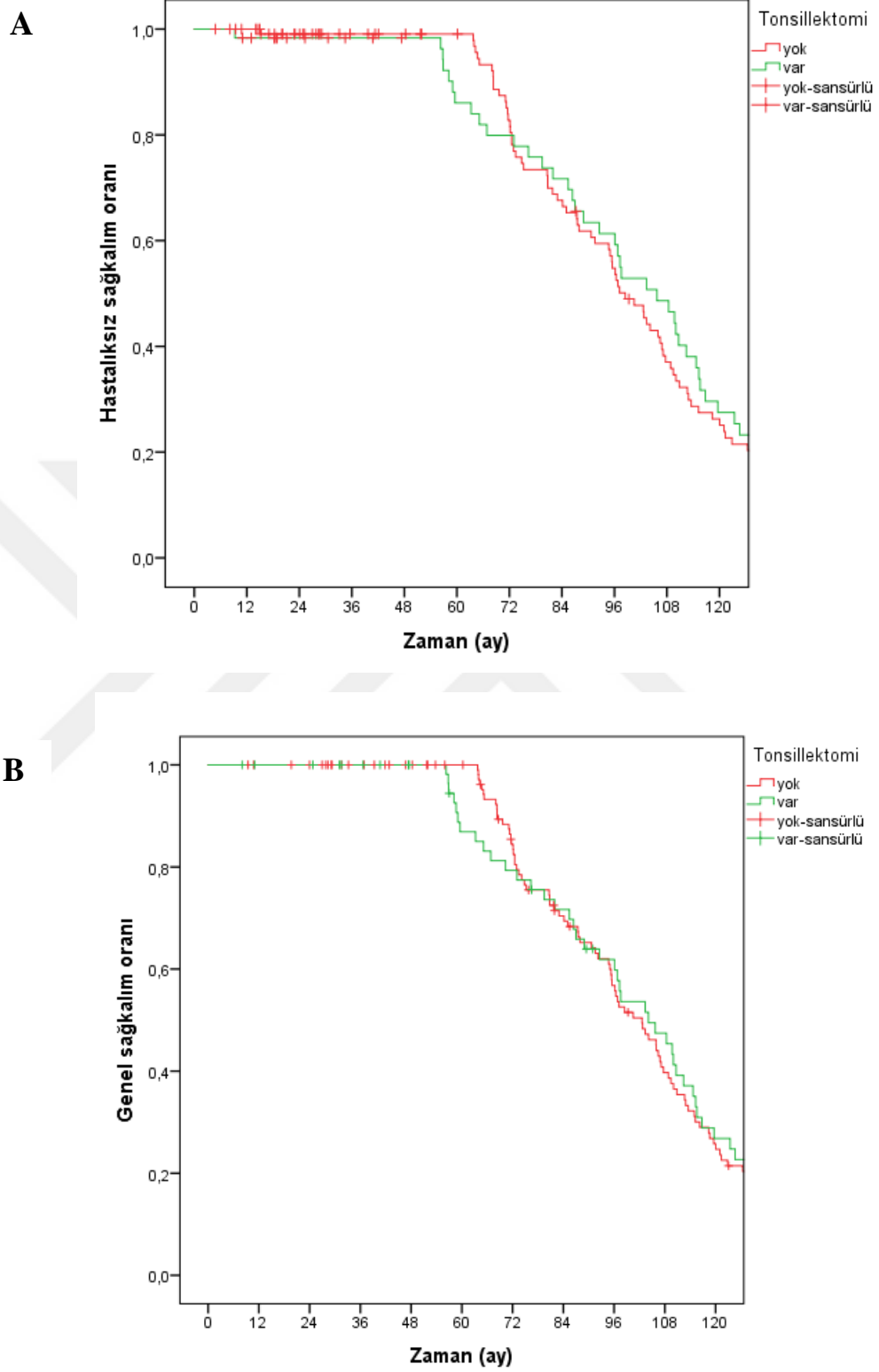


Şekil 4.3.1. Kontrol ve tonsillektomi grubunda CD4+ (A) ve CD8+ (B) T hücre sayılarının karşılaştırılması

4.4. Sağkalım Analizleri



Şekil 4.4.1 Kontrol ve tonsilektomi grubunun hastaliksız sağkalım (A) ve genel sağkalım (B) oranları



Şekil 4.4.2. HER2+ veya triple negatif alt grubun hastaliksız sağkalım (A) ve genel sağkalım (B) oranları

Büyük örneklem grubunda kontrol grubu ve tonsillektomi grubunun sağkalım analizleri yapıldı. Kontrol grubunun ortanca hastalısız sağkalım süresi sırasıyla 101,0 ($\pm 2,5$) ay ve 105,7 ($\pm 2,7$) ay olduğu görüldü, iki grup arasında farklılık izlenmedi ($p=0,170$). Genel sağkalım süreleri ise kontrol grubunda 103,4 ($\pm 2,3$) ay, tonsillektomi grubunda ise 106,4 ($\pm 2,5$) aydı, yine aynı şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($0,177$) (**Şekil 4.4.1**).

HER2 pozitif (hormon negatif) veya Triple negatif grup ayrıca seçilip, tonsillektomi öykülerine göre sağkalımları kıyaslandı. Kontrol grubunun ve tonsillektomi grubunun ortanca hastalısız sağkalımının sırasıyla 98,4 ($\pm 3,6$) ve 105,7 ($\pm 7,3$) ay, genel sağkalımlarının ise sırasıyla 102,6 ($\pm 4,2$) ve 104,1 ($\pm 7,0$) ay olduğu görüldü Bu alt grupta da yine sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,25$ ve $p=0,289$) (**Şekil 4.4.2**).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tonsillektomi öyküsünün meme kanserli hastaların patolojik ve klinik özellikleri üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla, tümör dokularına ulaşılabilen hastaların tümör dokuları, konakçı ve tümör arasındaki immün etkileşimin en önemli temsilcisi kabul edilen TIL'lerin CD4+ ve CD8+ T hücre alt grupları açısından değerlendirildi. Tonsillektomi öyküsü olan ve olmayan grupta CD4+ sayıları arasında fark görülmedi ($p=0,115$), CD8+ T hücre sayısı arasında ise anlamlılığa yakın fark vardı ($p=0,066$). İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenirse de tonsillektomi yapılan grupta, yapılmayan gruba göre CD4+ ve CD8+ T hücre yoğunluğunun daha az olduğu görüldü.

Tonsillektomi öyküsünün klinik yansımalarının tespit edilmesi amacıyla, daha geniş bir hasta grubunun demografik özellikleri, tanıdaki patolojik verileri, prognoz ve sağkalımları incelendi. Çalışmada kontrol grubundaki hastaların tanı yaşı ve hormon pozitiflik oranları tonsillektomi grubu ile yakın seçildi. İki grup arasında demografik özellikler, histolojik alt tipler, grade, tümör çapı ve uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Daha iyi prognostik özellik olarak değerlendirilen lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstrakapsüler uzanımın tonsillektomi grubunda daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca tonsillektomi grubunun daha erken lenf nodu evresinde tanı aldığı görüldü ($p=0,012$). Bu durum tonsillektomi yapılan hastaların genelde sağlık okuryazarlığının daha yüksek kişiler olması ve meme kanseri açısından tarama programlarına katılımlarının ve erken tanının daha yüksek olmasıyla da ilişkilendirilebilir. Her iki hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı arasında fark yoktu.

Işık ve arkadaşlarının 985 meme kanseri hastasıyla yaptığı çalışmada, hastaların %2,2'sinde tonsillektomi öyküsü saptanmış, tonsillektomi öyküsü olanların (ortanca yaş=56), olmayanlara göre (ortanca yaş=48) daha ileri yaşta, daha çok postmenopozal dönemde tanı aldığı tespit edilmiş ($p=0,061$). Ayrıca tonsillektomi grubu içinde triple negatif hasta olmayıp, HER2 pozitifliği tonsillektomi olmayan grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş. Her iki

grubun östrojen ve progesteron pozitiflik oranları ise benzer görülmüş. Grupların lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstrakapsüler uzanım, grade, tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumları arasında farklılık izlenmemiş [73]. Çalışmamızda kontrol grubu, istemli olarak tonsillektomi grubunun yaş ve moleküler alt tipleri benzer seçilmeye çalışıldığından, her iki grup arasında bu açılardan kıyaslama yapılamadı. Fakat tonsillektomi grubu kendi içinde incelendiğinde, hastaların %9'unun triple negatif olduğu görüldü. Triple negatiflik oranının daha fazla olması, diğer çalışmanın tonsillektomi grubundaki hasta sayısının, çalışmamızdaki sayıya oranla belirgin düşük olmasıyla ilgili olabilir. Çalışmamızda, diğer grupların dağılımı da literatür ile benzer şekilde ER ve/veya PR+ %80, HER2/neu+ %20,5 olarak saptandı [74].

Literatür incelendiğinde, meme kanseri hastalarında, tonsillektomi öyküsünün TIL ile ilişkisinin veya hastalık prognozu ve sağkalımı üzerinde etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Histokimyasal olarak incelenen alt grupta, tonsillektomi öyküsünden bağımsız tüm grubun CD4+, CD8+ ve CD4/CD8 T hücre oranı, grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler uzanım, tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve metastaz oranları ile ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde yine herhangi bir korelasyon izlenmedi.

Günümüzde TIL'lerin meme kanserinde prediktif ve prognostik önemini vurgulayan azımsanamayacak düzeyde kanıt mevcuttur. Çeşitli TIL alt tiplerinin, meme kanseri prognoz ve progresyonu üzerinde hem inhibitör hem de stimülatör etkileri mevcuttur. Özellikler CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin sistemik tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki meme kanserinin moleküler alt tiplerinde göre de farklılık göstermektedir.

Wong ve arkadaşlarının 17 hastanın meme tümör dokularını TIL açısından incelediği çalışmada, dominant T hücre alt tipi CD3+ ve CD4+ T hücre olarak izlenmiş. Çalışmamızla benzer şekilde hormonal durum, tümör çapı ve grade ile

ilişkisi bulunmamış Fakat aksiller lenf nodu tutulumu varlığında CD4+ lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğunun arttığı gösterilmiş, bu durumun tümör içeren lenf nodlarına karşı daha güçlü bir immün yanıt gerekliliğinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmış [53].

Wang ve arkadaşlarının, Triple negatif ve HER2 pozitif meme kanserlerinde TIL'lerin CD4+ ve CD8+ T hücre alt kümelerini ve bunların tümör dokusundaki lokasyonlarını karşılaştırmış. Her iki grupta da tümör-host yüzeyinde ortalama CD4+ ve CD8+ T hücre sayısının intratümöral stromadan belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmış (her iki grupta $p < 0.0001$). Her iki lokasyonda CD4+ veya CD8+ T hücrelerinin sayısı, hastalısız sağkalım ile ilişkili bulunmamış. Tümör-host yüzeyinde CD4/CD8 oranını ve hastalısız sağkalım (HR 0,2, $p = 0,002$) ve genel sağkalım (HR 0.13, $p = 0.002$) arasında pozitif kolerasyon izlenirken, intratümöral stromal alandaki oranlarda aynı ilişki gösterilememiş [5].

Meme kanseri alt tiplerinde TIL'lerin insidans ve yoğunluğundaki varyasyonların analiz edildiği, toplam 15 çalışmanın sistematik derlemesinde ($n = 13.914$), hastaların %11'inin lenfosit predominant meme kanseri* olduğu saptanmış, yaklaşık %16'inde ise hiç TIL görülmemiş. Triple negatif meme kanserlerinin lenfosit predominant meme kanseri insidansının en yüksek (%20) olduğu gösterilmiş. Bu insidans HER2 pozitif ve hormon reseptörü pozitif veya negatif meme kanserlerinde de benzer saptanmış (%16). En düşük lenfosit predominant meme kanseri oranları ise hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif tümörlerinde (%6) görülmüş. Tüm meme kanserlerinin %48'sinde CD8+ T hücre infiltratları görülürken, triple negatif ve HER2 pozitif kanserlerde benzer oranlarda, yaklaşık %,60 hormon reseptör pozitif grubun ise ortalama %43'ünde CD4+ TIL saptanmış [75].

Neoadjuvan kemoterapiyle birlikte trastuzumab/lapatinib veya kombinasyonları ile tedavi edilen HER2 pozitif meme kanseri hastalarının, tedavi yanıtlarının TIL ile ilişkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların

**Lenfosit sayısının tümör hücrelerinden daha fazla olduğu durumdur. Genellikle eşik 50-60% stromal TIL olarak kabul edilir*

meta-analizinde, yüksek TIL alt grubunda belirgin artmış patolojik tam yanıt oranı (OR 2.46; %95 CI 1.36-4.43; P=0.003) görülmüş [76]

Gao ve arkadaşlarının ağustos 2019'dan önce yayımlanan 37 çalışmanın sistematik derleme ve meta-analizde, meme kanserinin triple negatif alt tipinde, TIL'lerin prognostik önemi incelenmiş. Yüksek TIL düzeyi olan hastaların, düşük TIL düzeyi olanlara göre daha yüksek oranda patolojik tam yanıt olduğu (OR 2.14, %95 CI 1.43–3.19) gösterilmiş. Ayrıca TIL düzeyindeki her %10'luk artışta, artmış patolojik tam yanıt görülmüş (OR 1.09, %95 CI 1.02–1.16). Bu bulgular için potansiyel bir açıklama, TIL'lerin tümör immüno-gözetimi ve tümör immünsupresyonuna etkisidir. Toplanmış hasta sonuçlarıyla uzun dönem prognoz göstergeleri olarak genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri yapıldığında, yüksek TIL düzeyi olan hastaların daha iyi genel sağkalım (HR 0,58, %95 CI 0,48–071) ve hastalıksız sağkalım (HR 0.66, %95 CI 0.57–0.76) oranlarına sahip olduğu görülmüş. Yine aynı şekilde TIL düzeyinin artmaya devam etmesiyle genel sağkalım (HR 0.58, %95 CI 0.48–0.71) ve hastalıksız sağkalımda (HR 0.92, %95 CI 0.90–0.95) artış izlenmiş. TIL alt grupları incelendiğine CD4+ ve CD8+ T hücrelerin yoğunluğunun artmasıyla daha iyi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım izlenmiş. FOXP3+ TIL'lerin ise hastalıksız sağkalım oranları üzerinde pozitif etkisi gösterilmiş olup, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmemiş [77].

Tüm bu çalışmalar sonucu triple negatif ve HER2 pozitif meme kanserlerinin, ER pozitif/HER2 negatif meme kanserlerinden daha yüksek TIL düzeylerinde sahip olmalarıyla, genel olarak daha immünojenik kanserler olduğu gösterilmiştir.

Giderek artan kanıtlar, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin etkinliğinin sadece doğrudan sitostatik/sitotoksik etkileri içermediğini, aynı zamanda immünitinin uyarılması veya bir tümör içindeki immün-mikroçevrenin modülasyonu yoluyla immünite üzerindeki etkilerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. Meme kanseri tedavisinde immünoterapinin ortaya çıkan rolü ile TIL'lerin değerlendirilmesi giderek daha da önem kazanmaya

başlamıştır. Tedavi geliştirilmesinde ve tedavi yanıtını öngörmede TIL'ler önemli bir biyobelirteç olabilir. Bu nedenle, düşük bir TIL tümörünün yüksek bir TIL tümörüne dönüştürülmesiyle immünojeniteyi uyarma potansiyeline büyük ilgi duyulmaktadır [78].

Tonsillektomi öyküsünün, birçok kanser türünde olduğu gibi, meme kanseri gelişimi için de risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar, yapılan çalışmalarla giderek artmaktadır. Meme kanseri etyolojik olarak gerçekten tonsillektomi ile ilişkili ise de, riski belirleyen faktörün tonsillektomi sonrası immün sistem defekti mi yoksa tonsillektomiye sebep olan subklinik enfeksiyon ve inflamasyon süreci mi olduğu belli değildir. Bu etkisine neden olan mekanizmalar tahmin düzeyinde olup, henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Meme kanserinin de artık immünojenik bir kanser olduğunun kabul edilmesi, tonsillektominin bu etkisin immün sistem aracılı olabileceğini düşündürmektedir.

Tonsillektominin humoral ve hücresele immün sistem üzerindeki etkileri uzun yıllardır araştırılmış olup, çalışmalarda heterojenite olmakla birlikte immün yetmezliğe yol açmadığı yönündeki kanıtlar daha fazladır. Hücresele immünite üzerindeki etkisi genel olarak periferik kandan pre-op ve post-op başta CD4+ ve CD8+ hücre alt tipleri olmak üzere, T hücre düzeyleri kıyaslanarak incelenmiştir.

Bu konuda en son yayınlanan sistematik derlemede bazı çalışmalarda post-op CD4+, CD3+, CD8+, CD19+, CD25+, CD16+, CD56+ düzeylerinde hafif düşüş veya yükselmeler görülse de, hastaların preop dönem ve post-op dönemde, değişik zaman aralıklarında bakılan düzeyleriyle ya da sağlıklı kontrol gruplarının T hücre düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar izlenmemiş [79].

Çalışmamızın öne çıkan bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma retrospektif yapıda olduğu için kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle bazı hastaların verilerine ulaşamamıştır. Ayrıca TIL açısından tümör dokuları incelenen hastaların sayısındaki yetersizlik (özellikle hormon negatif hasta sayısının), göze çarpan en önemli kısıtlılıktır. Son zamanlarda TIL'in değerlendirilmesinin standardizasyonu

amacıyla bazı öneriler bulunsa da [80] henüz genel-geçer değerlendirme kriterleri mevcut değildir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Meme kanseri için, tonsillektomi öyküsünün varlığı, daha iyi prognostik özellik olarak değerlendirilen lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstrakapsüler uzanım oranlarında azalmayla ilişkilendirilmiştir. Tümörün diğer patolojik karakteristiklerinde farklılığa yol açmamaktadır.
2. Mevcut tedavi yöntemleriyle tonsillektomi öyküsü varlığının, meme kanseri uzun dönem hastalısız sağkalımı veya genel sağkalımı ile ilişkisi saptanmamıştır.
3. Tümör dokuları, CD4+ ve CD8+ T hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde, hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklandığını düşündüğümüz, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, tonsillektomi öyküsü olan hastalarda her iki hücre tipinin, yapılmayanlara göre daha düşük yoğunlukta olduğu saptanmıştır.
4. TIL'lerin, özellikle daha immünojenik olarak tanımlanan Triple negatif ve HER2 pozitif/hormon reseptörü negatif meme kanserinde tedavi yanıtını öngörmede yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Bunun standardizasyonu için çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır. Ayrıca immünoterapi geliştirilmesinde de hedef haline gelmiştir. Tonsillektominin TIL düzeyinde azalmaya yol açması durumunda, mevcut hasta grubunda, immünoterapi duyarlılığında azalmaya yol açması olasıdır. Tonsillektomi öyküsü bu anlamda prediktif değere sahip olabilir.
5. Meme kanseri için risk faktörü olduğuna işaret edilen tonsillektomi öyküsünün, literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, özellikle TIL başta olmak üzere meme kanseri patolojik karakteristikleri, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkisinin incelenmesi için yeterli sayıda hastanın dahil edildiği prospektif ya da kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Hulka, B.S. and P.G.J.M. Moorman, *Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors*. 2008. **61**(1-2): p. 203-213.
3. Baxevanis, C.N., S.P. Fortis, and S.A. Perez, *The balance between breast cancer and the immune system: Challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies*. Semin Cancer Biol, 2019.
4. Nasr Ghalib, N., et al., *T- Lymphocyte Subset (CD4 /CD8) Ratios of Breast Cancer Patients in Basra-Iraq and Baku-Azerbaijan*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(S3): p. 175-7.
5. Wang, K., et al., *The CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes at the tumor-host interface has prognostic value in triple-negative breast cancer*. Hum Pathol, 2017. **69**: p. 110-117.
6. Olkhanud, P.B., et al., *Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4(+) T cells to T-regulatory cells*. Cancer Res, 2011. **71**(10): p. 3505-15.
7. Sun, L.M., et al., *A nationwide population-based cohort study on tonsillectomy and subsequent cancer incidence*. Laryngoscope, 2015. **125**(1): p. 134-9.
8. Brasky, T.M., et al., *Tonsillectomy and breast cancer risk in the Western New York Diet Study*. 2009. **20**(3): p. 369.
9. Ji, J., J. Sundquist, and K. Sundquist, *Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study*. J Autoimmun, 2016. **72**: p. 1-7.
10. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
11. Kara, F., H. İlter, and B. Keskinçilic, *Türkiye kanser istatistikleri 2015*. Halk Sağlığı Genel Müd. Sağlık Bakanlığı, 2018.
12. DeSantis, C.E., et al., *International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates*. 2015. **24**(10): p. 1495-1506.
13. Madigan, M.P., et al., *Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors*. 1995. **87**(22): p. 1681-1685.
14. Ries, L.A., et al., *SEER cancer statistics review, 1973–1996*. 1999. **777**.
15. Spronk, I., et al., *Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: a systematic review*. 2018. **39**: p. 70-79.
16. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
17. Blackwood, M.A. and B.L.J.J.o.C.O. Weber, *BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine*. 1998. **16**(5): p. 1969-1977.
18. Boyd, N.F., et al., *Mammographic densities and breast cancer risk*. 1998. **7**(12): p. 1133-1144.
19. London, S.J., et al., *A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer*. 1992. **267**(7): p. 941-944.
20. Brinton, L.A., et al., *Menstrual factors and risk of breast cancer*. Cancer Invest, 1988. **6**(3): p. 245-54.

21. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.* Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1141-51.
22. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer.* Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.
23. Qu, X., et al., *Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women.* Breast Cancer Res Treat, 2013. **138**(1): p. 261-71.
24. Key, T.J., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women.* J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(16): p. 1218-26.
25. Lancet, C.G.o.H.F.i.B.C.J.T., *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.* 2019. **394**(10204): p. 1159-1168.
26. Chowdhury, R., et al., *Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Acta Paediatr, 2015. **104**(467): p. 96-113.
27. Lancet, C.G.o.H.F.i.B.C.J.T., *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer.* 1997. **350**(9084): p. 1047-1059.
28. Drooger, J.C., et al., *Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature.* Cancer Treat Rev, 2015. **41**(2): p. 187-96.
29. Chen, W.Y., et al., *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk.* Jama, 2011. **306**(17): p. 1884-90.
30. Xue, F., et al., *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer.* Arch Intern Med, 2011. **171**(2): p. 125-33.
31. Bradley, C.J., C.W. Given, and C. Roberts, *Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival.* Journal of the National Cancer Institute, 2002. **94**(7): p. 490-496.
32. Pizot, C., et al., *Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies.* Eur J Cancer, 2016. **52**: p. 138-54.
33. Brennan, S.F., et al., *Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis.* The American journal of clinical nutrition, 2010. **91**(5): p. 1294-1302.
34. Aaltomaa, S., et al., *Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer.* 1992. **28**(4-5): p. 859-864.
35. Bense, R.D., et al., *Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cell Composition and Functionality for Disease Outcome in Breast Cancer.* J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(1).
36. Dunn, G.P., et al., *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape.* Nat Immunol, 2002. **3**(11): p. 991-8.
37. Ali, H.R., et al., *Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients.* Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1536-43.
38. Knutson, K.L. and M.J.C.I. Disis, *Immunotherapy, Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy.* 2005. **54**(8): p. 721-728.
39. Salgado, R., et al., *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014.* 2014. **26**(2): p. 259-271.
40. Loi, S., et al., *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. 2013. **31**(7): p. 860-867.
41. Lee, H.J., et al., *Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients*. J Breast Cancer, 2013. **16**(1): p. 32-9.
 42. Denkert, C., et al., *Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 105-13.
 43. Loi, S., et al., *Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial*. Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1544-50.
 44. Chung, Y.R., et al., *Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status*. 2017. **161**(3): p. 409-420.
 45. Georgiannos, S.N., et al., *The immunophenotype and activation status of the lymphocytic infiltrate in human breast cancers, the role of the major histocompatibility complex in cell-mediated immune mechanisms, and their association with prognostic indicators*. Surgery, 2003. **134**(5): p. 827-34.
 46. Marincola, F.M., et al., *Escape of human solid tumors from T-cell recognition: Molecular mechanisms and functional significance*, in *Advances in immunology*. 1999, Elsevier. p. 181-273.
 47. Diefenbach, A. and D.H.J.I.r. Raulet, *The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity*. 2002. **188**(1): p. 9-21.
 48. Moretta, A., *Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues*. Nat Rev Immunol, 2002. **2**(12): p. 957-64.
 49. Macchetti, A.H., et al., *Tumor-infiltrating CD4+ T lymphocytes in early breast cancer reflect lymph node involvement*. Clinics (Sao Paulo), 2006. **61**(3): p. 203-8.
 50. Ali, A.A., et al., *Tumour T-lymphocyte subset infiltration and tumour recurrence following curative resection for colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(3): p. 292-5.
 51. McArdle, P.A., et al., *The relationship between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer*. Br J Cancer, 2004. **91**(3): p. 541-3.
 52. Bromwich, E.J., et al., *The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer*. Br J Cancer, 2003. **89**(10): p. 1906-8.
 53. Wong, P.Y., et al., *Functional analysis of tumor-infiltrating leukocytes in breast cancer patients*. J Surg Res, 1998. **76**(1): p. 95-103.
 54. Nathanson, S.D.J.C., *Insights into the mechanisms of lymph node metastasis*. 2003. **98**(2): p. 413-423.
 55. Camp, B.J., et al., *In situ cytokine production by breast cancer tumor-infiltrating lymphocytes*. Ann Surg Oncol, 1996. **3**(2): p. 176-84.
 56. Berstein, L.M., et al., *Aromatase (CYP19) expression in tumor-infiltrating lymphocytes and blood mononuclears*. J Cancer Res Clin Oncol, 2002. **128**(3): p. 173-6.
 57. Dudley, M.E., et al., *Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens*. 2008. **26**(32): p. 5233.
 58. Rosenberg, S.A., et al., *Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy*. 2011. **17**(13): p. 4550-4557.
 59. Nave, H., A. Gebert, and R. Pabst, *Morphology and immunology of the human palatine tonsil*. Anat Embryol (Berl), 2001. **204**(5): p. 367-73.

60. Júnior, J.F.N., et al., *A brief history of tonsillectomy*. 2006. **10**(4): p. 314-7.
61. Cullen, K.A., M.J. Hall, and A. Golosinskiy, *Ambulatory surgery in the United States, 2006*. Natl Health Stat Report, 2009(11): p. 1-25.
62. De Luca Canto, G., et al., *Adenotonsillectomy Complications: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2015. **136**(4): p. 702-18.
63. Vestergaard, H., et al., *Tonsillitis, tonsillectomy and Hodgkin's lymphoma*. Int J Cancer, 2010. **127**(3): p. 633-7.
64. Yasui, Y., et al., *Breast cancer risk and "delayed" primary Epstein-Barr virus infection*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(1): p. 9-16.
65. *Editor's Note: Increased Levels of COX-2 and Prostaglandin E2 Contribute to Elevated Aromatase Expression in Inflamed Breast Tissue of Obese Women*. Cancer Discov, 2019. **9**(8): p. 1142.
66. Veltri, R.W., P.M. Sprinkle, and J.E.J.A.o.O. McClung, *Epstein-Barr virus associated with episodes of recurrent tonsillitis*. 1975. **101**(9): p. 552-556.
67. Macdiarmid, F., et al., *Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor*. 1994. **106**(1-2): p. 17-21.
68. Purohit, A., et al., *Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues*. 1995. **80**(10): p. 3052-3058.
69. Singh, A., et al., *Control of aromatase activity in breast tumours: the role of the immune system*. 1997. **61**(3-6): p. 185-192.
70. Bitar, M.A., A. Dowli, and M.J.I.j.o.p.o. Mourad, *The effect of tonsillectomy on the immune system: a systematic review and meta-analysis*. 2015. **79**(8): p. 1184-1191.
71. McClory, S., et al., *Evidence for a stepwise program of extrathymic T cell development within the human tonsil*. 2012. **122**(4): p. 1403-1415.
72. Leavy, O.J.N.R.I., *T cell development: tonsils turn out T cells too*. 2012. **12**(4): p. 232.
73. Isik, M., et al., *Clinical and pathological characteristics of breast cancer patients with history of tonsillectomy*. Breast, 2010. **19**(2): p. 152.
74. Parise, C.A., et al., *Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004*. Breast J, 2009. **15**(6): p. 593-602.
75. Stanton, S.E., S. Adams, and M.L. Disis, *Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review*. JAMA Oncol, 2016. **2**(10): p. 1354-1360.
76. Solinas, C., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Cancer Treat Rev, 2017. **57**: p. 8-15.
77. Gao, G., et al., *Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 179.
78. Galluzzi, L., et al., *Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents*. Cancer Cell, 2015. **28**(6): p. 690-714.
79. Altwairqi, R.G., S.M. Aljuaid, and A.S. Alqahtani, *Effect of tonsillectomy on humeral and cellular immunity: a systematic review of published studies from 2009 to 2019*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020. **277**(1): p. 1-7.
80. Salgado, R., et al., *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014*. Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 259-71.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 217
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 07 OCAK 2020 SALI
Toplantı No : 2020/01
Proje No : GO 20/12 (Değerlendirme Tarihi: 07.01.2020)
Karar No : 2020/01-30

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sercan AKSOY'un sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Kemal KÖSEMEHMETOĞLU, Uzm. Dr. Deniz Can GÜVEN, Dr. Fariba AMİNİ ile birlikte çalışacakları ve Dr. Fatma İŞ'in uzmanlık tezi olan, GO 20/12 kayıt numaralı, "**Tonsillektomi Öyküsünün Meme Kanserli Hastaların Patolojik ve Klinik Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2007-31 Aralık 2019 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 08 Ocak 2020-08 Mayıs 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Başkan)	9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)	10. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKAL (Üye)	11. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
4. Prof. Dr. Nerdet SAĞLAM (Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ (Üye)
İZİNLİ	
5. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye)
6. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)	14. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye)
7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye)	15. Av. Meltem ONURLU (Üye)
8. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)	

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

Ek-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu

Tonsillektomi öyküsünün meme kanserli hastaların patolojik ve klinik özellikleri üzerine etkisinin incelenmesi verilerini toplama formu					
Hasta adı baş harfleri		Tanı tarihi		Adjuvan KT	
Hasta no		Cerrahi		Radyoterapi	
Doğum tarihi		Cerrahi tipi		Hormono-terapi	
Özgeçmiş		Histoloji		Tedavi yanıtı	
Soygeçmiş		Tanı anında T		Patoloji numarası	
VKI		Tanı anında N		CD4+	
Tanı anında menapoz durumu		Tanı anında M		CD8+	
Hormon resplasman tedavisi		Tanı anında evre		Son kontrol tarihi	
Tonsillektomi öyküsü		Hormon durumu		Eksitus tarihi	
		Neoadjuvan KT			

*VKI=Vücut kitle indeksi

*T=T evresi

*N=N evresi

*M=M evresi

*KT=Kemoterapi