



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERLERİNDE
CD74'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhittin YAPRAK

Antalya, 2010



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERLERİNDE
CD74'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhittin YAPRAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan Dinçkan

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv-v
Grafikler Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii-viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Meme Kanseri	2
2.2. Major Doku Uyuşum Kompleksi (MHC) ve CD74	12
3. Gereç ve Yöntemler	17
4. Bulgular	21
5. Tartışma	32
6. Sonuçlar	43
7. Özet	44
8. Abstract	45
9. Kaynaklar	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADK	Alt dış kadran
AİK	Alt iç kadran
AJCC	American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting
APC	Antijen sunucu hücreler
cm	Santimetre
DCIS	Duktal karsinoma in situ
ER	Östrojen reseptörü
HLA	İnsan lökosit antijenleri
H/E	Hematoksilen Eozin
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
MHC	Major doku uyuşum kompleksi
mm	Milimetre
NCI	National Cancer Institute
PBS	Phosphate Buffer Saline pH 7.4
PDAC	Pankreatik duktal adenokarsinom
PR	Progesteron reseptörü

SBR	Scarff-Bloom Richardson
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TCR	T hücre reseptörleri
TILs	İnfiltratif lenfosit
ÜDK	Üst dış kadran
ÜİK	Üst iç kadran



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1.	CD74 ekspresyon oranları ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması	24
Grafik 4.2.	HLA-DR ekspresyon oranları ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması	27
Grafik 4.3.	TILs infiltrasyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması	30

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1.	AJCC 2002 evrelendirme sistemi	7
Tablo 4.1.	CD74 ekspresyonu ile HLA-DR ekspresyonunun karşılaştırılması	23
Tablo 4.2.	CD74 ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması	23
Tablo 4.3.	HLA-DR ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması	24
Tablo 4.4.	CD74 ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması	25
Tablo 4.5.	CD74 ekspresyonu ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması	25
Tablo 4.6.	CD74 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması.	25
Tablo 4.7.	HLA-DR ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması	26
Tablo 4.8.	HLA-DR ekspresyonu ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması	28
Tablo 4.9.	HLA-DR ekspresyonu ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması.	28

Tablo 4.10.	Lenfositik infiltrasyon ile tümör boyutunun karşılaştırılması	29
Tablo 4.11.	Lenfositik infiltrasyon ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması	31
Tablo 4.12.	Lenfositik infiltrasyon ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması	31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen ve kanserden ölümlerde akciğerden sonra ikinci sırada gelen (bazı gelişmiş ülkelerde birinci sırada) meme kanserinin tanı sonrası seyrinde hastalar arasında farklılıklar görülmektedir (Parkin). Hastalığın doğal seyrindeki bu değişkenlik, bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada konu edilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda saptanan ve prognostik önemi olan çok sayıda faktör, hastalara uygulanacak takip ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Meme kanseri için primer tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı, histolojik tümör tipi, histolojik grade, hormon reseptörleri varlığı, tümör proliferasyon hızı, moleküler prognostik faktörler (enzimler, Cerb-B2, onkosüpresör genler) gibi faktörlerin bazılarının prognostik önemi net olarak bilinmekle birlikte, bazıları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir.

Tümör, konak etkileşiminin kanser dokusunun davranışlarını etkilediği bilinmektedir. Tümörleri yüksek miktarda infiltratif lenfosit (TILs) içeren hastaların, daha az miktarda TILs içerenlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Konak lenfositlerinin kanser hücrelerini tanıyıp, bunlara karşı immün yanıt oluşturabilmeleri için, kanser hücrelerine ait antijenlerin Major Doku Uyuşum Kompleksi (MHC) Sınıf II moleküllerince hücre yüzeyinden sunulması gerekir. CD74, MHC Sınıf II moleküllerinin antijen sunumu fonksiyonunu düzenlediği bilinen glikoprotein yapıda bir moleküldür ve bu moleküllere bağlı kalması durumunda antijen sunumunu engellediği bilinmektedir. Bu nedenle yüksek oranlarda CD74 salgılayan tümöral dokuların konak savunmasından kaçabileceği ve daha kötü prognozlu seyredebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, invaziv duktal meme kanseri nedeni ile mastektomi yapılmış hastalarda, CD74 ekspresyonunun uzun dönemde prognoza etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri parankim epitelinden, özellikle terminal duktal lobüler ünitenin hücrelerinden geliştiği düşünülen adenokarsinomlardır. Kadınlarda en sık görülen karsinomdur. Tüm kanserler içinde kadınlarda görülme sıklığı %22'dir; bu oran gelişmiş ülkelerde %26'ya kadar yükselmektedir. Mortalite açısından %18 ile akciğer karsinomlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Parkin).

SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), NCI'nın (National Cancer Institute) Amerikan Nüfus İdaresi ile beraber çalışarak yaptıkları, 1975-2003 tarihleri arasında kapsayan dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 20 kanser türü üzerine olan ve büyük istatistiksel değeri olan programın adıdır. SEER raporlarına göre; ABD'de meme kanseri için 2000-2003 arası median yaş 61'dir. Genel olarak 45-54 yaşları arası, %22,8 olarak meme kanserinin kümeleştiği en yüksek oranı içerir. Meme kanseri insidansı kadınlarda 100,000'de 129.1'dir. Irklara göre dağılımda ise: Beyazlar için 100,000'de 134 iken, siyahlar için 100,000'de 118'dir. Meme kanseri insidansı 1987-2001 tarihleri arasında yıllık 0.4 oranında artan bir seyir izlemiştir. ABD'de 2001-2003 yılları arasında bir kadında, tüm hayatı boyunca kanser gelişme riski %12,6'dır. Bu oran matematiksel olarak 8 kadından birine denk gelir ve günümüzdeki oran da yaklaşık olarak buna eşittir (ries 1-2).

2000 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de kadınlarda görülen toplam 13,437 kanser vakasının 3,354'ü meme kanseridir ve bu sayı kadınlarda görülen tüm kanserlerin %24.96'sını oluşturmaktadır. İnsidansı 100,000'de 10.02'dir ve görülme sıklığı bakımından ilk sıradadır (Hamzaoğlu).

Yine Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2005 yılında Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen ilk 10 kanser türü arasında meme kanseri birinci sıradadır. İnsidansı Türkiye geneli için 100,000'de 35.47 iken,

Antalya için 100,000'de 28.11'dir. 2005 yılında Antalya'da saptanan yeni meme kanserli kadın sayısı 275'dir (Sağlık bakanlığı).

Meme Kanseri Histopatolojisi

Duktal karsinom tüm meme kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır. İnsitu kanserler bazal membranı tutmazlar. Bu yüzden duktal ve lobüler karsinoma insitular nadiren metastaz yaparlar ve iyi prognozludurlar. Kanser bazal membranı tutup, derinlere doğru yayıldıkça lenfatiklerin tutulma oranı artmakta ve lenf düğümlerine metastaz daha sık görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün 2003 yılında yayınladığı yeni histolojik sınıflandırmaya göre meme tümörleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (Tavasoli):

A. Epitelial Tümörler:

1. İnvaziv duktal karsinom
2. İnvaziv lobüler karsinom
3. Tübüler karsinom
4. İnvaziv kribriform karsinom
5. Medüller karsinom
6. Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler
7. Nöroendokrin tümörler
8. İnvaziv papiller karsinom
9. İnvaziv mikropapiller karsinom
10. Apokrin karsinom
11. Metaplastik karsinomlar
12. Lipitten zengin karsinom
13. Sekretuar karsinom
14. Onkositik karsinom
15. Adenoid kistik karsinom
16. Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
17. Sebace karsinom
18. İnflamatuar karsinom
19. Lobüler neoplazi
20. İntraduktal proliferatif lezyonlar

21. Mikroinvaziv karsinom
22. İntraduktal papiller neoplaziler
23. Benign epitelial proliferasyonlar
24. Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
25. Adenomlar

B. Myoepitelial Lezyonlar:

C. Mezenkimal Tümörler:

D. Fibroepitelial Tümörler:

1. Fibroadenom
2. Phylloides tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malign
3. Periduktal stromal sarkom, low grade
4. Meme hamartomu

E. Meme Başı Tümörleri

F. Malign Lenfoma:

G. Metastatik Tümörler:

H. Erkek Meme Tümörleri:

Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanseri tedavisi geçmişte tamamen klinik evrelemeye dayandırılmış ise de, özellikle cerrahi dışı tedavinin belirlenmesinde günümüzde patolojik evreleme ön plandadır. Nitekim evreleme sistemlerinin gelişimi göz önüne alındığında zaman içerisinde patolojik değerlendirme ile ilişkili parametrelerin daha ön plana çıktığı görülmektedir. Bu yeni evreleme sistemleri üzerindeki çalışmalar ve tartışmalar sürmektedir. Sınıflamada dikkate alınan parametreler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Histopatolojik tümör tipi
- Histopatolojik diferansiasyon
- Tümörün yaygınlığı
 - Boyut, lenf noduna metastaz, uzak metastaz

- Biyolojik belirteçler
 - Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), cerb-B2
- Tümör genetiği

Bu parametrelere dayanılarak yapılan çeşitli sınıflamalar mevcuttur.

Meme Kanserinde TNM sınıflaması: Günümüzde kullanılan evreleme sistemi tümör büyüklüğü (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayalı olarak sınıflama yapan, TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi ilk kez 1959'da 'Union Internationale Contre Cancer' ve ardından 'American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting' (AJCC) in hazırladığı sınıflamaya dayanmaktadır. Zaman içerisinde güncel bilgiler ışığında değişikliklere uğramıştır. Buna göre TNM sınıflaması aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (Singletary):

T - Primer tümör:

TX Primer tümör değerlendirilemez durumda

T0 Primer tümör yok

Tis İn situ karsinom

- Duktal karsinoma in situ (DCIS)
- Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
- Meme başının Paget hastalığı, tümör eşlik etmiyorsa (Paget tümöre eşlik ediyorsa tümör boyutuna göre değerlendirilir)

T1 Tümör boyutu 2 santimetre (cm) veya daha küçük

- **T1_{mic}** Mikroinvazyon 0,1 cm veya daha küçük
- **T1a** 0,1-0,5 cm arası
- **T1b** 0,5-1 cm arası

T2 2-5 cm arası

T3 5 cm'den büyük

T4 Tümör boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı ya da meme derisine yayılım (pektoral kas tutulumu hariç)

- **T4a** Göğüs duvarına yayılım
- **T4b** Meme derisinde ülser ya da ödem, meme derisinde satellit nodüller
- **T4c** T4a + T4b
- **T4d** İnflamatuvar karsinom

N - Bölgesel Lenf Nodu (Patolojik):

Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 Aynı taraf aksiller 1-3 adet lenf nodunda tümör metastazı

N2 Aynı taraf aksiller 4-9 adet lenf nodunda tümör metastazı ya da internal mamarien lenf nodu metastazı

- **N2a** Aksiller lenf nodunda fikse tümör metastazı
- **N2b** Aynı taraf internal mamarien lenf nodunda tümör metastazı

N3 Aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı, beraberinde 10'dan fazla aksiller ya da internal mammarien nod tutulumu

- **N3a** Sadece infraklavikuler lenf noduna metastaz
- **N3b** İnternal mammarien lenf nodu ve aksiller lenf nodu metastazı
- **N3c** Supraklavikuler lenf nodu metastazı

M – Metastaz:

MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz varlığı

Evre	T	N	M
Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2.1. AJCC 2002 evrelendirme sistemi (Singletary).

Meme Kanserinde Sağkalım

Meme kanserinin klinik davranışı uzun bir doğal seyir ve heterojenite ile karakterizedir. Meme kanseri tanısı konan hastalar uzun süre metastaz riski taşırlar ve iyileşmenin tanımı sorundur.

Tedavi edilmemiş meme kanserinin doğal seyri ortaya konduğunda, tedavinin etkinliği hakkında karar verilebilecek bir temel elde edilebilir. Böyle bir seri Middlesex hastanesi kaynaklı olup 1805-1933 yılları arasında takip edilmiş

250 hastadan oluşmuştur (Bloom). Hastaların %74'ü evre IV, %23'ü evre III ve %2'si evre II olarak saptanmıştır. Hastaların %7'si belirtilerin ortaya çıkmasından sonraki 6 ay, %39'u ise 1 yıl içinde başvurmuştur. Belirtilerin başlamasından itibaren medyan sağkalım 2,7 yıl olup hastaların %18'i 5 yıl, %4'ü 10 yıl yaşamıştır. Logaritmik çizilmiş sağkalım eğrisinin düz olması her yıl kalan hastalardan ölen oranının sabit olduğunu (%25) göstermektedir. NCI tarafından derlenmiş sağkalım sonuçlarında tedavi edilmiş hastalar incelenmiş ve hastalık dışı sebeplerle ölüm analiz dışı tutulmuştur. Elde edilen sağkalım eğrisinin bifazik şekli, hastaların iki alt grupta toplandığını göstermektedir. Birinci alt grup eğrisinin 10. yılı aştığı yerde ortaya çıkmakta ve tüm hastaların %60'ını oluşturmaktadır. İkinci alt grupta hastalık daha hızlı seyretmekte ve yıllık ölüm riski %25 olup, tedavi edilmemiş Middlesex serisine ulaşmaktadır. NCI sonuçları; meme kanserinin doğal seyri uzun, heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmekte, klinik olarak tanımlanabilen yüksek ve düşük yıllık ölüm tehlikesi taşıyan hasta alt grupları olduğunu göstermektedir (Ries 2). Meme kanserli hastaların prognozlarının ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sağkalım eğrilerinin iyi anlaşılması önemlidir (Harris). Genel olarak 10 yılın sonunda tedavi edilmiş olan hastaların sağkalım eğrisinin eğimi sığlaşır (inflection point). İyileşmenin gösterilebilmesi için bu hastaların 10 yıldan fazla takibi gereklidir. Uzun süreli takiple hastalığın virülansı ve metastaz yapma potansiyeli ayırt edilebilir. Virülans, metastazların ortaya çıkma ve ölüm hızı ya da oranı, metastaz potansiyeli ise metastazın ortaya çıkma olasılığıdır. Yeni tedavilerle sağkalım eğrisinin erken bölümünde oluşan gelişmeler her zaman 'inflection point' ötesinde eğriyi etkilememektedir. Erken dönemde gösterilen sağkalım avantajları prematür ve yanlış yönlendirici olabilir (Harris).

Meme kanserinde iyileşmenin tanımı karmaşıktır. En sık kullanılan kavram istatistik iyileşmedir; bir hasta grubunda ölüm hızı, aynı yaş ve cins dağılımına sahip normal nüfusun tüm nedenlerden ölüm hızına eşit olduğunda hastalar istatistiksel olarak iyileşmiş sayılır. Bir birey için klinik iyileşme; hastalığın tamamen ortadan kalkması anlamını taşır; bir grubun uzun süreli takipte meme kanserinden ölüm riski, genel nüfusta aynı yaş grubundaki kadınlardan farksız olduğunda, o grupta klinik iyileşme söz konusudur. Bir birey için kişisel iyileşme

meme kanseri belirtileri olmadan yaşamak ve başka nedenle ölmek olarak tanımlanır (Haybittle).

Meme kanserli hastalarda istatistik iyileşmeyi değerlendiren çalışmaların tümü devam eden bir mortalite riski olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda meme kanserli hastaların sağkalım eğrisi hiçbir zaman normal nüfusa paralel hale gelmemekte, 25-40 yıl sonra bile mortalite riski artmış olarak devam etmektedir. Tedaviden 25 yıl sonra meme kanserli hastalardaki mortalite normal popülasyonda beklenenin 15 kat üzerindedir (Rutqvist).

Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken, diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Bunlar:

- Primer tümör çapı
- Aksiller lenf nodu metastazı
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (ER, PR)
- Tümör proliferasyon hızı
- Moleküler prognostik faktörler (Cerb-B2, onkosüpresör genler)'dir (Hunt, Iglehart).

Bu faktörlerden bazılarının (tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri) prognoz belirlemedeki etkinliğinin çok iyi bilinmesine rağmen, bazıları (Cerb-B2, tümör baskılayıcı genler) ise henüz araştırma aşamasındadır (Hunt, Iglehart).

Primer tümör çapı: Sağkalım ile tümör çapı arasında aksiller lenf nodlarının durumundan bağımsız olarak bir ilişki vardır. Ayrıca primer tümörün

çapı ile ilişkili olarak aksiller lenf nodu tutulumu olasılığında artmaktadır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları araştırmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiş ve aksiller lenf nodu metastazı sıklığının 5 milimetre (mm)'nin altındaki tümörlerde %3,5 iken, 5-10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı bulunmuştur. Çalışmada tümör çapının hastalısız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur (Donegan, Silverstein).

Aksiller lenf nodu metastazı: Erken evre meme karsinomlu hastalarda en iyi prognostik gösterge aksiller lenf nodlarında metastatik tümörün varlığıdır. Sadece fizik muayene ile değerlendirmenin %30'a kadar varan yalancı-pozitifliği ve yalancı-negatifliği nedeniyle, evrelendirmenin diseke edilen aksiller lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesine dayandırılmasını gerekli kılmaktadır (Kircuta). Aksillanın evrelendirilmesindeki hataları en aza indirmek için en az 10 lenf nodunun örneklenmesi gerekmektedir. Pozitif aksiller lenf nodlarının anatomik düzeyi bağımsız bir prognostik gösterge olarak görülmemektedir (Barth).

Metastatik lenf nodu sayısındaki artış, hastalık nedeniyle olan ölüm riskini arttırmaktadır (Fisher). Lenf nodu metastazlarının belirlenmesindeki duyarlılık patolojik incelemenin ne ölçüde ayrıntılı yapıldığı ile ilişkili olarak değişebilir. Özellikle mikrometastazların yüzeysel bir patolojik incelemede atlanması olasılığı vardır. Bu nedenle lenf nodu tutulumunun doğru olarak ortaya konulması amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak tanımlanan mikrometastaz, 2 mm ya da daha küçük tümör metastazıdır. Ancak mikrometastazın konvansiyonel ya da immünohistokimyasal yöntemlerle saptanmasının, hastalısız ve toplam sağkalımı ya çok küçük oranda etkilediği ya da klinik olarak önemsiz olduğunun saptandığı belirtilmektedir (Donegan, Nasser).

Tümörün histopatolojik tipi: Memenin kötü huylu tümörlerinin %95'ten fazlası epiteliden kaynaklanır. Meme kanserli hastalarda en sık rastlanan tip infiltratif duktal karsinomdur. Bu tip aynı zamanda en kötü prognoza sahip olan meme kanseri tipidir. İnvaziv formda nüks edebilmelerine karşın, memenin

noninvaziv kanserlerinde prognoz çok iyidir. Tübüler karsinom ve müsinöz karsinom, saf formlarında nadiren metastaz yaparlar, bu nedenle prognozları çok iyidir. Benzer şekilde metastaz yapmamış medüller karsinomlarda da prognoz infiltratif duktal karsinoma göre daha iyidir (Donegan, Davis).

Histolojik grade: Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan histolojik grade (hüresel diferansiyasyon derecesi) hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Tümör diferansiyasyon derecesinin belirlenmesinde birçok sistem olmasına karşın, genellikle Scarff-Bloom Richardson (SBR) ve Fisher derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. SBR pleomorfizm ve mitotik indekse önem verirken, Fisher sisteminde nükleer derecelendirme, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir (Clemente).

Lenfovasküler invazyon: İnvaziv karsinom içindeki ya da yakın komşuluğundaki damarlar ve lenfatikler tümör hücreleri tarafından invaze edilebilir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal nüks ve uzak metastaz öngören değerli bir bulgudur (Orbo).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Günümüzde invaziv ductal karsinomada ER ve PR varlığının araştırılması, meme kanserli hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde standart bir uygulama haline gelmiştir. Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i, metastazların ise %45-55'i ER pozitifdir. ER pozitif tümörlü kadınların %32-80'i hormonal tedaviye yanıt verirken, ER (-) tümörlü kadınlarda bu oran %8'dir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin ortalama %45-60'ı PR içerir. Bir tümörde ER ve PR'nin her ikisinin varlığı, sadece ER (+) olan tümörlü hastalarda izlenen ortalama %52'lik hormonal tedavi yanıtını, %75-80'e çıkarmaktadır (Donegan, Horwitz).

Tümör proliferasyon hızı ve prognostik önemi: Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör proliferasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun

tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıklar bulunmaktadır. Bunlar mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67), S-faz reaksiyonu, thymidine labeling indeks, bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir. Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (Özmen).

Moleküler prognostik faktörler: Onkogenler protoonkogenlerden türetilirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücrel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir (Hunt).

Kanserin, daha önce var olan normal dokunun kontrolsüz bir biçimde çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezde rol oynadığı kaçınılmazdır. Hücrel değişim, tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı, Cerb-B2 olarak bilinen neu onkogenidir (neu onkogeni=Her-2=Cerb-B2) (Paik).

2.2. MAJOR DOKU UYUŞUM KOMPLEKSİ (MHC) VE CD74

Major Doku Uyuşum Kompleksi (MHC), şimdiye kadar çalışılan bütün omurgalılarda bulunan ve bağışıklıkla ilgili ve bağışıklıkla ilgili olmayan fonksiyonları bulunan bir grup gendir. 1931 yılında Landsteiner eritrosit antijenlerini keşfetmiş; kan transfüzyonu için grup uyuşumunun gerekliliğini ve doku-organ transplantasyonu içinde doku antijenlerinin uyumundan söz etmiştir (Landsteiner). 1930'lu yıllarda Peter A. Gorer ve George D. Snell farelerde doku antijenlerinin varlığından söz etmiş ve bunların gen bölgesine doku uyuşum kompleksi adını vermişlerdir. Farelerde 17. kromozomdaki bu H-2 gen bölgesinin sentezini sağladığı doku antijenlerine de MHC antijenleri denmiştir. Bu

alloantijenler insanda lökositler üzerinde bulduklarından, insan lökosit antijenleri (HLA) olarak adlandırılmaktadır (Humar).

Sonraları bu insan genlerinin haritasını çıkartmak için aile çalışmalarından yararlandı. Salt serolojik yaklaşımla bu ilk üç gen HLA-A, HLA-B ve HLA-C olarak isimlendirilmiştir. İkinci üçlü, adı geçen gen bölgesinin hemen yanında yer almakta ve HLA-D olarak isimlendirilmektedir. Alloantijenlerce ortaya çıkartılan ve HLA-D bölgesinde haritalanmış ilk gen ürünü HLA-D ilişkili veya HLA-DR olarak isimlendirilir. Diğer iki gen ise, alfabetik sırayla HLA-DQ ve HLA-DP olarak isimlendirilirler. HLA bölgesi insanlarda MHC, farelerde H-2 bölgesi olarak bilinir. Özel olarak insan HLA-A, B ve C'leri fare H-2K, D, L'lerine benzer ve Sınıf I MHC molekülleri olarak isimlendirilirken, insan HLA-DR, DQ ve DP'leri fare I-A, I-E'lerine benzer ve Sınıf II moleküller olarak isimlendirilirler (Humar).

MHC moleküllerinin başlıca fonksiyonu, T-lenfositlerinin peptide bağlanmasını sağlamaktır. T hücrelerinin, enfekte hücreleri tanıyabilmesi için hücre yüzeyinde viral antijenlerle birlikte MHC antijenlerinin olması gerekir. Bağışıklık yanıtının oluşması ve düzenlenmesinde esas olarak üç molekül sorumludur. Bunlar, MHC molekülleri, T hücre reseptörleri (T-cell receptor, TCR) ve bağışıklık yanıtının başlama ve sonlanmasında belirleyici rol oynayan peptid yapısındaki antijenlerdir. Bu mekanizmanın çalışmasında rol oynayan 4 temel hücre; antijen-sunucu hücreler (antijen presenting cell, APC), yardımcı T lenfositler (T-helper cell, Th, CD4+), B lenfositler (B) ve öldürücü/baskılayıcı T lenfositlerdir (cytotoxic/supressor T cell, Ts, CD8+). Antijen sunucu hücreler (APC); mikroglia, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşur, ancak özel koşullarda diğer bağışıklık sistemi hücreleri (B lenfositler gibi) ve epitelyal hücreler de APC olarak fonksiyon gösterebilirler. APC'ler yüzeylerinde MHC Sınıf II (MHC-II) moleküllerini taşırlar. Peptid yapısındaki antijen ile birlikte bir birleşik yapı oluşturan MHC-II'ler, TCR'ler yoluyla yardımcı T lenfositleri uyarırlar. Bu uyarı için ayrıca yardımcı sinyallerde (kostimülatör) gerekmektedir (Humar, Moldenhauer).

HLA Antijen Sistemi

MHC, tüm omurgalıların genomunda yer alan, en yüksek polimorfizme sahip olan ve evrim süresince en iyi korunmuş bölgelerden biridir. Kromozom 6'nın kısa kolunda, 6p21.3 bölgesinde yer alır ve yaklaşık 4000 kb uzunluğundadır. Telomerden sentromere doğru dizilim, sırasıyla Sınıf – I, III, II bölgeleri şeklindedir (Yiğitbaş).

MHC Sınıf-I bölgesi, tüm çekirdekli hücrelerde, kısmende trombositlerde ve retikülositlerde bulunur. Klasik genler olarak nitelenen HLA-A, -B, -C ve non-klasik olarak tanımlanan HLA-E, -F, -G genlerinin ağır zincirlerini ve bunlara ek olarak MICA, MICB, çok sayıda psödogen ve ayrıca işlevleri iyi anlaşılabilmiş birçok geni kodlamaktadır. Bütün molekül 2 polipeptid zincirden oluşmuştur. Ağır zincir bir glikoproteindir. Ağır zincire eşlik eden B2-mikroglobulin molekülü ise MHC bölgesi dışında, kromozom 15'de kodlanmaktadır. Bunlar birbirlerine non-kovalent bağlarla bağlanmışlardır (Yiğitbaş).

MHC Sınıf-II bölgesi, daha az doku dağılımına sahiptir. HLA-DR, -DQ, -DP genleri a ve b zincirleri kodlanmaktadır ve bütün B hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunan hücrelerde bulunurlar. Birbiri ile non-kovalent bağlanmış Alfa ve Beta adlı iki polipeptid zincirinden oluşmaktadır (Yiğitbaş).

MHC Sınıf-III bölgesinde ise kompleman C4 ve C2, Faktör B, 21 hidrokinaz, TNF (Tümör nekroz faktör) ve Ksp 70 genleri kodlanmaktadır. MHC içinde yer almasının nedeni henüz anlaşılabilmiştir (Humar).

HLA genleri, Mendelian kalıtım ve eş baskın (co-dominant) özelliği gösterirler. Kalıtım haplotipler olarak birbirine bağlı gen blokları halindedir. Her birey bir maternal birde paternal haplotip olarak her ikisinde ifade eder. İmmün sistemin en önemli görevi kendine ait olan ve yabancı olanı birbirinden ayırabilmektir.

Virüslerle infekte olan hücrelerin veya neoplastik hücrelerin T-hücrelerinden kaçabilmek için kullandıkları yönteminde HLA moleküllerinin ekspresyonunda azalmaya gitme (down regulation) işlevi olduğu tespit edilmiştir (Yiğitbaş).

HLA İle Kanser Arasındaki İlişkiler

Tümörlerin birçoğu immün cevap ile oluşacak olan hasardan kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirirler. Bu mekanizmalardan bazıları şunlardır:

- Tümör hücresi yüzeyinde görevli B7 reseptör eksprese olmaz ve sonuçta CD28 lenfositleri tümör hücresi ile etkileşemediğinden tümör immün sistem tarafından yakalanamaz.
- İmmün sistemi baskılayıcı Transforming Growth Factor Beta salgılar, bu sayede sitotoksik T lenfositler (CD8+) inhibe olur.
- Normalde CD8 lenfositlerin yüzeyinde olması gereken aktif FAS-L reseptörü tümör hücresi yüzeyinde olursa, tümör hücreleri yerine CD8 lenfositler apoptozise uğrar.
- Tümör hücresi antijensiz proteinler sergilerse, bu proteinler CD8 ile reaksiyona giremediğinden etkisiz hale getirilemezler.
- Tümör hücresi müsin oluşturarak kendi yüzey antijenlerini örtüp CD8 lenfositlerden kaçabilir.
- Tümör hücresi MHC Sınıf I ve Sınıf II antijenleri eksprese etmez ve bu sayede lenfositler tarafından tanınmaz (Nicolini).

Çalışmalarda tümör hücrelerinin immün cevaptan kurtulmak için 4 farklı şekilde HLA kaybı oluşturduğu iddia edilmiştir:

1. Total HLA kaybı: Beta2 mikroglobulin sentezinin, antijen sunumu ile ilgili taşıyıcıların (antijeni oluşturduğu yerlerden hücre yüzeyine getiren taşıma sistemi) ve MHC genlerinin yapısal defektleri sonucu olabilir.
2. HLA haplotip kaybı: HLA antijenlerinden bazılarının delesyona uğraması yoluyla olmaktadır. Kromozomal olabilir. Özellikle kolon ve pankreas karsinomunda ve malign melanomda rastlanmıştır.

3. HLA lokus kaybı: MHC Sınıf I'de yer alan A, B, C lokuslarından sadece birinin veya birkaçının ürettiği antijenlerin görülmemesidir.
4. Allel kaybı: A, B, C allellerinden birinin kaybıdır (nokta mutasyonlara bağlı gelişebilir) (Nicolini, Salerno).

CD74 ve Kansere İle Arasındaki İlişki

CD74 (invariant chain, li) çeşitli immünolojik fonksiyonları olan bir glikoprotein'dir. HLA-DR (MHC Sınıf II)'nin Gama zinciridir ve Alfa ve Beta zincirleriyle ilişki halindedir. CD74'ün en iyi bilinen fonksiyonu, antijen salgılayan hücrelerde class II major histocompatibility complex (MHC) proteinlerinin regülasyonunu sağlamasıdır. Aynı zamanda İnvariant Chain olarak bilinir. CD74'ün, peptitlerin, antijen sunucu hücrelerde bağlanması, transportu ve sunumunda önemli rolleri vardır (Nagata).

Tümör, konak etkileşiminin kanser dokusunun büyümesini etkilediği bilinmektedir. Tümörleri yüksek miktarda infiltratif lenfosit (TILs) içeren hastaların, daha az miktarda TILs içerenlere göre daha iyi bir prognoza sahip oldukları ileri sürülmektedir (Jiang).

Konak lenfositlerinin tümöre yanıtını etkileyebilecek bir faktör, tümör antijenlerinin MHC Sınıf II moleküllerce, hücre yüzeyinde sunulmasıdır. Diğer bir faktör ise, peptitlerin MHC Sınıf II moleküllere bağlanmasını etkileyen MHC Sınıf II- bağımlı CD74 (invariant chain)'dür. Değişik izoformlarda sentezlenen, bir tip-II membran glikoproteinidir ve MHC Sınıf II moleküllerin endoplazmik retikulumda bağlanması için gereklidir. MHC Sınıf II moleküllerin intrasellüler transportunda merkezi bir işlevi vardır. Bu moleküllerin endoplazmik retikulumdan trans-golgi network'a transportu esnasında, bu moleküllere bağlı kalması durumunda, moleküllerin endojen peptitlere bağlanmasını engeller. CD74'ün malign neoplazilerde aşırı ekspresyonu, endojen tümör antijenlerinin prezantasyonunu ve tümöre konak immün yanıtını engelleyebilir (Jiang).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Mart 1984 – Kasım 1999 tarihleri arasında, invaziv duktal meme kanseri nedeniyle opere edilip, ameliyat sonrası takip ve tedavisi fakültemizin Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olan kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İnvaziv duktal meme kanseri nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen ve takiplerinde en az 10 yılı doldurmuş olan ve takip ve tedavi bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hastanemiz arşivinde bulunan dosyaları taranarak, hastaların demografik özellikleri (yaş, menapozal durum gibi) ve hastalıklarının prognozu ile ilgili bilgiler retrospektif olarak elde edildi. Hastalar metastaz veya lokal nüks gelişip gelişmemesine göre değerlendirildi. Metastaz veya lokal nüks görülen hastalar kötü prognozu, görülmeyen hastalar ise iyi prognozu gösterdi. Hasta dosyalarından elde edilip, değerlendirilen parametreler şunlardır:

- 1. Hasta yaşı** (Hastaların tanı anındaki yaşları kaydedildi.)
- 2. Menapozal durum** (Hastalar tanı anındaki menapoz durumlarına göre premenapozal ve postmenapozal olmak üzere iki grup olarak kaydedildi.)
- 3. Tümör lokalizasyonu** (Sağ meme, sol meme, üst dış kadran (ÜDK), alt dış kadran (ADK), üst iç kadran (ÜİK), alt iç kadran (AİK) ve areola olmak üzere, tümörün hangi memenin hangi kadranında olduğu kaydedildi.)
- 4. Uygulanan ameliyat tekniği** (Hastalara radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi ve simple mastektomi operasyonlarından hangisinin uygulandığı operasyon notlarından saptandı ve kaydedildi.)
- 5. Tümör boyutu** (Tümör boyutu patoloji raporlarında, TNM sınıflamasına göre yapılarak T1, T2, T3 ve T4 olmak üzere kaydedildi.)

- 6. Lenf nodu tutulumu** (Lenf nodlarının durumu patoloji raporları incelenerek, TNM sınıflamasına göre N0, N1, N2 ve N3 olmak üzere kaydedildi. Ayrıca lenf nodu tutulumu olup olmamasına göre de ayrı bir sınıflama yapılarak hastalar iki grup şeklinde kaydedildi.)
- 7. Nükleer grade** (Hastaların patoloji raporları incelenerek Modifiye Bloom-Richardson sistemine göre yapılmış olan değerlendirmeler sonucunda nükleer grade, grade 1, 2 ve 3 olmak üzere üç grupta kaydedildi.)
- 8. Histolojik grade** (Hastaların patoloji raporları incelenerek Modifiye Bloom-Richardson sistemine göre yapılmış olan değerlendirmeler sonucunda histolojik grade, grade 1, 2 ve 3 olmak üzere üç grupta kaydedildi.)
- 9. Hormon reseptör durumu** (Patoloji raporları incelenerek tümöral dokuların östrojen ve progesteron reseptörleri içerip, içermedikleri kaydedildi.)
- 10. Kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi** (Hastaların operasyon öncesi veya sonrası kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavi alıp, almadıkları saptanıp kaydedildi.)
- 11. Metastaz varlığı** (Hasta dosyaları taranarak takip süresince herhangi bir metastaz saptanıp, saptanmadığı kaydedildi.)
- 12. Lokal rekürrens varlığı** (Takip süresince lokal rekürrens gerçekleşip, gerçekleşmediği kaydedildi.)
- 13. Takip süresi** (Tanı aldığı tarihten, meme kanseri ile ilgili takip ve tedavi amaçlı hastaneye geldiği en son tarihe kadar geçen süre takip süresi olarak kaydedildi. Bu tanımlamamıza göre hasta takip süresi, hasta yaşam süresine eşittir.)
- 14. Kanser nedeniyle ölüm durumu** (Meme kanseri nedeniyle gerçekleşen ölümler kaydedildi.)

Bu hastaların tümöral dokularına ait parafin bloklar, retrospektif olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edildi ve aynı bölümde immünohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Kanser dokularındaki CD74 ve HLA-DR ekspresyon yüzdeleri ve lenfosit infiltrasyonu şiddeti araştırıldı.

İmmünohistokimyasal İnceleme

Çalışmaya alınan hastalara ait parafin bloklardan hazırlanan 4-5 µm (mikrometre) kalınlığındaki kesitlere immünohistokimyasal olarak ‘Streptoavidin-Biotin Kompleks’ yöntemi ile anti CD74 (Clone 1N2, 1/100, Lab vision, Neomarker) ve anti HLA-DR (Clone CR3/43, Dako, 1/50) antikoları uygulandı. Doku kesitleri 56 derece etüvde 1 gece bırakılıp, ardından iki kez 5’er dakika ksilolden geçirilerek deparafinize edildi. Daha sonra azalan derecelerde alkollerden geçirilip, distile suya alınarak rehidrate edildi. Daha sonra sıcak su tankında (90 derece) EDTA (etilen diamin tetra asetik asit) buffer (AF9004500, Labvision, CA) pH 8.0 içinde 30 dakika ‘antijen retrieval’ işlemi uygulandı. Takiben 20 dakika soğutulup PBS (Phosphate Buffer Saline pH 7.4) içinde yıkandı. Endojen peroksidaz enzim blokajı için %3’lük H₂O₂ solüsyonu ile kesitler 10 dakika inkübe edildi ve takiben zemin boyanmasını engellemek amacıyla PBS içinde blocking solüsyonu ile 20 dakika muamele edildi. Kesitler oda ısısında primer antikolar ile kaplanarak bir gece inkübe edildi. Daha sonra ‘linking reagent’ ile 15 dakika, labeling reagent streptoavidin ile konjuge edilmiş ‘horseradish peroksidaz’ ile 15 dakika olmak üzere inkübe edildi. Boyanma diaminobenzidine ile görünür hale getirildi ve Hematoksilen Eozin (H/E) ile zıt boyama yapılarak lamel ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

Değerlendirme ışık mikroskopunda ve semikantitatif olarak yapıldı. CD74 ve HLA-DR için stoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. CD74, HLA-DR ve lenfosit infiltrasyonu için immünohistokimyasal boyama sonuçları değerlendirilirken, daha önce yapılmış olan çalışmalarda anlamlı kabul edilmiş

boyanma miktarları dikkate alındı (Jiang, Ishigami). CD74 ve HLA-DR için boyanan hücre miktarı yüzde alan olarak belirtildi ve aşağıdaki sınıflama yapıldı.

- 0=Pozitif hücre yok
- 1+=<% 10 tümör hücresinde pozitif boyanma
- 2+=% 10-30 tümör hücresinde pozitif boyanma
- 3+=>% 30 tümör hücresinde pozitif boyanma

Tümör içi lenfoid topluluk ise şu şekilde derecelendirildi:

- 0=lenfoid topluluk yok
- 1+= nadir, genellikle küçük lenfoid odak
- 2+= orta düzeyde büyük lenfoid odak
- 3+= yaygın büyük lenfoid odak.

Yapılan bu sınıflama sonrası verilerin değerlendirmesinde CD74 ve HLA-DR için 2+ ve 3+ boyanma anlamlı kabul edildi ve bu hastalardan CD74(+) ve HLA-DR(+) grupları oluşturuldu. 0 ve 1+ boyanmalar anlamsız kabul edilip CD74(-) ve HLA-DR(-) grupları oluşturuldu. Lenfosit infiltrasyonu için ise 2+ ve 3+ boyanma anlamlı kabul edilirken, 0 ve 1+ boyanma ise anlamlı olarak kabul edilmedi. Buna göre hastalar TILs(+) (anlamlı boyanma görülen hastalar) ve TILs(-) (anlamlı boyanma olmayan hastalar) olmak üzere iki gruba ayrıldı (Jiang, Ishigami).

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows ver: 13.0 (SPSS inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde; oranlar arası fark değerlendirmesinde Ki-Kare, sürekli verilerin ortalama arasındaki fark analizi Mann-Whitney testi ile yapıldı. Yaşam süre analizleri Kaplan-Meier metoduna göre yapıldı, yaşam süresi farkları analizi tek yönlü olarak Log rank testi ile yapıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Mart 1984 – Kasım 1999 tarihleri arasında invaziv duktal meme kanseri nedeniyle opere edilmiş olup ameliyat sonrası takip ve tedavi bilgilerine ulaşılabilen 41 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bu hastaların tamamı 10 yıllık takip süresini aşanlardan seçilmiştir. Takip süresi ortancası 125 (115-135) ay olarak bulundu. Bu hastaların verilerinden elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir;

Yaş: Çalışmaya alınan 41 hastanın ortalama yaşı 48.29 ± 11.86 yıl olarak saptanmıştır.

Menapozal durum: 41 hastanın 21'i (%51,2) premenapozal dönemde, 20 hasta (%48,8) postmenapozal dönemde meme kanseri tanısı almıştır.

Tümör lokalizasyonu: Tümöral dokunun, 14 hastada (%34,1) sol memede, 27 hastada (%65,9) sağ memede lokalize olduğu saptandı. Tümör, 27 hastada (%65,9) ÜDK, 7 hastada (%17,1) ÜİK, 4 hastada (%9,8) ADK ve 3 hastada (%7,3) AİK lokalizasyonundadır.

Uygulanan ameliyat tekniği: 14 hastaya (%34,1) radikal mastektomi uygulanırken, 24 hastaya (%58,5) modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Lokal ileri evre olan 3 hastaya ise (%7,3) simple mastektomi uygulanmıştır.

Tümör boyutu: Tümörün, 10 hastada (%24,4) T1, 25 hastada (%61) T2, 4 hastada (%9,8) T3 ve 2 hastada (%4,9) T4 boyutunda olduğu saptandı.

Nükleer grade: Hastalar patoloji raporlarında belirtilmiş olan nükleer gradelerine göre değerlendirildiğinde, %27,3'ünün grade 1, %66,7'sinin grade 2, %6,1'inin ise grade 3 olduğu saptandı.

Histolojik grade: Histolojik grade açısından bakıldığında, hastaların %3,1'inin grade 1, %71,9'unun grade 2, %25'inin grade 3 olduğu saptandı.

Lenf nodu tutulumu: Hastalar lenf nodu metastazı açısından incelendiğinde, 15 hastanın (%36,6) N0, 8 hastanın (%19,5) N1, 12 hastanın (%29,3) N2, 6 hastanın (%14,6) N3 olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastalar lenf nodu

metastazlı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarakda incelendi. Buna göre 15 hastada (%36,6) lenf nodu metastazının olmadığı, 26 hastada ise (%63,4) lenf nodu metastazlı olduğu saptandı.

Metastaz: Hastaların 18'inde (%43,9) takip süresi içinde metastaz saptanırken, 23'ünde (%56,1) herhangi bir dönemde metastaz saptanmamıştır.

Hormon reseptör durumu: İncelenen 41 tümörden 21'i (%51,2) ER içermezken, 20'sinde (%48,8) ER bulunuyordu. PR açısından bakıldığında ise, 27 hastanın (%65,8) negatif, 14 hastanın (%34,2) ise pozitif olduğu saptandı.

Lokal rekürrens: 3 hastada (%7,3) lokal rekürrens saptanırken, 38 hastada (%92,7) lokal rekürrens gelişmemiştir.

İyi ve kötü prognoz grupları: Lokal rekürrens görülen 3 hastada aynı zamanda metastazda gözlenmiştir. Bu nedenle kötü prognoz grubu ile metastaz olan grup ve iyi prognoz grubu ile metastaz olmayan grup eşdeğerdir.

Kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi: 34 hasta (%82,9) adjuvan kemoterapi alırken, 7 hasta (%17,1) kemoterapi almamıştır. Yine 26 hastaya (%63,4) ameliyat sonrası dönemde radyoterapi uygulanırken, 15 hasta hiçbir dönemde radyoterapi almamıştır. 32 hasta (%78) tamoksifen, 1 hasta (%2,4) arimidex tedavisi alırken, 8 hasta (%19,6) hormonal tedavi almamıştır.

Takip süresi: Takip süresi (hasta yaşam süresi) ortancası 125±10,1 aydır.

Meme kanseri nedeniyle ölüm: 41 hastadan 16'sında (%39) meme kanseri nedeniyle ölüm gerçekleştiği saptanmıştır.

CD74 Ekspresyonu: İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda 22 hasta (%53,7) CD74(+) grubun, 19 hasta (%46,3) CD74(-) grubun kriterlerine uygundu.

HLA-DR Ekspresyonu: Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonuçlarına göre 23 hasta (%56,1) HLA-DR(-) grubuna, 18 hasta (%43,9) ise HLA-DR(+) grubuna alınmıştır.

Lenfosit İnfiltrasyonu: 17 hasta (%41,5), lenfosit infiltrasyonu bakımından 2+ veya 3+ boyanarak TILs(+) grubuna girerken, 24 hasta (%58,5) ise 0 veya 1+ boyanarak TILs(-) grubuna girmiştir.

CD74 ekspresyonu ile HLA-DR ekspresyonunun karşılaştırılması:

CD74(+) ve CD74(-) grupları arasında, HLA-DR ekspresyon oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,67)(Tablo4.1).

		HLA-DR ekspresyonu		Toplam
		HLA-DR(-)	HLA-DR(+)	
CD74(-) Grup	Hasta sayısı	10	9	19
	Yüzde	52,6	47,4	100,0
CD74(+) Grup	Hasta sayısı	13	9	22
	Yüzde	59,1	40,9	100,0

Tablo 4.1. CD74 ekspresyonu ile HLA-DR ekspresyonunun karşılaştırılması.

CD74 ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması:

Preparatlardaki CD74 ekspresyon oranları ile TILs infiltrasyon oranlarının karşılaştırılması tablo 4.2’de verilmiştir. CD74(+) ve CD74(-) grupları arasında TILs infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,06).

		Lenfosit infiltrasyonu		Toplam
		TILs(-)	TILs(+)	
CD74(-) Grup	Hasta sayısı	14	5	19
	Yüzde	73,7	26,3	100,0
CD74(+) Grup	Hasta sayısı	10	12	22
	Yüzde	45,5	54,5	100,0

Tablo 4.2. CD74 ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması.

HLA-DR ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması:

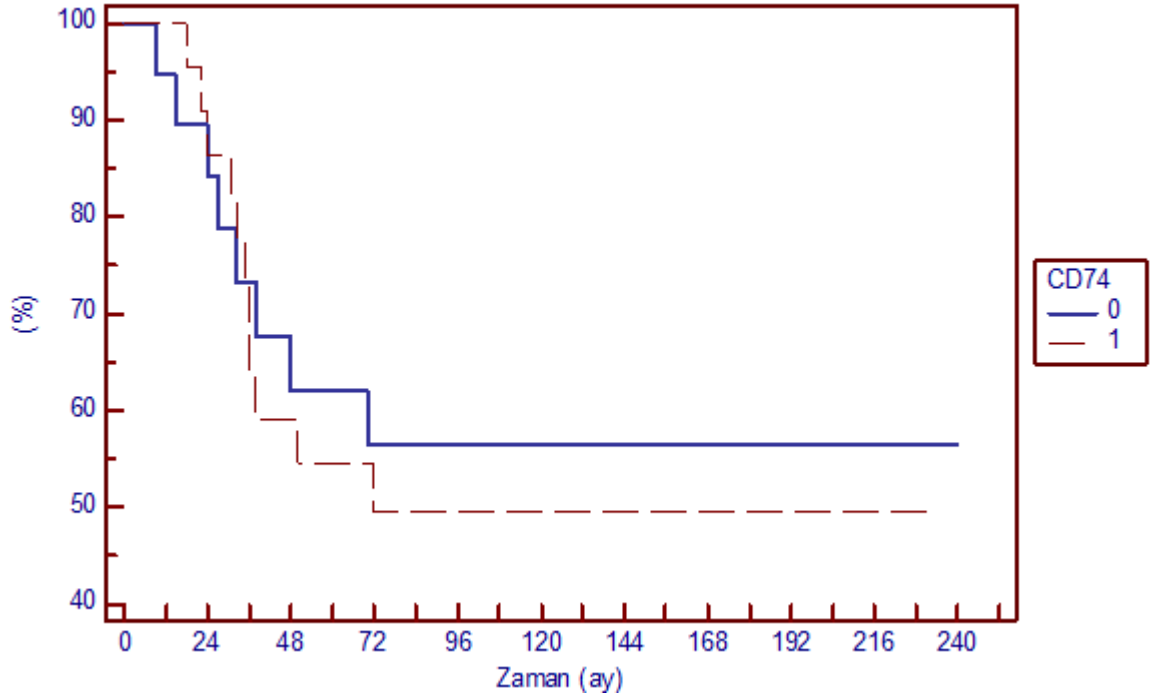
HLA-DR ekspresyonu ile lenfosit infiltrasyonunun karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler tablo 4.3’de verilmiştir. Buna göre HLA-DR(-) ve HLA-DR(+) grupları arasında, lenfosit infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p= 0,73).

		Lenfosit infiltrasyonu		Toplam
		TILs(-)	TILs(+)	
HLA-DR(-) Grup	Hasta sayısı	14	9	23
	Yüzde	60,9	39,1	100,0
HLA-DR(+) Grup	Hasta sayısı	10	8	18
	Yüzde	55,6	44,4	100,0

Tablo 4.3. HLA-DR ekspresyonu ile TILs infiltrasyonunun karşılaştırılması.

CD74 ekspresyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması:

CD74(-) ve CD74(+) gruplarının hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırıldığı grafik aşağıda verilmiştir (Grafik 4.1). Grafikte görüldüğü gibi CD74(-) gruptaki hastaliksız yaşam süreleri daha uzun olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,75$).



Grafik 4.1. CD74 ekspresyon oranları ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması (0= CD74(-) grup, 1= CD74(+) grup).

CD74 ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması: CD74(+) ve CD74(-) gruplarındaki hastaların tümör boyutlarının dağılımı tablo 4.4'te verilmiştir. Tümör boyutlarına göre dağılım açısından iki grup arasında anlamlı

fark saptanmamıştır (p=0,9). Her iki grupta hastaların yaklaşık %60'ının tümörleri T2 boyutundadır.

		Tümör boyutu				Toplam
		T1	T2	T3	T4	
CD74(-) Grup	Hasta sayısı	4	12	2	1	19
	Yüzde	21,1	63,2	10,5	5,3	100,0
CD74(+) Grup	Hasta sayısı	6	13	2	1	22
	Yüzde	27,3	59,1	9,1	4,5	100,0

Tablo 4.4. CD74 ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması.

CD74 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması: CD74 ekspresyon oranı ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması tablo 4.5 ve tablo 4.6'da yapılmıştır. CD74(+) grupta (%72,7), CD74(-) gruba göre (%52,6) lenf nodu metastazı oranı daha fazladır. Ancak her iki sınıflamada da CD74 ekspresyon oranı ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Her iki sınıflamaya göre de p=0,2).

		Lenf nodu tutulumu (TNM sınıflaması)				Toplam
		N0	N1	N2	N3	
CD74(-) Grup	Hasta sayısı	9	2	4	4	19
	Yüzde	47,4	10,5	21,1	21,1	100,0
CD74(+) Grup	Hasta sayısı	6	6	8	2	22
	Yüzde	27,3	27,3	36,4	9,1	100,0

Tablo 4.5. CD74 ekspresyonu ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması.

		Lenf nodu metastazı		Toplam
		Yok	Var	
CD74(-) Grup	Hasta sayısı	9	10	19
	Yüzde	47,4	52,6	100,0
CD74(+) Grup	Hasta sayısı	6	16	22
	Yüzde	27,3	72,7	100,0

Tablo 4.6. CD74 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması.

CD74 ekspresyonu ile nükleer grade'in karşılaştırılması: CD74(-) grubundaki hastaların %26,7'si nükleer grade 1, %60'ı grade 2, %13,3'ü grade 3'tü. CD74(+) grubundaki hastaların ise %27,8'i grade 1, %72,2'si grade 2'ydi. CD74(+) grupta nükleer grade 3 hasta yoktu. İki grup arasında nükleer grade dağılımı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,3).

CD74 ekspresyonu ile histolojik grade'in karşılaştırılması: CD74(-) grubunun %7,1'i histolojik grade 1, %64,3'ü grade 2, %28,6'sı grade 3'tü. CD74(+) grubunun ise %77,8'i grade 2, %22,2'si grade 3'tü. Bu grupta histolojik grade 1 hasta yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,4).

CD74 ekspresyonu ile meme kanseri nedeniyle oluşan ölümlerin karşılaştırılması: 22 hastadan oluşan CD74(+) ve 19 hastadan oluşan CD74(-) gruplarının her ikisinden de 8'er hastanın meme kanseri nedeniyle öldüğü saptandı. İki grup arasında bu anlamda da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,7).

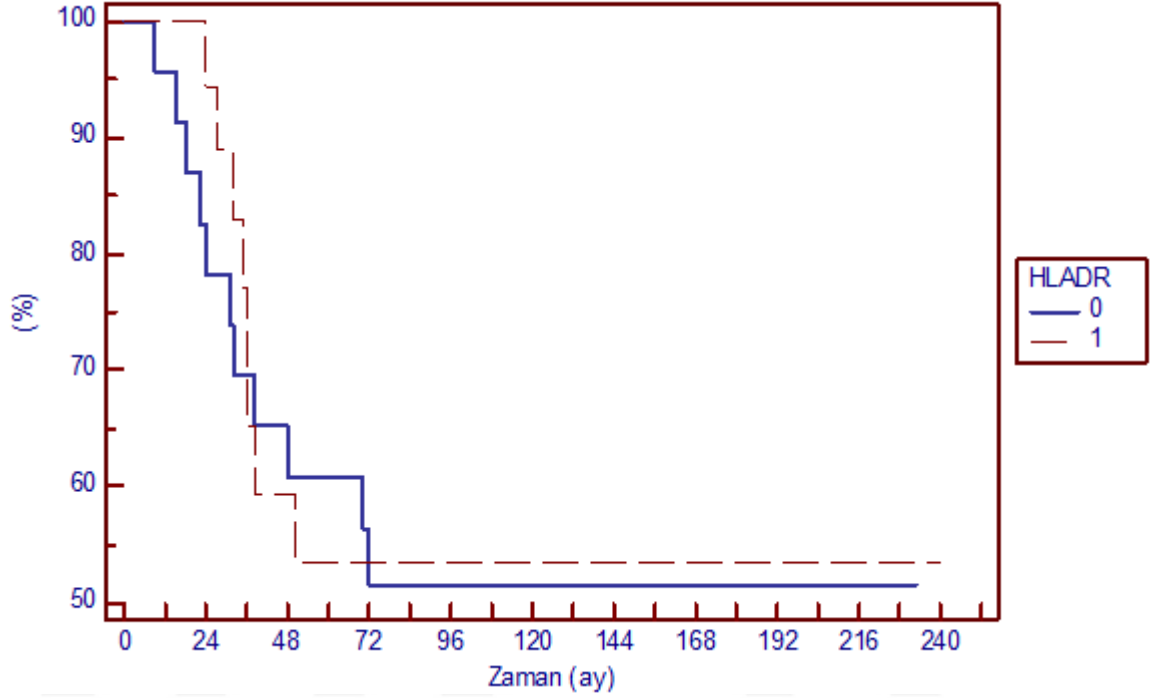
CD74 ekspresyonu ile metastaz varlığının karşılaştırılması: CD74(-) gruptan 8 hastada (%42,1), CD74(+) gruptan ise 10 hastada (%45,5) metastaz geliştiği saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p=0,8).

HLA-DR ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması: Tümöral dokularda saptanan HLA-DR ekspresyon oranları ile tümör boyutlarının karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular tablo 4.7'de verilmiştir. HLA-DR(-) ve HLA-DR(+) grupları arasında, tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,5).

		Tümör boyutu				Toplam
		T1	T2	T3	T4	
HLA-DR(-) Grup	Hasta sayısı	5	13	3	2	23
	Yüzde	21,7	56,5	13	8,7	100,0
HLA-DR(+) Grup	Hasta sayısı	5	12	1	0	18
	Yüzde	27,8	66,7	5,6	0	100,0

Tablo 4.7. HLA-DR ekspresyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması.

HLA-DR ekspresyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması: Grafik 4.2’da HLA-DR(-) ve HLA-DR(+) gruplarının hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,81).



Grafik 4.2. HLA-DR ekspresyon oranları ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması (0= HLA-DR(-) grup, 1= HLA-DR(+) grup).

HLA-DR ekspresyonu ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması: HLA-DR ekspresyon oranları ile lenf nodu tutulumlarının karşılaştırılması ile elde edilen bulgular tablo 4.8 ve 4.9’da verilmiştir. HLA-DR(-) grupta (%69,6), HLA-DR(+) gruba göre (%55,6) lenf nodu tutulumu oranı daha fazla bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,4). Ancak TNM sınıflaması dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,044). N3 tutulumun büyük çoğunluğu HLA-DR(-) grubundayken, N2 tutulumların çoğunluğu HLA-DR(+) gruptadır.

		Lenf nodu tutulumu (TNM sınıflaması)				Toplam
		N0	N1	N2	N3	
HLA-DR(-) Grup	Hasta sayısı	7	7	4	5	23
	Yüzde	30,4	30,4	17,4	21,7	100,0
HLA-DR(+) Grup	Hasta sayısı	8	1	8	1	18
	Yüzde	44,4	5,6	44,4	5,6	100,0

Tablo 4.8. HLA-DR ekspresyonu ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması.

		Lenf nodu metastazı		Toplam
		Yok	Var	
HLA-DR(-) Grup	Hasta sayısı	7	16	23
	Yüzde	30,4	69,6	100,0
HLA-DR(+) Grup	Hasta sayısı	8	10	18
	Yüzde	44,4	55,6	100,0

Tablo 4.9. HLA-DR ekspresyonu ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması.

HLA-DR ekspresyonu ile nükleer grade'in karşılaştırılması: HLA-DR(-) gruptaki hastaların %35,3'ü nükleer grade 1, %52,9'u grade 2, %11,8'i grade 3'tür. HLA-DR(+) grupta ise hastaların %18,8'i grade 1, %81,3'ü grade 2'dir ve bu grupta nükleer grade 3 hasta yoktur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,2$).

HLA-DR ekspresyonu ile histolojik grade'in karşılaştırılması: HLA-DR(-) gruptaki hastaların %70,6'sı histolojik grade 2, %29,4'ü histolojik grade 3'tür, bu grupta grade 1 hasta yoktur. HLA-DR(+) gruptaki hastaların ise %6,7'si histolojik grade 1, %73,3'ü grade 2, %20'si grade 3'tür. Histolojik grade açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,5$).

HLA-DR ekspresyonu ile meme kanseri nedeniyle oluşan ölümlerin karşılaştırılması: 23 hastadan oluşan HLA-DR(-) grubundan da, 18 hastadan oluşan HLA-DR(+) grubunda 8'er hasta meme kanseri nedeniyle ölmüştür. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,5$).

HLA-DR ekspresyonu ile metastaz varlığının karşılaştırılması: HLA-DR(-) grubunda 10 hastada metastaz geliştiği gözlenirken, HLA-DR(+) gruptan 8 hastada metastaz gelişmiştir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,6$).

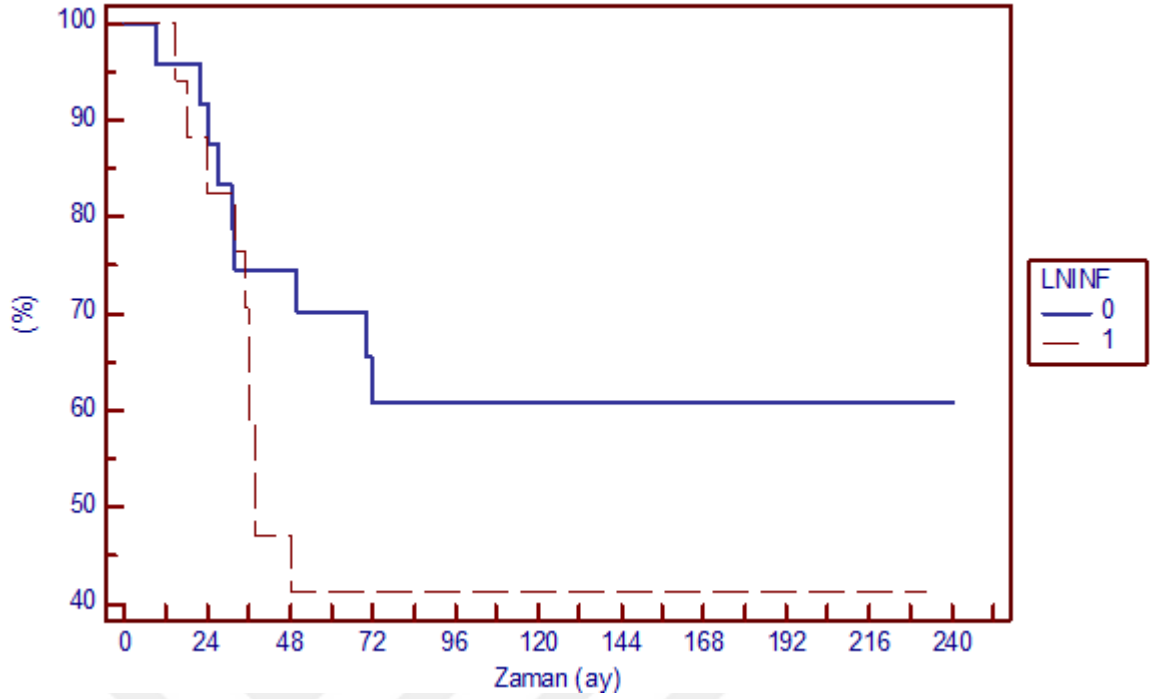
TILs infiltrasyonu ile tümör boyutunun karşılaştırılması: Tümöral dokulardaki lenfosit infiltrasyon oranı ile tümör boyutlarının karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular tablo 4.10'da verilmiştir. TILs(-) ve TILs(+) grupları arasında, tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,5$).

		Tümör boyutu				Toplam
		T1	T2	T3	T4	
TILs(-) Grup	Hasta sayısı	7	13	2	2	24
	Yüzde	29,2	54,2	8,3	8,3	100,0
TILs(+) Grup	Hasta sayısı	3	12	2	0	17
	Yüzde	17,6	70,6	1,8	0	100,0

Tablo 4.10. Lenfositik infiltrasyon ile tümör boyutunun karşılaştırılması.

TILs infiltrasyonu ile nükleer grade'in karşılaştırılması: TILs(-) grubundaki hastaların %11,8'i nükleer grade 1, %82,4'ü grade 2, %5,9'u grade 3'ken, TILs(+) gruptaki hastaların %43,8'i grade 1, %50'si grade 2, %6,3'ü ise grade 3'tür. TILs(+) gruptaki hastalarda, TILs(-) gruba göre nükleer grade 1 tümör oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,1$).

TILs infiltrasyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması: Grafik 4.3'te TILs(-) ve TILs(+) gruplarının hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılmıştır. TILs(-) gruptaki hastaların hastaliksız yaşam süreleri belirgin olarak daha uzun olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0,27$).



Grafik 4.3. TILs infiltrasyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırılması (0= TILs(-) grup, 1= TILs(+) grup).

TILs infiltrasyonu ile histolojik grade'in karşılaştırılması: TILs(-) grubundaki hastaların %6,2'si histolojik grade 1, %68,8'i grade 2, %25'i grade 3'tür. TILs(+) grubunda ise %75'i grade 2, %25'i grade 3'tür. TILs(+) grubunda grade 1 hasta yoktur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,6$).

TILs infiltrasyonu ile lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması: Tümöral dokulardaki lenfosit infiltrasyonu oranları ile lenf nodu tutulumlarının karşılaştırılması ile elde edilen bulgular tablo 4.11 ve 4.12'de verilmiştir. TNM sınıflamasına göre yapılan karşılaştırmada $p=0,8$ 'iken, ikinci sınıflamaya göre yapılan karşılaştırmada $p=0,4$ 'dür ve ikisinde istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

		Lenf nodu tutulumu (TNM sınıflaması)				Toplam
		N0	N1	N2	N3	
TILs(-) Grup	Hasta sayısı	10	4	6	4	24
	Yüzde	41,7	16,7	25	16,7	100,0
TILs(+) Grup	Hasta sayısı	5	4	6	2	17
	Yüzde	29,4	23,5	35,3	11,8	100,0

Tablo 4.11. Lenfositik infiltrasyon ile TNM sınıflamasına göre lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması.

		Lenf nodu metastazı		Toplam
		Yok	Var	
TILs(-) Grup	Hasta sayısı	10	14	24
	Yüzde	41,7	58,3	100,0
TILs(+) Grup	Hasta sayısı	5	12	17
	Yüzde	29,4	70,6	100,0

Tablo 4.12. Lenfositik infiltrasyon ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılması.

TILs infiltrasyonu ile meme kanseri nedeniyle oluşan ölümlerin karşılaştırılması: TILs(-) grubundaki toplam 24 hastanın 7'si, TILs(+) grubundaki 17 hastanın ise 9'u meme kanseri nedeniyle ölmüştür. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,1).

TILs infiltrasyonu ile metastaz varlığının karşılaştırılması: TILs(-) grubundan 8 hastada metastaz gelişirken, TILs(+) gruptan 10 hastada metastaz geliştiği gözlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,1).

5. TARTIŞMA

Meme dokusunu oluşturan hücresinin kontrol dışı çoğalmaları sonrasında oluşan meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türü olarak kabul edilmektedir. Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen 10 kanser tipi içerisinde meme kanseri birinci sırada yer almaktadır (Darendeliler). Meme kanseri, mortalite ve morbidite verileri ülkelere göre değişiklik arz etmekle beraber, birçok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. Erken teşhis ya da tedavideki ilerlemelere bağlı olarak insidanstaki artışa rağmen, mortalitenin azaldığı belirlenmiştir (Winer).

Meme kanserinin klinik davranışı değişkenlik gösterir. Meme kanseri tanısı konan hastalar uzun süre metastaz riski taşırlar ve iyileşme sürecini tanımlamak zordur. Meme kanserinin klinik öyküsü de değişkendir ve hastalığın aynı klinik evresine sahip tedavi edilmemiş hastaların sağkalım süresi birkaç ay ile birkaç on yıl arasında değişme gösterir (Bloom).

Meme kanserinde prognostik faktörlerin sağkalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyrinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda, hastalığın nasıl seyrettiğinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevkemiştir. Bloom ve ark. 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptıkları, daha öncede bahsettiğimiz 250 olgu serilik araştırmalarında; herhangi bir tedavi uygulanmamış hastalardan %18’inin 5 yıl, %4’ünün ise 10 yıl kadar yaşaması, meme kanserinde sağkalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağkalımın uzayabileceğini göstermiştir (Bloom).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nün 1977’de histolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve tedavi uygulanan büyük bir olgu grubundan elde ettiği verilere göre, yıllık mortalite oranı açısından iki farklı alt grup göze çarpmaktadır. Meme kanseri dışı nedenlerle olan ölümler göz ardı edildiğinde, alt gruplardan birinde yıllık mortalite oranı %2,5 kadardır ve bu grup toplamın %60’ını oluşturmaktadır. Geri kalan %40’lık grupta ise hastalık çok daha agresif bir seyir

izlemiş ve yıllık mortalite oranı %25 olarak bulunmuştur. Bu oran Middlesex sonuçları ile benzerlik göstermektedir (Brinkley).

Meme kanserinin tek bir hastalık olmayıp, farklı seyir ve prognozlara sahip, farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Uzun süreli sağkalım esas olarak ve yalnızca erken tanıyla değil tümörün biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli ile belirlenmektedir (Bloom, Brinkley).

Bugüne değin meme kanseri için pek çok etkili tedavi modeli geliştirilmiştir. Ancak, her tedavi stratejisi sadece meme kanserli bazı bireyler için etkili olmuştur. Bu nedenle, hastalığın doğal öyküsünü önceden tahmin edebilen, en elverişli tedavi stratejisini saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik işaretleyicileri ortaya koymak çok önemlidir.

Armstrong ve ark. aynı anda hem MHC class II, hem de CD74 bulunduran tümör hücrelerinin otolog T-hücrelerince rejeke edilmediğini, bununla birlikte sadece MHC class II bulunduran tümöral hücrelerin kolayca rejeke edildiğini göstermişlerdir. Ve tümör hücrelerinde CD74 varlığında, MHC class II kaybında tümör hücreleriyle, infiltratif lenfositlerin birleşmesini engelleyeceğini ileri sürmüşlerdir. Bu durum tümöral immünoterapide CD74 ekspresyon inhibisyonunun, tümör antijenlerinin HLA-DR ile prezentasyonu için efektif bir yaklaşım olabileceğini akla getirmektedir (Armstrong).

Bir başka çalışmada da CD74 ekspresyonunun, hücre yüzeyindeki MHC sınıf I moleküllerinin sayısında ve etkisiz MHC sınıf I moleküllerinin oranında artışa neden olduğunu saptayan araştırmacılar bunun tümör hücrelerince antijen sunumunu olumsuz yönde etkileyebileceğini belirtmişlerdir (Lin).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda CD74 molekülünün, kolorektal kanserler, mide kanseri, kronik lenfositik lösemi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde prognoza etkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır (Nagata, Jiang, Ishigami, Rossi, Lin). Saito ve ark.'nın yaptıkları çalışmada renal kanser hücre dizinlerinde CD74 ve HLA-DR ekspresyonunu ve interferon-gama tedavisiyle tümör hücrelerinde her

iki proteininde ekspresyonunun indüklendiğini göstermişlerdir. Tümör hücrelerinden salınan immünsüpresif sitokinlerin CD74 ve HLA-DR ekspresyon derecelerine etki ediyor olabileceğini belirtmişlerdir (Saito).

Benzer bir diğer çalışmada Nagata ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada pankreatik duktal adenokarsinomların (PDAC) daha etkin tedavisi için, multimodal tedavi gereken hastalarda prognostik göstergelerin saptanmasının önemine değinerek, CD74'ün bu konuda yol gösterici bir prognostik faktör olup olamayacağı araştırılmıştır (Nagata). Preoperatif kemoradyoterapi ve postoperatif kemoterapi ile kombine, genişletilmiş küratif rezeksiyon uygulanan 68 primer PDAC'li hastanın dahil edildiği çalışmada tümöral dokulardaki CD74 ekspresyon oranları saptanarak, klinikopatolojik özellikler ve ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak Nagata ve ark. CD74'ün daha az eksprese olduğu hastaların oluşturduğu grup 1'de, daha fazla eksprese olduğu hastaların oluşturduğu grup 2'ye kıyasla anlamlı olarak daha iyi bir sağkalım süresi oranına sahip olduklarını saptamışlar ($p=0,003$). Grup 2 hastalar, grup 1'e kıyasla daha yüksek oranda lenfatik yayılma ($p=0,04$) ve perinöral invazyon ($p=0,01$) göstermişler. Patolojik olarak lenf nodu metastazında evre I ve II hastalar arasında, grup 1'de anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduklarını saptamışlar ($p=0,006$). Multivaryant analizlerle, karsinomun CD74 ekspresyon seviyesi ve vasküler permeabilitesinin bağımsız prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuşlar ve CD74 ekspresyonunun, multimodal terapilerle tedavi edilen PDAC'lar için kullanışlı bir prognostik gösterge olduğu ispatlamışlardır (Nagata).

Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma, Jiang ve ark.'nın yaptığı ve CD74 ekspresyonunun kolon neoplazmlarındaki etkisini inceledikleri çalışmadır (Jiang). Araştırmacılar 1991 ile 1997 yılları arasında, Massachusetts Üniversitesi Medikal Center'da uygulanan ve cerrahi patoloji dosyaları mevcut olan kolonik rezeksiyon veya biyopsi materyallerini inceleyerek çalışmayı yapmışlardır. 8 iyi diferansiye, 12 orta derece diferansiye ve 5 kötü diferansiye adenokarsinom, 8 high-grade displazili adenom, 14 adenom ve 8 normal kolon dokusu değerlendirilmiştir. Camları ve blokları mevcut olan vakalar çalışmaya alınmıştır. Karsinomların 8'i

evre 0, 3'ü evre I, 10'u evre II, 8'i evre III ve 4'ü evre IV olarak saptanmıştır. 15 adenomun 5'i villöz, 5'i tübülovillöz, 5'i tübüler adenomdur. 9 normal kolon kesiti rezeksiyon materyallerinin cerrahi sınırlarından ve biyopsilerden elde edilmiştir. Lezyonların H/E ile boyanan bütün preparatları incelenmiş ve her bir lezyon için karakteristik bir adet cam immün boyama için seçilmiştir.

Yapılan incelemelerden sonra CD74 ve HLA-DR ekspresyonu bizimde çalışmamızda kabul ettiğimiz kriterlere göre şöyle sınıflandırılmıştır: 0 = pozitif hücre yok, 1+ = <%10 tümör hücresi pozitif, 2+ = %10-30 tümör hücresi pozitif, 3+ = >%30 tümör hücresi pozitif olarak belirlenmiştir. Veri analizi için 2+ ve 3+ boyanma anlamlı kabul edilmiştir. Tümör çevresi ve karsinom hücrelerinin invazyon kümelerindeki TILs'ler değerlendirilirken, ülserasyon veya tümör nekroz alanlarındakiler değerlendirilmeye katılmamıştır. Lenfosit agregatları yine bizim çalışmamızda da kabul ettiğimiz kriterlere göre şöyle değerlendirilmiştir: 0= tümör kesitinde lenfosit agregat yok veya en fazla bir adet küçük lenfosit agregatı, 1+ = germinal merkezi olmayan veya nadiren olan, tek tük, genellikle küçük lenfosit agregatları mevcut, 2+ = çok sayıda, sık sık germinal merkezleri olan, geniş lenfosit agregatları mevcut. CD74 ve HLA-DR açısından 2+ ve 3+ boyanan tümör yüzdeleri ve 2+ TILs içeren tümörlerin sıklığı ki-kare ve regresyon analizleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada normal kolon epitelinde herhangi bir CD74 veya HLA-DR pozitifliği saptanmazken, adenom, yüksek gradeli adenom ve karsinom epitelyal hücrelerinin hem sitoplazmalarında, hem de hücre yüzeylerinde CD74 ve HLA-DR pozitifliği saptamışlardır. Adenom, yüksek gradeli adenom ve iyi differansiye karsinomlardaki boyanmalar yamalı şekilde bulunmuştur. HLA-DR için pozitif olan adenomların çoğu CD74 için de pozitif olarak bulunmuştur. Yüksek gradeli adenomlarda CD74 ve HLA-DR pozitifliği hem adenom hem de yüksek gradeli insitu komponentlerinde saptanmıştır. Orta ve kötü differansiye adenokarsinomlarda CD74 ve HLA-DR pozitifliği daha diffüz bir yayılım gösterdiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte CD74 daha güçlü bir boyanma göstermekteyken, bazı hücreler sadece CD74 için pozitif bulunmuştur. Hiçbir

adenom veya karsinom hücresinin CD74 pozitifliği olmadan HLA-DR için pozitif boyanmadığı saptanmıştır.

Jiang ve ark. adenomlar, insitu kanserler ve iyi differansiye adenokarsinomlarda CD74 ve HLA-DR pozitifliğini düşük oranda saptarken, CD74 ve HLA-DR ekspresyonu açısından adenomlar ile insitu kanserler arasında anlamlı fark olmadığını belirlemiştir. Adenom ve insitu kanserlerden farklı olarak invaziv karsinomlarda CD74, HLA-DR ile orantısız bir artış göstermekte olduğu bulunmuştur. Ayrıca CD74 ekspresyonunda, iyi differansiyeden kötü differansiye doğru anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,05$). 2+ ve 3+ CD74 sıklığı kötü differansiye karsinomlarda % 100 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte gruplar arasında HLA-DR pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur. 2+ TILs sıklığının, iyi differansiye karsinomlarda kötü differansiye karsinomlara oranla anlamlı olarak fazla olduğunu saptamışlardır ($p > 0,05$).

Özetle, kolonik adenom, high grade displazi ve adenokarsinomlardan oluşan bir grupta CD74 ekspresyonu adenomdan, kötü differansiye karsinoma doğru progresive olarak artmaktayken, HLA-DR ekspresyonu aynı progresyonu göstermemekteymiş. TILs sıklığı, CD74 ekspresyonu seviyesi ile anlamlı bir şekilde ters ilişki göstermektedir. Bu bulgular, tümör hücrelerince güçlü CD74 ekspresyonunun, tümör antijenlerinin HLA-DR tarafından presentasyonunu engelleyebileceğini ve konak immün gözetiminden kaçış sağlayabileceğini desteklemekte olduğunu ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak Jiang ve ark. çalışmalarında, CD74 ekspresyonunun kolon neoplazmlarında düşük gradeden yüksek grade doğru arttığını ve en yüksek oranın kötü differansiye tümörlerde olduğunu ve karsinomlardaki CD74 ekspresyonu TILs sıklığıyla ters orantılı olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular ışığında, artmış CD74 ekspresyonunun tümörü daha az immünojenik kıldığını ve konak immün sistemini daha az stimüle ettiğini belirtmişlerdir (Jiang).

Bir diğer çalışmada ise Ishigami ve ark.'ı, mide kanserlerinde CD74 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisini ve CD74 pozitif mide kanserlerinin klinik ve patolojik özelliklerini netleştirmeyi amaçlayarak, Kagoshima Üniversitesi Tıp

Fakültesi 1. Cerrahi Servisinde, 1988 ile 1995 yılları arasında, mide kanseri nedeniyle gastrektomi uygulanmış olan 126 hastayı incelemiştir (Ishigami).

HLA-DR ve CD74 antikoları kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmelerle, tümör hücrelerindeki HLA-DR ve CD74 pozitifliklerini saptamışlardır. Her ikisi içinde %10 ve üzeri oranda pozitiflik anlamlı kabul edilmiştir. HLA-DR ekspresyonu hem tümör hücre yüzeylerinde hem de tümörü infiltre eden lenfositlerin yüzeylerinde saptanmıştır. Yine tümör hücrelerinin ve infiltratif lenfositlerin yüzey ve sitoplazmalarında CD74 ekspresyonu araştırmışlardır.

Ishigami ve ark. hastaları CD74 ve HLA-DR ekspresyon oranlarına göre gruplara ayırmışlardır. 48 hasta CD74 pozitif, 78 hasta CD74 negatif gruptayken; 46 hasta HLA-DR pozitif, 80 hasta negatif grupta yer almıştır. T1 kanserli hastalarda, T2'lere göre anlamlı olarak az sayıda CD74 pozitifliği saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca anlamlı olarak CD74 ekspresyonu ile HLA-DR ekspresyonu arasında negatif ilişimi saptamışlardır. İnvazyon derinliğiyle birlikte CD74 ekspresyonu artarken, HLA-DR ekspresyonunun azaldığını görmüşlerdir. CD74 negatif hastaların postoperatif prognozlarının, pozitif olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu görmüşlerdir ($p<0.05$). Yine HLA-DR pozitif hastaların, negatif olanlara göre daha iyi sağ kalım oranlarına sahip oldukları saptanmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ishigami).

Mide kanserlerinde, çeşitli klinikopatolojik faktörler arasından sadece invazyon derinliği ile CD74 ekspresyonu arasında pozitif ilişim saptayan araştırmacılar, çalışmada CD74 ekspresyonunun mide kanserli hastalarda sağ kalımla anlamlı olarak korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda, HLA-DR ekspresyonunun, küratif cerrahi uygulanan hastalar için prognostik bir faktör olmadığı saptanmış ve bu bulgunun da mevcut yayınlarla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir (Ishigami).

Sonuç olarak Ishigami ve ark. mide kanserlerinde CD74 ekspresyonu, HLA sınıf II immün sistemle ilişkili faydalı bir prognostik gösterge olduğunu ve yaptıkları çalışma ile literatürde ilk kez mide kanserlerinde CD74 ekspresyonu ile

cerrahi sonuçlar arasında bir korelasyonun gösterilmiş olduğunu belirtmişlerdir. Kanser hastalarında CD74 ekspresyonu ile ilgili az miktarda klinik çalışmanın olduğunu ve sonuçların farklılık gösterdiğini ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (Ishigami).

Benzer bir çalışma yapan Walsh ve ark. sporadik Duke's evre C kolorektal kanserlerin HLA-DR ekspresyonu olmadığı şartlarda ortaya çıkacak olan prognostik değişimi ve klinikopatolojik özellikleri araştırmışlardır. Sonuç olarak lenf nodu metastazı olan 270 kolorektal kanserli hastanın tümör epitel hücrelerinin %60.4'ünde tespit edilen HLA-DR ekspresyonunun diğer prognostik değişkenlerden bağımsız olarak iyi prognozla güçlü bir birlikteliği olduğunu saptamışlardır (Walsh). Walsh ve ark.'nın bizden farklı olarak HLA-DR ekspresyon oranını diğer göstergelerden bağımsız bir prognostik belirteç olarak saptayabilmeleri hasta sayısının fazlalığı ve kolorektal kanserlerdeki prognostik değişkenlerin meme kanserine oranla daha az olmasına bağlayabiliriz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, birçok kanser türünde prognoza etki ettiği düşünülen CD74 molekülünün fonksiyonlarını saptamayı ve çeşitli moleküllerle etkileşiminin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır ve bu konuda önemli veriler elde edilmiştir. CD74'ün antijen sunumu, inflamasyon ve kanser dokularının davranışları ile ilgili olmak üzere saptanmış çeşitli fonksiyonları mevcuttur. Bu fonksiyonlardan biride CD74'ün HLA-DR moleküllerinin, özellikle tümöral dokularda antijen sunumunu kontrol etmesidir. MHC sınıf II ile transfekte olmuş olan tümör hücrelerinin, tümör spesifik CD4+ T lenfositlere doğrudan antijen sunumu yaptıkları saptanan verilerden biridir (Rebmann, Ong, Moldenhauer).

Lin ve ark. CD74'ün MHC sınıf II moleküllerinin antijen sunumları üzerine olan etkisinin yanında MHC sınıf I moleküllerde bağlandığını ve bu moleküller üzerindeki etkisini inceleyen az sayıda çalışma olduğunu belirtmişlerdir. Buradan yola çıkarak, meme kanseri hücre dizinleri üzerinde yaptıkları çalışmada, CD74'ün MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonu ve etkinliği üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmadan elde ettikleri verilerle CD74 ekspresyonunun, meme kanseri hücre dizinlerinde hücre yüzeyindeki MHC sınıf I

moleküllerinin sayısında ve etkisiz MHC sınıf I moleküllerinin oranında artışa neden olduğunu saptamışlardır. Bu veriden yola çıkılarak tümör hücrelerindeki CD74 ekspresyonunun, bu hücrelerden antijen sunumunu nicelik ve nitelik bakımından olumsuz yönde bir değişime uğratabileceği sonucunu çıkarmaktadırlar (Lin).

Bizde bu çalışmalarda öne sürülen hipotezler ve elde edilen verilerden yola çıkarak, CD74 ve HLA-DR ekspresyon oranları ve TILs infiltrasyon miktarının, meme kanseri prognozu ile ilişkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. Patoloji incelemesi ile elde ettiğimiz bulgular ile hasta dosyalarından elde ettiğimiz verilerin değerlendirmelerini yaparak, sonuçları analiz ettik.

Çalışma kriterlerini karşılayan 41 kadının yaşları 29 ile 82 arasında değişmekte olduğu ve ortalamasının yaklaşık 48 yıl olduğu saptanmıştır. Hastaların %51'i premenapozal, %49'u postmenapozal dönemde tanı almışlardır. Tümör lokalizasyonuna bakıldığında en sık olarak üst-dış kadran (%65,9) yerleşimli tümörler gözlenmiştir. Bu bulgular genel olarak meme kanserleri için literatürde belirtilmiş olan verilerle uyumlu bir görünüm sergilemektedir.

Radikal mastektomi uygulanan 14 hastanın operasyon tarihlerinin, modifiye radikal mastektomi uygulanan 24 hastaya göre daha önceki yıllar olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde, zaman içinde uygulanan operasyon tercihi bakımından modifiye radikal mastektomi lehine bir değişim olduğu ve meme kanseri tedavisinde dünyada kabul gören yaklaşım ile uyumlu bir değişimin yaşandığı görülmektedir.

Çıkarılan dokuların patolojik inceleme sonuçlarının değerlendirmesinde, hastaların çoğunun (%61) T2 boyutunda tümörlere sahip olduğu ve yine çoğunun hem nükleer, hem de histolojik grade bakımından grade 2 olduğu görülmektedir. Tümörlerinde ER bulunan ve bulunmayan hastalar yaklaşık olarak yarı yarıya dağılmakta iken, PR hastaların çoğunun (%65,8) tümörlerinde negatifti. %36,6 hastada lenf nodu tutulumu yok iken, %63,4 hastada farklı düzeylerde lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Patolojik inceleme açısından da hasta grubumuzun

dağılımlarında, literatürde kabul gören genel dağılımlarla büyük farklılıklar olmadığını görmekteyiz.

Çalışmamızda takip süresi içinde metastaz saptanan 18 hasta ile, lokal nüks saptanan 3 hasta kötü prognoz grubunu oluşturmuşlardır. 34 hasta adjuvan kemoterapi, 26 hasta ameliyat sonrası dönemde radyoterapi alırken, 32 hastaya tamoksifen, 1 hastaya arimidex tedavisi uygulanmıştır. Takip süresi ortancası 125 aydır ve hastaların %39'u bu takip süresi içinde meme kanseri nedeniyle ölmüştür. Bu verilerde de çalışmamızın güvenilirliğini azaltacak herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

CD74(-) grubun yaklaşık %74'ünde TILs infiltrasyonu yetersizken, CD74(+) grubun yaklaşık %45'inde TILs infiltrasyonu yoktu veya çok az miktardaydı. Bu veriler CD74 ekspresyonunda ki artışın TILs infiltrasyonunu olumsuz etkileyeceği yönündeki öngörümüzü desteklememektedir. HLA-DR(-) grubun ise yaklaşık %61'inde TILs'de negatifliği. HLA-DR varlığının TILs infiltrasyonunu arttıracığı yönündeki görüşümüzü destekleyen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamaktadır. Nitekim HLA-DR(+) grubun da çoğunluğunda TILs infiltrasyonu yeterli düzeyde değildir. Bunun nedeninin TILs infiltrasyonunu etkileyen başka faktörlerinde olması olabileceği ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması durumunda istatistiksel açıdan anlamlı farkın elde edileceği kanaatindeyiz.

CD74 ekspresyon oranlarına göre oluşturulan iki grubun, hastaliksız yaşam süreleri açısından birbiriyle karşılaştırılmasının sonuçları grafik 4.1'de verilmektedir. Çalışmamızda CD74 ekspresyonunun meme kanserleri için kötü bir prognoz belirteci olarak görülmesini destekleyen en önemli bulgu bu karşılaştırmadan elde edilmiştir. CD74(-) grubun hastaliksız yaşam süreleri, CD74(+) gruba göre daha iyi olduğu grafikte görülmektedir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamış olmasını çalışma kriterlerini sağlayan hasta sayısının az olmasına bağlayabiliriz.

CD74(-) ve CD74(+) gruplarını tümör boyut veya TNM sınıflamasına göre belirlenen lenf nodu tutulumu evresi açısından karşılaştırdığımızda, anlamlı bir fark olmadığını, hem de her hangi bir evrede lenf nodu metastazı varlığı ile karşılaştırmca iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkın olduğunu gözledik. CD74(-) grubun yaklaşık %53'ünde metastaz saptanırken, bu oran CD74(+) grupta yaklaşık %73'tü. Bu sonuçta hipotezimizi destekleyen bir sonuç olmakla birlikte, CD74 ekspresyonunun nodal tutulumdan bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını anlayabilmek için, daha fazla sayıda hastanın incelenmesi gerektiği kanısındayız.

CD74 ekspresyon oranı ile nükleer grade, histolojik grade, meme kanseri nedeniyle oluşan ölümler veya metastaz varlığının karşılaştırılması sonucunda anlamlı bulgular elde edilememiş olmasında çalışma grubumuzdaki hasta sayısının yetersizliğine bağlıyoruz.

Grafik 4.2.'de verilmiş olan HLA-DR ekspresyon oranları ile hastaliksız yaşam süresi karşılaştırmasını incelediğimizde, yine bizim tezimize uygun olacak şekilde HLA-DR(+) gruptaki hastaların, HLA-DR(-) gruba göre daha iyi prognoza sahip olduğunu görmekteyiz. Ancak buradaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olmaması, yine hasta sayısındaki yetersizliği akla getirmektedir. HLA-DR(-) ve HLA-DR(+) grupları ile lenf nodu metastazı arasındaki karşılaştırmaya baktığımızda, nodal tutulumun beklediğimiz gibi HLA-DR(-) grubunda daha fazla olduğu ancak farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Lenfatik tutulumun TNM sınıflamasına göre evrenmesi sonrası yapılan karşılaştırmada ise N3 tutulumun belirgin olarak HLA-DR(-) grupta fazla olduğu, N2 tutulumun ise belirgin olarak HLA-DR(+) grupta fazla olduğu gözlemlendi ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,044$). Bu bulgu da HLA-DR ekspresyonunun az olduğu hastalarda, tümöre konak immün yanıtının yeterli olmadığı ve bu tümörlerin daha kötü prognozlu seyrettiği tezimizi destekleyen bir bulgudur. HLA-DR(-) ve HLA-DR(+) grupları arasında tümör boyutu, nükleer grade, histolojik grade, meme kanseri nedeniyle ölüm ve metastaz açısından anlamlı fark olmaması da hasta sayısındaki yetersizliğe bağlanmıştır.

Lenfosit infiltrasyonu ile hastaliksız yaşam sürelerinin karşılaştırıldığı grafik 2.3. incelendiğinde, beklentimizin aksine TILs(-) grubundaki hastaların hastaliksız yaşam sürelerinin, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da belirgin olarak daha uzun oldu gözlenmiştir. Lenfosit infiltrasyonunun az olduğu hastalarda daha iyi bir prognoz saptanmıştır. Bu veri tezimizle örtüşmemektedir. Böyle bir sonucun çıkmasını meme kanserlerinde prognozu etkileyen pek çok faktörün olmasına ve çalışmamızdaki hasta sayısının lenfosit infiltrasyonunu bağımsız risk faktörü olarak değerlendirmeye yetmemesine bağlıyoruz. TILs(-) ve TILs(+) grupları arasında tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, nükleer grade, histolojik grade, meme kanseri nedeniyle ölümler ve metastaz açısından da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamasında aynı nedenden olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler genel olarak, artmış CD74 ekspresyonu ve buna bağlı olarak azalmış olan HLA-DR ekspresyonunun, TILs infiltrasyonunda azalmaya ve dolayısı ile konağın tümöre immün yanıtında yetersizliğe neden olarak, tümörlerin daha kötü prognozlara sahip olmalarına sebep olması tezimizi desteklemektedir.

CD74(-) ve HLA-DR(+) gruplarındaki hastaliksız yaşam sürelerinin, CD74(+) ve HLA-DR(-) gruplarına göre daha iyi olduğu, CD74(+) ve HLA-DR(-) gruplarındaki lenf nodu metastaz oranının, CD74(-) ve HLA-DR(+) gruplarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. TILs(-) grubundaki lenf nodu metastaz oranlarının, TILs(+) grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular çalışmamızdan elde edilen ve tezimizi destekleyen verilerden en önemlileridir.

Ancak bu sonuçların hemen hiç biri istatistiksel olarak anlamlı farklar değildir. Bunun nedeni olarak ise çalışmamızın kriterlerini karşılayan hasta sayısının yetersiz olmasına bağlıyoruz. Meme kanseri gibi prognoza etki eden pek çok faktörün olduğu bir hastalık için bir parametrenin bağımsız risk faktörü olması açısından değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

Bu yönde yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalardan elde edilecek verilerle, meme kanserinin prognoz tespitinde ve immünoterapisinde faydalı olacak yeni bilgiler elde edilebileceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanserinin tanı sonrası seyrinde hastalar arasında farklılıklar görülmektedir. Hastalığın seyrindeki bu farklılıkların önceden belirlenip uygun tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için prognostik belirteçlerden yararlanmak gerekir. Bu çalışmada, invaziv duktal meme kanserleri nedeniyle mastektomi uygulanan hastalarda CD74 ekspresyonunun prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Mart 1984 – Kasım 1999 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda invaziv duktal meme kanseri nedeniyle opere edilmiş olup ameliyat sonrası takip ve tedavi bilgilerine ulaşılabilen 41 hasta alınmıştır. Bu hastalara ait ameliyat materyalleri immünohistokimyasal yöntemlerde incelenerek dokulardaki CD74 ve HLA-DR ekspresyon oranları ve lenfatik infiltrasyon miktarı saptandı ve hastaların dosyalarından elde edilen prognostik verilerle karşılaştırmaları yapıldı.

Sonuç olarak, artmış CD74 ekspresyonunun, HLA-DR ekspresyonunda ve buna bağlı olarak lenfositik infiltrasyonda azalmaya neden olarak prognozun kötüleşmesine sebep olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. Daha geniş serilerle yapılacak çalışmalarla istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Prognoz, CD74, HLA-DR

8. ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. There are differences between the patients after diagnosis of breast cancer in the course. To pre-determine the differences in the course of the disease and to decide the appropriate treatment modalities for the patient must take advantage of the prognostic markers. In this study, the effect of CD74 expression on the prognosis of the patients undergoing mastectomy for invasive ductal breast cancer was investigated.

Patients, who had been operated on for invasive ductal breast cancer at General Surgery Department of Akdeniz University School of Medicine, between March 1984 and November 1999 were examined. 41 patients, whose post-operative follow-up and treatment information was accessible were included in the study. The operation materials of these patients was examined with immunohistochemical methods. The CD74 and HLA-DR expression levels of tissues and the amount of lymphatic infiltration at these tissues was determined. The comparison of this outcomes with prognostic data obtained from the files of patients was performed.

As a result, the data were obtained suggesting that the increased expression of CD74 was caused to the worsening of prognosis by decreasing of the HLA-DR expression and lymphatic infiltration. Further studies in larger series considered to have statistically meaningful results.

Key Words: Breast cancer, Prognosis, CD74, HLA-DR

9. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating The World Cancer Burden: Globocan 2000. Int. J. Cancer 2001; 94: 153-56
2. Ries LG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda,
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.pdf
3. Ries LG, Pollack ES, Young JL Jr. Cancer patient survival: Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973-1979. J Natl Cancer Inst. 1983; 70(4); 693-707
4. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006. Birinci baskı. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları; 2005: 60
5. Sağlık Bakanlığı, Türkiye sağlık istatistikleri 2003-2005.
<http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CF71BE64510F6C8BC92747D9FFFE7A1226>
6. Tavasoli F, Deville P. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1st ed. Washington: IARC Press; 2003: 9-110
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-36
8. Bloom H, Richardson W, Harier E. Natural History of Untreated Breast Cancer (1805-1933). BMJ 1962; 2: 213-21
9. Harris JR, Hellman S. Observations on Survival Curve Analysis With Particular Reference to Breast Cancer Treatment. Cancer 1986; 57: 925-28

10. Haybittle JL, Brinkley D, Houghton J, A'Hern RP, Baum M. Postoperative Radiotherapy and Late Mortality: Evidence from The Cancer Research Campaign Trial for Early Breast Cancer. *BMJ* 1989; 298: 1611-4
11. Rutqvist LE, Wallgren A. Long-Term Survival of 458 Young Breast Cancer Patients. *Cancer* 1985; 55: 658-65
12. Hunt KK, Newman LA, Copeland EM III, Bland KI. The Breast. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2010: 423-74.
13. Iglehart JD. The Breast. In: Sabiston DC, Lysterly HK, eds. *Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997; 555-93
14. Donegan WL. Prognostic Factors, Stage and Receptor Status in Breast Cancer. *Cancer Supplement* 1992; 70(6): 1755-64
15. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for t1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-7
16. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496-501
17. Barth RJ, Danforth DN, Venzon DJ, Straus KL, Cangeloso T, Merino MJ, et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991; 126: 574-7
18. Fisher B, Bauer M, Wickerham L, Redmond JK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7

19. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Patol* 1993; 24: 950-7
20. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Hollaway L, Russell I, et al. Prognostic Significance of Peritumoral Vessel Invasion in Clinical Trials of Adjuvant Therapy for Breast Cancer with Axillary Lymph Node Metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-8
21. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-1403
22. Orbo A, Stalsberg H, Kunde D. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 1990; 66: 664-7
23. Horwitz KB, McGuire WL. Estrogen Control of Progesterone Receptor in Human Breast Cancer. *J Biol Chem* 1978; 253: 2223-8
24. Özmen V. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler. Kalaycı G, ed. *Genel Cerrahi*. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri: 2002: 574-9
25. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D et al. erB-2 and Response to Doxorubicin in Patients With Axillary Lymph Node-Positive, Hormone Receptor-Negative Breast Cancer. *J Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70
26. Landsteiner K. Levine P. The Differentiation of a type of Human Blood by Means of Normal Animal Serum. *Journal of Immunology* 1931; 20: 179-85
27. Humar A, Dunn DL. Transplantation. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2010: 271-312
28. Moldenhauer G, Henne C, Karhausen J, Möller P. Surface-expressed invariant chain (CD74) is required for internalization of human leucocyte antigen-DR molecules to early endosomal compartments. *Immunology* 1999; 96: 473-84

29. Yiğitbaş E, Bek D, Kansu E. Transplantasyon immunobiyolojisi. Sayek İ, ed. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004: 747-751
30. Nicolini A, Carpi A. Immune Manipulation of Advanced Breast Cancer: An Interpretative Model of the Relationship Between Immune System and Tumor Cell Biology. Medicinal Research Reviews 2009; 29: 436-71
31. Salerno C, Crepaldi T, Savio P, Richard P. Expression of HLA class I antigens in human tumors and their involvement in tumor growth. Int J Cli&Lab Res 1990; 20: 85-93
32. Nagata S, Jin YF, Yoshizato K, Tomoeda M, Song M, Iizuka N, et al. CD74 is a novel prognostic factor for patients with pancreatic cancer receiving multimodal therapy. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2531-8
33. Jiang Z, Xu M, Savas L, LeClair P, Banner BF. Invariant chain expression in colon neoplasms. Virchows Arch 1999; 435: 32-6
34. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Aridome K, et al. Invariant chain expression in gastric cancer. Cancer Letters 2001; 168: 87-91
35. Darendeliler E. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Topuz E, ed. Meme kanseri biyoloji, tanı, evreleme, tedavi. 3. baskı. İstanbul. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1997: 16-32
36. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. 6th edition. Philadelphia. A Wolters Kluwer Company; 2001: 1651-1717
37. Brinkley D, Haybittel J. Long term survival of women with breast cancer. Lancet 1984; 1; 1118
38. Rebmann V, Dornmair K, Grosse-Wilde H. Biochemical analysis of plasma-soluble invariant chains and their complex formation with soluble HLA-DR. Tissue Antigens 1997; 49; 438-42

39. Ong GL, Goldenberg DM, Hansen HJ, Mattes MJ. Cell surface expression and metabolism of major histocompatibility complex class II invariant chain (CD74) by diverse cell lines. *Immunology* 1999; 98: 296-302
40. Armstrong TD, Clements VK, Ostrang-Rosenberg S. MHC Class II-Transfected tumor cells directly present antigen to tumor-specific CD4+ T Lymphocytes. *The Journal of Immunology* 1998; 160(2): 661-6
41. Rossi HA, Liu Q, Banner B, Hesieh CC, Savas L, Savarese D. The prognostic value of invariant chain (Li) and Her-2/neu expression in curatively resected colorectal cancer. *The Cancer Journal* 2002; 8: 268-75
42. Walsh MD, Dent OF, Young JP, Wright CM, Barker MA, Leggett BA, et al. HLA-DR expression is associated with better prognosis in sporadic Australian clinicopathological Stage C colorectal cancers. *Int J Cancer* 2009; 125: 1231-7
43. Saito T, Kimura M, Kawasaki T, Sato S, Tomita Y. MHC class II antigen-associated invariant chain on renal cell cancer may contribute to the anti-tumor immune response of the host. *Cancer lett* 1996; 109: 15-21
44. Lin X, Wang X, Capek HL, Simone LC, Tuli A, Morris CR, et al. Effect of invariant chain on major histocompatibility complex class I molecule expression and stability on human breast tumor cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 729-36