

Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Olarak SiklinD1 Overekspresyonun İntratümöral Lenfositik Yanıt ve Diğer Prognostik Faktörler Arasındaki İlişkisi

Mehpare SUNTUR¹, Recep BEDİR^{2,a}

¹Adana Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Adana, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

ÖZ

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde hastalığın klinik gidişin belirlenmesi son derece önemlidir. Hücre döngüsünün önemli bir düzenleyicisi olan siklin D1 ve immünoterapide önem arz eden TIL kanser araştırmalarında odak noktası haline gelmektedir. Çalışmamızda meme kanseri olan vakalarda siklin D1 overekspresyonu ve TIL oranlarının prognoz ile ilişkisini belirlemeyi ve bu parametreleri kullanarak prognozu öngörmeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımıza 2014-2020 yılları arasında gelen, invaziv meme karsinomu tanısı almış 90 olgu değerlendirildi. İHK olarak siklin D1 çalışıldı ve morfolojik olarak TIL değerlendirildi.

Bulgular: Siklin D1 overekspresyonu ile histolojik alt tip, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodu sayısı, ektrakapsüler infiltrasyon, HER2 durumu, Ki-67 ekspresyonu, T ve N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Histolojik derece ve nükleer derece ile siklin D1 overekspresyonu arasında negatif korelasyon izlendi. Siklin D1 ekspresyonu yüksek bulunan hastalarda histolojik ve nükleer derece daha düşük bulundu. ER ve PR ekspresyonu ile siklin D1 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Luminal gruplar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla siklin D1 ekspresyonu gösterdi. TIL skoru yüksek olgularda anlamlı bir şekilde histolojik ve nükleer derece yüksekti.

Sonuç: Siklin D1 overekspresyonu ve TIL skoru bilinen bazı iyi prognostik faktörler ile ilişkilidir. Bu da siklin D1 overekspresyonunun ve TIL skorunun iyi prognostik bir parametre olarak değerinin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Meme Karsinomu, Siklin D1, TIL, Prognostik Faktörler.

ABSTRACT

The Relationship between Immunohistochemical CyclinD1 Overexpression and Intratumoral Lymphocytic Response and Other Prognostic Factors in Breast Carcinomas

Objective: Breast cancer is the most common cancer in women and in cancer-related deaths, it is extremely important to determine the clinical course of the disease. Cyclin D1, an important regulator of the cell cycle, and TIL, which are important in immunotherapy, are becoming the focus of cancer research. The aim of the present study is to detect the expression of cyclin D1 and TIL ratios in breast cancer, and to analyze its relationship to the clinicopathological parameters. We aim to predict prognosis using these parameters.

Material and Method: We evaluated 90 cases diagnosed with invasive breast carcinoma, who came to our laboratory between 2014 and 2020. Cyclin D1 expression was assessed immunohistochemically and TIL was evaluated morphologically.

Results: There was no statistically significant relationship between cyclin D1 expression and histological subtype, tumor size, lymphovascular invasion, metastatic lymph node number, extracapsular infiltration, HER2 status, Ki-67 expression, T and N stage. The expression of cyclin D1 was negatively correlated to histological grades and nuclear grades. Histological and nuclear grades were found to be lower in patients with high cyclin D1 expression. The expression of cyclin D1 was significantly correlated to ER and PR. Luminal groups showed statistically significantly more cyclin D1 expression. Histological and nuclear grades were significantly higher in cases with high TIL scores.

Conclusion: Cyclin D1 expression and TIL score are associated with some known good prognostic factors. This suggests that cyclin D1 expression and TIL score have value as good prognostic parameters.

Keywords: Breast Carcinoma, Cyclin D1, TIL, Prognostic Factors.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Suntur M, Bedir R. Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal Olarak SiklinD1 Overekspresyonun İntratümöral Lenfositik Yanıt ve Diğer Prognostik Faktörler Arasındaki İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2025; 30(4): 251-260.

How to cite this article: Suntur M, Bedir R. The Relationship between Immunohistochemical CyclinD1 Overexpression and Intratumoral Lymphocytic Response and Other Prognostic Factors in Breast Carcinomas. Fırat Med J 2025; 30(4): 251-260.

ORCID IDs: M.S. 0000-0001-8247-3781, R.B. 0000-0002-7406-4133.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm dünyada ikinci en sık kanser olup kansere bağlı ölümler arasında 5.sırada yer almaktadır (1). Meme kanserinin sıklığı her yıl giderek artmakta olup artan tedavi yöntemlerine rağmen bu kanserin her yıl ortalama

626.000 ölümün nedeni olduğu bildirilmektedir (2). Bu nedenle hastalığın prognozunun belirlenmesi son derece önemlidir. Prognoz ve tedavinin belirlenmesi için her meme karsinomu olgusunda histolojik grade, tümör evresi, histolojik alt tip ve moleküler alt tip değerlendirilir (3, 4). Tümör boyutu, aksiller lenf nodu

^aYazışma Adresi: Recep BEDİR, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 29.07.2024

e-mail: bedirrecep@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2024

durumu, histolojik derece, hormon reseptör durumu Ki-67 proliferasyon indeksi, HER2 durumu, tümörün histolojik alt tipi, yaş ve etnik köken meme kanserinde tanımlanan prognostik parametreler arasındadır (5, 6). Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı (TIL), invaziv meme kanserinde özellikle HER2-pozitif ve triple negatif alt tiplerde umut verici bir prognostik ve prediktif belirteç olarak görülmektedir (7). Tümöre karşı geliştirilen immün yanıtın belirgin olduğu tümörlerde (üçlü negatif, HER2 pozitif ve medüller karsinom gibi) immünoterapi ajanlarının kullanımının yolu açılmıştır (8, 9). Ayrıca yüksek TIL değerine sahip meme tümörlerinin tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (10). Meme kanseri patogeneğinde birçok faktör ve gen rol oynamaktadır. Siklin D1, meme kanseri dahil olmak üzere bir çok farklı organ karsinogeneğinde rol oynayan önemli bir hücre siklusu düzenleyicisidir (11). Son yıllarda Siklin D1 ve CDK4/6 inhibitörleri meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (12). Çalışmamız, immünohistokimyasal (İHK) olarak belirlenen siklin D1 durumunun TIL oranıyla korelasyonunu yanısıra siklin D1 ve TIL oranının diğer prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 2014-2020 yılları arasında Tıbbi Patoloji laboratuvarına gönderilen sentinel lenf nodu frozen çalışması yapılmış mastektomi ve modifiye radikal mastektomi materyallerinde invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom tanısı almış olgular elektronik veri tabanında tarandı.

Tanı anında metastatik olan, neoadjuvan tedavi alan ve tanı sonrası ilk bir ayda vefat eden olgular ile daha az oranda görülen memenin diğer epitelyal ve mezenkimal tümörleri ve pN evrelemesi yapılmayan olgular çalışmadan çıkarılarak toplamda 90 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, patolojik evre, histolojik derece, nükleer derece, lenfovasküler invazyon ile östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 ekspresyon durumu verileri patoloji raporlarından elde edilmiştir. Olguların H&E boyalı tümör preparatları arşivden çıkartılarak yeniden değerlendirildi ve en uygun preparata ait parafin blok seçildi. Elde edilen kesitlerden siklin D1 çalışılmıştır. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında alınan kesitler Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara alındı. Bu dokular siklin D1 (Mouse monoclonal, klon SP4-R, kullanıma hazır, 60 dk inkübasyon, Ventana, USA) boyandı. Siklin D1 için pozitif kontrol dokusu olarak tümöre komşu alanlardaki normal meme dokusu kullanıldı. Siklin D1 nükleer boyanması pozitif olarak kabul edildi. Pozitif tümör hücresi yüzdesi semikantitatif olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal (İHK) skor, 0-yok (pozitif hücre yok), 1-zayıf (pozitif hücreler <%10), 2-orta (%10-50) ve 3-güçlü (pozitif hücreler >%50) olarak tümör hücresi pozitif boyanma yüzdesine göre sınıflandırıldı (12). Buna göre %50 ve üzeri boyanma Siklin D1'in overekspresyonu

olarak kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi için İHK preparatları tekrar değerlendirildi. Pozitif tümör hücresi yüzdesi semikantitatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %14 ve daha azı nükleer pozitif ise düşük Ki-67 proliferasyon indeksi, %15 ve üstü ise yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi olarak sınıflandırıldı (13).

HER-2 ekspresyon durumu için İHK preparatları yenden College of American Pathologist 2020 protokolüne göre değerlendirildi. Boyanma olmayan veya tümör hücrelerinin ≤%10 zayıf yoğunlukta inkomplet boyanan olgular skor 0, <%10 zayıf inkomplet membranöz boyananlar skor 1, >%10 zayıf-orta yoğunlukta komplet membranöz boyanma ya da ≤%10 şiddetli yoğunlukta komplet membranöz boyanma skor 2, >%10 yoğun şiddetle komplet membranöz boyanma skor 3 olarak sınıflandırıldı. Skor 0 ve 1 olan olgular Her-2 negatif, skor 3 olanlar ise pozitif olarak kabul edildi. Her-2 skor 2 olan olgulara ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) analiz sonuçlarına göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

2014 Uluslararası TIL Çalışma Grubunun yayınladığı kılavuz baz alınarak TIL açısından değerlendirilme yapıldı. İki farklı lokalizasyonda değerlendirilir: stromal TIL (sTIL) ve intratumoral TIL (iTIL). İntratumoral TIL, tümör hücreleriyle doğrudan etkileşim halindeki mononükleer hücrelerin yoğunluğunu temsil ederken, sTIL, tümör stroması içinde mononükleer hücrelerin (lenfosit ve plazma hücreleri) kapladığı alanın yüzdesidir. Skoring, tümör invazyonunun sınırları içerisinde yapılır. Normal lobüller, atipik hiperplazi ve inflamatuvar yanıtı, nekrozu ve yoğun hiyalinizasyonu çevreleyen duktal karsinom in situ ile ezilme artefaktı değerlendirmeden hariç tutulur. 20X lensle (Olympus, BX-51, oküler 22 mm, alan boyutu 0,950 mm²). Buna göre, %0-5 sTIL yoğunluğuna sahip hastalar %5 olarak gruplandırıldı; sonraki değerler %10 ve katları olarak puanlandı. ITILWG'ye göre; %0-10 skor alan hastalar düşük; %20-40 skor alan hastalar orta; %50 ve üzeri skor alan hastalar ise yüksek sTIL olarak gruplandırıldı (9). H&E boyalı preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Seçilen lam üzerinde stromal lenfositlerin, tümör stromasının ne kadarlık bir alanını kapladığı, TIL yüzdesi olarak verildi. İnvaziv tümör dışı alanlarda ve DKIS alanları etrafında lenfositler değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca nekroz alanları, ezilme artefakt alanları ve regresyona bağlı hiyalinizasyon alanları da değerlendirme dışı tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada gerekli en düşük veri sayısının hesaplanması için G*Power 3.1.9.7 yazılımı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Buna göre dört grupta tanımlana Siklin D1 değişkeni ile yapılacak en büyük ki-kare analizi göz önüne alınarak serbestlik derecesi 9 kabul edilmiştir ve 0,5 etki büyüklüğü, α =0,05 ve %90 güç ile en düşük örnek sayısı 80 olarak hesaplanmıştır.

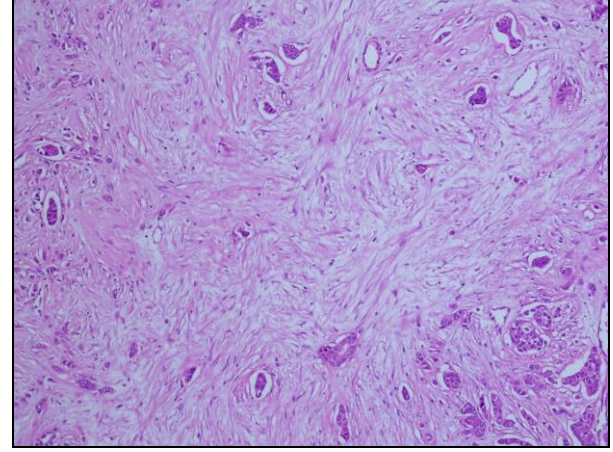
Araştırmanın verileri SPSS 29 yazılımı ile analiz edilmiştir. Siklin D seviyelerine ait gruplar ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile

değerlendirilmiştir. Beklenen değerlerin yeterli olmasından dolayı ki-kare testinin yapılamadığı durumlarda likelihood ratio'lar kullanılmıştır. Shapiro Wilk testi ile TIL değerinin dağılım özellikleri değerlendirilmiş ve normal dağılıma uymadığından TIL değeri ortalamalarının klinikopatolojik parametreler arasındaki farkları Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde değerleri ile, sayısal veriler ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

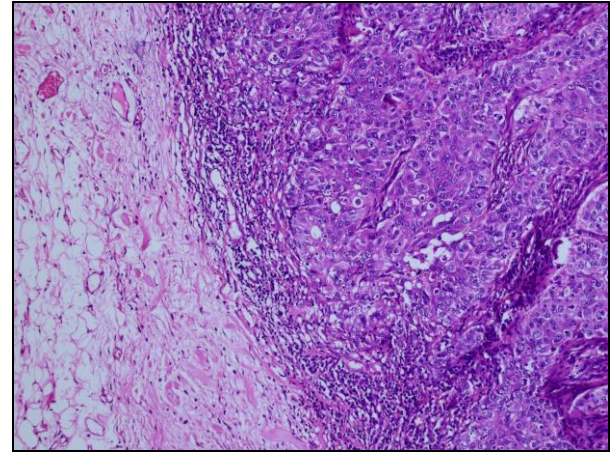
BULGULAR

Çalışma kapsamında 90 olgu incelendi ve olguların tamamının cinsiyeti kadındı. Vakaların yaşa göre dağılımı incelendiğinde yaş aralığı 37-86 olup ortalama yaş $58.5(\pm 12.1)$ idi. Çalışmamızda 70 olgunun (%77.8) invaziv meme kanseri NST, 20 olgunun (%12.2) invaziv lobüler kanser tanısı mevcuttu. Tümör boyutlarına göre değerlendirildiğinde 36 olguda (%40) tümör boyutu 2 cm ve altında iken 54 olguda (%60) 2 cm ve üzerinde idi. Olguların 17 tanesinde (%19.9) tümör odağı multipl, 73 tanesinde (%79.1) ise tümör odağı tekti. Kırk beş olgumuzda (%50) lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu olguların 30 tanesinde (%33.3) ektrakapsüler infiltrasyon gözlemlendi. Histolojik derece sınıflamasında 2 olgu derece 1 (%2.2), 78 olgu (%86.7) derece 2 ve 10 olgu (%11.1) derece 3 idi. Nükleer derece sınıflamasında ise 3 olgu derece 1 (%3.5), 70 olgu (%77.8) derece 2, 17 olgu (%18.9) ise derece 3 idi. Olguların 78 tanesi (%86.7) ER pozitif, 71 tanesi (%78.9) PR pozitif, 19 tanesi (%21.1) de HER2 pozitif tümörlerdi. Moleküler alt tip sınıflamasında 41 olgu (%45.6) luminal A, 37 olgu (%41.1) luminal B, 8 olgu (%8.9) HER-2 pozitif, 4 olgu (%4.4) triple negatif alt grubunda yer aldı. Olguların 46 tanesinin (%51.1) Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek, 44 tanesinin (%48.9) Ki-67 proliferasyon indeksi düşük saptandı. Seksen beş olgunun (%94.4) siklin D1 overekspresyonu pozitifken 5 olgumuzda (%5.6) ekspresyon saptanmadı. Siklin D1, 40 olguda (%44.4) güçlü, 31 olguda (%34.4) orta,

14 olguda (%15.6) zayıf pozitif ekspresyon gösterdi. TIL değerlendirmesinde en düşük TIL yüzdesi %0, en yüksek TIL yüzdesi %80 olup ortalama değeri %19.44 olarak bulundu (Resim 1, 2).



Resim 1. Tümörü infiltre eden lenfositler %0 (H&Ex20).



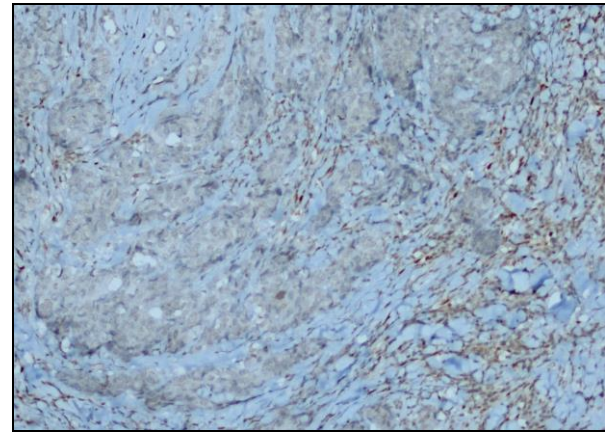
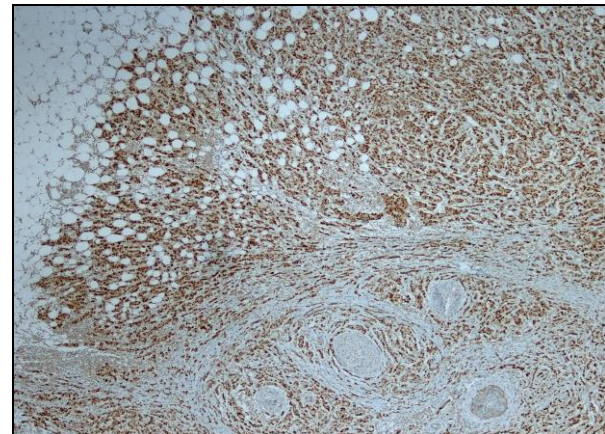
Resim 2. Tümörü infiltre eden lenfositler %50 (H&Ex20).

Bu parametreler ve olguların diğer prognostik parametreleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Siklin D1 ekspresyon gruplarının klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması.

Klinikopatolojik parametreler		Siklin D1				Toplam n(%)	p
		Siklin D1 >%50 n (%)	Siklin D1 %10-50 n (%)	Siklin D1 <%10 n (%)	Siklin D1 negatif n (%)		
Histolojik tip	İDK	32 (%45.7)	23 (%32.9)	10 (%14.3)	5 (%7.1)	70 (%100)	0.552
	İLK	8 (%40)	8 (%40)	4 (%20)	0 (%0)	20 (%100)	
Multipl tümör	Var	8 (%47.1)	8 (%47.1)	1 (%5.9)	0 (%0)	17 (%100)	0.342
	Yok	32 (%43.8)	23 (%31.5)	13 (%17.8)	5 (%6.8)	73 (%100)	
Lenfovasküler invazyon	Var	19 (%43.2)	14 (%31.8)	7 (%15.9)	4 (%9.1)	44 (%100)	0.542
	Yok	21 (%45.7)	17 (%37.0)	7 (%15.2)	1 (%2.2)	46 (%100)	
Aksiller lenf nodu metastazı	Var	20 (%44.4)	13 (%28.9)	8 (%17.8)	4 (%8.9)	45 (%100)	0.409
	Yok	20 (%44.4)	18 (%40)	6 (%13.3)	1 (%2.2)	45 (%100)	
Nükleer grade	1	1 (%33.3)	2 (%66.7)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)	0.011
	2	34 (%48.6)	22 (%31.4)	13 (%18.6)	1 (%1.4)	70 (%100)	
	3	4 (%23.5)	1 (%5.9)	7 (%41.2)	5 (%29.4)	17 (%100)	
Histolojik grade	1	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	0.000
	2	37 (%47.4)	26 (%33.3)	14 (%17.9)	1 (%1.3)	78 (%100)	
	3	3 (%30)	3 (%30)	0 (%0)	4 (%40)	10 (%100)	
ER	Pozitif	39 (%50)	28 (%35.9)	10 (%12.8)	1 (%1.3)	78 (%100)	0.000
	Negatif	1 (%8.3)	3 (%25)	4 (%33.3)	4 (%33.3)	12 (%100)	
PR	Pozitif	37 (%52.1)	24 (%33.8)	9 (%12.7)	1 (%1.4)	71 (%100)	0.001
	Negatif	3 (%15.8)	7 (%36.8)	5 (%26.3)	4 (%21.1)	19 (%100)	
HER-2	Pozitif	5 (%26.3)	8 (%42.1)	5 (%26.3)	1 (%5.3)	19 (%100)	0.263
	Negatif	35 (%49.3)	23 (%32.4)	9 (%12.7)	4 (%5.6)	71 (%100)	
Ki-67	Yüksek	21 (%45.7)	15 (%32.6)	6 (%13)	4 (%8.7)	46 (%100)	0.537
	Düşük	19 (%43.2)	16 (%36.4)	8 (%18.2)	1 (%2.3)	44 (%100)	
T evresi	T1	18 (%50)	15 (%41.7)	2 (%5.6)	1 (%2.8)	36 (%100)	0.216
	T2	21 (%42.9)	14 (%28.6)	11 (%22.4)	3 (%6.1)	49 (%100)	
	T3	1 (%20)	2 (%40)	1 (%20)	1 (%20)	5 (%100)	
N evresi	N0	20 (%44.4)	18 (%40)	6 (%13.3)	1 (%2.2)	45 (%100)	0.406
	N1	9 (%34.6)	9 (%34.6)	6 (%23.1)	2 (%7.7)	26 (%100)	
	N2	8 (%53.3)	4 (%26.7)	2 (%13.3)	1 (%6.7)	15 (%100)	
	N3	3 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	4 (%100)	

Siklin D1 ekspresyonu, overekspresyonu grupları ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Siklin D1 overekspresyonu, ekspresyon grupları ile tümör çapı, tümör adedi ve tümörü infiltre eden lenfosit oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Metastatik lenf nodu bulunan olguların %90.1'inde, metastaz rastlanmayan olguların %97.8'inde siklin D1 overekspresyonu izlenmiştir. Aksiller lenf nodu varlığı ile siklin D1 overekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Metastatik aksiller lenf nodu sayısı ile siklin D1 overekspresyon grupları arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Yapılan post hoc testlerinde ekspresyon saptanmayan gruptaki metastatik aksiller lenf nodu sayısı, %10-50 ekspresyon gösteren grubun lenf nodu sayısından anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Histolojik ve nükleer derece sınıflaması ile siklin D1 overekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, histolojik ve nükleer derece ile siklin D1 overekspresyonu arasında ters korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Yetmiş adet invaziv meme kanseri NST tanısı almış olgunun 65'i (%92.9), 20 adet invaziv lobüler kanser olgusunun tamamı (%100) siklin D1 overekspresyonu göstermiştir. Siklin D1 boyanması izlenmeyen 5 olgu da invaziv kanser NST tanısı almıştır (Resim 3, 4).

**Resim 3.** Siklin D1 ekspresyon kaybı (x20).**Resim 4.** Güçlü siklin D1 ekspresyonu (x10).

Histolojik alt tipler ile siklin D1 overekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Olguların 44 tanesinde (%48.9) lenfovasküler invazyon mevcuttu. Lenfovasküler invazyonu olan olguların 40 tanesinde (%90.1) siklin D1 overekspresyonu göstermiştir. Bu olgulardan 7 tanesi (%15.9) $< \%10$ zayıf, 19 tanesi (%43.2) ise $> \%50$ güçlü siklin D1 ekspresyonu göstermiştir. Lenfovasküler invazyon ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kırk beş olguda (%50) lenf nodu metastazı izlenmiştir. Aksiller lenf nodu metastazı olan olguların 30 tanesinde (%66.6) ektrakapsüler infiltrasyon mevcuttur. Ektrakapsüler infiltrasyonu olan olguların 27'sinde (%90) siklin D1 overekspresyonu varken 3 tanesinde (%10) ekspresyon kaybı izlenmiştir. Ektrakapsüler infiltrasyonu ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

HER-2 pozitif olgu sayısı 19'dur (%21.1). HER-2 pozitif olguların 1 tanesi (%5.3) siklin D1 ekspresyon kaybı, 18 tanesi (% 94.7) ise siklin D1 ekspresyonu göstermiştir. HER-2 durumu ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ki-67 proliferasyon indeksi ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). ER durumu ile siklin D1 overekspresyonu ve ekspresyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ER pozitif olgularda siklin D1 boyanma oranları daha fazla saptanmıştır ($p < 0.05$). PR durumu ile siklin D1 overekspresyonu arasında aynı şekilde bir korelasyon mevcuttur ($p < 0.05$). Moleküler alt tipler ile siklin D1 overekspresyonu arasında ilişki incelendiğinde, luminal gruplarda anlamlı şekilde daha fazla siklin D1 overekspresyonu saptanmıştır ($p < 0.05$). Triple negatif grupta anlamlı bir şekilde siklin D1 overekspresyonu izlenmemiştir. Hormon durumu incelendiğinde 78 olgu (%86.6) hormon pozitif, 12 olgu (%13.4) ise hormon negatiftir. Hormon durumu ile siklin D1 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Hormon pozitif vakalarda daha fazla siklin D1 overekspresyonu saptanmıştır. Olgular T evrelerine göre incelendiğinde 36 olgu (%40) T1, 49 olgu (%54.4) T2, 5 olgu (%5.6) T3 evresindedir. T evresi ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Moleküler alt tipler ile siklin D1 overekspresyonu arasında ilişki incelendiğinde, luminal gruplarda anlamlı şekilde daha fazla siklin D1 overekspresyonu saptanmıştır ($p < 0.05$). Triple negatif grupta anlamlı bir şekilde siklin D1 overekspresyonu izlenmemiştir. Olgular N evrelerine göre incelendiğinde 45 olgu (%50) N0, 26 olgu (%28.9) N1, 15 olgu (%16.7) N2, 4 olgu (%4.4) N3 evresindedir. N evresi ile siklin D1 overekspresyonu karşılaştırılması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olguların TIL yüzdesi ile yaş, tümör odak sayısı, tümör çapı ve metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Histolojik derece ile TIL yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu ilişki incelendiğinde histolojik derece arttıkça TIL yüzdesinin de arttığı görülmüştür ($r = 0.26$). Nükleer derece ile TIL yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup derece arttıkça TIL yüzdesinin arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$, $r = 0.24$).

Lenfovasküler invazyonu olan olgularda TIL ortalaması 19.32 iken invazyon olmayan olgularda 19.57'dir. Lenfovasküler invazyon ile TIL yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ektrakapsüler infiltrasyonu olan olguların TIL ortalaması %17.33 olup ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). PR durumu ile TIL ilişkisi incelendiğinde PR negatif olguların TIL ortalaması 32.11, PR pozitif olguların ortalaması 16.06'dır. PR negatif olgularda TIL ortalaması anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). ER ve HER-2 durumu ile TIL ilişkisi incelendiğinde ise her ikisiyle de anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan olguların ortalama TIL değeri %21.96, düşük olan grubun ortalama TIL değeri ise %16.82 olup TIL ve Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Moleküler alt tipler ile TIL arasındaki ilişki incelendiğinde, %30 ile TIL ortalaması en yüksek grup triple negatif grup olmuştur. Moleküler alt tip ile TIL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olgular T ve N evrelerine göre incelendiğinde TIL ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olguların TIL yüzdesi ile yaş, tümör odak sayısı, tümör çapı ve metastatik aksiller lenf nodu sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu parametreler ve olguların diğer prognostik parametreleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinikopatolojik parametrelerin ortalama TIL değerleri.

Klinikopatolojik parametreler	TIL değeri		p
	Ortalama	Standart Sapma	
Lenfovasküler invazyon			0,945
Var	19.32	15.00	
Yok	19.57	18.85	
Ekstrakapsüler infiltrasyon			0,407
Var	17.33	14.37	
Yok	20.50	18.17	
ER durumu			0,163
Pozitif	25.83	21.09	
Negatif	18.46	16.20	
PR durumu			<0,001
Pozitif	32.11	22.75	
Negatif	16.06	13.36	
Her-2 durumu			0,286
Pozitif	18.45	16.87	
Negatif	23.16	17.34	
Ki-67			0,152
Yüksek	16.82	18.02	
Düşük	21.96	15.72	
Siklin D1			0,091
Negatif	38.00	27.75	
<%10	17.14	14.90	
%10-50	18.71	18.75	
>%50	18.50	13.69	
Moleküler alt tip			0,379
Luminal A	23.75	20.66	
Luminal B	16.83	18.09	
Her-2	20.27	13.84	
Triple -	30.00	24.50	
T evresi			0,604
T1	21.67	18.75	
T2	17.96	16.07	
T3	18.00	13.04	
N evresi			0,967
N0	19.33	18.14	
N1	20.00	16.73	
N2	18.00	16.13	
N3	22.50	12.58	

TARTIŞMA

Meme kanserleri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Her yıl ortalama 626.000 ölümün nedeni olduğu bildirilmektedir (2). Meme kanserlerinin %1'inden daha azı erkeklerde görülür (14). Çalışmamızda yer alan olguların tamamı kadındır. Bu da literatürle benzer paralellik göstermektedir. Meme kanseri ağırlıklı olarak bir yaşlanma hastalığıdır ve gelişmiş ülkelerde meme kanserli hastaların %5 ile %7'sinin tanı yaşı 40 yaş altında olup Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 55-64 yaşları arasında tanı almaktadır (15, 16). Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 58.5 olarak saptanmış olup tanı yaşı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Meme kanserinde siklin D1 overekspresyonunun prognostik ve prediktif değeri tartışmalıdır. Meme karsinomlarında siklin D1 overekspresyonu farklı birçok çalışmaya konu olmuştur. Parvin T. ve arkadaşlarının (11). 50 hastada yaptığı çalışmada siklin D1 ekspresyonu, 14 vakada (%28) güçlü pozitif, 16 vakada (%32) orta ve 20 vakada (%40) negatif/zayıf izlenmiştir. Bilalovic N. ve arkadaşlarının (17) 48 meme karsinomlu hastada yaptığı çalışmada hastaların 13'ünde (%27) zayıf, 21'inde (%44) orta ve 14'ünde (%29) güçlü siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır. Guo L. ve arkadaşlarının (18) çalışmasında vakaların %52'sinde (51/98) siklin D1 pozitif bulunmuştur. Ortiz A. ve arkadaşlarının (13) 2017 yılında yaptığı 179 vakalık bir çalışmada 94 vakada (%52) güçlü pozitif, 52 vakada (%29) orta,

21 vakada (%12) zayıf ve 12 vakada (%7) negatif izlenmiştir. Guo L. ve arkadaşlarının (19) 2015 yılında yaptığı farklı bir çalışmaya 226 vaka dahil edilmiş olup 174 vaka siklin D1 ekspresyonu göstermiştir. Bizim çalışmamızda 5 vaka (%6) negatif, 14 vaka zayıf (%15.6), 31 vaka orta şiddette (%34.4), 40 vaka (%44.4) güçlü siklin D1 ekspresyonu göstermektedir. Toplam siklin D1 ekspresyonu gösteren vaka oranımız %94'tür. Bu oran %52-93 arasında değişen literatür ile karşılaştırıldığında yüksektir. Bu sonucun, siklin D1 ekspresyon değerlendirilmesinde kullanılan sınır değerlerin farklı kabul edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Literatürde yer alan bir çok çalışmada yaş, histolojik tip, tümör boyutu, tümör adedi, ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11, 13, 19, 20). Bizim çalışmamızda da bu parametreler ile siklin D1 overekspresyonu arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Ancak tümör boyutu ile ilgili literatürde farklı sonuçlar tespit edilen çalışmalar da mevcuttur. Bilalovic N. ve arkadaşlarının (17) 48 vakadan oluşan çalışmasında siklin D1 overekspresyonu ile tümör boyutu arasında ters korelasyon saptanmıştır. Hwang T. ve arkadaşları (21) siklin D1'in prognoza etkisini araştırdığı çalışmada daha küçük tümör boyutu ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak siklin D1 overekspresyonu ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (18).

T ve N evresi ile siklin D1 overekspresyonu arasında yapılan birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (18, 19, 22). Bizim çalışmamızda siklin D1 overekspresyonu ile T ve N evresi arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Erken evre meme kanseri olan hastalar için en önemli prognostik gösterge lenf nodu tutulumu olup tutulan lenf nodu sayısı ile uzak metastaz riski arasında doğru bir ilişki olduğu saptanmıştır (26). Siklin D1 overekspresyonu ile lenf nodu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11, 13, 18, 20). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak siklin D1 overekspresyonu ile lenf nodu durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyonun (LVI), lokal nüks ve uzak metastaz açısından prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Rosen ve arkadaşları, meme kanseri olan hastaların 20 yıllık takiplerinde, LVI ile nüks ve ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu kaydetmiştir (26). Literatüre baktığımızda LVI ile siklin D1 overekspresyonu durumunu inceleyen bir araştırmaya görülmemiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (11).

Çalışmamızda elde ettiğimiz istatistiksel anlamlılık gösteren bulgulara göre siklin D1 ekspresyonu yüksek bulunan hastalarda histolojik ve nükleer derece daha düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda da düşük histolojik dereceli tümörlerde siklin D1 ove-

reksprasyonu bildirilmiştir (11, 13, 17, 28). Ancak Guo L. ve arkadaşlarının (19) yaptığı 226 vakanın yer aldığı bir çalışmada histolojik derecenin siklin D1 overekspresyonu ile ilişkisi saptanmamıştır (21). Çok sayıda bağımsız çalışma histolojik derecenin lenf nodu durumuna eşdeğer ve tümör boyutundan daha büyük prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir (29). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda histolojik derece, hastalıksız sağkalım ve nüks oranı ile ilişkilendirilmiştir (3, 29). Bu ilişkiler, siklin D1 overekspresyonunun daha az agresif tümör özellikleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Siklin D1 overekspresyonu ve histolojik derece arasında gözlenen ters ilişki, siklin D1'in daha yüksek ekspresyonunun doğrudan veya dolaylı olarak tümör hücrelerinin diferansiyasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İnvaziv meme kansinomunda ER ve PR varlığının yapılan çalışmalarda hem prognostik hem de prediktif olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmamızda siklin D1 overekspresyonu ile ER ve siklin D1 overekspresyonu ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Parvin T. ve arkadaşları (11) 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında hormon reseptör durumu ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Abd El-Maqoud N. ve arkadaşları (28) bu iki parametre arasında güçlü korelasyon saptamışlardır. Farklı birçok çalışmada bizim çalışmamızda yer alan hormon durumu ile siklin D1 ilişkisi gibi benzer sonuçlar elde edilmiştir (11, 13, 30, 31). Fakat literatürde yer alan başka çalışmalarda ER durumu ile siklin D1 arasında pozitif korelasyon bulunurken PR durumu ile ilişki saptanmamıştır (17, 19). Siklin D1, güçlü bir onkogendir ve hem inhibitör hem de uyarıcı şekilde steroid hormon reseptör ailesinin birçok üyesinin aktivitesini modüle ettiği bilinmektedir (32). Siklin D1'in östrojen reseptörünün bağımsız bir aktivatörü olabileceği saptanmıştır (19). Ayrıca kinaz aktivitesinden bağımsız olarak, siklin D1'in, tam olarak anlaşılamayan mekanizmalar yoluyla transkripsiyonel olayları modüle ettiği gösterilmiştir (33). PR-siklin D1 kompleksi meme kansinom hücrelerinde hücre siklusuna bağlı transkripsiyonu indükler. Siklin D1, PR ekspresyonunu düzenlediği ve sonuç olarak östrojen ve progesterona verilen yanıtı arttırdığı saptanmıştır (33, 34). Meme tümörlerinde PR varlığı, endokrin ajanlara olası yanıtın önemli bir göstergesidir. Meme kanserinde endokrin tedavisine yanıt ER ve PR durumu ile ilişkilidir. ER-pozitif/PR-negatif meme kanserleri, seçici ER modülatör (SERM) tedavisine ER-pozitif/PR-pozitif tümörlerden daha az yanıt verir (35).

HER-2 overekspresyonunun kemoterapi ve endokrin tedavi yanıtında öngörücü rolü olabileceği öne sürülmüştür. Southwest Onkoloji Grubu çalışmasında HER-2 pozitif meme kanseri olan hastalarda kemoterapi tedavisinin tek başına endokrin tedaviden daha iyi sonuç verdiğini ortaya koymuştur (26). Parvin T. ve arkadaşları (11) 50 vakadan oluşan çalışmalarında siklin D1 overekspresyonu ile HER-2 durumu arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak HER-2

durumu ile siklin D1 overekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Parvin T. ve arkadaşları (11) siklin D1 ile moleküler alt tipler ile anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre luminal A tümörlerin %83.3'ü güçlü siklin D1 ekspresyonu gösterirken triple negatif tümörlerin %75'i siklin D1 negatif sonuç vermiştir. Chung J. ve arkadaşları (22) ile Lengare P. ve arkadaşları (37) triple negatif meme kanserleriyle siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar. Guo L. ve arkadaşları (19) siklin D1 ekspresyonu gösteren hasta yüzdesini luminal A grubunda en yüksek saptamışlardır. Ortiz A. ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada siklin D1 ekspresyonu luminal gruplarda görülürken triple negatif tümörlerde siklin D1 ekspresyon kaybı izlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak luminal gruplarda siklin D1 ekspresyonu gösteren hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Guo L. ve arkadaşlarının (18) 140 vakanın bulunduğu çalışmalarında siklin D1 ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Lengare P. ve arkadaşlarının (37) 2020 yılında yayımlanan 50 meme kansinomu hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada Ki-67 ekspresyonu ile siklin D1 ekspresyon kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ortiz A. ve arkadaşları (13) çalışmalarında siklin D1 ekspresyon kaybının yüksek Ki-67 ekspresyonu ile korele olduğu sonucuna varmışlardır. Kendi çalışmamızda ise siklin D1 ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Medüller özellikler gösteren meme tümörlerinin belirgin bir özelliği olarak bilinen peritümöral lenfosittik yanıt, meme tümörlerinin diğer histolojik alt tiplerinde de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda meme kansinomlarında artmış stromal TIL yanıtının iyi kemo-terapi etkisi ve daha iyi sağkalım ile ilişkilendirmişlerdir (10, 38). Yu X. ve arkadaşlarının (39) 12.968 meme kanseri hastası üzerinde yaptıkları meta-analizde yüksek TIL değerinin klinikopatolojik parametreler ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. Kotoula V. ve arkadaşları (40) ise 2618 tümörde stromal TIL yoğunluğu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada TIL yoğunluğu ile yaş, menapoz durumu, tümör boyutu ve nodal durum ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Chung Y. ve arkadaşları (41) 377 invaziv meme kansinomuyla yaptıkları çalışmada yaş, T evresi, N evresi, lenfovasküler invazyon ile TIL yoğunluğu arasında ilişki izlememiştir. Denkert C. ve arkadaşlarının (42) yaptığı farklı bir çalışmada TIL yoğunluğu ile yaş, tümör boyutu, histolojik alt tip (duktal/lobüler), lenf nodu durumu ve HER-2 durumu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mohammed Z. ve arkadaşları (43) ise TIL ile yaş, tümör boyutu, lenf nodu sayısı, HER-2 durumunu ilişkilendirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar gözlenmiştir. Çalışmamızda TIL yüzdesi ile yaş, tümör boyutu, T evresi, N evresi, lenf nodu durumu, histolojik alt tip (duktal/lobüler), LVI, HER-2 durumu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Mohammed Z. ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışmada ER ve PR durumu ile TIL arasında ters korelasyon

saptanmıştır. Denkert C. ve arkadaşları da (42) TIL varlığı ile negatif hormon reseptör durumunu anlamlı ilişki bulmuşlardır. Huszno J. ve arkadaşları da (44) 76 erken evre meme kanseri hastasında yaptıkları çalışmada ER ve PR negatifliği ile artmış TIL yoğunluğunu ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PR negatif olan meme tümörlerinde daha yüksek TIL oranları saptanmıştır. Fakat ER durumu ile TIL arasında literatür ile zıt olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde yapılan farklı bir çok çalışmada TIL yoğunluğu histolojik derece ile pozitif korelasyon göstermiştir (38, 40, 41, 43). Denkert C. ve arkadaşlarının (42) yaptığı 840 invaziv meme karsinomu ile gerçekleştirilen çalışmada TIL ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Huszno J. ve arkadaşları (44) ise yaptıkları çalışmada yüksek histolojik dereceli tümörlerde yüksek TIL değerlerini anlamlı olmayan şekilde düşük dereceli tümörlere göre daha sık tespit etmişlerdir. Kendi çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak histolojik derece ile TIL arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda nükleer derece ile TIL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nükleer derecesi yüksek olan tümörlerde TIL yüzdeleri de yüksek izlenmiştir. Literatür tarandığında nükleer derece ile TIL arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır.

Chung Y. ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada TIL ile Ki-67 durumu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Kotoula V. ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada yüksek TIL oranlarına sahip tümörler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek Ki-67 seviyelerinde bulunmuştur. Gao Z. ve arkadaşlarının (38) 2020'de yayımlanan meta-analizlerinde TIL ile Ki-67 durumu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak Ki-67 durumu ile TIL yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Loi S. ve arkadaşlarının (45) 2.009 meme kanseri hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada ER-negatif/PR-negatif ve HER2-pozitif meme karsinomu moleküler alt gruplarında TIL seviyeleri, ER-pozitif/HER2- negatif alt gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Literatürde yer alan farklı çalışmalara göre triple negatif ve HER2 pozitif tümörlerde TIL seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (46, 47). Bizim çalışmamızda triple negatif tümörlerin TIL oranı %30, HER2 pozitif grubu tümörlerin %23.75, luminal A ve B alt grubundaki tümörlerin sırasıyla %16 ve %20 olarak izlenmiştir. Triple negatif ve HER2 pozitif meme karsinomu alt tiplerinde anlamlı olmayan şekilde TIL oranları literatür ile uyumlu olarak yüksek saptanmıştır.

Mohammed Z. ve arkadaşları (48) TIL oranları ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksek olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Mahmoud S. ve arkadaşlarının (49) 1.334 meme kanseri hastasında CD+8 T lenfositlerin prognostik değerini araştırdıkları çalışmada CD+8 T lenfosit oranı ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda TIL yüzdesi ile LVİ varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda siklin D1 ekspresyonu ile TIL oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Siklin D1 ekspresyonu göstermeyen grubun TIL yüzdesi (%38) anlamlı olmayan şekilde siklin D1'i %50'den fazla eksprese eden grubun TIL yüzdesinden (%18.5) yüksek saptanmıştır. Siklin D1 overekspresyonu gösteren meme kanserleri, düşük dereceli ve iyi farklılaşmış tümörlerdir, daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (11). Stromal lenfositler ise çoğu meme kanserinde bulunur. Hormon reseptör pozitif meme kanseri ile karşılaştırıldığında triple negatif meme kanserlerinde daha fazla gözlenmiştir. Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızdaki siklin D1 ve TIL verileri uyumlu izlendi. Yapılan çalışmalarda daha fazla TIL barındıran triple negatif ve HER2 pozitif meme kanseri hastalarının daha iyi sağ kalıma sahip olduğu tespit edilmiştir (10, 50). Okcu ve arkadaşları tüm luminal gruplarda TIL ve prognostik parametrelerin ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında yüksek TIL varlığında hastaların sağkalımında belirgin iyileşme görmüşlerdir (51). Güncel birçok immünmodulator hedefli tedavilerin hasta seçiminde TIL'i bir parametre olarak kullanılmasını savunan çok sayıda çalışma mevcuttur (52).

Retrospektif olması ve nispeten az sayıda olgu içermesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ancak literatürde siklin D1 ile TIL arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmanın olmaması bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılmaktadır. Biz çalışmamızda siklin D1 ile TIL arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık. Bu iki parametre arasındaki ilişkiyi tam olarak anlayabilmek için daha ayrıntılı ve geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Siklin D-1 ekspresyonu kötü prognostik parametre olarak kullanılabilecek bir immün belirteçtir. Güncel çalışmaların ışığında TIL yeni nesil immünoterapiler açısından hasta yönetiminde önem kazanmıştır, bu nedenle çalışmamızda TIL ile ilişkili bir marker bulabilmek amacıyla Siklin D-1 ekspresyonu ve TIL arasındaki ilişki araştırılmıştır. TIL ve Siklin D-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmasa da, sonuçlarımız literatüre sağlayacağı birikim ve yeni çalışmalara kaynak oluşturma açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394-24.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70: 7-30.

3. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3153-58.
4. Frank GA, Danilova N V, Andreeva YY, Nefedova NA. WHO Classification of tumors of the breast, 2012. *Arkh Patol* 2013; 75: 53-63.
5. Esbah O, Oksuzoglu B. Prognostic & predictive factors for planning adjuvant chemotherapy of early-stage breast cancer. *Indian J Med Res* 2017;146: 563-71.
6. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilariski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Cancer* 2004; 100: 238-44.
7. Agahozo MC, Hammerl D, Debets R, Kok M, van Deurzen CHM. Tumor-infiltrating lymphocytes and ductal carcinoma in situ of the breast: friends or foes? *Mod Pathol* 2018; 31: 1012-25.
8. Gatti-Mays ME, Balko JM, Gameiro SR et al. If we build it they will come: targeting the immune response to breast cancer. *npj Breast Cancer* 2019; 5: 37.
9. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26 :259-71.
10. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20: 179.
11. Parvin T, Das C, Choudhury M, Chattopadhyay BK, Mukhopadhyay M. Prognostic Utility of Cyclin D1 in Invasive Breast Carcinoma. *Indian J Surg Oncol* 2019; 10:167-73.
12. Lamb R, Lehn S, Rogerson L, Clarke RB, Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle* 2013; 12: 2384-94.
13. Ortiz AB, Garcia D, Vicente Y, Palka M, Bellas C, Martin P. Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS One* 2017;12: e0188068.
14. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992; 215: 451-7.
15. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 427.
16. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 632-41.
17. Bilalović N, Vranić S, Bašić H, Tatarević A, Selak I. Immunohistochemical evaluation of cyclin D1 in breast cancer. *Croat Med J* 2005; 46: 382-8.
18. Guo LL, Gao P, Wu YG et al. Alteration of Cyclin D1 in Chinese Patients with Breast Carcinoma and its Correlation with Ki-67, pRb, and p53. *Arch Med Res* 2007; 38: 846-52.
19. Guo L, Liu S, Jakulin A, Yilamu D, Wang B, Yan J. Positive expression of cyclin D1 is an indicator for the evaluation of the prognosis of breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 18656-64.
20. Hadzisejdić I, Mustać E, Jonjić N, Petković M, Grahovac B. Nuclear EGFR in ductal invasive breast cancer: correlation with cyclin-D1 and prognosis. *Mod Pathol* 2010; 23: 392-403.
21. Hwang TS, Han HS, Hong YC, Lee HJ, Paik NS. Prognostic value of combined analysis of cyclin D1 and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Pathol Int* 2003; 53: 74-80.
22. Chung J, Noh H, Park KH, Choi E, Han A. Longer Survival in Patients with Breast Cancer with Cyclin D1 Over-Expression after Tumor Recurrence: Longer, but Occupied with Disease. *J Breast Cancer* 2014; 17: 47.
23. Peurala E, Koivunen P, Haapasaari KM, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. The prognostic significance and value of cyclin D1, CDK4 and p16 in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R5.
24. Siraj AK, Kumar Parvathareddy S, Annaiyappanaidu P, et al. High Expression of Cyclin D1 is an Independent Marker for Favorable Prognosis in Middle Eastern Breast Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 3309-18.
25. Ahlin C, Lundgren C, Embretsén-Varro E, Jirstrom K, Blomqvist C, Fjällskog M-L. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 667.
26. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
27. Lee A, Chan Park W, Yim HW, Lee MA, Park G, Lee KY. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and Estrogen Receptor and their Clinical Implications in the Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 708-14.
28. Abd El-Maqsoud NMR, Aly MM. Significance of cyclin D1 overexpression and amplification in ductal hyperplasia, carcinoma in situ and invasive carcinoma in Egyptian female breast. *Int J Cancer Res* 2010; 6: 202-19.
29. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F et al. Breast Cancer Prognostic Classification in the Molecular Era: The Role of Histological Grade. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 207.

30. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Overexpression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 415-8.
31. Frierson HF Jr, Gaffey MJ, Zukerberg LR, Arnold A, Williams ME. Immunohistochemical detection and gene amplification of cyclin D1 in mammary infiltrating ductal carcinoma. *Mod Pathol* 1996 ;9: 725-30.
32. Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4215-24.
33. Yang C, Chen L, Li C, Lynch MC, Briskin C, Schmidt EV. Cyclin D1 enhances the response to estrogen and progesterone by regulating progesterone receptor expression. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3111-25.
34. Dressing GE, Knutson TP, Schiewer MJ et al. Progesterone Receptor-Cyclin D1 Complexes Induce Cell Cycle-Dependent Transcriptional Programs in Breast Cancer Cells. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 442.
35. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee A V. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7721-35.
36. Mohammadizadeh F, Hani M, Ranaee M, Bagheri M. Role of cyclin D1 in breast carcinoma. *J Res Med Sci* 2013; 18: 1021.
37. Bowe DB, Kenney NJ, Adereth Y, Maroulakou IG. Suppression of Neu-induced mammary tumor growth in cyclin D1 deficient mice is compensated for by cyclin E. *Oncogene* 2002; 21: 291-8.
38. Lengare PV, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, Gogate BP, Solanke SG, Gore SH. Immunohistochemical expression of cyclin D1 in invasive breast carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. *Indian J Pathol Microbiol* 2020; 63: 376-81.
39. Gao Z, Li C, Liu M, Jiang J. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20: 1150.
40. Yu X, Zhang Z, Wang Z, Wu P, Qiu F, Huang J. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 497.
41. Kotoula V, Chatzopoulos K, Lakis S et al. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget* 2016; 7: 5074.
42. Chung YR, Kim HJ, Jang MH, Park SY. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: 409-20.
43. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer 2009; 28: 105-13.
44. Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, Doughty JC, McMillan DC. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 864.
45. Huszno J, Nożyńska EZ, Lange D, Kołosza Z, Nowara E. The association of tumor lymphocyte infiltration with clinicopathological factors and survival in breast cancer. *Polish J Pathol* 2017; 68: 26-32.
46. Loi S, Sirtaine N, Piette F 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. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860-7.
47. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 13: 228-41.
48. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol* 2012; 43: 1688-94.
49. Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, Doughty JC, McMillan DC. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 864-73.
50. Mahmoud SMA, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-Infiltrating CD8+ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1949-55.
51. Lee H, Kim YA, Kim Y et al. Clinicopathological factors associated with tumor-infiltrating lymphocyte reactivity in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 69: 2381-91.
52. Okcu O, Öztürk SD, Öztürk Ç, Şen B, Yasin Aİ, Bedir R. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)/volume and prognosis: The value of TILs for survival in HER2 and TN breast cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Diagn Pathol*. 2022; 58: 151930.
53. Lam BM, Verrill C. Clinical Significance of Tumour-Infiltrating B Lymphocytes (TIL-Bs) in Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1164.