



Meme Karsinomlarında Dendritik Hücrelerde CD1a Boyanması ile Diğer Prognostik Parametrelerin Karşılaştırılması

Comparison of CD1a Staining and other Prognostic Parameters in Dendritic Cells in Breast Carcinomas

Nermin Gündüz¹

Tülay Zenginkinet²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı, İstanbul Göztepe Prof. Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı primer meme karsinomlarında CD1a pozitif dendritik hücrelerin (DH) varlığını ve memekarsinomlarında prognostik öneme sahip diğer parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: 66 primer meme karsinomu olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, tümör çapı, histolojik derece, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptör durumu, in situ komponentin varlığı kaydedildi. İmmunohistokimyasal boyama için uygun olan tümör bloklardan 3-4 µm kesitler alınarak, CD1a ekspresyonu araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın tamamı kadındı. Ortalama yaş 54±11,07'dir. Vakaların %54,55'ünde in situ komponent varken, %45,45'inde in situ komponent yoktu. Tümörlerin ikisi derece 1, 31'i derece 2 ve 33'u derece 3'tü. Tümör çapları 0,6 cm ile 13 cm arasında değişmekteydi. Hastaların %51,52'inde lenf nodu metastazı, %81,82'inde lenfovasküler invazyon görüldü. Çalışmada invaziv ve in situ tümörler arasında CD1a boyanma yoğunluğu, hasta yaşı, tümör çapı, histolojik derece, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve reseptör durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda meme karsinomlarında CD1a+ dendritik hücreler ve prognostik faktörler arasında ilişki saptanmasa da tümör alanlarında immatür dendritik hücrelerin varlığını göstermiş olmamız yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: meme karsinomu, CD1a, prognostik faktörler

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study was to determine the presence of CD1a positive dendritic cells (DCs) in primary breast carcinomas and to analyze their relationship with other parameters of prognostic importance in breast carcinomas.

Methods: 66 primary breast carcinoma cases were included in the study. Age, tumor size, histological grade, lymph node involvement, lymphovascular invasion, estrogen receptor, progesterone receptor status, and presence of in situ component were taken into account when the patients were examined. From the blocks suitable for immunohistochemical staining, 3-4 µm sections were taken and CD1a expression was investigated.

Results: All 66 patients included in the study were women. The average age is 54±11,07. While 54.55% of the cases had an in situ component, 45.45% had no in situ component. Two of the tumors were grade 1, 31 of the tumors were grade 2, and 33 of the tumors were grade 3. Tumor diameters varied between 0,6 cm and 13 cm. Lymph node metastasis was observed in 51,52% of the patients, and lymphovascular invasion was observed in 81,82%. In the study, no statistically significant relationship was found between CD1a staining intensity, patient age, tumor diameter, histological grade, lymph node metastasis, lymphovascular invasion and receptor status among invasive and in situ tumors.

Discussion and Conclusion: Although no relationship was found between CD1a + dendritic cells and prognostic factors in breast carcinomas in our study, our demonstration of the presence of immature dendritic cells in tumor areas may contribute to the development of new treatment methods.

Keywords: breast carcinoma, CD1a, prognostic factors

Kabul Tarihi: 18.05.2021

Correspondence: Nermin Gündüz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail: nermingunduz77@hotmail.com

Kocaeli Medical Journal published by Cetus Publishing.



Kocaeli Medical Journal 2021 <https://kocaelimj.org>

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License.

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen malignitedir (1-6). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (2,4). Erken evrede tespit edilen hastalarda prognoz iyidir (1,4). Metastaz yapmadan tanı konulan olgularda, cerrahi başarılı bir tedavi yöntemidir (7). 1990 yılından sonra gerek nüfus taramaları gerekse adjuvan hormonal tedavi ve kemoterapinin etkisiyle hayatta kalma süresinde önemli derecede iyileşme sağlanmıştır (1). Ancak bu yöntemler, metastatik ve rezidüel hastalığın bulunması durumunda kısmen etkilidir ve ciddi yan etkileri vardır (7). Aynı zamanda bazı meme kanseri hastalarının, ameliyat, radyoterapi ve kemoterapiden sonra immünsüpresyon sergilediği belirtilmiştir. Bununla beraber metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi immünoterapiye yanıt vermeyen kanser tiplerinin, immün aktivasyonu takiben immünojenik hale geldiği bildirilmektedir (2).

Dendritik hücreler (DH), primer immün yanıtın başlamasında önemli role sahiptir (2,5,8,9). DH'ler farklılaşmamış T lenfositlerini uyararak primer immün yanıtı başlatırlar (5,9,10). Olgunlaşmamış DH'ler CD1a, CD207, olgun DH'ler CD83, Plazmasitoid DH'ler CD123 ekspresse ederler (5,6,11,12).

CD1a, CD1 protein grubundan bir moleküldür. DH'deki salınımı tümör menşeli glikolipid antijenlerin T hücrelerine sunulması ve sonrasında başarılı bir antitümöral cevabın geliştirilmesi açısından önemlidir (3,8,13). Bu çalışmada invaziv karsinom tanısı almış 66 radikal mastektomi olgusunda in situ ve invaziv tümör alanlarında dendritik hücrelerde CD1a boyanması ve invaziv tümörde CD1a boyanma yoğunluğunun yaş, histolojik derece, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ile arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2006-2007 yılları arasında meme karsinomu tanısı almış 66 (Altmış altı) modifiye radikal mastektomi olgusunun retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Çalışma etik kurul tarafından onaylandı (Etik kurul karar No: 39/G, Tarih: 26.09.2007). Laboratuvar kayıtlarından bu olgulara ait patoloji raporları çıkarılarak, hastanın yaşı, tümör çapı, histolojik alt tip, histolojik derece, in situ komponent varlığı, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, hormon reseptörü ekspresyonu gibi prognostik parametreler incelendi. Ayrıca laboratuvarımız preparat arşivinden vakalara ait hazır hemotoksilen eozin (H&E) boyalı preparatlar çıkarılarak, tekrar değerlendirildi ve WHO-2019 (World Health Organization) göre tanı verildi. Histolojik derece olarak Nottingham histolojik skoru kullanıldı. Lenf nodu tutulumu var ve yok olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon endotelial döküyen hücrelerin seçildiği ve tümör hücre gruplarının bu döküyen hücrelerle temasta olduğu veya damar lümeninde tümör trombu olan görüntüler esas alınarak var ve yok olarak değerlendirildi. Hasta yaşı, tümör çapı, ÖR, PR reseptörü bilgileri arşiv kayıtlarından alındı. Olgulara ait tümör camları tekrar incelendi ve immünohistokimyasal boyama için uygun invaziv ve in situ tümör alanları içeren preparata ait parafin bloklar belirlendi. Seçilen hazır parafin bloklardan immünohistokimyasal boyama için poly-L-Lizin kaplı lamlara 3-4 µm'lik kesitler hazırlandı. Ticari kit olarak CD1a (Kullanıma hazır sıvı Mouse monoclonal antibody), (Clone 010), Novocastra uygulandı. Pozitif kontrol olarak deri biyopsi örneği kullanıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi:

Sonuçlar değerlendirilirken olympus Bx51 mikroskopu kullanıldı. İn situ ve invaziv alanlarda ayrı olarak değerlendirme yapıldı. 10x büyütme oranına sahip bir objektif alanında, CD1a pozitif dendritik hücre sayısı yok (-), ortalama 0-7 hücre boyanması (+), ortalama 8-20 hücre

boyanması (++) , 21 veya üzerinde hücre boyanması (+++) olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık dağılımları) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı kadındı. Olguların yaşları 29 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş $54,67 \pm 11,07$ bulunmuştur. Histolojik tipleri 40 (%60,61) olguda invaziv duktal karsinom, 7 (%10,61) olguda mikst duktal ve lobüler özelliklere sahip invaziv karsinom, 5 (%7,58) olguda medüller paternli invaziv meme karsinomu, 4 (%6,06) olguda invaziv lobüler karsinom, 4 (%6,06) olguda müsinöz karsinom, 2 (%3,03) olguda invaziv papiller karsinom, 1 (%1,52) olguda tübüler karsinom, 1 (%1,52) olguda metaplastik karsinom NOS, 1 (%1,52) olguda invaziv kribriform karsinom, 1 (%1,52) nöroendokrin karsinom NOS olarak belirlendi. Olguların 36'sı (%54,55) in situ komponent içerirken, 30'unda (%45,45) in situ komponent yoktu. Histolojik derece 2 (%3,03) vakada derece 1, 31(%46,96) vakada derece 2, 33 (%50) derece 3 olarak değerlendirilmiştir. Tümör çapları 0,6 cm ile 13 cm arasında değişmekteydi (ortalama 3,6 cm). Olguların 34'ünde (%51,52) lenf nodu metastazı, 54'ünde (%81,82) lenfovasküler invazyon saptandı. ÖR ve PR en yüksek %95 pozitif, en düşük %0 (negatif) bulundu.

İnvaziv tümörde CD1a (-), (+), (++) , (+++) gruplarının histolojik derece ($p=0,42$), lenf nodu tutulumu ($p=0,414$), LVİ ($P=0,724$), in situ tümörde CD1a+ ($p=0,26$) ortalamaları

arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: İnvaziv Tümörde CD1a+ İle Histolojik Derece, Lenf Nodu Tutulumu, LVİ ve in situ Tümörde CD1a Boyanma Yoğunluğunun Karşılaştırılması

İnvaziv tümör		İT (-) n:15 n (%)	İT (+) n:15 n (%)	İT (++) n:15 n (%)	İT (+++) n: 21 n (%)	P
Histolojik Derece	Grade 1	1 (6,7)	0	1 (6,7)	0	P=0,42
	Grade 2	4 (26,7)	8 (53,3)	8 (53,3)	11 (52,4)	
	Grade 3	10 (66,7)	7 (46,7)	6 (40)	10 (47,6)	
Lenf Nodu Tutulumu	Yok	6 (40,0)	6 (40,0)	10 (66,7)	10 (47,6)	P=0,414
	Var	9 (60,0)	9 (60,0)	5 (33,3)	11 (52,4)	
LVİ	Yok	2 (13,3)	4 (26,7)	3 (20)	3 (14,3)	P=0,724
	Var	13 (86,7)	11 (73,3)	12 (80)	18 (85,7)	
İn situ Tümör	CD1a (-)	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	P=0,26
	CD1a (+)	2 (25,0)	4 (50,0)	7 (70,0)	3 (30,0)	
	CD1a (++)	2 (25,0)	0	2 (20,0)	3 (30,0)	

İT: İnvaziv tümör, LVİ: Lenfovasküler invazyon

İnvaziv tümörde CD1a (-), (+), (++) , (+++) gruplarının yaş ($p=0,899$), tümör çapı ($p=0,09$), ÖR % ($p=0,655$), PR% ($p=0,095$) ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.(Tablo 2)

Tablo 2: İnvaziv Tümörde CD1a Boyanma Oranları İle Yaş, Tümör Çapı, ÖR%, PR%'in Karşılaştırılması

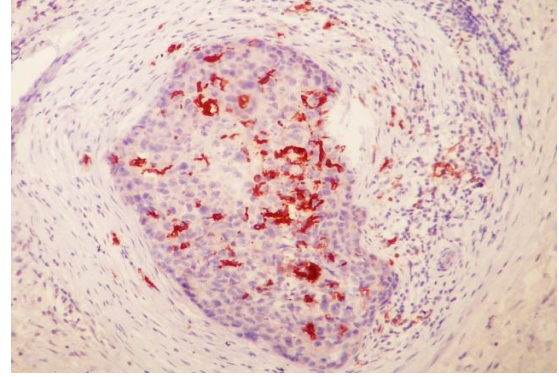
İnvaziv tümör	CD1a (-) n:15	CD1a (+) n:15	CD1a (++) n:15	CD1a (+++) n:21	F	P
Yaş	54,67 ±11,07	54,2±11,24	53,47±16,66	56,67±13,57	0,195	0,899
Tümör çapı	4,66±3,08	2,92±1,98	3,3±1,67	3,1±1,40	2,265	0,009
ÖR%	52,86±37,45	42±35,9	35,33±38,57	44,47±37,56	0,543	0,655
PR%	60,71±38,07	64±27,98	34,33±35,3	49,74±36,15	2,224	0,095

TARTIŞMA

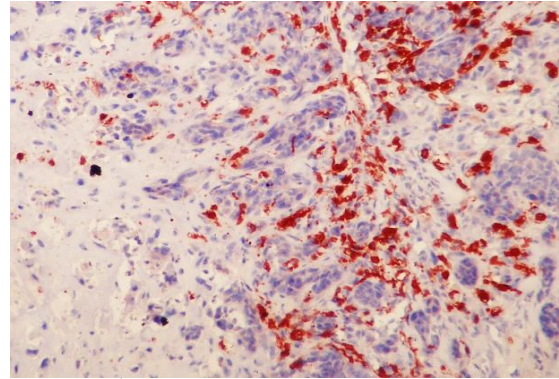
Meme kanseri dünya genelinde, kansere bağlı toplam ölümlerin önemli bir yüzdesini oluşturmaya devam etmektedir (6,7). Hastalığın erken evrelerinde cerrahi etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak ileri evrelerde tedavi yöntemleri kısmen etkilidir ve ciddi yan etkilere sahiptir. Bu durum yeni tedavi yöntemleri araştırmayı gündeme getirmiştir (7).

Tümör mikro çevresindeki immün bileşenlerin bir parçası olan DH ilk olarak Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır (9,14). Antijen sunan hücreler grubunun bir üyesi olan DH'ler, bağışıklık sisteminin adaptif kolunun etkinleşip etkinleşmeyeceğini belirleyen en önemli karar vericilerdir (14,15). DH'ler normal ve çeşitli fizyopatolojik durumlarda lenfoid ve miyeloid hücreler ile etkileşime girerek doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığın korunmasını sağlarlar (4,5,10). Bu hücrelerin T hücrelerini verimli bir şekilde aktive etmeleri için olgunlaşmaları gereklidir ve bu da yerel mikro ortamla ilintilidir (10). Tümör çevresindeki DH'lerin tümör prognozunu belirlemedeki rolleri gözlemciler arasında tartışmalıdır. Tümör ilerlemesinin farklı aşamalarında immünstimülatör olabilecekleri gibi immünsüpressör de olabilirler (4,14). DH infiltrasyonunun farklı tümör tiplerinde iyi ya da kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu durum fenotipin karmaşıklığının yanı sıra tanımlama yöntemlerine bağlanmıştır (14). Tsuge ve ark. 85 olgu içeren çalışmalarında lenf nodu metastazı olmayan vakaların, lenf nodu pozitif vakalardan daha fazla CD1a ekspresyonu ettiklerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada invaziv tümör alanlarının, in situ tümör alanlarına kıyasla daha fazla CD1a ekspresyonu ettiği saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer biçimde lenfovasküler invazyon ile CD1a yoğunlukları arasında ilişki bulunmamıştır (16). Primer invaziv meme karsinomu ve bölgesel lenf nodlarında, CD1a yoğunluğunun analiz edildiği başka bir makalede hem primer tümörde hem de bölgesel lenf nodunda, lenf nodu negatif olgularda, lenf nodu pozitif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla CD1a+ hücre gözlemlenmiştir. Ayrıca araştırmacılar ÖR ve PR pozitif vakalarda primer tümör ve lenf nodunda anlamlı CD1a+ hücre

yoğunluğu gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada CD1a+ hücreler invaziv komponentin epitelinde görülürken, primer odaktan uzak in situ alanlarında boyanma zayıftır ya da boyanma izlenmemiştir (17). Bizim çalışmamızda in situ ve invaziv tümör alanlarında benzer yoğunlukta CD1a+ hücre gözlemledik.



Resim 1: İn situ karsinomda (+++) CD1a (x100)



Resim 2: İnvaziv karsinomda (+++) CD1a (x100)

Memenin invaziv duktal karsinomlarında tümör infiltrasyonu yapan DH'lerin olgunlaşma durumunun ve vasküler endotelial büyüme faktörü salınımlarıyla ilişkisinin araştırıldığı başka bir makalede, bir önceki çalışmanın aksine CD1a pozitif olgunlaşmamış DH'ler östrojen ve progesteron reseptörleri negatif olgularda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda CD1a pozitif DH'ler ile ÖR, PR arasında anlamlı ilişki görülmedi. Bazı çalışmalarda bu sonuçların farklı çıkmasının nedeninin değerlendirme yapılırken kullanılan skorlama sistemlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği görüşündeyiz. El Deeb ve ark., boyanmanın yoğun olduğu beş ayrı alan seçerek,

bir büyük büyütme alanındaki (BBA) CD1a pozitif boyanan hücreleri saptamışlar ve bunların ortalamasını almışlardır. Bir BBA'da 10 ve altında pozitif boyanan DH'ler düşük yoğunlukta, 10'un üzerinde pozitif DH'ler yüksek yoğunlukta infiltrasyon olarak iki ayrı gruba ayırarak analiz yapmışlardır. Bu yazıda hasta yaşı, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve tümör derecesi ile CD1a pozitif DH'ler arasında bizim sonuçlarımızla benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (18).

Farklı histolojik tipte meme karsinomlarının dahil edildiği başka bir araştırmada, lenf nodu negatif tümörlerde, lenf nodu pozitif tümörlere kıyasla daha yoğun CD1a pozitif DH bulunmuştur. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı ilişkilendirilmemiştir. Yine yazarlarca invaziv meme karsinomlarındaki CD1a pozitif DH infiltrasyonunun hastanın yaşı, tümörün derecesi ve boyutu ile korele olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (3).

Poindexter ve ark., meme kanseri tanısı almış 50 hastaya ait, 25 tümörsüz ve 25 tümörlü parafine gömülü sentinel lenf nodu örneğinde, CD1a ve CD83 ekspresyonu yapan DH'leri araştırmışlardır. CD1a pozitif olgunlaşmamış DH'ler tümörlü ve tümörsüz sentinel lenf nodlarında benzer oranda izlenirken, tümör içermeyen sentinel lenf nodlarının, tümör içeren lenf nodlarından daha yüksek sayıda CD83 pozitif DH içerdiğini tespit etmişlerdir. Hormon reseptör durumu ve tümör boyutu açısından tümörsüz ve tümör içeren sentinel lenf nodlarında CD83 eksprese eden veya CD1a eksprese eden hücrelerin sayısı açısından fark bulmamışlardır. Ancak yüksek dereceli tümörlerde, tümör içeren sentinel lenf nodunda daha yüksek oranda CD1a eksprese eden hücreler olduğunu belirtmişlerdir (19). Araştırmacılar bu bulgulardan yola çıkarak tümörün farklılaşma derecesinin, tümör içindeki DH'lerin olgunlaşmasını etkilediği fikrini öne sürmüşlerdir (19). Coventry ve ark., duktal karsinom olgularından oluşan iki ayrı seride frozen kesitlerde yaptıkları analizlerde, tümör dokusunda normal memedokusuna kıyasla daha yüksek CD1a boyanma yoğunluğu gözlemlemişlerdir. Bu verilerden yola çıkarak diğer neoplazilerde olduğu gibi meme kanserinde de CD1a (+) hücrelerin, tümöre

karşı immun cevaba katılmak için tümör ortamına çekildiği görüşünü öne sürmüşlerdir. Her iki çalışmada tümör derecesi ile CD1a boyanma yoğunluğu arasında anlamlı ilişki görülmediğini belirtmişlerdir. (12,20). Coventry ve ark., yaptıkları diğer bir çalışmada, CD1a ile tümör boyutu, derecesi, nodal durumu, Ki-67 (MIB-1), metastaz varlığı / yokluğu, rekürrens varlığı / yokluğu, lenfovasküler invazyon varlığı / yokluğu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada CD1a yoğunluğu ile belirtilen prognostik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (21).

Literatürde biri dondurulmuş, diğeri parafine gömülü doku kesitlerinde yapılan iki ayrı çalışmada; olgun DH'ler peritümöral bölgede, olgunlaşmamış DH'ler tümör yatağında gösterilmiştir (5,11). Ancak CD1a ve CD207+ DH'ler donmuş dokulardan yapılan analizde primer meme karsinomlarının tümünde izlenirken, parafine gömülü dokuların üçte birinde görülmüştür. Araştırmacılar bunun parafine gömülü dokularda immün boyama duyarlılığının azalmasından veya hasta popülasyonundaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (5). Bu çalışmalarda CD1a boyanma yoğunluğu ile genel sağkalım ve nüksüz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (5). Bizde çalışmamızı parafine gömülü dokularda yaptık. Bu durum immün boyama sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Yapılan çalışmalarda CD123+ plasmasitoid DH'lerin varlığı, primer meme karsinomunda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (5,6,22). Ancak fare meme tümöründe yapılan bir çalışmada, tümörle ilişkili plasmasitoid DH'lerin yeniden aktivasyonunun tümör gerilemesine ve antitümör bağışıklık tepkimelerine yol açtığı gözlemlenmiştir (23). İn vitro olarak yapılan, meme karsinomu hücrelerine karşı DH aracılı sitotoksitenin analiz edildiği bir araştırmada; tüm vericilerde aktive edilmiş DH'lerin tümör hücrelerine karşı sitotoksik ve sitostatik etkili olduğu bulunmuştur. Ancak tümör hücrelerinin dendritik hücrelere duyarlılık derecelerinin vericiler arası farklı olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumu dendritik hücre tümör etkileşiminin karmaşıklığına ve bireysel tümör gelişim yolağının heterojenitesine bağlamışlardır (24).

Başka bir çalışmada, tümöre özgü lizat ve tam kokteyl olgunlaşmış dendritik hücreler ile hazırlanmış efektör hücrelerin in vitro olarak otolog meme kanseri hücrelerine sitotoksik bir yanıt verdiği gösterilmiştir (7). Bu verilerden yola çıkarak meme karsinomlarında immatür dendritik hücrelerin matür hale dönüşümünü hedef alan dendritik hücre aracılı immunoterapinin, ileride etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesini ve hastalık surveyini büyük ölçüde değiştirebileceği görüşündeyiz.

Sonuç olarak biz çalışmamızda invaziv tümörde CD1a+ hücre yoğunluğuyla diğer prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki bulmadık. Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz meme karsinomlarının farklı histolojik tiplere sahip olması, doku fiksasyonu, boyama protokolünün farklılığı, sonuçları değerlendirme metotları (Analiz yapılırken kullanılan mikroskop, büyütme alanı, değerlendirmenin bir alanda yapılması veya birkaç alanda yapılarak ortalamasının alınması, skora yapılıırken ikili veya daha çoklu grup oluşturulması) ya da parafine gömülü dokularda analizi yapmamızdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak meme karsinomlarında CD1a+ DH'lerin varlığını göstermiş olmamız yeni tedavi modellerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir. Meme karsinomlarındaki DH'lerin prognostik faktörlerle ilişkisinin, tümör içindeki DH'lerin alt tiplerinin, fonksiyonlarının ve tümör çevresindeki diğer bileşenlerle etkileşiminin aydınlatılması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by İstanbul Health Sciences University Göztepe Training and Research Hospital Ethics Committee 2007-39-G

Authors' Contributions: All stages of this study were performed by a single author.

Conflict of Interest: None

Fundings: None

Informed Consent: This is a retrospective study.

KAYNAKLAR:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 5th ed.; vol. 2. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer Press; 2019. Chapter 2, Epithelial tumours of the breast; p.82-83.
2. Shevchenko JA, Khristin AA, Kurilin VV, Kuz-netsova MS, Blinova DD, Starostina NM et al. Autologous dendritic cells and activated cytotoxic T cells as combination therapy for breast cancer. *Oncol Rep.* 2020 ;43(2):671-680.
3. Hala N, Hosni, Soheir M. Mahfouz, Essam E. Ayad and Nada N. Iskanadar Immunohistochemical study of CD1a-positive dendritic cells and matrix metalloproteinase-9 expression as novel prognostic markers of invasive breast carcinoma *Egyptian Journal of Pathology.* 2012; 32(1):155-164
4. Da Cunha A, Michelin MA, Murta EF. Pattern response of dendritic cells in the tumor microenvironment and breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):495-502.
5. Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N, Ray-Coquard I, Bachelot T, Guastalla JP et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7466-74
6. Szpor J, Streb J, Glajcar A, Frączek P, Winiarska A, Tyrak KE et al. Dendritic Cells Are Associated with Prognosis and Survival in Breast Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(4):702
7. Tomasicchio M, Semple L, Esmail A, Meldau R, Randall P, Pooran A et al. An autologous dendritic cell vaccine polarizes a Th-1 response which is tumoricidal to patient-derived breast cancer cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(1):71-83.
8. La Rocca G, Anzalone R, Bucchieri F, Fariña F, Cappello F, Zummo G. CD1a and antitumor immune response. *Immunol Lett.* 2004;95(1):1-4.
9. Yeşilyurt E, Fidan I. Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011; 41(3):91-102.
10. Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin MR. Dendritic cells in the cancer microenvironment. *J Cancer.* 2013;4(1):36-44.
11. Bell D, Chomarat P, Broyles D, Netto G, Harb GM, Lebecque S et al. In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. *J Exp Med.* 1999;190(10):1417-26.
12. Coventry BJ, Lee PL, Gibbs D, Hart DN. Dendritic cell density and activation status in human breast

- cancer -- CD1a, CMRF-44, CMRF-56 and CD-83 expression. *Br J Cancer*. 2002;86(4):546-551.
13. Coventry B, Heinzl S. CD1a in human cancers: a new role for an old molecule. *Trends Immunol*. 2004 ;25(5):242-8.
 14. Tran Janco JM, Lamichhane P, Karyampudi L, Knutson KL. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. *J Immunol*. 2015;194(7):2985-91.
 15. Palucka K, Coussens LM, O'Shaughnessy J. Dendritic cells, inflammation, and breast cancer. *Cancer J*. 2013;19(6):511-6.
 16. Tsuge T, Yamakawa M, Tsukamoto M. In- filtrating dendritic/Langerhans cells in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;59(2):141-52.
 17. La Rocca G, Anzalone R, Corrao S, Magno F, Rappa F, Marasà S et al. CD1a down-regulation in primary invasive ductal breast carcinoma may predict regional lymph node invasion and patient outcome. *Histopathology*. 2008;52(2):203-12.
 18. El Deeb NM, Mehanna RA. Assessment of maturation status of tumor-infiltrating dendritic cells in invasive ductal carcinoma of the breast: relation with vascular endothelial growth factor expression. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(3):193-200.
 19. Poindexter NJ, Sahin A, Hunt KK, Grimm EA. Analysis of dendritic cells in tumor-free and tumor-containing sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2004;6(4): R408-15.
 20. Hillenbrand EE, Neville AM, Coventry BJ. Immunohistochemical localization of CD1a-positive putative dendritic cells in human breast tumours. *Br J Cancer*. 1999;79(5-6):940-944.
 21. Coventry BJ, Morton J. CD1a-positive infiltrating-dendritic cell density and 5-year survival from human breast cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(3):533-538.
 22. Sisirak V, Faget J, Gobert M, Goutagny N, Vey N, Treilleux I et al. Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res*. 2012;72(20):5188-97.
 23. Le Mercier I, Poujol D, Sanlaville A, Sisirak V, Gobert M, Durand I et al. Tumor promotion by intratumoral plasmacytoid dendritic cells is reversed by TLR7 ligand treatment. *Cancer Res*. 2013; 73(15):4629-40.
 24. Manna PP, Mohanakumar T. Human dend- ritic cell mediated cytotoxicity against breast carcinoma cells in vitro. *J Leukoc Biol*. 2002;72(2):312-20.