

Meme Kanserinde Regional Nodal Immunomorfolojik Reaksiyonlar ve Prognoz (100 Vakanın Analizi)

Faruk COŞKUN
Mehmet ÖZER
Cevat DİNÇTÜRK

*IMMUNOMORPHOLOGICAL REACTIONS OF
REGIONAL NODES IN MAMMARY CARCINOMA
AND PROGNOSIS (STUDY OF 100 CASES)*

Numune Hastanesi, Kanser Cerrahisi Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 14 Mart 1990
Kabul Tarihi: 9 Haziran 1990

ÖZET

Ankara Numune Hastanesi Kanser Cerrahisi Kliniğinde, 1976-1982 yılları arasında meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi veya simple mastektomi + aksiller disseksiyon ameliyatı yapılan 100 hastanın aksiller lenf düğümlerinin histolojik kesitleri yeniden incelendi. Dominant proliferatif reaksiyon olarak sinüs histiositozis gösteren 54 hastanın 48'i operasyondan sonra 5 yıl ve daha fazla süredir sağdı. Germinal merkez hiperplazi gösteren 41 hastadan 9'u 5 yıl üzerinde sürvi göstermişlerdi. Bulgularımız sinüs histiositozisin uzun bir yaşam süresiyle ve germinal merkez hiperplazisinin kötü bir prognozla ilişkili olduğuna dair daha önce yaptığımız ön çalışmayla ve literatür bilgisiyle uyumluydu. İlave olarak lenf düğümlerindeki proliferatif reaksiyonların görünümü ve bunun cerrahi müdahaleden sonra sürvi ile ilişkisini, değişik immün reaksiyonların meme kanserinin büyümesini baskılayabileceği veya hızlandıracağı şeklinde izah eden hipotezi destekliyordu.

Anahtar Kelimeler: Sinüs Histiositozis, Germinal Merkez Hiperplazisi Meme Kanseri.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.8, S.4,1990,383-389

GİRİŞ VE AMAÇ

Radikal mastektomiye geliştirmesinden kısa bir süre sonra, Halsted meme kanserli kadınların aksiller lenf nodlarındaki birleşit proliferatif reaksiyonun, uzun yaşam süresiyle birlikte olduğunu fark etti (20). Bugün sinüs histiositozisi olarak bilinen bu reaksiyon geniş olarak araştırılmıştır (1,3,4,7,8,21,26,27). Sinüs histiositozisin mev-

SUMMARY

The histologic sections of axillary lymph nodes of 100 patients treated for carcinoma of breast in Surgical Oncology Clinic-Numune Hospital-Ankara, between 1976 and 1982 were re-examined, 48 of 54 patient who revealed sinus histiocytosis as dominant proliferative reaction, were alive for five years or more. In contrast, 9 of 41 patients who had germinal center hyperplasia had survived in five years or more. Our data are similar to that in the literature and our previous study showing along survival with sinus histiocytosis and a poor prognosis with germinal center hyperplasia. In addition our data support the hypothesis suggesting that there is a relation between certain proliferative reactions of lymph nodes and survival after the operative intervention. Inhibitor or activator effects of immune reactions (as expressed in the theory) on the growth of mammary carcinoma appear to significantly influence the ultimate prognosis.

KeyWords: Sinus Histiocytosis, Germinal Center Hyperplasia, Mammary Carcinoma.

T J Research Med Sci V.8, N.4,1990,383-389

cudiyeti uzun bir sürvi ile birlikte olup, kansere karşı hücrel immünitenin morfolojik bir bulgusu olarak düşünülmektedir.

Germinal merkez hiperplazisi, meme kanserli hastaların lenf düğümlerinde gözlenen diğer bir proliferatif reaksiyondur (9,11,14,28). Germinal merkez hiperplazisinin, insanlarda ve hayvanlarda IgG antikor üretiminin morfolojik bir bulgusu

olduğuna dair kuvvetli deliller vardır (6,19,23). Uygun koşullarda antikorlar, aralarında meme kanserinin de bulunduğu bazı tamörlerin antijenlerine karşı oluşan hücrel immünite üretimini veya bulgularını bloke edebilirler (26,28). Bir kısım meme tümörlü hastada, hücrel immünite ve IgG antikorları birlikte bulunmuştur (11,12,14,18,24, 25). Bu nedenle meme kanserli hastaların lenf düğümlerindeki germinal merkez hiperplazisinin antikor üretimi ile ilişkili olabileceği ve bu antikorların hücrel immüniteyi baskı altına alarak, tümör büyümesini hızlandırabileceğini kabul etmek akla uygundur. Hunter ve arkadaşları, meme kanserlerinde aksiller lenf nodlarında germinal merkez hiperplazisi mevcudiyetinin kötü bir prognozla birlikte olduğunu göstermişlerdir (28).

Biz, kliniğimizde 1976-1982 yılları arasında meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi veya simple mastektomi + aksiller disseksiyon yapılmış hastaların lenf düğümlerinde sinüs histiositozis ve germinal merkez hiperplazisi varlığını araştırmak, bunların prognoz üzerindeki etkilerini belirleyebilmek ve bu konudaki hipotezleri test etmek amacıyla kısmen retrospektif, kısmen prospektif bir çalışma yaptık. Bu konuda daha önce kliniğimizde yine meme kanserli hastalar üzerinde böyle bir çalışma yapılmıştı (15). Kısmen daha az bir hasta grubunu içeren bu çalışmanın üzerine, hasta sayısı artırılmış ve daha uzun bir izleme gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma 1976-1982 yılları arasında, Ankara Numune Hastanesi Kanser Cerrahisi Kliniğinde meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi veya simple mastektomi + aksiller disseksiyon yapılan 100 hastayı içermektedir. Yapılan dosya taramasında toplam 110 vaka tespit edildi. Bu vakalardan 28'i, 1976-1978 yılları arasında aynı yöntemlerle değerlendirilmiş ve sonuçları yayınlanmıştı (15). Aynı patoloğlar tarafından, Sinüs Histiositozis (=SH) ve Germinal Merkez Hiperplazisi (=GMH) yönünden araştırılan bu vakalar çalışmaya aynen dahil edildi. 1978-1982 yılları arasında tespit edilen 92 vaka vardı. Bu vakalardan 82'sinin parafin blokları bulundu ve çalışmaya alındı. 10 vakanın ise aksiller lenf nodlarına ait parafin blokları bulunmadığından çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde daha önce yaptığımız çalışmanın verilerine dayanarak SH ve GMH'yı prognostik faktörler olarak kabul ettiğimizden dolayı, 1978 yılından sonraki vakalarımızda aksiller lenf nodlarında SH ve GMH'yı prospektif olarak değerlendirmiş ve hastalarımızı takibe almıştık. Bu yüzden etki altında kalınmaması için primer tümör, meme dokusu ve aksiller lenf düğümlerini içeren parafin kesitler, önceleri hastanemizde görev yapan ancak daha sonra hastanemizden ayrılarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında görev yapan ve daha önceki çalışmada patolojik verileri tespit eden, birbirinden habersiz iki patoloğ tarafından tekrar değerlendirildi (A.A ve Ö.U.).

Vakaların 87'si infiltratif duktal karsinom idi. Diğerleri ise çeşitli kanser tiplerini içeriyordu. Bütün vakaların cerrahi müdahalesi aynı cerrah (C.D.) tarafından yapılmıştı. 11 vakaya simple mastektomi + aksiller disseksiyon geri kalan hepsine radikal mastektomi yapılmıştı. Vakaların 24'ü Evre-I, 47'si Evre-II; ve 29'u Evre-III idi (TNM sınıflandırması).

Histolojik kesitler HÜTF ve GÜTF Patoloji ABD'de klinik ve prognostik özellikleri bilinmeyen aksiller lenf düğümlerinde SH ve GMH yönünden tekrar değerlendirildi. SH, Black ve arkadaşlarının (7) yerleştirdikleri kriterlere göre değerlendirildi. Black'in kriterlerine göre Silverberg (29) tarafından uygulanan iki pozitif (+ +) veya daha fazla derecede SH gösteren vakalar SH(+) olarak kabul edildi. GMH'nin değerlendirilmesinde, Hunter ve arkadaşlarının (28) kriterleri esas alındı. Sınıflandırmada eğer SH ve GMH birlikte varsa dominant görünüm gösteren proliferatif reaksiyon pozitif kabul edildi.

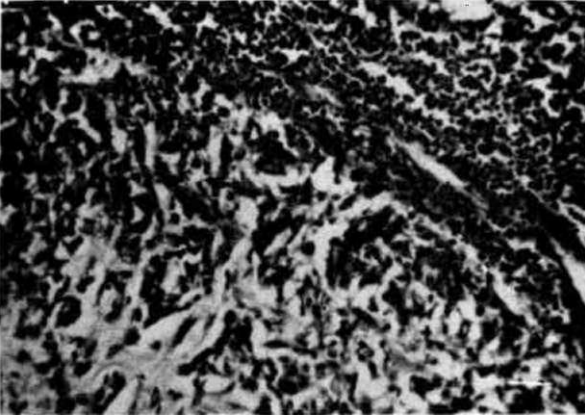
Mikroskopik değerlendirmeler bittikten sonra hasta kontrollerine geçildi. Hastalar sürekli kontrolümüz altında idi. Kontrol dışı kalan birkaç hastamıza da mektup yazarak durumları hakkında bilgi sağlandı.

Daha sonra mikroskopik parametreler ve klinik bulgular karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar 5 yıllık yaşam süresi ile SH ve GMH'nin pozitif olduğu vakalarda yapıldı.

SONUÇLAR

Sinüs Histiositozis

Değerlendirmeye alınan 100 hastadan 54'ünde sinüs histiositozis pozitif bulundu (%54). SH(+) olarak kabul edilen vakalarda lenf düğümleri aşikar bir şekilde distandü idi ve sinsitial olarak büyüyen büyük histiositik hücrelerin uniform bir manzarası gözleniyordu. Histiositlerin sitoplazmaları eozinofilikti ve granulier içeriyordu, fakat vakuol ve eritrofagositoz içermiyordu (Şekil 1). Sinüs Histiositozis gösteren bu 54 vakanın 48'i (%89) 5 yıllık yaşam süresini doldurmuştu. Halen hastaların 45'i sağ ve semptomsuz iken 2 hasta 5 yıllık bir yaşamla, 1 hasta da 7 yıllık bir yaşamla meme kanserinin çeşitli metastazları sonucu kaybedilmiştir (Tablo 1). 23 hasta Evre-I; 26 hasta Evre-II; 5 hasta ise Evre-IIFde idi (Tablo 2). Bu



Şekil 1. sinüs histiositozis (X95 HE)

durum SH'nin Evre I ve Evre-LT'de (%90.7) daha fazla olduğunu gösteriyordu ve literatürle uyumluydu (9,14,29).

Germinal Merkez Hiperplazisi

Kesitleri değerlendirirken 100 hastanın 41'inde GMH(+) olarak bulundu. Bu proliferatif reaksiyonun değerlendirilmesinde Hunter ve arkadaşlarının (28) kriterleri esas alındı. Bu kriterlere göre, germinal merkezlerin çapının en az 250 mikron olması ve çok sayıda mitoz ile soluk boyanan olgunlaşmamış lenfoid hücreleri kapsamı gerekiyordu (Şekil 2) GMH(+) olan 41 hastanın 32'si (%78) 4 yıl ve daha evvel yaşamını yitirmişti. 5 yıllık sürvi gösteren 9 hastadan sadece 1'i, 8inci yılında sağ ve semptomsuzdu (Tablo 3).

GMH(+) 41 hastanın 21'i Evre-II; 19'u Evre-IIFde idi. Halen sağ olan tek hasta Evre-I'de idi (lenf düğümü metastazı yok) (Tablo 4).

Parafin kesitlerde 5 vakada, aksiller lenf nodlarının hiçbirinde proliferatif reaksiyona rastlanmadı. Evre-IIFde bulunan bu vakaların hepsi 5 yılın altında sürvi ile ölmüşlerdi (Tablo 5).

TARTIŞMA

İmmün cevabın meydana gelişi antijenin vücuda girişinden başlayarak, immün cevabı meydana getiren hücreye kadar birbiri ile ilişkili birçok biyolojik olaylar zincirine bağlıdır. Antijeni çok çeşitli boyalar ve radyoaktif maddelerle işaretliyerek yapılan deneylerde, antijen önce Retikulo-endothelial Sistem (RES) hücreleri tarafından yakalanmakta veya fagosite edilmektedir. En son

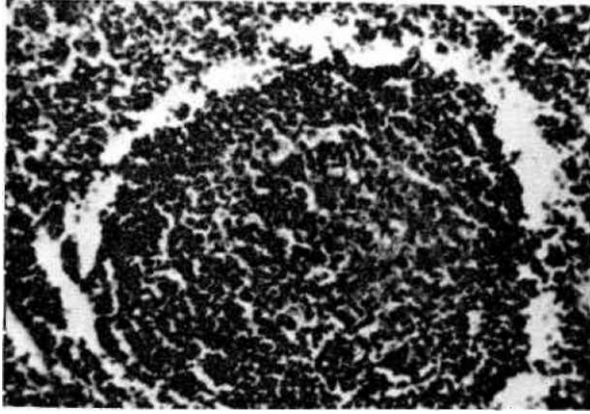
Tablo 1. Meme Kanseri Sinüs Histiositozis İnsidansı ve 5 Yıllık Sürvi ile İlişkisi (p<0.01)

Sinüs Histiositozis	Vaka Sayısı	5 Yıl ve Daha Fazla Sürvi Gösteren Vaka	%	Halen Sağ Olan Vaka Sayısı
Pozitif	54 (%54)	48	89.0	45
Negatif	46 (%46)	9	19.56	1
Toplam	100 (%100)	57	57.0	46

Tablo 2. Meme Kanseri Evre ile (TNM Sınıflandırması) İlişkili Olarak Sinüs Histiositozis İnsidansı

Sinüs Histiositozis	Evre-I (%)	Evre-II (%)	Evre-III (%)
Pozitif	23 (42.60)	26 (48.10)	5 (9.3)
Negatif	1 (2.17)	21 (47.73)	23 (50.0)

olarak da hümmoral immün cevap yani antikorlar, "plazma, faürerlerinde yapılmakta, hümmesal immün cevap da duyarlı lenfositlerin (T lenfositleri) bir fonksiyonu olarak meydana gelmektedir. RES işlevsel bir organ olup, vücudun her tarafına dağılmış, fagositoz yeteneği etkin olan hümmrelerden oluşmaktadır. RES'in etkin organları dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümleridir. Bu organlar sinüs ve sinüzoid yapılar bakımından zengindir. Sinüs ve sinüzoidleri çevreleyen hümmreler



Şekil 2. Germinal Merkez Hiperplazisi (X95 HE)

fagositoz etkinliği çok kuvvetli hümmrelerdir. Sağlıklı ve yetişkin insanların lenf düğümlerinde sinüzoidler kollabedir ve nispeten fark edilmezler. Tersine, spesifik ve nonspesifik uyanlara karşı insan aksiller lenf düğümlerinde belirgin hümmesal ve yapısal değişiklikler oluşur (10). Bu değişikliğin oluşturduğu hümmesal karakteristik, hipersensitivite tipine göre (immediate, gecikmiş, intermediate) farklı olmaktadır. Antijenin drenaj olduğu lenf düğümlerindeki bu değişimler immünolojik cevabın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (4).

Kanser hastalarında prognostik olarak önemli immünolojik kaynaklı değişikliklerin gösterilmesi pratik açıdan faydalı olabilir ve insan kanserinin sitolojik davranışını anlamada önemli fikirlerin doğmasına neden olur. Buna karşılık bu çeşit bulguların yokluğu, insan kanserlerinde immünolojik fenomenin rolü hakkında ciddi şüpheler doğurabilir. Yapılan gözlemler meme kanserli hastaların %90'unda radikal mastektomi sırasında çıkarılan aksiller lenf düğümlerinin normal yapıdan değişik olduğunu ortaya koymuştur (1,5). Bu değişiklikler proliferatif ve dejeneratif değişikliklerin her ikisini de içermektedir. En çarpıcı

Tablo 3. Meme Kanseri Regional Nodal Hiperplazisi İnsidansı ve 5 Yıllık Sürvi ile İlişkisi (p < 0.001)

Germinal Merkez Hiperplazisi	Vaka Sayısı	5 Yıl ve Daha Fazla Sürvi Gösteren Vaka		Halen Sağ Olan Vaka Sayısı
		Gösteren Vaka	%	
Pozitif	41	9	22.0	1
Negatif	59	48	81.37	46

Tablo 4. Meme Kanseri Regional Nodal Hiperplazisi (TNM Sınıflandırması) İlişkili Olarak Germinal Merkez Hiperplazisi İnsidansı

Germinal Merkez	Evre-I (%)	Evre-0 (%)	Evre-III (%)
Pozitif	1(2.5)	21(51.2)	19(46.3)
Negatif	23(39.0)	26(44.0)	10(17.0)

Tablo 5. Meme Kanseri Regional Nodal Hiperplazisi Aksiller Lenf Nodlarındaki Proliferatif Değişikliklerle Sürvi Arasındaki İlişki (p < 0.001)

Lenf Nodu Morfolojisi	Vaka Sayısı	5 Yıllık Sürvi Gösteren Vaka Sayısı	Halen Sağ Olan Vaka Sayısı (%)
Sinüs Histiositozisi	54	48(89.0)	45(83.34)
Germinal M.Hiperplazisi	41	9 (22.0)	1 (2.44)
Reaksiyon Olmayan	5	—	—

değişiklik nonkanseroz hastalarda çok nadir görülen sinüs histiositozistir. Çok nadir olmayarak sinüs histiositozis aktivitesi mevcut olan hastaların diğer bir kısım lenf düğümleri dejeneratif sinüs histiositozis gösterirler. Dejeneratif sinüs histiositozis görünümü sinüzoidal histiositlerin sitopiazmalarında vakuoler dejenerasyon ve hücre sınırlarının daha belirgin olmasıyla karakterizedir. Böyle dejeneratif değişiklikler karakteristik olarak değişik tip kanserlerden ölen hastaların aksiller lenf düğümlerinde görülürler (11).

Bütün bu bulgular meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda reaktif veya dejeneratif değişiklikler oluştuğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla invaziv meme kanserine karşı konak lenforetikulo endothelial sistemde bir farklılaşmanın olduğu görülmektedir. Daha ileri olarak SH (+) hastaların ameliyat sonrası dönemde artmış bir yaşam süresiyle birlikte olmasına karşın, dejeneratif SH mevcut olan hastaların daha kısa bir yaşam göstermeleri (9,17), lenf düğümlerindeki bu değişimlerin meme kanserinin biyolojik gelişimi ile yakın ilişkisini ve bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Anderson (2) ve Hellström (25), meme kanserli hastalarda tümöre karşı hücrel immünitenin varlığını in-vitro olarak gösterdiler. Daha sonraki in-vivo çalışmalar da metastatik kanser hücrelerinin öldürülmesinde sinüs histiositozisin ve histiositlerin önemini ve insan meme kanserinin biyolojik davranışında immünolojik fenomeni açıkça ortaya koymaktadır (8,13,23). Hendler ve House'in (27) monoklonal antikorlarla yakın zamanda yaptıkları çalışmada meme kanserli hastaların aksiller lenf düğümlerindeki sinüs histiositlerinde meme antijenlerinin varlığını tespit etmeleri bu bulguları desteklemektedir. SH'li lenf nodu sinüsü içerisindeki histiositler makrofajlara dönüşmektedirler. Makrofajlar tümöre karşı bazı immün reaksiyonlarda önemli efektör veya "killer" hücrelerdir.

Germinal Merkez Hiperplazisi (= GMH) meme kanserinde aksiller lenf düğümlerinde gözlenen diğer bir proliferatif reaksiyondur. Bu reaksiyon ilk defa Black ve Speer (9) ve Hamlin (21) tarafından gözlenmiş fakat prognozla açık bir diskürlanamamıştır. Raporlarda daha kötü bir prognozdan bahsedilmekle birlikte fazla önemsen-

memektedir. Cottier (16) ve Good (19) germinal merkezlerin çok az sayıda T-hücresi içeren B-hücresi bölgesi olduğunu gösterdiler. Good (19) ve Hanna (22) GMH'nin hayvanlarda ve insanlarda IgG antikor (humoral immünite) üretiminin morfolojik bir belirtisi olduğunu ortaya koydular.

Tsakraklides ve arkadaşları (30), meme kanserlerinde aksiller lenf nodlarında GMH'nin dominant karakter olduğu hastalarda, SH'nin mevcut olduğu hastalara göre daha kötü, hiçbir reaksiyon göstermeyen hastalara göre ise daha iyi bir prognoz gösterdiğini deri sürdüler. Bu veriler tam anlamda nodul metastazı olan ve olmayan hastalarda da benzerlik gösteriyordu.

Hunter ve arkadaşları (28), aksiller lenf düğümlerinde GMH gösteren hastaların daha kötü bir prognozla birlikte olduğunu gösterdiler. Çalışmalarında aksiller lenf düğümlerinde gözlenen proliferatif ve dejeneratif değişikliklerin birbirleriyle olan ilişkilerini de araştırdılar. Bulguları oldukça ilginçti; dejeneratif ve yüksek dereceli SH aynı hastanın lenf düğümlerinde birlikte gözlenebilirdi ve bu vakalarda dejeneratif SH karakteristik olarak tümör metastazının yanında lokalize idi SH ve GMH'nin birlikte bulunduğu bütün vakalarda ise germinal merkezler aşağı aksiller lenf nodlarında, SH yukarı seviyedeki lenf nodlarında lokalize idi. Birçok vakada tek lenf düğümünde metastatik tümör, hiperplazik germinal merkez ve SH birlikte görülebilmekteydi. Bu nodüllerde GMH ile metastatik tümör çok yakın olup, ikisi de SH'den uzaktaydı.

Hunter ve arkadaşları bütün bu morfolojik manzaranın değerlendirmesini, tümörlerin pek çoğunda başlangıçta SH'nin stimüle edildiğini, ki bu lenf nodu metastazım engellemektedir, daha sonraki bir zamanda GMH'nin başladığını ve bunu takiben SH'nin dejenere olduğunu ve tümörün metastaz yapmaya başladığını düşündürmektedir şeklinde yapmışlardır.

Chcek ve arkadaşları (14), GMH, SH ve tümör sitotoksitesi arasındaki ilişkiyi, hedef olarak insan meme kanseri hücre kültürünün kullanıldığı mikrositotoksitesite çalışmasıyla araştırdılar. Sinüs his-

tiositossiz gösteren lenf nodlarında yüksek seviyede sitotoksiste görülmesine karşın, belirgin derecede G M H olan lenf nodlarında düşük seviyede sitotoksiste mevcuttu. Ayrıca yüksek aksiller seviyedeki sitotoksik olmayan lenf nodu hücreleri sıklıkla düşük yoğunlukta SH ve G M H ile birlikteyken, tersine olarak alçak seviyedeki sitotoksik olmayan lenf nodu hücreleri yüksek yoğunlukta SH ve G M H ile birlikteydi. Bu bulgular ilerlemiş bir tümörün en yakınında bulunan GMH'nin sitotoksik aktiviteyi süprese ettiğini ileri süren Hunter ve arkadaşlarının hipotezlerini desteklemektedir.

Bulgularımız, meme kanserinde aksiller lenf nodlarında SH'nin mevcudiyetinin iyi bir prognoz, G M H varlığının ise kötü bir prognozla ilişkili olduğunu ileri süren yayınları desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçlarının kaba istatistiki verilere dayanmasma karşın, heriki grupta da Evre-IFde

(nodal metastazi olan) hasta sayısının çokluğu sonuçları daha anlamlı hale getirmektedir. Meme kanserli hastalar SH varlığında uygun bir immün cevap geliştirmekte, G M H varlığında ise uygun olmayan bir cevap göstermektedir, aksiller lenf nodlarındaki bu cevabın bilinen fonksiyonları düşünüldüğünde, elde edilen sonuçlar antikorların hücrel immüniteyi bloke ettikleri yolundaki hipotezi desteklemektedir; ki bu, meme kanseri nedeniyle yapılan cerrahi müdahaleyi takiben yaşam süresinin belirlenmesinde kesin ve önemli bir faktördür.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın gerçekleşmesinde büyük emekleri bulunan Prof.Dr.Ömer ULUOĞLU'na ve Doç.Dr.Ayşe AYHAN'a burada birkez daha teşekkür etmeyi bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Anastassiades OT, Pryce PM: Immunological significance of the morphological changes in lymph nodes draining breast cancer. Br.J.Cancer, 20:239-249,1966.
2. Anderson V, Bjerrum O, Bendixon G, Schidt T, Dissing I: Effect of autologous mammary tumor extracts in human leucocyte migration in vitro. Int. J.Cancer, 5: 357,1970.
3. Berg JW: Morphological evidence for immune response to breast cancer. Cancer, 28:1453-1456,1971.
4. Black MM: Lymphoreticuloendothelial reactivity as a component of the tumor-host relationship, IN: Seven L. (Ed.): "Immunity and Tolerance in Oncogenesis" p.863, Montecule, Perugia. 1970.
6. Black MM, Chabone A: Reactivity of lymph nodes in azotemic patients Am J.Clin. Pathol., 41:503-505,1964.
7. Black MM, Kerpe S, Speer FP: Lymph node structure in patients with carcinoma of the breast. Am.J.Pathol. 29:505-521,1953.
8. Black MM, Leis HP: Cellular responses to autologous cancer-tissue correlation with stage and lymphoreticuloendothelial reactivity. Cancer, 28:263-273, 1971.
9. Black MM, Speer FD: Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer. Surg. Gynecol. Obstet, 106:163-175, 1958.
10. Black MM, Speer FD: Lymph node reactivity in non-cancer patients. Blood, 14:759-785,1959.
11. Black MM, Speer FD: Lymph node reactivity in cancer patients. Surg. Gynecol. Obstet., 110:477-488,1960.
12. Brynes RK, Hunter RL, Vellios F: Immunomorphological changes in regional lymph nodes associated with cancer. Arch. Pathol. Lab. Med., 107:217-221,1983.
13. Carter RL, Gerhson RK: Studies on homotransplantable lymphomas in hamsters-1, histological responses in lymphoid tissue and their relationship to metastasis. Am.J.Pathol., 49:637-655,1966.
14. Check U, Cobb M, Hunter RL: The relationship between cytotoxicity and prognostically significant histologic changes in lymph nodes from patients with cancer of the breast. Am.J.Pathol., 98:325-338,1980.
15. Coşkun F, Ayhan A, Uluoğlu Ö, Dinçtürk C: Meme kanserinde aksiller lenf nodlarındaki sinüs histiositizi ve germinal merkez hiperplazisi ile prognoz arasındaki ilişki. T.Kl.Tıp Bil.Araş.Dergisi, C.4, S.3: 259-264,1986.
16. Collier H, Turk J, Sobin L: A proposal for standardized system of reporting human lymph nodes morphology in relation to immunological function. Bull. WHO, 47:375-408,1972.
17. Cutler SJ, Black MM; Freideil GH, Vidone RA, Goldenberg IS: Prognostic factors in cancer of the female breast. II Reproducibility of histopathologic classification. Cancer, 19: 75-82,1966.
18. Dinçtürk C: Meme kanserinin etiyolojisinde viral faktörler. Ank. Num.Hast.Blut., 23:93-102,1983.
19. Good RA, Finstad J: Relation between structure and function of lymphoid systems. A developmental prospective. IN: International convection on immunology. pp.52-73, Rose NR, Molgram F (Eds.): New York, Karger, 1969.
20. Halsted W: A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. J.Am.Surg.Assoc, 15:114-181,1898.

21. Hamlin IME: Possible host resistance in carcinoma of the breast. *Br.J.Cancer*, 22:383-401,1968.
22. Hanna MG, Hunter RL: Localisation of antigen and immune complexes in lymphatic tissue with special reference to germinal centers in morphologic and functional aspects of immunity. Lindhalkiessling K, Alm G, Hanna MG, (Eds.), pp.257-279, New York, Plenum, 1971.
23. Hanna MG, Zbar B. Jr, Rapp HJ: Histopathology of tumor regression after intralesional injection of mycobacterium bovis-I. Tumor growth and metastasis. *J.Natl.Cancer Inst*, 48:1441-1449,1972.
24. Hellström I, Hellström KE, Evas YPS: Inhibition by lymphocytes immune to their tumor specific antigens. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 62:362-363,1968.
25. Hellström I, Hellström KE, Sjögren HO, Warner GA: Demonstration of cell mediated immunity to human neoplasma of various histological types. *IntJ.Cancer*, 7:1-16,1971.
26. Hellstrom I, Sjögren HO, Warner GA et al.: Blocking of cell mediated immunity by sera from patients with growing neoplasm. *IntJ.Cancer*, 7:226-237,1971.
27. Hendler FJ, House D: Presence of breast cancer antigens in uninvolved axillary lymph nodes. *Cancer Res.*, 45:3364-3373,1985.
28. Hunter RL, Ferguson DJ, Coppleson LW: Survival with mammary cancer related to the interaction of germinal center hyperplasia and sinus histiocytosis in axillary and internal mammary lymph nodes. *Cancer* 36:528-539, 1975.
29. Silverberg SG, Chitale AR et al.: Sinus histiocytosis and mammary carcinoma, study of 366 radical mastectomies and a histological review. *Cancer*, 24:1777-1785,1970.
30. Tsakraklides V, Wanebo HJ, Sternberg SS et al.: Prognostic evaluation of regional lymph node morphology in colorectal cancer. *Am.J.Surg.*, 129:174-180,1975.

Türkiye

k , ™ **Upbllimleri dergisi**