



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER, MİDE VE OVER MALİGN EPİTELYAL
TÜMÖRLERİNDE MAST HÜCRE YOĞUNLUĞUNUN
TÜMÖR NEKROZU VE VASKÜLARİZASYON İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. ŞEYHMUS KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER, MİDE VE OVER MALİGN EPİTELYAL
TÜMÖRLERİNDE MAST HÜCRE YOĞUNLUĞUNUN
TÜMÖR NEKROZU VE VASKÜLARİZASYON İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. ŞEYHMUS KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. UĞUR FIRAT

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilimsel ve mesleki deneyimleri başta olmak üzere her konuda yol gösterici olan başta tez danışman hocam Doç. Dr. Uğur FIRAT'a, diğer hocalarım Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, , Doç. Dr. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur KELEŞ, Yrd. Doç. Dr. Gül TÜRKÇÜ, Yrd. Doç. Dr. Ulaş ALABALIK, Yrd. Doç. Dr. İbrahim İBİLOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Gülay AYDOĞDU'ya,

İstatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Yılmaz PALANCI'ya,

Berber çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uz. Dr. Bülent ARAL, Uz. Dr. Gülseren ÖZEL, Uz. Dr. Songül YERLİKAYA KAVAK, Uz. Dr. Yılmaz YILDIZ, Uz. Dr. Yahya AVCI, Arş. Gör. Dr. Berat SOYLU, Arş. Gör. Dr. Arif HAMİDİ, Dr. Mansur ALA, Arş. Gör. Dr. Fatma Şule KUTLAR DURSUN, Arş. Gör. Dr. Nursel COŞKUNSEL'e

Çalışmamın immünohistokimyasal kısmına yardımcı olan arkadaşlarım teknisyen Murat ÇETİNKAYA, Serdar LAÇİN, kimyager Vedat YILDIRIM ve biyolog Ali DEMİR olmak üzere bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan "Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)'ne (TIP.003 nolu proje),

Bu zorlu süreçte varlığıyla güç bulduğum değerli eşim Fatma'ya

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, hayatımın her aşamasında sevgisini ve desteğini esirgemeyen anneme, babama ve tüm aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

KASIM-2015

ŞEYHMUS KAYA

ÖZET

Malign epitelyal tümörler başta akciğer olmak üzere bir çok organda gelişebilen ve ölüme neden olabilen önemli bir tümör gurubunu oluşturmaktadır. Tümör büyümesinde anjiogenez çok önemli bir basamağı teşkil etmekte olup, bazı çalışmalarda mast hücrelerinin (MH) dokudaki anjiogenez veya neovaskülarizasyon (yeni damar oluşumu) ile yakından ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca MH'nin degranülasyonu ile saldığı bazı maddelerle (anjiogenik VEGF ya da kollajenolitik enzimler vb.) tümörün büyümesine ve yayılmasına yol açtığı iddia edildiği gibi, yine saldığı TNF- α ve IL-4 gibi maddelerle de tümör büyümesini inhibe edebildiği, tümör hücrelerinin apoptozuna yol açabildiği de gösterilmiştir. Bu sebeble mast hücrelerinin tümör ile olan karşılıklı etkileşimlerinde iki hususun çok önem arzettiği görülmektedir: MH'nin anjiogenez üzerine olan etkisi ve iddia edilen sitotoksik etkisi.

Araştırmamızda sık görülen ve nekrozla seyredabilen mide, akciğer ve over malign epitelyal tümör örneklerinde nekrozlu ve nekrozsuz olgular arasında mast hücre yoğunluğu ile vaskülarizasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmeyi amaçladık. Bunun için çalışmamızda 50 adet mide, 56 adet akciğer, 59 adet over olmak üzere toplamda 165 malign epitelyal tümör olgusu ele alınarak, kendi aralarında nekrozlu ve nekrozsuz gruplara ayrıldı ve her olguya mast cell triptaz ile CD34 antikorları çalışıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre mide, akciğer malign epitelyal tümörlerinde nekrozsuz olgular nekrozlu olgulara göre hem daha fazla sayıda mast hücresi, hem de daha fazla sayıda vasküler yapı içermekteydi. Bu vasküler yapı sayısındaki artışın mast hücre sayısındaki artış ile bir ilişkisi olabileceğini, bunun da mast hücrelerince salındığı bilinen VEGF düzeyi ile bağlantısının bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Malign Epitelyal Tümör; Nekroz; Mast Hücresi; Vaskülarizasyon

ABSTRACT

Malign epithelial tumors comprise a significant tumor group which can develop in numerous organs, mainly in lungs, and can cause death. Angiogenesis constitute a critical step for tumor growth, and in some studies, it was found that there was a close relationship between mast cell and angiogenesis or neovascularization (new vessel formation) in tissue. While it was claimed that mast cell can evoke tumor growth and spread through releasing several substances (angiogenic VEGF or collagenolytic enzymes etc.) by its degranulation, it was also demonstrated that mast cell can inhibit tumor growth and also can lead to apoptosis of tumor cells by releasing substances such as TNF- α and IL-4. For this reason, it can be said that two issues are very crucial in mutual interference between mast cell and tumor cells: effect of mast cell on angiogenesis and its alleged cytotoxic effect.

In the present research, we aimed to pose the relationship between mast cell density and vascularization in cases with necrosis and cases without necrosis in stomach, lung and ovarian malign epithelial tumor samples which are frequently encountered and may occur with necrosis. For this reason, we examined totally 165 malign epithelial tumor cases. While 50 of these cases were stomach, 56 of them lung, and the remaining 59 of these cases were ovarian malign epithelial tumors. They were divided into two groups: cases with necrosis and cases without necrosis, for these cases then mast cell tryptase and CD34 anticor were applied.

According to the data obtained in our study, in stomach, lung malign epithelial tumors without necrosis included more mast cells and more vascular constructions than the cases with necrosis did. We think that there might be a relationship between increase in the vascular construction and increase in mast cells, and this relationship could be related with VEGF level which is known to be released by mast cells.

Key words: Malignant Epithelial Tumor; Necrosis; Mast Cell; Vascularization

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

MHS: Mast hücre sayısı

MH: Mast hücresi

PDGF: Trombosit-derived growth faktör

FGF: Fibroblast growth faktör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

DFSP: Dermatofibrosarkoma protuberans

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

EBV: Epstein bar virus

APUD: Aminoprecursor uptake and dekarboxilation

HCL: Hidrojen klorür

ECM: Ekstraselüler matriks

PA: Plazminojen aktivatörü

MMP: Matriks metalloproteinaz

TAF: Tümör anjiogenezis faktör

PGF: Plasental büyüme faktörü

EGF: Epidermal büyüme faktörü

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroz faktör

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

H&E: Hematoksilen&Eosin

H₂O₂: Hidrojen peroksit

GTH: Gecikmiş tip hipersensivite

ABHS: Antikora bağımlı hücrel sitotoksivite

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Akciğerin Embriyolojisi.....	2
2.2. Akciğerin Histolojisi	2
2.3. Akciğerin Anatomisi	3
2.4. Akciğerin Tümör Sınıflaması	3
2.5. Akciğerin Malign Epitelyal Tümörleri	6
2.6. Midenin Embriyolojisi	15
2.7. Midenin Histolojisi	15
2.8. Midenin Anatomisi	18
2.9. Mide Tümörlerinin Sınıflaması	19
2.10. Midenin Malign Epitelyal tümörleri.....	20
2.11. Overin Embriyolojisi.....	22
2.12. Overin Histolojisi	22
2.13. Overin Anatomisi.....	25
2.14. Overin Tümör Sınıflaması.....	26
2.15. Overin Malign Epitelyal Tümörleri.....	27
2.16. Nekroz.....	30
2.17. Malign Epitelyal Tümörlerde Nekroz.....	31
2.18. Neoanjiogenez.....	32
2.20. Araştırmada Kullanılan Belirleyiciler İle İlgili Genel Bilgiler.....	40

2.20.1.Mast Cell Triptaz.....	40
2.20.2.CD34.....	41
3.Gereç ve Yöntem.....	42
3.1. Araştırma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması.....	42
3.2.İmmünokimyasal Yöntem.....	42
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	44
4.Bulgular.....	45
5.Tartışma.....	67
6.Sonuçlar.....	73
7.Kaynaklar.....	74

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malign epitelyal tümörler başta akciğer olmak üzere mide, over gibi bir çok organda gelişebilen ve ölüme neden olabilen önemli bir tümör gurubudur. Tümör gelişimi sırasında, özellikle malign tümörlerde oluşabilen nekroz oldukça önemli bir antitedir. Nekroz, canlı dokuda ölümden sonra görülen ve büyük ölçüde enzimlerin ölümcül derecede zedelenmeye maruz kalmış bir hücre üzerindeki progresif degradatif etkisiyle oluşan morfolojik değişiklikler spektrumudur[3]. Tümör gelişimiyle ilişkili olan diğer önemli bir antite anjiogenez olup, tümörün ilerlemesi ve metastazında rol aldığı bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar anjiogenez anti-kanser ve anti-inflamatuvar tedavinin hedefi olarak da görmektedirler[4]. Diğer yandan mast hücresi (MH)nin, anjiogenez veya neovaskularizasyon (yeni damar oluşumu) ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir[1], histopatolojik incelemelerde de anjiogenez alanlarında mast hücre sayısının (MHS) artış gösterdiği ileri sürülmektedir[1]. MH'nin degranülasyonu ile saldıdığı bazı maddelerle (anjiogenik, kollajenolitik enzimler vb.) tümörün büyümesine, yayılmasına yol açtığı iddia edildiği gibi, yine saldıdığı TNF- α ve IL-4 gibi maddelerle de tümör büyümesini inhibe ettiği, tümör hücrelerinin apoptozuna yol açtığı da gösterilmiştir[2]. Ayrıca MH'lerinin sitotoksik etkiye yol açarak anti-tümör etki gösterdiğinden de bahsedilmektedir[5]. Diğer yandan MHY'nun, genelde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri dahil tüm solid tümörlerde kötü prognostik gösterge olduğu bildirilmektedir[6]. Her ne kadar (MH)nin sayılan bu özelliklerinden bahsedilmiş olsa da (MHY)'daki artışın tümörün büyümesine mi yoksa inhibe olmasına mı neden olduğu, veya bunun basit bir savunma reaksiyonundan mı kaynaklandığı ise henüz kesinlik kazanmamış bir konudur.[2]. MH'nin tümör ile olan karşılıklı etkileşimlerinde önemli olan iki husus; MH'nin anjiogenez üzerine olan etkisi ve iddia edilen sitotoksik etkisidir. Dolayısıyla mast hücre ve tümör dokusu arasındaki etkileşimin bilinmesi çok önemli bir konu olarak durmakta, bu hücrelerin yeni damar oluşumu üzerindeki rolleri ve muhtemel sitotoksik etkileri derinlemesine araştırılması gereken bir konu gibi gözükmektedir. Biz de bu çalışmamızda mast hücre yoğunluğunun tümör nekrozu ve vaskularizasyon ile ilişkisini, toplumda genel olarak daha sık görülen ve prognostik açıdan önem arzeden tümörler arasında yer alan akciğer, mide ve over malign epitelyal tümörlerinde göstermek istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akciğerin Embriyolojisi

Solunum sisteminin ilk taslağı, ön barsağın ventral duvarından bir divertikül şeklinde yaklaşık 5 haftalık embriyoda belirir. Bu divertikül kaudal yönde genişlediğinde, ön barsaktan daha sonra trakea ve özefagusu oluşturacak özofagotrakeal şişkinlik adı verilen bir yapı meydana gelir. Bu şişkinlik endodermal kökenli olan özofagotrakeal septumu oluşturacak şekilde birleştikleri için, ön barsakta bir dorsal bir de ventral bölüm oluşturur. Dorsal bölüm özofagusu meydana getirir[7]. Ventral bölüm ise 5-6. haftalarda, önbarsaktan ayrılırken trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğu denilen iki lateral çıkıntı oluşturur[7, 8]. Akciğer tomurcukları, kaudal ve lateral yönlerde büyümeye devam ederek, perikardiyoperitoneal kanala penetrasyonu gerçekleştirir. Ön barsağın her iki yanında yer alan bu boşluklar zamanla genişleyen akciğer tomurcukları tarafından doldurulurlar. Visseral plevra akciğeri dıştan saran mezoderm tabakasından, parietel plevra ise vücut duvarının iç yüzünü saran mezoderm tabakasından oluşur[7]. Gebeliğin 7. haftalarında primer bronküslerden, primitif lobar bronküsler meydana gelir. Sonuç olarak 2 loblu sol akciğer, 3 loblu sağ akciğer taslağı oluşur. 16. gebelik haftasına kadar 16 bronş dalı meydana gelir. 16-23. haftalar arasında akciğerde dallanma devam eder. 24. haftada dallanma sona erer. 20. haftadan itibaren alveolizasyon başlar ve doğumdan sonra da devam eder[8].

2.2.Akciğerin Histolojisi

Büyük hava yollarının iç yüzeyini, mukus sekrete eden goblet hücreleri ve karışık psödostratifiye silyalı kolumnar epitel döşer. Silyalar, epitel hücresinin lüminal yüzeyine dar bir alanda tutunarak, belirgin siyah bir çizgi şeklinde görülen terminal barı meydana getirir. Bazal hücreler epitelin bazal membran kısmında mevcuttur ve epitel rejenerasyonunun kaynağı oluşturur. Özellikle bifürkasyonlarda lokalize olan, bazal yerleşimli ‘Feyrter’ veya ‘Kulchitsky’ adıyla bilinen, nörosekretuar granüllere sahip, az sayıda nöroepitelyal hücreler de bulunur[9]. Epitel altında ince bir lamina propriya, onun da altında seröz ve müköz bez yapıları, düz kas lifleri barındıran submukozal tabaka bulunur. Submukozanın derininde ise

hiyalin kıkırdak yapısı gözlenir. Lobar bronküslerden segmenter bronküslere doğru gidildikçe, kıkırdak miktarı giderek azalmaktadır. Subsegmenter bronşlardan sonra görülen hava yollarında ise kıkırdak yapısı ve submukozal bez yapıları bulunmaz. Kıkırdak tabakası altında arteriyol, venül ve kapillerler bulunduran bağ dokudan meydana gelen adventisya tabakası mevcuttur. Adventisya dışında her bir bronşa eşlik eden pulmoner arter ve ven yapısı gözlenmektedir[9, 10]. Subsegmenter bronküslerden sonra, hava yolları sırasıyla; bronşiyol, terminal bronşiyol, respiratuar bronşiyol, alveoler duktus ve alveoler keselere dallanmaktadırlar. Bronşiyollerde mukoza kıvrımları oldukça belirgin olup, psödostratifiye silyalı kolumnar epitel içindeki goblet hücrelerinin sayısı azdır. Epitel altında bulunan ince lamina propria tabakasının çevresi iyi gelişmiş bir düz kas tabakasıyla, bunun çevresi ise adventisya ile sarılıdır. Komşuluğunda bir pulmoner arter dalı gözlenir[10]. Terminal bronşiyol ve respiratuar bronşiyolde de benzer yapı bulunmaktadır. Ancak terminal bronşiyolden sonra goblet hücrelerinin yerine sürfaktan üreten ‘Clara’ hücreleri lokalize olur. Bu hücreler immünohistokimyasal olarak insan sürfaktan-ilişkili glikoprotein ile pozitif boyanır. Respiratuar bronşiyolü döşeyen epitel giderek basıklaşarak küboidal epitele dönüşür. Proksimal kısmında epitel hücrelerinde az sayıda silya görülürken, ilerledikçe bu silyaların tamamen kaybolduğu görülür[9]. Alveolleri döşeyen epitel iki tip hücreden oluşmaktadır. Bunlar tip I pnömositler ve tip II pnömositlerdir. Tip I pnömositler alveoler yüzeyin %95’ini döşer. Tip II pnömositler sürfaktan kaynağıdır ve aynı zamanda tip I pnömosit hasarından sonra alveoler epitelin onarımını sağlar. Komşu alveoller arası kapiller damar ağı, elastik lifler, ince kollajen bantlar, az sayıda fibroblast benzeri interstisyel hücre, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve nadiren de lenfosit ve monosit içeren, alveoler septum olarak adlandırılan ince bir interstisyel doku mevcuttur. Sıklıkla karbon partikülleri ve fagosite ettikleri materyaller ile dolu olan alveoler makrofajlar, alveol epiteline gevşek bir şekilde tutunmaktadırlar[11].

2.3.Akciğerin Anatomisi

Akciğer kanseri bronş ve bronkoalveoler yapılardan geliştiğinden, hava yollarının dallanmasının anlaşılması çok önem arz etmektedir. Trakea, toraks içinde yaklaşık 4. vertebra hizasında sağ ve sol ana bronşa ayrılır. Ana bronşlar akciğere

beraberlerindeki pulmoner arter ve ven ile birlikte girerler. Daha sonra sağ ana bronş 3 lobar bronküse, sol ana bronş ise 2 lobar bronküse ayrılmaktadır. Lobar bronküslerden sağ tarafta 10, sol tarafta ise 9 olmak üzere segmental bronküsler ve onlardan da subsegmental bronküsler dallanırlar[11].

2.4.Akciğerin Tümör Sınıflaması

Akciğer tümörleri için Kreyberg ve Food ile 1952’de başlayan, 1981-1999 ve en son olarak 2004 WHO ile devam eden sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. 2004 WHO sınıflama sistemi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1999 WHO sınıflama sisteminde 1981’den farklı olarak oluşan 2 yeni prekürsör lezyon tanımlanmıştır. Bunlar atipik adenomatöz hiperplazi ve diffüz nöroendokrin hücre hiperplazisidir. Ayrıca bronkoalveoler karsinom tanımlaması lepidik yayılım gösteren invazyon yapmayan tümörler ile sınırlandırılmıştır. Fetal adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinomu içeren adenokarsinom alt tipleri eklenmiştir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve bazaloid karsinom alt tipleri büyük hücreli karsinom grubuna alınmıştır. Son olarak pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom diye yeni bir grup eklenmiştir[12]. 2004 WHO sınıflamasında ise 1999 sınıflamasından farklı olarak bu son eklenen grup pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom, sarkomatoid karsinom başlığı altında toplanmıştır[13]. Malign akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Akciğer Malign Tümörlerinde Histolojik Sınıflama (DSÖ, 2004)

<u>Malign Epitelyal Tümörler</u>	<u>Mezenkimal Tümörler</u>
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjoendotelyoma
• Papiller	Anjiosarkom
• Berrak hücreli	Plöropulmoner blastom
• Küçük hücreli	Kondroma
• Bazaloid	Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
• Kombine küçük hücreli karsinom	İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Adenokarsinom	Lenfanjiroleiomyomatozis
Adenokarsinom, mikst tip	Sinovyal sarkom
Asiner adeokarsinom	<ul style="list-style-type: none"> • Monofazik • Bifazik
Papiller adenokarsinom	Pulmoner arter sarkoması
<ul style="list-style-type: none"> • Bronkoalveoler • Non-müsinöz • Müsinöz • Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi 	Pulmoner ven sarkoması
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	<u>Benign Epitelyal Tümörler</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Fetal adeno karsinom • Müsinöz(kolloid)karsinom • Müsinöz kistadenokarsinom • Taşlı yüzük adenokarsinom • Berrak hücreli adenokarsinom 	Papillomlar
Büyük hücreli karsinom	Skvamöz hücreli papillom
<ul style="list-style-type: none"> • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Bazaloid karsinom • Lenfoepitelyoma benzeri karsinom • Berrak hücreli karsinom • Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom 	Glandüler papillom
Adenoskuamöz karsinom	Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma
Sarkomatoid Karsinom	Adenomlar
<ul style="list-style-type: none"> • Pleomorfik karsinom • İğsi hücreli karsinom • Dev hücreli karsinom • Karsinosarkom • Pulmoner blastom 	<ul style="list-style-type: none"> • Alveoler adenoma • Papiller adenoma • Tükrük bezi tipi adenom • Müsinöz istadenom
Karsinoid tümörler	<u>Lenfoproliferatif tümörler</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Tipik karsinoid • Atipik karsinoid 	MALT tipi marjinal zon B hücre lenfoması
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
<ul style="list-style-type: none"> • Mukoepidermoid karsinom 	Lenfomatoid granülo-matozis
	Langerhans hücreli histiyositozis
	<u>Çeşitli Tümörler</u>
	Hamartoma
	Sklerozan hemanjiom
	Berrak hücreli tümör
	Germ hücreli tümör
	İntrapulmoner blastom
	Melanom
	Metastatik tümörler

- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal-myoepitelyal karsinom

Preinvaziv lezyonlar

- Skuamöz hücreli in situ karsinom
- Atipik adenomatöz hiperplaz
- Difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

2.5.Akciğerin Malign Epitelyal Tümörleri

2.5.1.Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğerin skuamöz hücreli karsinomunun % 50'den fazlası ana bronküslerden gelişmektedir[14]. Santral bölge tümörleri hem endobronşiyal ve peribronşiyal bölgeye, hem de akciğer parankimine doğru yayılarak büyüme paterni gösterir. Periferik yerleşimli skuamöz hücreli karsinom iyi sınırlı olup nodüler bir büyüme paterni özelliğine sahip, genellikle kavitasyon yapma eğiliminde bir tümördür[13, 14]. Diğer bölgelerdeki çok katlı yassı epitelden köken alan karsinoma göre, akciğerin skuamöz hücreli karsinomu genellikle orta ve az differansiye özelliğindedir. Mikroskopik olarak diğer bölgelerin skuamöz hücreli karsinoma ile ortak özellikler taşımaktadır. Skuamöz hücreli karsinom differansiyasyon, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktivite dikkate alınarak; iyi, orta ve az differansiye şeklinde derecelendirilmektedir. Tümörün derecesi belirlenirken, tüm histolojik kesitlerde en az differansiye alan temel alınır. Keratinizasyon ve intersellüler köprüleşmeler iyi differansiye karsinoma belirlenirken, bu özellikler az differansiye karsinoma daha nadir izlenir[13, 14]. Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, tutulmuş olan bronküs boyunca intraepitelyal insitu uzanım gösterirken adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom bronşiyal uzanım göstermezler, bunun aksine genellikle epitel altında büyüme özelliğindedirler. Bu görünüm özellikle küçük biyopsi materyallerinde keratinizasyon ve intersellüler köprü bulunmadığında histolojik tipe karar vermede yardımcı olmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom

parankim içinde ise alveolleri harap ederek veya alveolleri doldurur tarzda büyüme paterni gösterir[14]. Dünya sağlık örgütü 2004 sınıflandırmasına göre skuamöz hücreli karsinom; papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid varyantlara ayrılır. Papiller skuamöz hücreli karsinom endobronşiyal, ekzofitik büyür. Mikroskopik olarak fibrovasküler stroma etrafında papiller konfigürasyonda büyüme gösterir. Papiller yapıları döşeyen epitelde kalınlaşma ve tam kat belirgin hücresel atipi mevcuttur[15]. İnvazyon çoğu vakada vardır. Ancak bazı vakalarda invazyon olmaksızın sadece sınırlı miktarda intraepitelyal uzanım görülebilir[13, 14]. Bu özellikleri nedeniyle akciğerin papiller skuamöz hücreli karsinomunun benign skuamöz papillom, tiroid karsinomunun bronşiyal metastazı, endobronşiyal polipoid adenokarsinom gibi diğer endobronşiyal papiller tümörlerden ayırımı önem arz etmektedir[16]. Epidermoid papillom, lezyonun altında yatan bazal membran varlığı ile endobronşiyal papiller skuamöz hücreli karsinomdan ayrılmaktadır[17]. Berrak hücreli varyantta tümör hücrelerinin neredeyse tamamını, belirgin hücre sınırları olan berrak sitoplazmaya sahip hücreler oluşturmaktadır. Sitoplazmik PAS pozitif glikojen içeriği nedeniyle böbreğin berrak hücreli karsinomuna benzer bir görünümü mevcuttur. Bu sebeple böbreğin metastatik berrak hücreli karsinomundan ayırımı yapılmalıdır[13]. Küçük hücreli varyant, hiperkromatik nükleus, belli belirsiz bir nükleol, nükleer katlanma, ince nükleer membran ile karakterize klasik küçük hücreli karsinom hücresinin nükleer özelliklerini göstermeyen, morfolojik olarak küçük tümör hücrelerinden oluşan az differansiye bir skuamöz hücreli karsinom varyantıdır. Küçük hücreli karsinoma kıyasla daha iyi gelişmiş fibröz bir stroma ve belirgin hücre yuvalanmaları içermektedir. Ayrıca bu alanlarla içiçe geçmiş, oldukça belirgin skuamöz differansiyasyon alanları mevcuttur. Hücrelerin nükleusları daha kaba kromatinli olup nükleol içerir[13, 15]. Bu varyanttaki hücrelerin gerçek küçük hücreli karsinom hücresinin nükleer özelliklerini taşıması, skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomu bir arada içeren kombine küçük hücreli karsinomdan ayırımını sağlar[13, 14]. Bazaloid varyantta, tümör hücre adalarının periferinde belirgin palizadlaşan hücreler olur. Nodüler veya trabeküler bir büyüme paterni gösteren küçük tümör hücrelerinde dar ancak görülebilir bir sitoplazma, belirgin nükleol içermeyen hiperkromatik nükleus ve sık mitotik aktivite görülür[18]. Skuamöz differansiyasyon olmaksızın yaygın bazaloid patern içeren az differansiye

karsinomlar, büyük hücreli karsinomun bazaloid varyantı olarak kabul edilmelidir[12-14].

2.5.2.Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomun köken aldığı hücre tam olarak bilinmemekte olup, herhangi bir akciğer kanseri geliştirebilecek pluripotent bronş rezerv hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Nöroendokrin tümörler spektrumunda değerlendirildiğinde, morfolojik ve genetik açıdan tipik ve atipik karsinoidden çok, büyük hücreli nöroendokrin karsinoma benzerlik göstermektedir. Hücrelerin büyük bir kısmında elektron mikroskopisinde nöroendokrin granüller izlenmektedir. Makroskopik olarak hem ana bronşta hem de akciğer parankiminde yerleşebilmektedirler. Bronşta yerleştikleri zaman makroskopik olarak skuamöz hücreli karsinomdan farklı mukoza altında düz ve parlak nodüler bir yapı oluştururlar. Periferde gelişenler ise sınırları düzgün, nodüler görünümlü lezyonlar olarak görülürler[12, 13]. Mikroskopik olarak hiperkromatik nükleus, belli belirsiz bir nükleol, nükleer katlanma, ince nükleer membran, dar sitoplazma ve belirsiz hücre sınırları içeren küçük hücrelerin diffüz büyümesinden oluşmaktadır[19]. Her bir hücrenin boyutu 4 lenfosit boyutundan küçüktür. Hücreler bazen rozet, trabekül ve periferde palizadlaşan hücreler bulunduran yığıntılar oluştururlar. Bu karsinom tipinde mitotik indeks çok yüksektir[12, 13]. Küçük hücre dışı karsinom tiplerinden (sıklıkla adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, veya büyük hücreli karsinom) herhangi birisi ile birlikte görüldüğünde, kombine küçük hücreli karsinom adını alır. Kombine küçük hücreli karsinom denilebilmesi için, küçük hücre dışı komponent en az %10 oranında bulunmalıdır[12, 20].

2.5.3.Adenokarsinom

Akciğerin adenokarsinomları 6 ayrı makroskopik paternde görülmektedir. Bulardan en sık olarak, akciğer periferinden gelişen, santral skar ve sıklıkla plevral invazyon içeren gri-beyaz renkli kitle şeklindedir. Tümör kenarında lobüle bir görünüm veya ışınsal uzanımlar olabilir. İkinci makroskopik görünüm, santral veya endobronşiyal kitle şeklindedir. Bu paternde tümörün yüzeyini örten mukoza korunarak plak oluşturur ya da polipoid büyüme gösterebilir. Bronşiyal lümen

obstrüksiyonuna bağlı, distalde lipoid pnömoni eşlik edebilir. Üçüncü makroskopik patern, tipik müsinoz bronkoalveoler karsinomda görülen alttaki çatının korunduğu diffüz pnömoni benzeri lobar konsolidasyondur. Dördüncü makroskopik patern diffüz bilateral akciğer hastalığından oluşur. Bazı vakalar tüm lobları tutan değişik boyutta nodüller içerirken, bazı vakalar karsinomun yaygın lenfatik yayılımına bağlı interstisyel pnömoni benzeri görünüm oluşturabilir. Beşinci makroskopik paternde ise tümör visseral plevra boyunca plevrayı invaze ederek yayılır. Bu görünüm malign mezoteliomadaki kabuk benzeri kalınlaşmayı taklit ettiği için “Psödomezoteliomatöz Karsinom” denilen özel bir adla anılır. Son makroskopik patern lokalize bir skar veya diffüz interstisyel fibrozis zemininde gelişen adenokarsinom paternidir[13].

Akciğer adenokarsinomları Dünya Sağlık Örgütünün 2004 sınıflandırmasına göre; mikst, asiner, papiller, bronkoalveoler, müsini üreten solid adenokarsinom alt tiplerine ayrılmaktadır. Asiner adenokarsinom, müsini üreten, bronşları döşeyen hücrelere benzeyen küboidal ve kolumnar hücrelerin oluşturduğu asini ve tübüller ile karakterizedir. Papiller adenokarsinom, akciğer parankiminin yerini almış, tiroid ve overde görülene benzer, fibrovasküler bir kor etrafında papiller yapılar içermektedir[13, 21]. Bu papiller yapılar artmış mitotik aktivite sergileyen, belirgin nükleollü, iri hiperkromatik nükleuslu, büyük atipik hücreler ile döşelidir[21]. Morfolojik olarak papiller adenokarsinomlar, nonmüsinoz bronkoalveoler karsinomlar ile karışabilmektedir. Komplike papiller büyüme paterni, altta yatan akciğer parankiminin destrüksiyonu, belirgin nükleer atipi papiller adenokarsinom lehine bulgulardır[22].Stromal, plevral veya vasküler invazyon olmaksızın alveoller boyunca (lepidik patern) ana çatı korunacak şekilde neoplastik hücrelerin büyümesi ile bronkoalveoler karsinom oluşur[13, 21]. Müsinoz, nonmüsinoz ve ikisinin karışımından oluşan mikst alt tipleri vardır[13]. Makroskopik olarak soliter bir pulmoner nodül olarak görülebileceği gibi diffüz pnömoni benzeri gelişim de gösterebilmektedir[21]. Bronkoalveoler karsinomda skleroz nedeniyle septal kalınlaşma sık gözlenmektedir. Alveoler septaların kalınlaşması nedeniyle alveoler kollaps olduğunda sklerozan bronkoalveoler karsinom ile erken invaziv adenokarsinom ayırımı güçleşebilir. İnvazyon genellikle sitolojik atipide artış, fibrovasküler stromal reaksiyon ve sıklıkla asiner büyüme paterni ile karakterizedir[13]. Bronkoalveoler karsinomlar fibroblastik aktivite içermelerine

göre değerlendirildiğinde; fibroblastik aktivite içermeyenler cerrahi olarak çıkarıldıklarında kür kabul edildikleri için, akciğerin insitu adenokarsinomu olarak değerlendirilebilir. Fibroblastik aktivite içerenler ise sklerozan bronkoalveoler karsinom olarak adlandırılır. Fibroblastik fokus ortasında tümör hücreleri daha az differansiye olup, daha fazla atipi içerir. Bu alanda invazyon olabileceği unutulmamalıdır[23].

Nonmüsinöz bronkoalveoler karsinom soliter bir lezyon olarak gözlenir. Histopatolojik olarak sıklıkla papiller bir çatı oluşturur[21, 22]. Tümörü oluşturan hücrelerde klara hücresi ve/veya tip II pnömosit differansiyasyonu vardır. Klara hücreleri sitoplazmik çıkıntıları olan, soluk eosinofilik sitoplazmalı kolumnar hücreler olarak görülürler. Tip II pnömositler ise sitoplazmik vakuelleri olan veya berraktan köpüksü görünümüne geçişebilen sitoplazmaya sahip küboidal hücrelerden oluşmaktadır. İntranükleer eosinofilik inklüzyonlar içerebilmektedirler[13].

Düşük dereceli bir tümör olan müsinöz bronkoalveoler karsinom bazal nükleusu olan, soluk sitoplazmalı uzun kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler değişik oranlarda sitoplazmik müsin içermeleri ile goblet hücrelerine benzerler. Bu tümörde çevre alveoler dokuyu dolduran müsin gölcükleri de görülebilir. Tümör hücrelerinde sitolojik atipi genellikle minimal olmakla birlikte tümör hücreleri hava yolu ile yayılır, ana tümör dokusu etrafında ise satellit tümör odakları oluşturabilirler[13]. Bu lezyonların pankreatik, enterik, ve biliyer kaynaklı metastatik adenokarsinomlardan ayırımı yapılmalıdır[21]. Mikst alt tipte bronkoalveoler karsinom nadir görülür. Müsinöz ve non müsinöz bronkoalveoler karsinom makroskopik olarak soliter, multifokal veya konsolidasyon alanı şeklinde izlenebilir[13]. Müsin üreten solid adenokarsinom; asini, tübül ve papilla yapısı içermeksizin iki büyük büyütme alanında en az beş müsin içeren tümör hücresi bulduran tabakalar şeklinde poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflamasına göre; fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) karsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom; müsin üreten solid adenokarsinom alt tipleri vardır[13].

Fetal adenokarsinom glikojenden zengin, silya içermeyen hücrelerin döşediği fetal akciğer tübüllerine benzer glandüler yapılardan oluşan bir tümördür. Hücrelerin

içerdiği subnükleer ve supranükleer vakuoller tümöre endometrioid görünümünü verir. Endometrioid adenokarsinomdaki skuamöz morüllere benzeyen geniş eosinofilik ve ince granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu morüllerde sık görülür. Çoğu fetal adenokarsinom iyi differansiyedir. Sarkomatöz primitif blastemal stroma ile ilişkili olduğunda, pulmonar blastom olarak sınıflanırlar[13]. Müsinöz (kolloid) adenokarsinom altta yatan akciğer parankimini destrükte ederek geniş müsin gölcükleri oluşturan bir tümör çeşididir. Müsin gölcükleri içinde yüzen tek veya küçük küme oluşturmuş neoplastik epitel hücreleri mevcuttur[13]. Müsinöz kistadenokarsinom parsiyel fibröz kapsülü olan sınırlı bir tümördür. Tümörün santralinde müsin içeren kistik değişiklikler izlenebilir. Neoplastik müsinöz epitel alveol duvarları boyunca büyüme gösterir[13]. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom geniş müsin vakuolleri sebebiyle nükleusu kenarda izlenen taşlı yüzük hücreleri içeren oldukça az differansiye bir tümördür[21]. Genellikle diğer adenokarsinom alt tipleri ile ilişkili olarak fokal bir patern şeklinde izlenirler[13]. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısı için taşlı yüzük hücrelerinin tümörün en az %75'ini oluşturması gerekmektedir[21]. Akciğerin primer taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu oldukça nadir olduğu için, akciğerde taşlı yüzük hücreli adenokarsinom varlığında, primeri mide, kolon veya meme olabilecek metastatik bir tümör mutlaka ekarte edilmelidir[24]. Adenokarsinomlar öncelikle lenfatik ve hematojen yol ile yayılırlar. Bronkoalveoler karsinomlar aynı veya başka lobda, hava yolları boyunca yayılım gösterebilir. Bu durum bronkoalveoler karsinomlarda multisentrisiteye neden olur[13].

2.5.4. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom tanısı skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom komponenti dışlandıktan sonra konur. Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflamasına göre, büyük hücreli karsinom; büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepiteliyoma benzeri karsinom, berrak hücreli karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomdan oluşan alt tipler içerir. Ekzofitik bronşiyal büyüme gösteren bazaloid karsinom dışındakiler tipik olarak periferik yumuşak, pembe renkli büyük kitle olarak görülür. Ancak subsegmental veya daha büyük bronşlara da yerleşebilirler. Sıklıkla visseral plevrayı, göğüs

duvarını ve diğer komşu yapıları invaze eder[13, 25]. Histopatolojik olarak belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu, büyük poligonal şekilli hücrelerin oluşturduğu tabakalar ve yuvalanmalardan meydana gelir[13, 14].

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, organoid yuvalanmalar, trabeküller, rozet benzeri ve palizadlaşan bir paternle nöroendokrin differansiyasyonu düşündürülen görünüme sahiptir. Tümör hücreleri genellikle büyük, orta genişlikte veya geniş sitoplazmalı hücrelerdir. Nükleol sıklıkla vardır ve belirgindir. Nükleol varlığı küçük hücreli karsinomdan ayırmada yardımcı olur. 10 büyük büyütme alanında, en fazla 75 olacak şekilde 11'den fazla mitoz içerir. Atipik karsinoidden daha yüksek mitotik oran ve geniş nekroz alanlarına sahip olması ile ayrılırlar[13, 25]. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomun alt tipi olan kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı; büyük hücreli nöroendokrin karsinom ile birlikte skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, dev hücreli karsinom ve/veya iğsi hücreli karsinom olduğunda konulmaktadır[25].

Bazaloid karsinom; solid, nodüler veya trabeküler büyüme paterni ile birlikte periferik palizadlaşan hücreler barındırır. Tümör hücreleri, küboidal den fuziforma kadar değişen küçük monomorfik hücrelerdir. Sitoplazma oldukça dardır ve mitotik oran 2mm^2 'de 15-50 olacak şekilde oldukça yüksek izlenir. Skuamöz hücreli karsinomun bazaloid varyantının aksine skuamöz differansiyasyon içermemelidir. Çoğu bazaloid karsinom stromada hiyalin veya mukoid dejenerasyon ve küçük kistik boşluklar görülebilir. Ayrıca komedo tip nekroz sık bulunabilir[13, 25].

Lenfoepiteliyoma benzeri karsinom; büyük veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerin sinsityal büyüme paterni oluşturmaları ve yoğun lenfositik infiltrat ile karakterizedir. Tümörün diffüz tabakalardan oluşan itici bir büyüme paterni mevcuttur. Lenfoid reaksiyonu matür lenfositler ile karışık plazma hücreleri, histiyositler daha nadir olarak da nötrofil ve eosinofiller meydana getirir. Tümör hücrelerinde Epstein Bar Virüsü (EBV) viral sekansı saptanır[13, 25].

Berrak hücreli karsinom; böbrek, tiroid ve tükürük bezindeki berrak hücreli karsinomlarına benzer şekilde, köpüksü sitoplazmalı geniş poligonal hücreler ile karakterizedir. Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomda tümör hücrelerinin en az

% 10'unu rabdoid hücreler oluşturmaktadır[25]. Saf rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom oldukça nadirdir.

2.5.5. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom, biri en az %10 olacak şekilde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom içerir. Genellikle akciğerin periferindeki santral bir skar üzerinde lokalize olurlar. Keratin ve intersellüler köprü varlığı ile skuamöz hücreli karsinom alanları; asini, tübül veya papiller yapı varlığı ile adenokarsinom alanları belirlenir. Eğer adenokarsinom komponenti müsin üreten solid paternde ise, tanı koymak zorlaşır. Bu durumda adenokarsinom tanısı koymak için diğer solid tip adenokarsinomlarda olduğu gibi bir büyük büyütme alanında 5 müsin damlacığı görmek gerekir. Tümör, ayrıca bu iki komponente ilave olarak büyük hücreli komponent de içerebilir. Ancak bu durum olasılığında bile tanı değişmez[13, 14]. Adenoskuamöz karsinomun mukoepidermoid karsinomdan ayırımı zordur. Düşük dereceli bir mukoepidermoid karsinomda; atipi içermeyen veya hafif atipi içeren intermediate veya skuamoid hücreler ile karışık müsinöz glandlar mevcuttur. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinomu ayırmak daha zordur. Müsinöz ve epidermoid hücrelerin karışımı ile oluşan karakteristik görüntü, proksimal, ekzofitik, endobronşiyal yerleşim, düşük dereceli mukoepidermoid alanların varlığı, keratinizasyon veya skuamöz inci yapılarının ve altta yatan skuamöz karsinoma insitu alanlarının yokluğu yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom lehine bulgulardır. Ancak tüm vakalarda tam bir ayırım her zaman mümkün değildir[13].

2.5.6. Sarkomatoid Karsinom

Sarkomatoid karsinom, sarkom veya sarkom benzeri (iğsi ve/veya dev hücre) komponent içeren az differansiye küçük hücre dışı akciğer karsinomudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflamasına göre pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom olmak üzere 5 alt tipi mevcuttur (Tablo 1). Santral veya periferel akciğerde lokalize olurlar. Periferel yerleşim gösterenler genellikle 5 cm'den büyük çapa sahip olup, iyi sınırlı belirgin nekrozu olan kitle şeklinde gözlenirler. Santral yerleşimli olanlar sesil veya pedinküle yapıda daha küçük kitlelerdir[13].

Pleomorfik karsinom tanısı; az differansiye skuamöz hücreli, adenokarsinom veya büyük hücreli karsinomdan birisine en az %10 oranında eşlik eden iğsi hücre ve/veya dev hücre varlığında konulmaktadır. Mikroskopik olarak karsinomatöz alanlardan sarkomatöz alanlara geçişin görülmesi, bu sarkomatöz alanlarda epitelyal belirleyicilerin pozitif olması ve bazı vakalarda sarkomatöz alanlardaki hücrelerde intrasitoplazmik müsin varlığı gibi özellikler; sarkomatöz alanların karsinomatöz alanlardan differansiye olduğunu göstermektedir[26]. Tümör sadece iğsi hücrelerden oluştuğunda İğsi hücreli karsinom olarak adlandırılır[13]. Dev hücreli karsinom tanısı ise; tümör belirgin kohezyon kaybı gösteren pleomorfik, multi ve/veya mononükleer dev hücrelerden oluştuğunda konur[13, 14]. Malign kırıkta, kemik, iskelet kası gibi differansiye sarkomatöz eleman içeren sarkom ve karsinom birlikte olduğunda karsinosarkom olarak adlandırılır[9, 27]. Sıklıkla üst loblarda solid kitle olarak görülür. %62 endobronşiyal veya santral kitle iken %38'i periferik yerleşirler[27]. Pulmoner blastom ise, iyi differansiye fetal adenokarsinomu anımsatan primitif epitelyal komponent ve osteosarkom, kondrosarkom ve rabdomyosarkom foküsü içeren, primitif mezenkimal stroma içeren bifazik bir tümördür[13]. 10-16. haftalar arasındaki fetal akciğer dokusuna benzeyen bir görüntüsü mevcuttur[28].

2.5.7.Karsinoid Tümör

Karsinoid tümör; nöroendokrin differansiyasyonu düşündüren büyüme paterni ile karakterize tümördür[13]. Diffüz nöroendokrin sisteme dahil olan Kulchitsky hücrelerinden köken almaktadırlar[14]. Tümör hücreleri; ince granüler kromatinli ve eosinofilik sitoplazma içeren, poligonal şekilli uniform hücrelerdir. Tümör hücreleri arası stroma oldukça dar ve vaskülerdir[14]. Akciğer boyunca uniform bir dağılım sergileyen tipik karsinoid tümör, 2 mm²'de 2'den az mitoz içerir ve nekroz bulundurmaz. Bronşiol ilişkili olduğunda yüzeyinde intakt veya ülserle bir mukozaya bulunduran endobronşiyal kitle şeklinde gözlenir. Atipik karsinoid tümörde ise 2 mm²'de 2-10 mitoz ve/veya nekroz odakları gözlenir. Akciğerde daha çok periferik yerleşim gösterir. Her ikisinde iyi sınırlı, keski yüzü ten rengi-sarı arası değişen kitle oluştururlar[13].

2.6.Midenin Embriyolojisi

Sindirim sistemine ait organlar kökenini primitif barsak dokusundan alırlar. Primitif barsak epitelinin büyük bir kısmı ve sindirim kanalının bezleri endodermden oluşur. Sindirim kanalının duvarına katılan kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar primitif barsağın endodermini çevreleyen splanknik mezenşimden meydana gelir[29]. Primitif sindirim kanalı ağızdan anüse kadar üç bölümde incelenir. Bunlar; forgut (baş barsak), midgut (orta barsak), hindgut (son barsak)'tur. Her bir bölümden farklı yapılar meydana gelir.

Kavitas oris, dil, tonsillalar, tükürük bezleri, üst ve alt solunum sistemi, özofagus, mide ve duodenumun ana safra kanalının açılma yerinin proksimalinde kalan bölümü baş barsaktan, duodenumun safra kanalının açılma yerinin distalinde kalan bölümü, ince barsaklar, çekum, apendiks vermiformis, transvers kolonun 2/3 sağ bölümü orta barsaktan, transvers kolonun 1/3 sol bölümü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın üst bölümü, mesane epitelyumu ve üretranın büyük bölümü son barsaktan gelişmektedir.[30, 31].

2.7.Midenin Histolojisi

Mide hem ekzokrin hem de endokrin bir organdır. Mide, yiyecekleri sindiren ve hormon salgılayan bir organdır. Histolojik olarak kardia, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört kısma ayrılır. Mide histolojik olarak içten dışa doğru; tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere dört tabakadan meydana gelir[29].

1-Tunika mukoza:

Mide mukozası lamina epitelyalis, lamina propria, lamina muskularis mukoza olmak üzere üç bölümde incelenir.

a-Lamina Epitelyalis: Yüzeyi ve gastrik çukurcukları örten epitel tek katlı prizmatik epitel olup, hücrelerin tümü mukus salgılar. Salgılanan mukus kalın bir tabaka oluşturarak hücreleri kuvvetli asidin etkisinden koruma görevi üstlenir. Epitel hücrelerinin çekirdekleri yuvarlaktan ovale kadar değişen şekil gösterir ve bazale yakın olarak lokalizedir. Mukoid salgı hücrelerin apikal stoplazmasını doldurur[32].

Mukoid bezler: Buldukları anatomik bölgenin ismini alırlar.

1-Kardia bezleri: Kardia özofagus ile mide arasında 5-40 mm genişliğinde dar sirküler bir banttır. Bezin üst kısmında farklılaşmamış hücreler mevcuttur. Seyrek olarak “amineprecursor uptake and decarboxilation” (APUD) hücreleri de vardır. Salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim üretir, arada HCL(Hidrojen klorür) salgılayan birkaç parietal hücre bulunabilir.

2-Fundus ve korpus bezleri: Bu bölümlerin lamina propriası dallanmış gastrik bezler ile doludur.

3-Pilor bezleri: Pilor bezleri midenin 4-5 cm distalinde lokalizedir. Gastrin salgılayan (G) hücreler pilor bezinin müköz hücrelerinin arasında bulunur. Gastrin, gastrik bezlerin parietal hücrelerinden asit salgılanmasını uyarır. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri) somatostatin salgılar. Bu hormon gastrin dahil diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder.

Mide müköz glandlarında bulunan hücreler:

i-Kök hücreleri (farklılaşmamış hücreler): Boyun bölgesinde az sayıda mevcuttur. Alçak boylu prizmatik hücreler şeklindedirler. Sitoplazmalarında müköz granüller ya çok azdır, ya da yoktur. Müköz boyun hücreleri parietal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşır.

ii-Müköz boyun hücreleri: Bu hücreler gastrik bezlerin boyun kısmında parietal hücreler arasında kümeler halinde ya da tek olarak vardır. Yüzeysel müköz hücreleri nötral müsin salgılayan, müköz boyun hücreleri glikozaminoglikandan zengin olup, mukus sentezler.

iii-Parietal (oksintik) hücreler: Parietal hücreler daha çok gastrik bezlerin üst yarısında lokalizedir. Parietal hücreler hidroklorik asit, potasyum klorür, eser miktarda diğer elektrolitler ve gastrik intrensek faktör salgılar.

iv-Esas (zimogen) hücreler: Bez hücrelerinin çoğunu oluşturduklarından esas (chief) hücreler adını alır. Sitoplazmalarındaki granüllerde inaktif pepsinojen enzimi mevcuttur. İnaktif pepsinojen midenin asit ortamına salgılandığında oldukça aktif proteolitik enzim olan pepsine dönüşür.

v-Enteroendokrin hücreler: Sayıca az miktardadır, esas hücrelerle bazal membran arasına yerleşmişlerdir. Bu hücreler sindirim kanalının kaslarını etkileyerek

peristaltik hareketlerini arttıran serotonin ve parietal hücrelerden HCl'nin salınımını uyaran gastrini salgırlar[29].

b-Lamina Propria: Gastrik bezler ve lamina muskularis mukoza arasında bulunan bağ dokusu yapısından meydana gelir. Bu bağ doku kollajen ve retiküler liflerden oluşur. Az miktarda elastik lif de içerir. Lamina propriada lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve az sayıda plazma hücresi bulunabilmektedir. Bu yapıda çok sayıda lenfositten oluşan diffüz lenfatik doku da bulunmaktadır. Ayrıca kapillerler, lenfatikler, arterioller ve sinir lifleri de vardır.

c-Lamina Muskularis Mukoza: İçte sirküler, dışta longitudinal uzanan ince düz kas tabakasıdır. Bazı yerlerde düz kas lifleri lamina propriada bezler arasına, yüzeye doğru uzanır. Bu uzantıların kontraksiyonu müköz membrana baskı uygular ve bezlerin boşalmasını kolaylaştırır.

2- Tunika Submukoza:

Tunika submukoza; bağ dokusu, kan ve lenf damarlarından meydana gelir. Kollajen ve az miktarda elastik lif içerir. Yapısında lenfoid hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerinin yanı sıra venöz pleksuslar bulunur.

3-Tunika Muskularis:

Üç yönde düzenlenmiş olan kas liflerinden meydana gelmektedir. Dış tabakada longitudinal, orta tabakada sirküler, iç tabakada ise obliktir. Orta tabaka pilor bölgesinde kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur. Bu yapı midenin boşalma mekanizmasına yardımcı olur[32].

4-Tunika Seroza:

Mide duvarının en dıştaki tabakasıdır. İnce gevşek bağ dokusu yapısında olup, dıştan mezotelyum ile örtülüdür[29].

2.8.Midenin Anatomisi

Mide diyafragma altında yerleşmiş bir organdır. Özofagogastrik bileşke T12 hizasında, pilor ise L1 hizasındadır. Midenin ön duvarı ve arka duvarı uzun eksen boyunca sağ ve solda birer eğrilikle birleşmektedirler. Sağdaki konkav eğriliğe kurvatura minör, sol taraftaki konveks eğriliğe kurvatura major denir. Küçük kurvaturun pilora yakın kısmında bulunan çentiğe insisura angularis denir. Gastroözofagial bileşkeden ve insisura angularisten çekilen iki horizontal çizgi ile mide bölümlere ayrılır. Gastroözofagial bileşkeden çekilen çizginin üzerindeki bölüme fundus, her iki çizgi arasında kalan bölüme korpus, insisura angularisten çekilen çizginin altındaki alana antrum denir[33].

Midenin Arterleri:

Trunkus çölyakus'un her üç dalından da kan alır. Küçük kurvatur a.hepatika proprianın dalı a.gastrika dekstra ve trunkus çölyakusun dalı a.gastrika sinistra ile kanlanır. Büyük kurvatur a.gastroduodenalisin dalı a. gastroepiploika dekstra ve a.lienalisin dalı a.gastroepiploika sinistra ile kanlanır. Bu büyük arterlerden çıkan küçük arter yapıları submukozada anastomoz yaparak submukozal pleksusu meydana getirirler.

Midenin venleri:

Arterleri takip ederler ve aynı ismi alırlar. Midenin venleri, portal sisteme drene olurlar. V.gastrika sinistra ve v.gastrika dekstra direkt olarak vena portaya dökülürler. Vv. gastrika breves ve v.gastro-omentalis sinistra, v.lienalis katılırlar. V.gastro-omentalis dekstra ise v.mesenterika superiora dökülür. Kardia bölümündekiler de özofagusun venleri ile önemli anastomoz (porto-kaval anastomoz) yaparlar.

Midenin Lenf Drenajı:

Midenin lenf damarları büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlerine eşlik eder. Tunika submukoza ve tunika seroza altında iki pleksus oluştururlar. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarları, midenin ön ve arka yüzlerinde kenarlara doğru uzanarak buralarda bulunan "nodi lymphatici gastrici"lere açılırlar. Bu nodüllerden çıkan lenf damarları da midenin arterlerini takip ederek "nodi lymphatici coeliaci"ye bağlanırlar.

Midenin Sinirleri:

Mideyi innerve eden parasempatikler n.vagus'tan köken alır. Preganglionik sempatikleri 6-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkan n.splanchnikus'lar aracılığı ile pleksus çölyakusa ulaşır. Bu lifler ganglion (ggl.) çölyakumda nöron değiştirirler. Postganglionik lifleri midenin damarları etrafında ağlar meydana getirerek mideye giderler. Mideden kaynaklanan ağrı duyusunu ileten lifler sempatik liflerle birlikte seyrederek ve göbeğin üstünde epigastrium bölgesinde hissedilir[34].

2.9.Mide Tümörlerinin Sınıflaması

Gastrik karsinomların yıllar içinde farklı histolojik sınıflamaları yapılmıştır. Bunlar arasında Lauren sınıflaması intestinal ve diffüz tip karsinomların farklı patogenetik temele sahip tümörleri temsili açısından ayrı bir öneme sahiptir. Lauren tarafından mide karsinomları intestinal tip, diffüz tip, miks ve diferansiyasyonu az tip olarak dört alt grupta sınıflanmıştır[35]. 1977'den beri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Mide tümörlerinde WHO Sınıflaması[35]

EPİTELYAL TÜMÖRLER	NON EPİTELYAL TÜMÖRLERİ
İntraepitelial neoplazi-Adenoma	Leiomyom
Karsinoma	Swannom
Adenokarsinom	Granuler hücreli tümör
<i>İntestinal tip</i>	Glomus tümörü
<i>Diffüz tip</i>	Leiomyosarkom
Papiller adenokarsinom	Gastrointestinal tümör
Tubuler adenokarsinom	<i>Benign</i>
Müsinöz adenokarsinom	<i>Malign potansiyeli belirsiz</i>
Taşlı yüzük hücreli karsinom	<i>Malign</i>
Adenoskuamöz karsinom	Kaposi sarkomu
Skuamöz hücreli karsinom	Diğerleri
Küçük hücreli adenokarsinom	Malign lenfomalar
İndiferansiye karsinom	<i>Marginal zon B cell lenfoma (MALT tip)</i>
Diğerleri	<i>Mantle cell lenfoma</i>
Karsinoid	<i>Diffüz büyük B cell lenfoma</i>
<i>(iyi diferansiye endokrin neoplazm)</i>	<i>Diğerleri</i>

2.10.Midenin Malign Epitelyal tümörleri

Tablo 3: Mide tümörlerinde WHO Sınıflaması[35]

<u>MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER</u>
Karsinoma
Adenokarsinom
<i>İntestinal tip</i>
<i>Diffüz tip</i>
Papiller adenokarsinom
Tubuler adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Küçük hücreli adenokarsinom
İndiferansiye karsinom
Diğerleri

2.10.1. İntestinal tip

İntestinal tip, mide karsinomu riski yüksek olan bölgelerde daha sık görülmekle beraber prekürsör lezyonlardan gelişirler. Yaş ortalaması 55'tir. Erkek-kadın oranı 2:1 oranındadır[36]. Değişik derecede diferansiye silindirik epitel ile döşeli gland yapıları, papiller yapılar ve kötü diferansiye alanlarda solid paterne sahiptir. Tümöre komşu mukozada kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi alanları gözlenir. Tümör komşu dokuları iterek büyür ve çevre dokudan belirgin bir sınırla ayrılır. Müsin ekstraselüler yerleşimlidir[35].

2.10.2. Diffüz tip

Diffüz tip daha genç yaşta görülür (ortalama 48), kadın-erkek eşit oranda izlenir[36]. İntraselüler müsin içeren büyümüş tümör hücreleri, yaygın fibrozis ve

inflatuar hücreler barındırır, gland yapısı nadirdir, müsin intrastoplazmiktir. Ekstraselüler müsin belirgin olabilmekle birlikte taşlı yüzük hücreleri belirgin olduğu sürece müsinöz karsinomdan ziyade taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılır.

Midede seroza dahil tüm katlar tutulur, mukoza diğer tabakalara göre daha az tutulur, çevre mukozada intestinal metaplazi gözlenmez.

2.10.3.Papiller adenokarsinom

Silindirik ve küboidal hücreler ile döşeli fibrovasküler stromaya sahip papiller yapılardan oluşur. Mikropapiller alanlar gözlenebilir.

2.10.4.Tubuler adenokarsinom

Bir kısmı genişlemiş, dallanmış tubuler yapılardan meydana gelir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal, lümen içindeki müsin basısıyla düzleşmiş olabilmektedir. Sitolojik atipi değişkendir. Kötü diferansiye formu solid karsinom olarak isimlendirilir. Stroması lenfoid hücrelerden zengin ise medüller karsinom ya da lenfoid stromalı karsinom terimi de kullanılır.

2.10.5.Müsinöz adenokarsinom

Çoğunluğu ekstraselüler geniş müsin gölcükleri ve adenoid yapılardan meydana gelir. İki tip büyüme paterni mevcuttur. Birincisi müsinöz kolumnar epitelyal hücreler ile döşeli gland yapıları, diğeri müsin gölleri içinde yüzen epitelyal hücre kümeleri ile karakterizedir. Arada tek tük dağılmış taşlı yüzük hücreleri tanıyı değiştirmez.

2.10.6.Taşlı yüzük hücreli karsinom

Intrastoplazmik müsin içeren tek tek dağılmış veya küçük gruplar oluşturmuş malign hücreler tümörün %50'sinden fazlasını oluşturduğu zaman taşlı yüzük hücreli karsinomdan söz edilir.

2.10.7.Skuamöz hücreli karsinom

Midenin nadir görülen tümörlerindedir. Diğer skuamöz hücreli karsinomlara benzemektedirler.

2.10.8.İndiferansiye karsinom

Hüresel farklılaşma ve epitelyal fenotip göstermeyen, sitokeratin negatif olan bu grup, Lauren sınıflamasında intermediate grupta sınıflandırılmıştır.

2.11.Overin Embriyolojisi

Dişi ve erkek embriyodaki gonadlar morfolojik olarak embriyonik hayatın 7. haftasına kadar aynıdır. 4. haftada primordiyal germ hücreleri yolk sak duvarında belirir ve 5-6. haftalarda ürogenital kıvrıma göç ederler. Ürogenital kıvrımın mezodermal (çöломik) epiteli gonadın epitelini ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur ve bölünen endodermal kökenli germ hücreleri bu proliferer epitel hücreleri içine overi oluşturmak üzere girerler. Yedinci haftadan sonra primordiyal germ hücrelerinde mayoz bölünme gerçekleşir ve etraflarını çöломik epitelyal hücreler ile mezonefrik hücre artıkları sarar. İkinci ayda primitif gonad over olarak şekillenir[37, 38].

Gestasyonun 7-9. haftalarında az sayıda küçük pregranüloza hücreleri ile primitif germ hücrelerinin rastgele karışması ile overin dıştaki zonu olan korteks meydana gelir. Vasküler bağ doku septumları 12-15. haftalarda korteksin iç kısmında bulunan medüller mezenkimden yayılmaya başlar ve 20. haftada korteksin yüzeyel kısmına yayılır. Eş zamanlı pregranüloza hücreleri tek germ hücrelerinin çevresinde primordiyal foliküllere dönüşmeye başlar. Folikülogenezis gestasyonun 14-20. haftalarında korteksin iç kısmında başlar ve yavaş yavaş erkek neonatal dönemde dış kortekse doğru ilerler[37].

2.12.Overin Histolojisi

Overlerin yüzeyi tek katlı, fokal alanlarda psödostratifiye, kübik-kolumnar özellikte hücreler ile döşenmektedir. Epitel içerisinde glikojen, asidik ve nötral mukopolisakaridler mevcuttur. Yüzey epiteli, altındaki stromadan belirsiz bir bazal

membran ile ayrılırlar. Yüzey epiteli kortekse doğru invajine olarak epitelyal inklüzyon bezlerini meydana getirirler. Epitelyal inklüzyon bezleri yüzeyel kortekste lokalizedir ve mikroskopik olarak her yaş grubunda görülmekle birlikte geç reproduktif ve menopozal dönemde sayıları artar. Bu bezler zamanla kistik hal alırlar ve epitelyal inklüzyon kistleri olarak adlandırılırlar. Bu bezler ve kistler tipik olarak tek tabakalı silyalı tubal epitel ile döşelidir[37]. Bu bezlerin ve kistlerin birçok kistik yüzey epiteli kökenli tümörün patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir[39].

Stroma, aralarında belirgin bir sınır bulunmayan, içte medulla ve dışta korteks bölgelerini barındırır. Medulla daha açık renkle boyanan dar bir bölgedir. Zengin kan ve lenf damarları, sınırları, az miktarda elastik lif ve düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır. Korteks, medullayı dıştan sarar. İnce kollojen lifler, dens retikülün çatı ve içsi biçimli, storiform patern oluşturan fibroblast benzeri hücrelerden zengin sıkı bağ dokusudur. Over foliküllerini içerir[37, 40]. Lüteinize stromal hücreler (artmış gonodotropin seviyesine bağlı), enzimatik olarak aktif stromal hücreler (tipik olarak medulla, %80 postmenopozal dönem), desidual hücreler (artmış progesteron seviyesine cevap olarak), düz kas hücreleri (sklerotik overlerde ve stromal hipertekoziste), endometrial stromal hücreler, matür adipositler (subkapsüler, obezite ile ilişkili) ve APUD hücreleri (%6 kadında, kortikomedüller stromal junction, primer ovaryan karsinoid tümör?) stromada bulunan diğer hücre çeşitleridir[37, 40]. Rete ovarii, overin hilus kısmında yerleşir ve erkekteki rete testisin karşılığını oluşturur. Düz-küboidal-kolumnar epitelin döşediği irregüler yarıklar, tubüller, kistler ve intraluminal papillalar şeklinde organize olmuştur. Hilus bölgedeki küçük Brenner tümörlerinin rete ovariden köken aldığı düşünülmektedir[37, 40]. Hilus hücreleri, testiküler Leydig hücrelerine benzeyen, değişen boyut ve şekilde olan, tipik olarak ovaryan hilus ve mezoovaryum komşuluğunda görülen hücrelerdir. Fetal dönemde vardır; ancak çocukluk çağında yok olurlar. Pubertede tekrar ortaya çıkarlar, ovaryan stromal proliferasyon ve stromal luteinizasyona paralel olarak gebelik ve postmenopozal dönemde sayıları artar. Eozinofilik sitoplazmalı, sferik veziküler nükleuslu, 1-2 nükleollü, 15-20 mikrometre çapında hücrelerdir ve sitoplazmalarında Reinke kristalleri görülebilirler[37, 40].

Doğumda her bir over korteksinde primer oositi içeren 400 bin primordiyal folikül mevcuttur. Primordiyal foliküller 1. mayozun profaz safhasında puberteye kadar beklerler. Pubertede LH salınımı ile birlikte ilk ovulasyonun gerçekleşmesiyle 1. mayoz tamamlanır ve 23 kromozomlu iki hücre meydana gelir. Bu hücreler sekonder oosit ve 1. polar cisimcikdir. Sekonder oosit 2. mayoza girer ve 2. mayozun metafaz safhasında duraksar. Fertilizasyonla birlikte 2. mayoz tamamlanıp, matür oosit ve 2. polar cisimcik meydana gelir. Folikül sayısının 8-10 bine inmesi ile menopoza gelişir[37, 41].

Reproduktif dönemde primordiyal foliküller korteksin yüzeyel kısmında düzensiz olarak lokalize olurlar. İnce bazal membran üzerinde tek katlı, düzleşmiş, mitotik olarak inaktif granüloza hücreleri ile döşeli, 40-70 mikrometre çapında primer 12 oositi içerirler. Yirmi yaşın altında multipl oosit bulundurabilirler. Oositin çapı zamanla artar ve etrafı kübik-küboidal granüloza hücreleriyle çevrelenir. Buna primer folikül adı verilir. Granüloza hücrelerinin mitotik aktivite sonucu 3-5 sıra halini almasıyla sekonder/preantral folikül meydana gelir. Sekonder folikül teka tabakası içermez ve oosit etrafında zona pellucida adı verilen, eozinofilik, PAS pozitif, homojen, asellüler tabaka bulundurur[37, 41]. Stromal ovaryan hücrelerin teka interna ve eksterna tabakalarını meydana getirmesiyle ve granüloza hücrelerinin mukopolisakkaridden zengin sıvı salgılaması ile tersiyer/antral/veziküler folikül oluşur. Antruma sıvı sekresyonuyla birlikte folikül iyice genişler, oosit antruma doğru protrüde olur ve granüloza hücreleri merkezinde oositin bulunduğu kümülüs ooforusu oluşturur. Bu foliküle matür folikül ismi alır. Her menstrüel siklusta bir matür folikül 0,4-0,5 cm çapa ulaşır ve preovulatuvar folikül haline gelir. Preovulatuvar folikül ovulasyondan hemen önce 1,5-2,5 cm çapa ulaşır, rüptür noktasından ovaryan yüzeye doğru çıkıntı yapar. Lokal iskemi ve stroma içerisine prostoglandinlerin ve proteolitik enzimlerin serbestleşmesi sonucu yüzey epitelinde ve ovaryan stromada birtakım değişiklikler görülür. Yüzey epitelinde ilerleyici bir düzleşme, dejenerasyon ve dökülme olur. Bu bölgedeki ovaryan stroma, stromal hücrelerin dejenerasyonu, kollojen liflerin parçalanması ve intersellüler sıvı akümülyasyonu ile incilir ve avasküler hal alır. Perifoliküler düz kas hücrelerinin sekonder kontraksiyonları sonucu ovulasyon oluşur. sekonder oosit meydana gelir

ve 1. mayoz tamamlanır. Sekonder oosit 2. mayoz girer ve 2. mayozun metafaz safhasında duraksar[37].

Ovulasyon meydana geldiğinde fertilizasyon gerçekleşmezse ovulatuvar folikül korpus luteuma dönüşür. Matür korpus luteum 1,5 -2,5 cm çapında olup yuvarlak-oval şekilli ve sarı renklidir. Korpus luteumun dejenerasyonu sonucu aralarda fibroblastları içeren pake yapmış kollojen liflerinden meydana gelen korpus albicans oluşur. Doğumda bulunan 400 bin primordial follikülden yaklaşık 400'ü ovülasyonda olgunlaşır, %99.9'u atreziye uğrar[37, 40].

2.13.Overin Anatomisi

Over, dişi üreme hücresini (ovum) ve steroid yapısında dişi üreme sistemini düzenleyen hormonları oluşturan bir çift üreme organıdır. Erişkinde overler ovoid şekilli olup, yaklaşık olarak 3-5x1,5-3x0,6-1,5 cm ölçülerinde ve 5-8 gram ağırlığındadır. Boyutları aktivite durumlarında ve oral kontraseptif kullanımı gibi süpresyon durumlarında değişebilmektedir[37, 41]. Over, küçük pelvisin dış duvarında, önde oblitere olmuş umbilikal arter, arkada ureter ve internal iliak arter ile sınırlanmış olan fossa ovarii denilen çukurun içinde lokalizedir. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) broad ligamentin arka yüzüne asılıdır. Aynı zamanda medial polden aynı taraf uterus kornusuna uteroovaryan ligament ile, lateral polden pelvik duvara infindibulopelvik ligament ile bağlıdır[37, 38, 41].

Ovaryan arter, infindibulopelvik ligament üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin ovaryan dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arteriyal dal ile over hilusundan medullaya girer. Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluştururlar ve ovaryan venlere drene olurlar. Sağ ovaryan ven inferior kaval vene, sol ovaryan ven renal vene drene olur[37, 38, 41].

Overlerin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip, hilusta pleksus yaparak kan damarlarına yakın seyrederek. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf düğümlerine

drene olurlar. Aksesuar lenfatikler subovaryan pleksusu bypass ederek broad ligamenti üzerinden internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf düğümlerine ya da round ligament üzerinden iliak ve inguinal lenf düğümlerine drene olurlar[37, 38, 41].

2.14.Overin Tümör Sınıflaması

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile meydana gelmiş bir organdır. Orijinlerine göre over tümörleri aşağıdaki gibi tablo 4'te sınıflanmıştır.

Tablo 4: ORİJİNLERİNE GÖRE OVER TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI

Yüzey Epiteli Orijinli Tümörler %65-70

Seröz Tümörler(en sık):

- Benign (kistadenom)
- Borderline
- Malign(seröz kistadenokarsinom)

Müsinöz Tümörler

- Benign
- Borderline
- Malign(müsinöz kistadenokarsinom)

Endometrioid Tümörler

- Benign
- Borderline
- Malign
- Epitelyal-stromal

Adenosarkom

Mesodermal(Müllerian)mikst tümör

Değişici Epitel Hücreli Tümörler

- Brenner tümörü
- Borderline Brenner tümörü

- Malign Brenner tümörü
- Değişici epitel hücreli kanser(Brenner olmayan tip)

Berrak Hücreli Tümörler

- Benign
- Borderline
- Malign

Germ Hücreli Tümörler %15-20

Teratoma(en sık)

- İmmatür teratom
- Matür teratom
- Monodermal(spesiyalize) teratom

Disgerminoma

Embrioner Karsinom

Endodermal sinüs tümörü(yolk-sac tümörü)

Koryokarsinom

Mikst germ hücreli tümörler

Seks Kord Stromal Tümörler %5-10

Granüloza Hücreli Tümör(en sık)

Tekoma-Fibroma

Leydig (Hilus) Hücreli Tümör/Steroid (lipid cell) Tümörler

Sertoli Hücreli Tümör (Androblastoma)

Klasifiye edilemeyen malign over tümörleri

Metastatik (nonovarian) kanserler %5

2.15.Overin Malign Epitelyal Tümörleri

Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan orijin almaktadır. Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken almakla birlikte endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çöломik epitel kökenlidir. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklı olup, ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin

klınkte en önemli sonucu indiferansiye çölomık epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmektedir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamamaktadırlar ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözlemlendiği üçüncü bir grup ‘borderline tümörler’ olarak incelenirler.

2.15.1. Seröz Epitelyal Over Kanserleri:

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3’ü, tüm over kanserlerinin %50’sinden fazlası seröz tiptedir. Ortalama 50-60 yaşlarında görülürler ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85’inde ekstraovaryan yayılım mevcuttur[42].

Tümörlerin %50’sinden fazlası 15 cm çapı aşmaktadır. Makroskopik olarak solid yapıda, yer yer kanamalı, nekroze görünümde, kist cidarı invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar halindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar dikkati çeker. Mikroskopik olarak hücreler tubal epitele benzemektedir. Olguların %80’i Psammoma cisimcikleri barındırır ve iyi prognozla ilişkilidirler.

2.15.2. Müsinöz Over Karsinomu:

Müsinöz over tümörlerinin %75’i benign, %10’u borderline ve %15’i maligndir. Bilateral olma ihtimali %8-10’dur ve ortalama çapları 16-17 cm’dir, ancak çok büyük boyutlarda da görülebilmektedirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküle kistlerden oluşurlar.

2.15.3. Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri:

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sırada (%15-25) yer alırlar. Tümör %30-50 bilateraldir. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzemektedir ve olguların %20-30’unda primer endometriyal kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısız açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayrımında büyük zorluklar oluşturur, ancak eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önem arz etmektedir. Eş zamanlı over-endometriyum endometriyoid kanserlerinde

5 yıllık sağkalım %80 iken, ovaryan endometriyoid kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur[43]. Seyrek olarak endometriyoid kanser endometriyozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir[42].

2.15.4. Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Over Kanseri:

Tüm over kanserlerinin %10'unu meydana getirir, %40 oranında bilateraldir. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak gözlenebilirler. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir[44].

2.15.5. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri:

Tüm over tümörlerinin %2'sini temsil eder. Mesanenin düşük dereceli transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez iken, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir[44].

2.15.6. Mikst Tümörler:

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

2.15.7. Az Diferansiye Tümörler:

Over kanserlerinin %14'ünü oluşturur ve genelde tanı anında ekstraovaryan yayılım gözlenir. Prognozları ise kötüdür.

2.16. Nekroz

Nekroz, canlı dokuda ölümden sonra görülen; büyük ölçüde, enzimlerin ölümcül derecede zedelenmiş bir hücre üzerindeki ilerleyici parçalayıcı etkisi ile oluşan bir morfolojik değişiklikler kümesi demektir. Nekrotik hücreler membran bütünlüklerini devam ettiremezler ve çoğu durumda içerikleri çevreye saçılır. Bu durum çevre dokuda inflamasyonu başlatabilir[45].

Nekrozun morfolojik görünümü, hücre içi proteinlerin denatürasyonunun ve hücrenin enzimatik sindiriminin sonucudur.

Nekrozda morfolojik değişiklikler: Nekrotik hücreler; kısmen RNA'nın sitoplazmada oluşturduğu normal bazofilinin kaybı, kısmen de eozinin denatüre intrasitoplazmik proteinlere daha çok bağlanması sebebiyle eozinofili artışı gösterirler. Nekrotik hücre glikojen parçacıklarını kaybetmeleri sebebiyle normal hücreye göre daha homojen görünüm alabilirler. Enzimler sitoplazmik organelleri sindirdiği zaman sitoplazma yenik yenik, vakuollü görülürler. Ölü hücreler kalsifiye olabilir. Ölü hücrelerin yerini en sonunda myelin figürleri olarak bilinen fosfolipit kitleleri alabilir. Bu kitleler daha sonra başka hücrelerce fagosite edilir[45].

Nekrotik hücrede nükleer değişiklikler, DNA'nın non-spesifik parçalanması ile ilişkili üç paternden biri şeklinde görülür. Karyolizis, piknoz, karyoreksis.

Karyolizis; nükleusta soluklaşma

Piknoz; nükleer yoğunlaşma-koyulaşma-büzülme

Karyoreksis; nükleusun parçalanması

Nekroz iki şekilde görülür:

- 1- Sitoplazmik proteinlerin denatürasyonu (Koagülasyon nekrozu)
- 2- Hücrelerin enzimatik sindirimi (likefaksiyon, yağ ve kazeifikasyon nekrozu)

Koagülasyon Nekrozu (Denatütasyon Nekrozu): İskemi sonucunda oluşan asidoz, sitoplazmik proteinleri ve enzimleri denatüre eder. Hücreler ölür, ancak lizozomal enzimlerde denatüre olduğu için; ölü hücreler ve nekrotik dokular

sindirilmeksizin ana histolojik hatlarını birkaç gün kaybetmezler. Bu tipteki nekroza koagülatif nekroz denmektedir. İskemik ve neoplastik dokularda en sık görülen nekroz şekli koagülatif nekrozdur. Koagülatif nekrozda protein denatürasyonu belirgindir[45].

Fibrinoid nekroz: damarları etkileyen immün kompleks hastalıklarında görülen koagülatif nekroz çeşididir. Damar duvarında immün kompleksler, fibrin ve lökositler bulunur, lökosit ürünler ile açık pembe, şekilsiz nekroz oluşur.

Gangrenöz nekroz: daha çok ekstremitelerin distalinde görülen iskemik koagülatif nekroz çeşididir. Nekroz alanı aneorop bakterilerle infekte olursa koagülatif+likafaktif nekroz oluşur. Buna yaş gangren denir.

Likefaksiyon (sıvılaşma-erime) Nekrozu: bilinmeyen nedenlerle santral sinir sisteminde oluşan nekroz çeşididir. Piyojenik bakterilerin neden olduğu lokal iltihap alanlarında nötrofil kemotaksisi görülür. Nötrofilik lizozomal enzimler dokuyu sindirerek eritirler. Abse içeriği likefaksiyon nekroza örnektir[45].

Kazeifikasyon (peynirleşme) Nekrozu: Makroskopik görünümü peynire benzeyen, beyaz renkte, mikroskopik olarak amorf, granüler, eozinofilik görümlü nekroz tipine kezeifikasyon nekrozu denir. Tüberküloz hastalığında kazeifikasyon nekroz gözlenir[45].

Enzimatik Yağ Nekrozu (Sabunlaşma Nekrozu): Daha çok zedelenmiş pankreas çevresinde retroperitoneal yağ dokuda oluşur. Aktive pankreatik enzimlerin etkisi ile açığa çıkan yağ asitleri ve kalsiyum iyonlarının birleşmesi sonucu sabun görümlü beyaz mat görünüm meydana gelir. Buna enzimatik yağ nekrozu denir[45].

2.17.Malign Epiteyal Tümörlerde Nekroz

Bir çok malign tümörlerin büyüme hızı normal hücrelere göre daha hızlıdır. Çoğalan tümör hücrelerinin kan desteğine ihtiyaçları aşıkardığı halde vasküler stroma genellikle azdır. Bir çok malign tümörde çoğalan tümör hücre kitlesi

neovaskülojenizasyondan hızlı olması nedeniyle bu tümörlerde iskemi nedeniyle santral nekroz meydana gelmektedir. Ayrıca tümör kütle etkisi ve bir çok mekanizma sonucu var olan ya da yeni oluşan vasküler yapı basıları nedeniyle de iskemik nekroz meydana gelmektedir. Tümörde oluşan nekroz daha çok koagülatif nekroz tipindedir[45].

2.18. Neovaskülojenizasyon

2.18.1. Neovaskülojenizasyonun Temel Moleküler Mekanizmaları

Neovaskülojenizasyon oldukça kompleks bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstraselüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri neovaskülojenizasyonda temel rol oynar[46, 47]. Neovaskülojenizasyon sürecinde yer alan moleküller tümör hücreleri, monosit, makrofaj, mast hücresi, fibroblast, trombosit gibi ortamdaki diğer hücrelerden kaynaklanır. Kollajen matriksin yıkımı sonrasında ortaya çıkarlar[48]. Henüz tüm neovaskülojenik faktörler açığa kavuşturulamamıştır. Neovaskülojenik uyaranların artması, neovaskülojenizasyon inhibitörlerinin azalması neovaskülojenizasyonu başlatmaktadır[49].

Tablo 5: Başlıca neovaskülojenik ve antineovaskülojenik faktörler[50]

Anjiyogenez uyaranları	Anjiyogenez inhibitörleri
*VEGF-A	*Plazminojen
*VEGF-C	*Trombospondin
*Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	*Fibronektin
*Anjiopoetin	*Beta-tromboglobulin
*Hepatosit büyüme faktörü (HGF)	*Endostatin
*İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)	*Trombosit faktör 4 (TF-4)
*Epitelial büyüme faktörü (EGF)	*İnterlökin 1 ve 12
*Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	*Doku metalloproteinaz inh.
*Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)	*İnterferon alfa, beta, gama
*Plasental büyüme faktörü (PGF)	*Heparin
*İnterlökin 6 ve 8 (IL6, 8)	*Epidermal büyüme faktörü fragmanı

Yeni damar oluşumu bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması, endotel hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu, göçü, tübül oluşumu, olgunlaşması, damar stabilizasyonu ve ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesini kapsayan çok basamaklı bir süreci temsil etmektedir.

2.18.2.Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması

Anjiyogenez süreci damar endotelini döşeyen kollajen, laminin gibi glikoproteinlerden ve heparan sülfat gibi proteoglikanlardan oluşan bazal membranın proteolitik yıkımıyla başlar[51]. Endotel hücreleri göç etmek ve çoğalmak üzere uyarıldığında bazal membran ve hücreler arasında bir bölünme meydana gelir. Normalde endotel hücreleri yayılma özelliği göstermeyen tek bir tabaka oluştururlar. Ancak anjiyogenez sırasında çoğalıp yayılma gösterirler. Normal ya da hasarlı dokuda üretilen anjiyogenik büyüme faktörleri komşu dokulara difüzyon yolu ile geçer. Anjiyogenik büyüme faktörleri, yakınındaki önceden varolan kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunan özgün reseptörlerine bağlanırlar. Büyüme faktörleri tarafından aktive edilen proteolitik enzimler bazal membranın ve endotel hücrelerini döşeyen ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin yıkımına neden olur. ECM' nin enzimatik yıkımını endotel hücrelerinin uyarılması ve kapiller filizlenme izler[52]. Endotel hücrelerinin invazyon ve göç süreci plazminojen aktivatör (PA) ve matriks metalloproteinaz (MMP) sisteminin işbirliği içinde aktive olması gereklidir[53].

2.18.3.Endotel hücrelerde göçme ve çoğalma

Anjiyogenik uyarı proteolitik yıkımla endotel hücrelerini aktive ederek uyarır. Endotel hücreleri ekstraselüler matrikse göç eder ve çoğalır. Bu süreçte en etkili anjiyogenik faktör VEGF'dir[53, 54].

2.18.4.Kapiller oluşumu ve damar olgunlaşması

Endotel hücre çoğalmasından sonra ECM bileşenlerinin depolanması ve biraraya getirilmesi için ekstraselüler proteoliz lokal olarak mutlaka inhibe edilmelidir. Kapiller filizlenme oluşuktan sonra yine bu filizlenmenin ucunda yeni oluşmuş ECM'de yıkılma ortaya çıkar ve bu sayede daha ileri yayılımı mümkün olur.

ECM proteolizinin birbirini ard arda izleyen aktivasyon ve inhibisyonları sonucunda kapillerler meydana gelir. Yeni oluşan kapillerler yeni bazal membranı oluştururlar. Damar olgunlaştıktan ve uygun anjiyogenez ortaya çıktıktan sonra anjiyogenik faktörlerde azalma gözlenirken, antianjiyogenik faktörlerde artış söz konusudur. Böylece endotel hücreleri sessiz bir hale bürünür ve damarlar kan akımını başlatmaya hazır hale gelir[53].

2.19. Tümörde Anjiyogenezis

Anjiyogenezisin tarihçesine bakıldığında anjiyogenez konusundaki asıl gelişim 1971’de J. Folkman ile başlamıştır. Folkman “tümör gelişimi anjiyogenezise bağımlıdır” diyerek şu teorileri ortaya atmıştır.

1-Primer solid tümörlerin çoğunda muhtemelen uzamış bir avasküler evre vardır, bu dönemde tümörler maksimum 1-2 mm çapa ulaşabilirler. Bu büyüklüğe kadar tümör hücreleri gerekli oksijen ve besin ihtiyacını pasif difüzyon ile karşılar.

2-Bu mikroskopik tümör kitlesi konakçı damarlarından kendisine doğru yeni kapiller damarların tomurcuklanması ve sonuçta tümöral kitleyi infiltre etmesine yol açan anjiyogenezisi başlatabilir. Böylece tümöral kitlenin sürekli büyümesi ve hematojen metastaz oluşturma ortamı meydana gelir.

3-Anjiyogenezisin tümör hücrelerinden “Tümör Anjiyogenezis Faktör (TAF)” adı verilen bir büyüme faktörünün ektopik olarak yapımına bağlı olduğu ortaya atılmıştır.

4-TAF yapımını ya da onun biyolojik fonksiyonunu önleyerek ya da yeni oluşan immatür kan damarlarındaki endotel hücrelerini hedef alarak tümör anjiyogenezisi ve tümör büyümesini bloke etmek mümkün olabilir.

5-Bu tip tedavi yaklaşımları başarılı olursa tümör hücrelerinin daha da çoğalmasını engelleyebilir, 1-2 mm’lik boyutlara regresyonu sağlanabilir[55].

Bundan sonraki yıllarda, tümör damarları yeni çoğalan kapillerler midir, anjiyogenez sürecinde adımlar nelerdir, tümör hücrelerinden salınan anjiyogenik

faktörler endotel gelişimini nasıl uyarmaktadır gibi sorulara yanıtlar aranmıştır. 1980'li yıllarda bir araya getirilen bulgular gerçekten de tümörlerin anjiyogenezi uyardığını kanıtlamıştır. Tümörün büyüklüğü $0,5 \text{ mm}^3$ 'ün üzerine çıkınca tümörün beslenmesi anjiyogeneze bağımlı iken, $0,5 \text{ mm}^3$ 'ten daha küçük tümörler oksijen ve besinlerini difüzyonla alabilmektedir[53]. Tümörler 1-2 mm'den daha fazla büyüyecekleri zaman kapillerlerle bağlantı kurmak zorundadırlar. İnsan tümörlerinin çoğu saptandığında neovaskülarizedir. Ancak deneysel ve klinik veriler bu tümörlerin aylarca ve yıllarca anjiyogenik olmadan kaldığını göstermektedir[56]. Tümörler kapillerleri çekebilecek mi, kan akımı ile bağlantı sağlayabilecek mi sorusunda en belirleyici faktör, kritik lokal dengenin anjiyogenik faktörler lehinde bozulmuş olmasıdır[57]. Vaskülarize bir tümörde tüm tümör hücreleri anjiyogenik değildir. Çok iyi vaskülarize tümörlerde bile mikrodamar dansitesinin düşük olduğu ve yüksek olduğu alanlar gözlenir ve anjiyogenik aktivite heterojendir. Tümör popülasyonu genişledikçe de anjiyogenik özellik kazanmış tümör hücre varyantlarının oluşma ihtimali artar[58]. Deneysel çalışmalarda, neovaskülarizasyondan önce, tümör hücrelerinin nadiren dolaşıma girdikleri gösterilmiştir[59]. Yüksek mikrodamar dansitesi ise yüzey alanını artırarak hücrelerin dolaşıma girmesini kolaylaştırır ve hücreler sürekli olarak dolaşımda bulunurlar. Tümör hücresi anjiyogenik iken metastaz yaparsa, saptanabilir tümör oluşturma ihtimali daha yüksektir. Metastatik kaskadın başında olduğu kadar sonunda da anjiyogeneze ihtiyaç vardır. Tümör hücresi başarıyla metastaz yapmış olsa bile hedef organda hemen vaskülarize olmayabilir ve mikroskobik düzeyde kalabilir[60]. Klinik veriler metastatik potansiyelin ve prognozun anjiyogenezis şiddetine bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle anjiyogenezin şiddeti belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu konuda belirlenen yöntemler, mikrodamar dansitesinin saptanması, anjiyogenik faktörlerin kan ve idrarda ölçülmesi, anjiyogenik proteinlerin doku düzeylerinin saptanmasıdır. Weidner'in yöntemiyle invaziv meme karsinomlarında histolojik kesitlerde belirlenen mikrodamar dansitesi değerlerinin çap, grade v.b. diğer prognostik faktörlerden daha fazla oranda metastaz riskini belirleme fırsatı verdiği gözlenmiştir[58]. Kan ve idrarda anjiyogenik faktörlerin saptanması hastalık ilerlemesini belirlemede ve tedavide yol gösterici olabilir. Renal hücreli karsinomlarda serumda β -FGF oranları yüksek bulunmuş

bunun dokudaki damar dansitesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır[61]. Ayrıca mesane karsinomunda da VEGF değerleri yüksek olanlarda daha fazla metastaz yapma özelliği saptanmıştır[62].

2.19.1.Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VEGF 46 kDa ağırlığında heparin bağlı glikoprotein yapısında bir moleküldür[63]. VEGF A, B, C, D, E, plasental büyüme faktörü (PGF) ve yakın zamanda yılan zehirinde bulunmuş olan VEGF F adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır. Bu alt gruplar endotel proliferasyonu, in vitro migrasyon ve in vivo permeabilite açısından benzer özellikler gösterirler[64]. VEGF, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum foliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu arttırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır[65]. VEGF'nin yetişkinde akciğer alveolar hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde, adrenal korteksin tüm hücrelerinde, testiste testosteron üreten Leydig hücrelerinde ve düşük derecede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde sentezlendiği gösterilmiştir. Yapılan bazı immünohistokimyasal çalışmalarda aktive makrofajlarda, mast hücrelerinde, arteriollerini çevreleyen fibroblastlarda, akciğer bronşiol epitelinde, koroid pleksus epitelinde ve renal glomerül visseral epitelinde VEGF varlığı gösterilmiştir[66]. Başta ras, src ve her-2 onkogenleri olmak üzere VEGF düzeyi; p53 gen mutasyonu, IL-1b, IL-6, IL-10, IL-13, FGF-4, PDGF, TGF- β , IGF-1, TNF- α ve NO gibi birçok endojen ajan ile düzenlenmekte ve tümör hücrelerinde VEGF ekspresyonu artmaktadır[67].

VEGF endotelyal hücre büyümesinde önemli rol oynayan anjiyogenik bir faktör olup, damar permeabilitesini arttırıcı etkisi mevcuttur ve endotele özgü mitojenik faktör olarak etki göstermekte, endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferansiasyonuna sebep olmaktadır[68]. VEGF ayrıca kemik iliğinden endotelyal öncü hücrelerin periferik dolaşıma geçmesinde de önemli rol oynar[69]. Diğer yandan VEGF anjiyogenez sırasında dokular içerisine ilerleyen kapillerlerin penetrasyonunu sağlayan kollajenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna da yardımcı olmaktadır[70]. Anjiyogenezin VEGF bağımlı bir

mediatörü olan NO, endotel hücre migrasyonunda rol almakta, nitrik oksit sentaz enzimini uyararak NO salınımını arttırmaktadır[71].

Bunun yanında VEGF yapımının artması bazı hastalıkların ilerlemesine de sebep olabilmektedir. Bunların en önemlisi ise tümör büyümesi ve yayılmasıdır. Büyüme eğiliminde olan solid tümörlerin anjiyogeneze bağımlı oldukları, bu yüzden VEGF salgıladıkları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hem tümör hücrelerinde VEGF'ye ait mRNA'ların arttığı, hem de tümöre komşu endotel hücrelerinde VEGF reseptörlerine ait mRNA'ların arttığı gösterilerek tümör anjiyogenezi, tümör büyümesi ve hematojen yolla yayılmasında VEGF'nin önemli rolü olduğu saptanmıştır[72-74].

Lenfanjiyogenez, doku hasarının ardından ve lenfatik damar obstrüksiyonu veya hasarının ardından oluşan lenfatik damar büyümesidir[75]. Bu fizyolojik veya patolojik olabilir[76]. Lenfanjiyogenezde kilit rol alan VEGF-C'nin tümörü çevreleyen stromal hücrelerden ve tümör ilişkili makrofajlardan büyük miktarlarda ekspresyonu bildirilmiştir[77]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda indirekt ELISA yöntemi kullanılarak VEGF-C protein düzeyi ölçülmüştür. Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarda, sağlıklı bireylere göre VEGF-C düzeyi üç kat yüksek bulunmuştur[78]. Akciğer, meme, prostat, kolon, mide kanseri ve malign melanom ile yapılan klinikopatolojik çalışmalarda VEGF-C ve VEGF-D'nin insan tümör hücreleri tarafından ekspresyonu ile, tümör progresyonu ve metastatik tümör yayılımı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir[79-82]. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada VEGF-A'nın da tümör lenfanjiyogenezinde rolü olduğu bildirilmiştir. Tümör kökenli VEGF-A'nın tümör daha metastaz yapmadan tümörün drene olduğu lenf düğümlerinin içindeki lenfatik ağına genişlemesini teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada VEGF-A'nın VEGF-C'yi salan inflamatuvar hücreleri ortama çekmesinin, lenfanjiyogeneze dolaylı yoldan bir katkı sağladığı savunulmaktadır[83].

2.19.2.Epidermal büyüme faktörü (EGF)

EGF; polipeptid yapıda olup birçok dokuda bulunur ve trombosit degranulasyonu sırasında salınır. Epitel hücreleri için temel büyüme faktörüdür. Anjiyogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarır[53].

2.19.3.Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF; mezenkimal hücreler için mitojendir. Mast hücre tarafından da salgılanan FGF, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve kemotaksisi sağlar, in vivo olarak tümör anjiyogenezi uyarır[84]. Ayrıca kollajen sentezini uyararak yaranın kontraksiyonunu ve epitelizasyonu sağlamak, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyararak adezyonu kolaylaştırmak gibi etkileri vardır[53, 85].

2.19.4.Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

PDGF; trombositlerin alfa granülleri içinde bulunmaktadır. Tümörler, endotel hücreleri, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörü salgırlar. Makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem de mitogenezi uyarır. Kollajen ve fibronektin sentezini uyarır, ayrıca kollajenaz aktivitesini artırır[53].

2.19.5.Transforme edici büyüme faktörü – β (TGF- β)

TGF- β ; trombositler, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilmiştir. Trombositlerin alfa granüllerinde yoğun miktarda bulunur, hasarlanan bölgeye degranulasyonla salınır. Düşük dozda anjiyogenik, yüksek dozda antianjiyogenik özellikler gösterir. Monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF- α , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Makrofajlar için kemotaktiktir. Fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. Kollajen sentezini uyarırken, diğer taraftan kollajenazı aktive eden faktörlerin etkisini azaltır. Fibroblastlarda fibronektin ve proteoglikan sentezini uyararak yara kontraksiyonunda rol alır. Matriksin yeniden şekillenmesinde görev alır. Ayrıca epitel hücre proliferasyonunu uyarır[53, 85].

2.19.6.Tümör nekroz faktör (TNF)

TNF; birçok hücre tipi tarafından salgılanan ve kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan bir sitokindir. Kanser kaşeksisi ve endotoksik şokta yer alır. A ve B olmak üzere iki tipi vardır. A tip kaşektin, B tip lenfokin olarak bilinir. TNF-A makrofajlar ve bazı diğer hücreler tarafından üretilir. TNF-B ise T hücre lenfositleri tarafından üretilir.

2.19.7.Hepatosit büyüme faktörü (HGF)

HGF; endotel hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonda rol oynar. Etkisini c-med protoonkogen ürünü olan transmembran tirozin kinaza yüksek afinite ile bağlanarak gerçekleştirir[53].

2.19.8.Doğal anti-anjiyogenik faktörler

Anjiyogenezin vücutta endojen inhibitörleri vardır ve bazılarının potent oldukları anlaşılmış ve yapıları izole edilmiştir. Bu potent inhibitör ajanlardan Trombospondin, Anjiyopoetin, Endostatin ve İnterferonlar gibi birçoğu tedavide kullanılmaktadır.

2.19.8.1.Trombospondin-1

Endojen olarak üretilen bir endotel hücre inhibitörüdür. Anti-anjiyogenik etkisi proteinin N-terminal kısmında bulunur. Bu nedenle aktif kısmını taklid eden rekombinant proteinler üretilmiştir[86].

2.19.8.2.Endostatin ve anjiyostatin

Her ikisi de endotel hücrelerinde apoptozu indükleyen, migrasyon ve proliferasyonu önleyen endojen anti-anjiyogenik faktörlerdir[87].

2.19.8.3.İnterferonlar

İmmünomodulator, anti-viral, anti-anjiyogenik özellikleri olan doğal sitokin ailesidir. Anti-anjiyogenik aktiviteleri ilk kez hayat kurtarıcı olarak çocukluk hemanjiomalarında gösterilmiştir. Ayrıca kaposi sarkomunda da etkili oldukları bilinmektedir. Anjiyogenezi endotel hücreleri üzerinde antimitotik ve antimigratuar etkiyle birlikte parankimden β -FGF salınımını önleyerek bloke ederler[88].

2.19.8.4.Matriks metalloproteinaz inhibitörleri

Matriks metalloproteinazlar(MMPs), membran yapılarında ve hücrelerarası matrikste bulunan kollajen, laminin, proteoglikan gibi yapıları yıkıma uğratan endopeptidazlardır[89]. İnflamasyonda, neoplastik invazyonda ve metastazda esas rolü bu enzimler alır. Etki ettiği protein türüne göre, Kollajenaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13), Jelatinaz (MMP-2, MMP-9) ve Stromelisin (MMP-3) olarak sınıflandırılmaktadır[90]. MMP-1 agresiv tümörlerde sıkça bulunur. Dokular arasındaki en yaygın stromal yapı olan kollajen I-II-III türlerinin yıkımında başlıca rol alan enzimdir[89]. Gastrik kanser, meme kanseri, baş ve boyun yassı hücreli karsinomları, kolon karsinomları, pankreas adenokarsinomlarında ve akciğer karsinomları gibi çeşitli tümörlerde MMP-1 aktif rol oynamaktadır[91, 92].

Kanser araştırmalarına yönelik yapılan farmositik çalışmalarda MMP enzimlerinin aktif bölgelerini hedef alan inhibitörlerin geliştirilmesi hedeflenmektedir[93]. Yapay inhibitörlerin yanında organizmanın kendisi tarafından sentezlenen inihbitörler de bulunmaktadır. Doku metalloproteinaz enzim inhibitörleri (TIMPs), metalloproteinazlarla birebir reaksiyona girerler ve dört türü tanımlanmıştır (TIMP-1,2,3,4). TIMP'ların hepsi MMP'ları inhibe ederken TIMP-1 Trans membran protein-1'i yıkan enzimi inhibe edememektedir[94]

2.20. Araştırmada Kullanılan Belirleyiciler İle İlgili Genel Bilgiler

2.20.1.Mast Cell Triptaz

Mast hücreleri periferik dokuda bulunan, enflamasyon ve akut alerjik reaksiyonlarda merkezi role sahip granüositlerdir[95, 96]. Mast hücre triptazı (mast cell tryptase) tripsin benzeri serin peptidaz (proteinaz) aktivitesine sahiptir ve tüm memeli organizmaların mast hücre sekretuar granüllerinde depolanarak mast hücre aktivasyon/degranülasyonu ile hücre dışı ortama salınmaktadır. Eksprese edilen MHT tipi, yoğunluğu ve özellikleri mast hücresinin alttipi ve doku özelliklerine göre değişmektedir. Mast hücre triptazı tetramerik yapıdadır ve tüm aktif bölgeleri dar bir merkezi kanala dönük yapılanmıştır. Bu yapı gereği pek çok büyük proteinin aktif

bölgesine ulaşamayacağı için bunları yıkım uğratamaz iken, kendisi de endojen makromoleküler proteaz inhibitörlerine tam dirençli olabilmektedir[96-99].

Mast hücre triptazı prokoagulan, matriks, büyüme ve farklılaştırıcı faktörleri ortadan kaldırıp, proteinaz ile aktive olan reseptörler, ürokinaz, metalloproteinaz ve anjiyotensini aktive ederek çeşitli mekanizmalarla enflamasyon, matriks harabiyeti ve dokuda yeniden şekillenme oluştururlar. Yine kemokin ve sitokinleri hidrolize ederek immün yanıtları da modifiye ederler. Triptazlar allerjen ve nöropeptidleri inaktive ederek enflamasyonu da azaltabilirler. Böylece, tıpkı mast hücrelerinin kendileri gibi MHT da konakçı doku hasarı ve defansında çoklu rollere sahiptir[97]. Mast hücre triptazı, muhtemelen proteaz ile aktive olan reseptör-2 aracılığıyla havayollarında eozinofil enfiltrasyonu ve hem siklooksijenaz hem de prostaglandin bağımlı fibroblast proliferasyonunda rol oynamaktadır. Bu durumda MHT, eozinofil, mast hücresi ve fibroblast arasında bir köprü görevi görebilir[100]. Ancak, halen, gerçek biyolojik fonksiyonu araştırma konusudur. Mast hücre triptazı için gerçek biyolojik substrat tanımlanmamış ve mast hücreleriyle ilişkili hastalıklarda MHT'nin potansiyel rolü tam anlaşılammıştır[96-99]. Solid ve hematolojik tümör çalışmalarında anjiyogenez ile paralel artış gösteren MHT aktivitesi bildirilmektedir[101].

2.20.2.CD34

İnsan CD34 molekülü, 110 kd'lik tek zincirli ağır glikozile tip I transmembran hücre yüzey glikoproteinidir. CD34 geni 1q32 no'lu kromozom üzerinde, çeşitli matriks adezyon molekülleri, hematopoietik ve regülatör sinyal molakülleri içeren bir bölgede yerleşmiştir.

CD34 molekülünün fonksiyonu halen net olarak bilinmemekle birlikte hücre adezyonunda rol oynadığı düşünülmektedir[102]. Glikozile CD34, lektinler için ligand oluşturmaktadır. Örneğin CD34, kök hücrelerin kemik iliği ekstrasellüler matriksine ya da direkt stromal hücrelere tutunmasını sağlar. İnsan CD34'üne homolog fare CD34'ünün L-selektin için ligand fonksiyonu gördüğü gösterilmiştir. Anti CD34 monoklonal antikoları, seçici olarak hematopoietik öncü hücreler, vasküler endotel ve bazı fibroblastlarca eksprese edilir[103, 104].

CD34, hemanjiyom, epiteloid hemanjiyom, hemanjioperisitom, Kaposi sarkomu, lenfanjiyom, alveoler yumuşak doku sarkomu, pre-B ALL, AML M7, liposarkom, malign fibröz histiyositom, periferik sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör, gastrointestinal tümör(GİST) gibi bir çok tümörde pozitiflik göstermekle birlikte özellikle dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) olgularında tanı ve ayırıcı tanıda oldukça büyük bir öneme sahiptir[102, 104, 105].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin alındıktan sonra (protokol no: 81-23.01.2015) 2006-2015 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda mide, akciğer ve over organlarına ait rezeksiyon materyalleri arşiv kayıtlarından bakılarak çıkarıldı ve malign epitelyal tümör tanısı almış olgular seçildi. Tespit edilen olgulara ait tüm hematoksilen & eozin boyalı preparatlar uzman bir patolog eşliğinde tekrar incelendi. Bu incelemeler sonucunda araştırmamızda yer alabilecek toplam 165 adet malign epitelyal tümör olgusu (50 mide, 56 adet akciğer, 59 adet over) belirlendi. Olgular kendi içinde nekrozlu ve nekropsuz olarak ayrıldı. Olgulara ait tanı, cinsiyet, yaş, tümör boyutu bilgilerine arşiv kayıtlarımızdan ulaşıldı. Histolojik tiplendirme için geçerli en son WHO klasifikasyonları esas alındı. Elde edilen tüm tümör tiplerine ait parafin bloklardan hazırlanan doku kesitlerine immünohistokimyasal olarak mast cell triptaz ve CD34 boyamaları yapıldı.

3.2.İmmünohistokimyasal Yöntem

Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlardan immünohistokimyasal inceleme için uygun dokular belirlenerek bu dokulara ait Anabilim Dalı'mız arşivinde mevcut parafin bloklara ulaşıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için öncelikle kontrol blokları belirlendi. CD34 için birimizde değerlendirilmiş tonsil dokusu, mast cell triptaz için mastositoz tanısı almış deri dokusuna ait parafin bloklar kontrol bloğu olarak seçildi. Bu kontrol blokları kullanılarak kullanıma hazır CD34 antikörünün çalışıp çalışmadığı ve mast cell

tiptazın (dilüsyone tip antikor) ise en iyi hangi dilüsyonda çalıştığı saptandı. İmmünohistokimiyada kullanılan primer antikorlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: İmmünohistokimiyada kullanılan primer antikorlar

Antikor	Sellüler lokalizasyon	Dilüsyon	İnkübasyon	Klonu	Firma
CD34	Sitoplazmik/ membranöz	Kullanıma hazır form	0 saat 32 dk	QBEnd/10	VENTANA/ ROCHE GERMANY
MST	Sitoplazmik	1/300	0 saat 44 dk	1A1	DAKO/ GERMANY

MST: Mast cell triptaz

Belirlenen parafin bloklardan birer adet immunohistokimyasal yöntem için pozitif şarjlı lamlara 5 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Bu preparatlar 56 °C etuvde bir saat bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin yapışması sağlandı. İmmünohistokimyasal boyama Ventana Benchmark XT (Ventana, Tucson, AZ) cihazında otomatik olarak uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi uygulanan tüm olgulara ait preparatlar ışık mikroskopisi altında incelenerek CD34 antikoru için her bir organ için nekroz bulunduran ve nekroz bulundurmeyen olgular ayrı ayrı olmak üzere, intra tümöral lokalizasyonda randomize seçilen 10 büyük büyütme alanında (40x objektif kullanılarak) tek hücre formasyonları ve lümenli boyanma gösteren vasküler yapılar pozitif boyanmanın en iyi temsil edildiği alanlar seçilerek sayıldı. Mast cel triptaz antikoru için ise intartümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda mast hücrelerinde pozitif boyanmanın en iyi temsil edildiği bölgeler belirlenerek randomize seçilen 10 büyük büyütme alanında (40x objektif kullanılarak) MST pozitif mast hücresi sayıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, istatistik paket programı SPSS for Windows 15.0 (SPSS İnc. Chicago) üzerinde yapıldı. Değişkenlerin sıklığı ve numerik verilerin ortalama ve standart sapmaları bulundu. Kategorik verilerin karşılaştırmasında kıkare analizi kullanıldı. Numerik verilerin karşılaştırılmasında Kolmogrov Smirnov testi ile normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılıma uyanlar “One Way ANOVA” (Tukey testi) ve “Student t testi” ile analiz edilirken, normal dağılıma uymayanlar ise “Kruskal Wallis” ve Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Analiz sonucu elde edilen $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 2006-2015 yılları arasında gönderilen toplam 165 adet mide(50), akciğer(56) ve over(59) organlarına ait malign epitelyal tümörlerin rezeksiyon materyalleri incelendi. İncelenen olguların WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamalarına göre tümör tipleri ve sayıları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Mide, akciğer ve over malign epitelyal tümörün histomorfolojik alt tipleri

	ORGAN	SAYI	%
MİDE	Adenokarsinom	48	96,0
	Skvamöz hücreli karsinom	1	2,0
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	1	2,0
	Total	50	100,0
AKCİĞER	Adenokarsinom	21	37,5
	Skvamöz hücreli karsinom	28	50,0
	Malign epitelyal tümör	1	1,8
	Fetal tip adenokarsinom	1	1,8
	Büyük hücreli karsinom	4	7,1
	Adenoskuamöz karsinom	1	1,8
	Total	56	100,0
OVER	Seröz adenokarsinom	44	74,6
	Transizyonel hücreli karsinom	1	1,7
	Clear cell karsinom	1	1,7
	Malign mikst müllerian tümör	2	3,4
	Müsinöz karsinom	2	3,4
	Malign epitelyal tümör	5	8,5
	Endometrioid karsinom	3	5,1
	Undifferansiye karsinom	1	1,7
	Total	59	100,0

Çalışmamızda yer alan mide, akciğer organlarına ait olguların cinsiyet sayı oranları ve yüzdeleri tablo 8'de gösterilmiştir. Mide olgularında E/K (erkek/kadın)

oranı 2,1 iken akciğer olguların E/K (erkek/kadın) 6,0 olarak tespit edilmiştir. Mide ve akciğer olgularının tamamında E/K oranı ise 3,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 8: Mide ve akciğer olgularındaki cinsiyet sayıları ve yüzde oranları

	Organ		Total	
	Mide	Akciğer		
cinsiyet	(erkek) sayı	34	48	82
	% organ	68,0%	85,7%	77,4%
	(kadın) sayı	16	8	24
	% organ	32,0%	14,3%	22,6%
Total	sayı	50	56	106
	% organ	100,0%	100,0%	100,0%

Çalışmamızda yer alan mideye ait olguların yaş ortalaması ($61,54 \pm 12,68$), akciğere ait olguların yaş ortalaması ($58,02 \pm 13,26$), overe ait olguların yaş ortalaması ($54,37 \pm 15,85$)'tir. Bu üç organa ait malign epitelyal tümör yaş ortalaması ($57,78 \pm 14,34$) olup, aralarında istatistiksel farklılık anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Olgulara ait en büyük tümör boyutu ortalaması mide tümörlerinde ($5,23 \pm 2,23$), akciğer tümörlerinde ($4,65 \pm 2,46$), over tümörlerinde ($7,28 \pm 4,38$)'dir. Bu üç organa ait malign epitelyal tümöründe tespit edilen en büyük tümör boyutu ortalaması ise ($5,76 \pm 3,42$) olup, boyut farkı guruplar arasında ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu üç organa ait yaş ve en büyük tümör boyutu ortalamaları standart sapma ve p değerleri tablo 9, 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Mide, akciğer ve over olgularına ait yaş ortalamaları ve p değeri

	Organ	Sayı	Ortalama	p
Yaş	Mide	50	61,54±12,68	0,001
	Akciğer	56	58,02±13,26	
	Over	59	54,37±15,85	
	Total	165	57,78±14,34	

Tablo 10: Mide, akciğer ve over olgularına ait en büyük tümör boyutu ortalamaları ve p değeri

	Organ	Sayı	Ortalama	p
En büyük tümör boyutu	Mide	50	5,23±2,23	<0,001
	Akciğer	56	4,65±2,46	
	Over	59	7,28±4,38	
	Total	165	5,76±3,42	

Çalışmamızda yer alan toplamda 50 adet mide malign epitelyal tümörünün 12 tanesinde (%24,0) nekroz izlenmiş olup, 38 tanesinde nekroz mevcut değildir. Toplamda 56 adet akciğer malign epitelyal tümörünün 30 tanesinde (%53,6) nekroz izlenmiş olup, 26 tanesinde (%46,4) nekroz görülmemiştir. Overde ise toplamda 59 adet malign epitelyal tümörün 26 tanesinde (%44,1) nekroz izlenmiş olup, 33 tanesinde (%55,9) nekroz görülmemiştir.

Bu üç organa ait toplamda 165 malign epitelyal tümörde tespit edilen nekrozlu olgu sayısı 68(%41,2) iken, nekroz içermeyen olgu sayısı 97(%58,8) olarak tespit edilmiştir. Tablo 11’de bu oran ve sayılar gösterilmiştir.

Tablo 11: Mide, akciğer ve over malign epitelyal tümörlerinde nekroz pozitif ve nekroz negatif olguların sayı ve oranları

Organ	Nekroz		Total	
	Negatif	Pozitif		
Mide	Sayı	38	12	50
	%	76,0%	24,0%	100,0%
Akciğer	Sayı	26	30	56
	%	46,4%	53,6%	100,0%
Over	Sayı	33	26	59
	%	55,9%	44,1%	100,0%
Total	Sayı	97	68	165
	%	58,8%	41,2%	100,0%

Çalışmamızda mide dokusuna ait 50 adet malign epitelyal tümör olgusu çalışıldı. 50 adet olgunun 12 tanesinde tümör nekrozu gözlenmekle beraber 38 tanesinde ise nekroz izlenmedi. Hem nekrozlu hem de nekrozsuz olgularda intratümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda 10 büyük büyütme alanında boyanmanın en sık gözleendiği fokuslarda mast hücresi sayıldı. İntratümöral, peritümöral ve intratümöral+peritümöral mast hücre sayı ortalamaları ve p değerleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Mide malign epitelyal tümörlerinde intratümöral nekrozsuz olgularda, nekrozlu olgulara göre daha fazla mast hücre artışı gözlenmiştir. İntratümöral nekrozsuz olgularla nekrozlu olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Ancak nekrozlu ve nekrozsuz olgularda peritümöral lokalizasyondaki mast hücre sayıları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Şekil 1’deki grafide gösterildiği üzere intratümöral+peritümöral lokalizasyondaki

nekrozsuz olgulardaki toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu olgulardaki toplam mast hücre sayısı arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Mide dokusunda mast cell triptaz antikoruna çalışılan olgular CD34 antikoruna için de çalışılmıştır. CD34 antikoruna değerlendirmesinde intratümöral lokalizasyonunda tek hücre boyanmaları ile lümen yapmış vasküler yapılar 10 büyük büyütme alanında sayıldı.

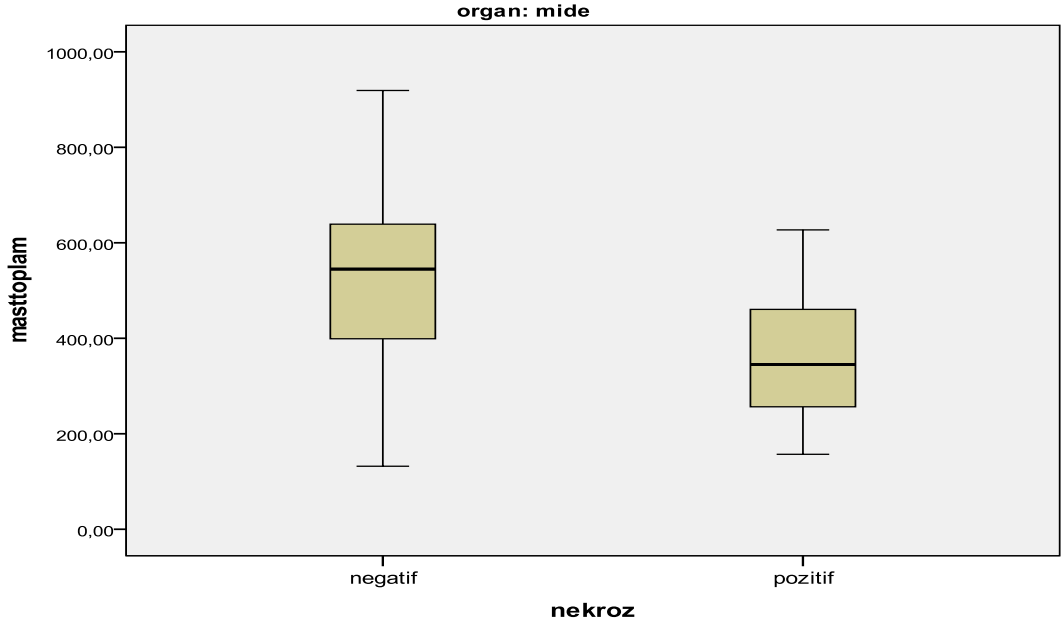
Tablo 12’de gösterildiği gibi mide malign epitelyal tümörlerde nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre daha fazla intratümöral tek hücre sayısı ve lümenli yapı sayısı tespit edilmiştir. Nekrozsuz olgulardaki CD34 pozitif vasküler yapı artışı, nekrozlu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,003$).

Tablo 15’te gösterildiği gibi mide dokusunda nekroz pozitif olgularda en büyük tümör boyutu ortalama ve standart sapması ($5,37\pm 2,07$) ile nekroz negatif olgulardaki en büyük tümör boyutu ve standart sapması ($5,18\pm 2,32$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 12: Mide malign epitelyal tümörlerde nekroz pozitif ve nekroz negatif olgularda mast cell triptaz , CD34 boyanma istatistiksel verileri

		Mide		
		Nekroz pozitif	Nekroz negatif	p
Mast sayısı	<i>İnatümöral</i>	160,18±135,30	254,30±123,22	0,044
	<i>Peritümöral</i>	209,00±83,90	268,46±114,65	0,100
	<i>İnatümöral ve Peritümöral (total)</i>	369,18±153,56	522,76±184,19	0,017
CD34	<i>İnatümöral lümenli</i>	193,57±78,66	257,96±110,64	0,003
	<i>İnatümöral tek hücre</i>	129,26±104,99	228,57±117,31	0,000

Şekil 1: Mide dokusunda intratümöral+peritümöral toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu/nekrozsuz olgular arasındaki ilişki



Akciğer dokusuna ait 56 adet malign epitelyal tümör olgusu çalışıldı. 56 adet olgunun 30 tanesinde tümör nekrozu gözlenmekle beraber 26 tanesinde ise nekroz izlenmedi. Hem nekrozlu hem de nekrozsuz olgularda intratümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda 10 büyük büyütme alanında boyanmanın en sık gözleendiği fokuslarda mast hücresi sayıldı. İnatümöral, peritümöral ve intratümöral+peritümöral mast hücre sayısı ortalamaları ve p değerleri tablo 13'te gösterilmiştir.

Elde ettiğimiz istatistiksel verilere göre akciğer malign epitelyal tümörlerinde intratümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda nekrozsuz olgularla nekrozlu olgularda mast hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir Şekil 2'de gösterildiği üzere intratümöral + peritümöral lokalizasyondaki nekrozsuz olgulardaki toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu olgulardaki toplam mast hücre sayısı arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Akciğer dokusunda mast cell triptaz antikoru için çalışılan olgular CD34 antikoru için de çalışılmıştır. CD34 antikoru değerlendirmesinde intratümöral

lokalizasyonunda tek hücre boyanmaları ile lümen yapmış vasküler yapılar 10 büyük büyütme alanında sayıldı.

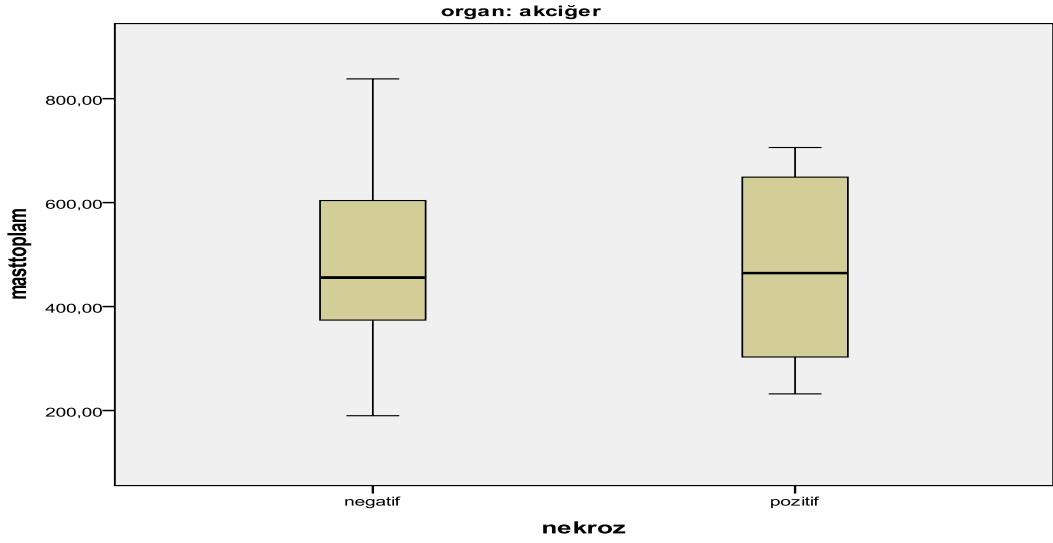
CD34 antikoru boyama sonucunda intratümöral lokalizasyonda tek hücre boyanması nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre daha fazla gözlenmiş olup, bu farklılık istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. Hem nekrozlu hem de nekrozsuz olgularda intratümöral sayılan lümenli vasküler yapı sayıları arasında ise anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Akciğer dokusunda nekroz pozitif olgularda en büyük tümör boyutu ortalama ve standart sapması (5,55±2,08) ile nekroz negatif olgulardaki en büyük tümör boyutu ortalama ve standart sapması (5,55±2,08) arasında tablo 15'te gösterildiği gibi istatikselsel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 13: Akciğer malign epitelyal tümörlerde nekroz pozitif ve nekroz negatif olgularda mast cell triptaz , CD34 boyanma istatikselsel verileri

		Akciğer		
		Nekroz pozitif	Nekroz negatif	p
Mast sayısı	<i>Intratümöral</i>	210,43±82,51	262,35±102,01	0,084
	<i>Peritümöral</i>	262,30±127,83	227,73±93,55	0,498
	<i>Intratümöral ve Peritümöral (total)</i>	467,81±169,07	490,08±168,42	0,687
CD34	<i>Intratümöral lümenli</i>	210,23±111,64	234,90±96,75	0,224
	<i>Intratümöral tek hücre</i>	161,35±96,20	222,42±118,75	0,003

Şekil 2: Akciğer dokusunda intratümöral+peritümöral toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu/nekrozsuz olgular arasındaki ilişki



Over dokusuna ait 59 adet malign epitelyal tümör olgusu çalışıldı. 59 adet olgunun 26 tanesinde tümör nekrozu gözlenmekle beraber 33 tanesinde ise nekroz izlenmedi. Hem nekrozlu hem de nekrozsuz olgularda intratümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda 10 büyük büyütme alanında boyanmanın en sık gözleendiği noktalarda mast hücresi sayıldı. İnatümöral, peritümöral ve intratümöral+peritümöral mast hücre sayı ortalamaları ve p değeri tablo 14’te gösterilmiştir.

Elde ettiğimiz istatistiksel verilere göre over malign epitelyal tümörlerinde intratümöral ve peritümöral lokalizasyonlarda nekrozsuz ve nekrozlu olgularda mast hücre sayıları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir Şekil 3’te gösterildiği üzere intratümöral+peritümöral lokalizasyondaki nekrozsuz olgulardaki toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu olgulardaki toplam mast hücre sayısı arasında da anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Over dokusunda mast cell triptaz antikoruna çalışılan olgular CD34 antikoruna için de çalışılmıştır. CD34 antikoruna değerlendirmesinde intratümöral lokalizasyonunda tek hücre boyanmaları ile lümen yapmış vasküler yapılar 10 büyük büyütme alanında sayıldı.

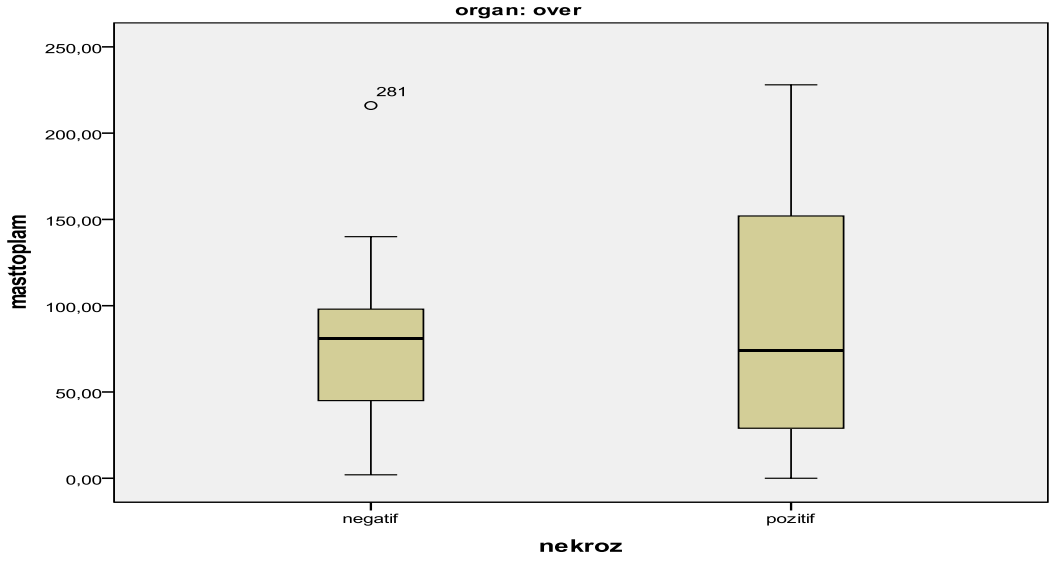
CD34 antikoru boyanma verileri incelendiğinde intratümöral lokalizasyonda nekrozlu ve nekrozsuz olgular arasında tek hücre formasyonları şeklinde boyanmış vasküler yapılar ile lümen yapmış vasküler yapılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Over dokusunda nekroz pozitif olgularda en büyük tümör boyutu ortalama ve standart sapması (8,15±3,90) ile nekroz negatif olgulardaki en büyük tümör boyutu ve standart sapması (6,58±4,70) arasında tablo 15’te gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 14: Over malign epitelyal tümörlerde nekroz pozitif ve nekroz negatif olgularda mast cell triptaz , CD34 boyanma istatistiksel verileri

		Over		
		Nekroz pozitif	Nekroz negatif	p
Mast Sayısı	<i>İnatümöral</i>	12,15±22,99	8,85±12,72	0,265
	<i>Peritümöral</i>	77,19±66,99	65,45±43,38	0,748
	<i>İnatümöral ve Peritümöral (total)</i>	89,35±73,08	74,30±43,88	0,686
CD34	<i>İnatümöral lümenli</i>	111,21±80,27	115,77±83,19	0,765
	<i>İnatümöral tek hücre</i>	44,11±49,50	55,18±66,68	0,320

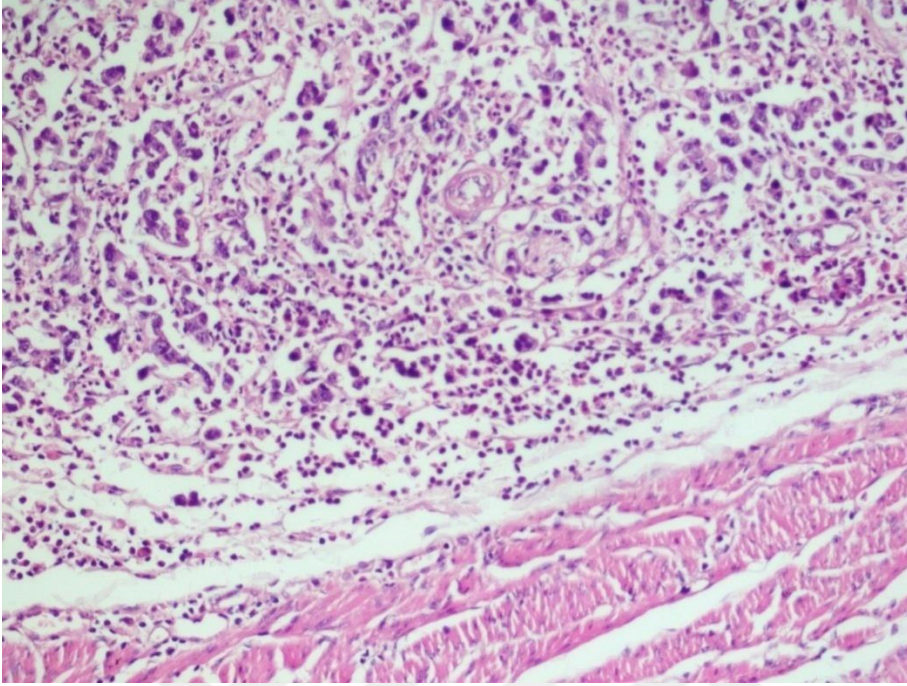
Şekil 3: Akciğer dokusunda intratümöral+peritümöral toplam mast hücre sayısı ile nekrozlu/nekrozsuz olgular arasındaki ilişki



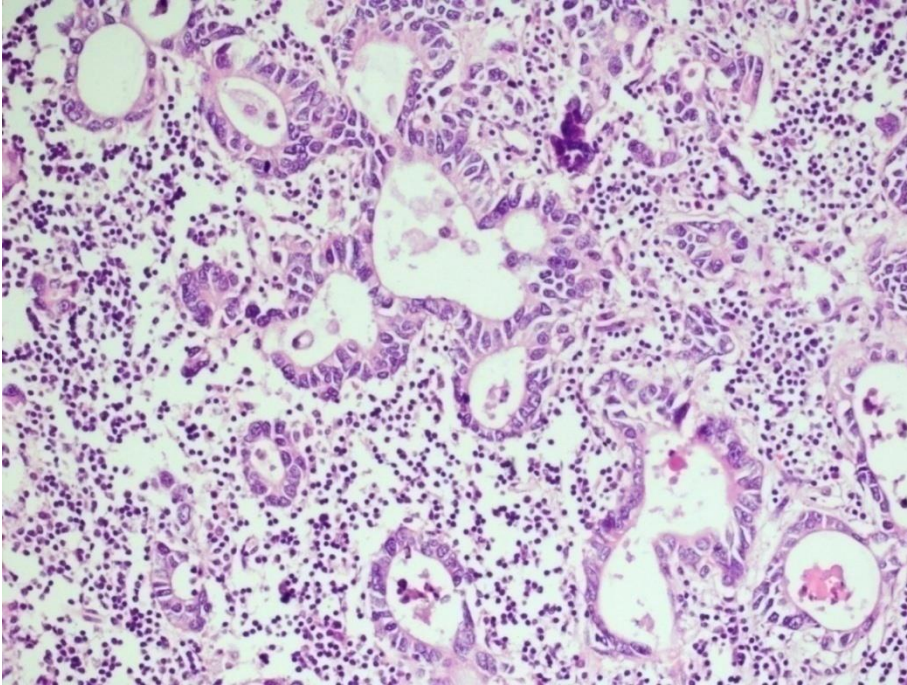
Tablo 15: Organlara ait nekrozlu- nekrozsuz olgularda en büyük tümör boyutu ortalama değerleri ve p değerleri

Organ	Nekroz (+)	Nekroz (-)	p
Mide	5,37±2,02	5,18±2,30	0,717
Akciğer	5,55±2,08	3,60±2,47	0,000
Over	8,15±3,90	6,58±4,70	0,080

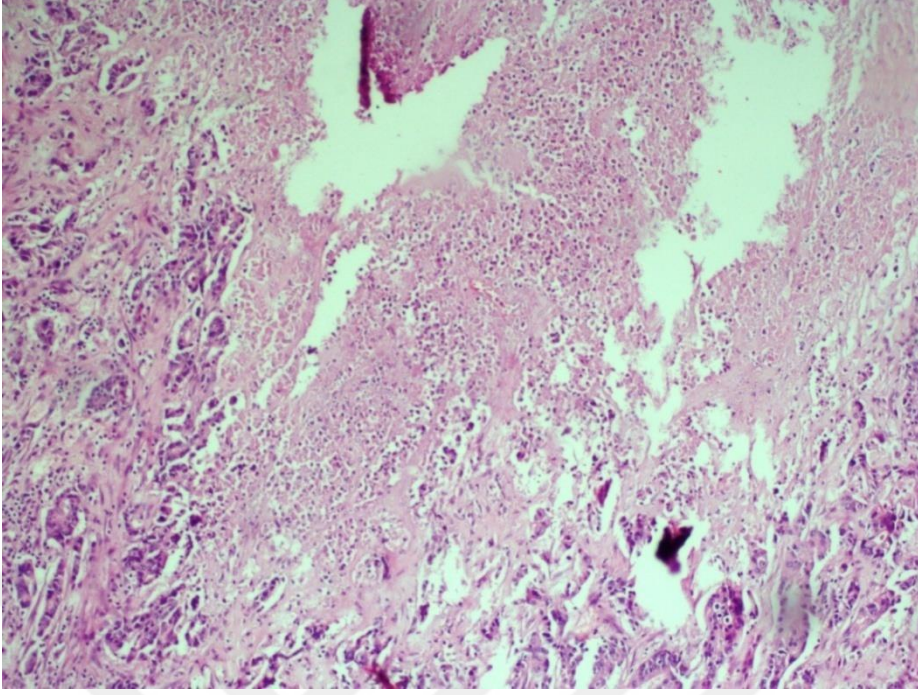
OLGULARIMIZA AİT RESİMLER



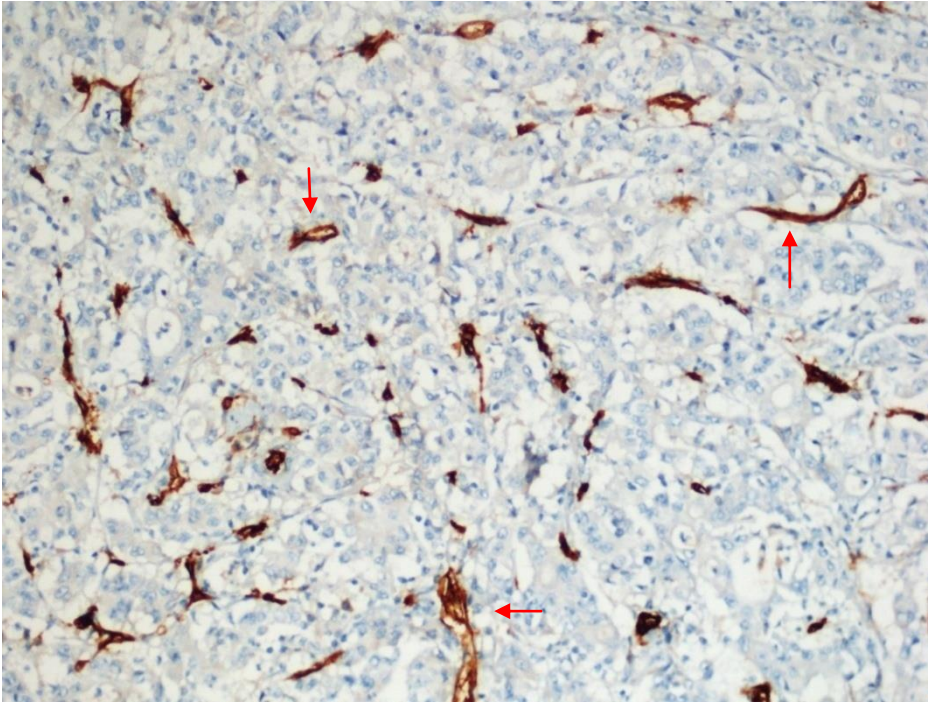
Resim 1: Mide. Malign epitelyal tümör - peritümöral muskularis propria ilişkisi (H&E 100x)



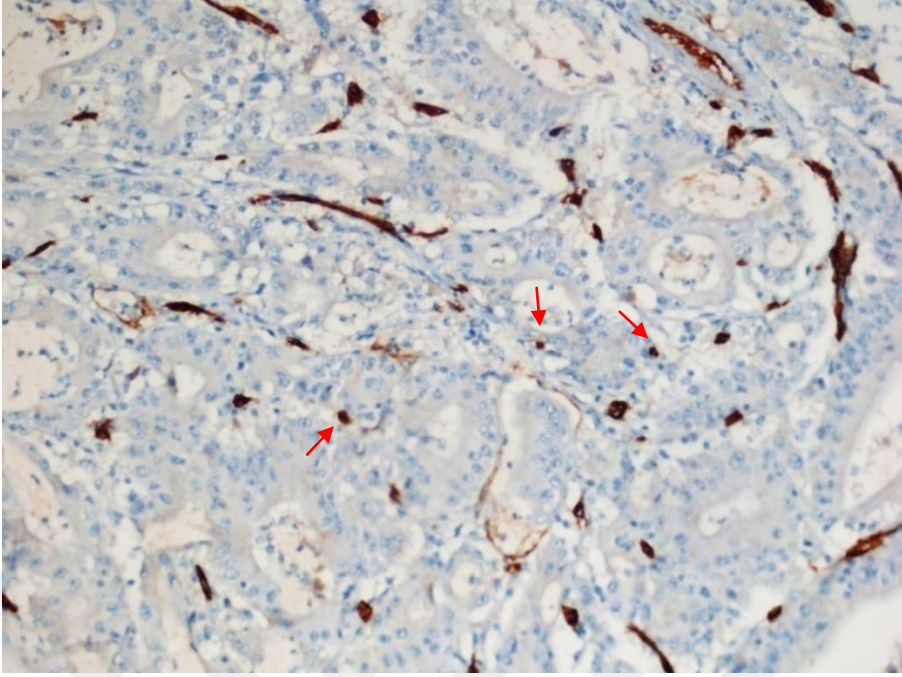
Resim 2: Mide. Malign epitelyal tümöre ait gland formasyonları ve mikst inflamasyon gösteren tümör stroması (H&E 200X)



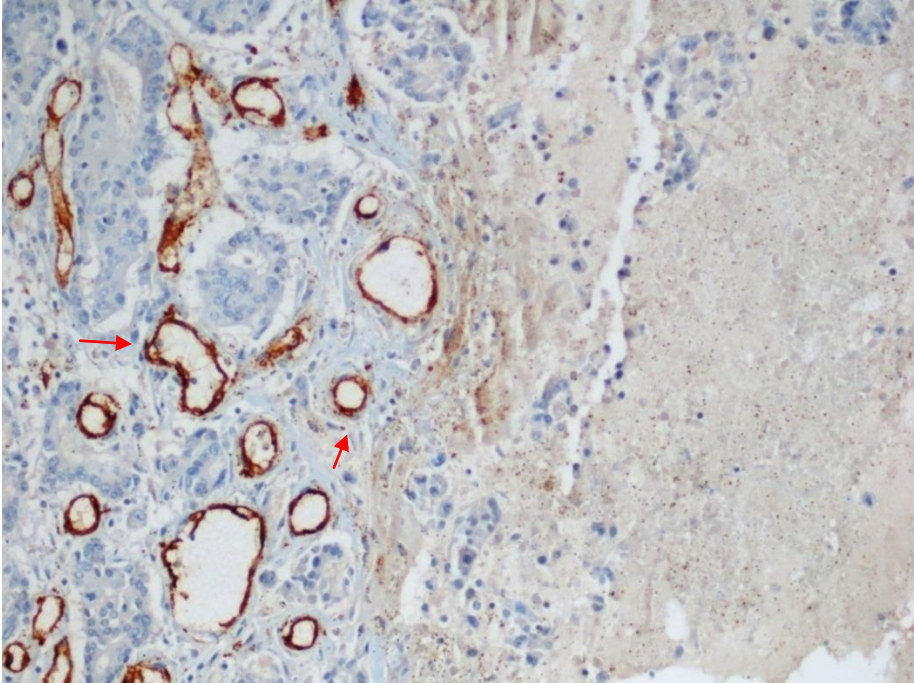
Resim 3: Mide. Geniş coğrafik nekroz alanı içeren malign epitelyal tümör (H&E 100X)



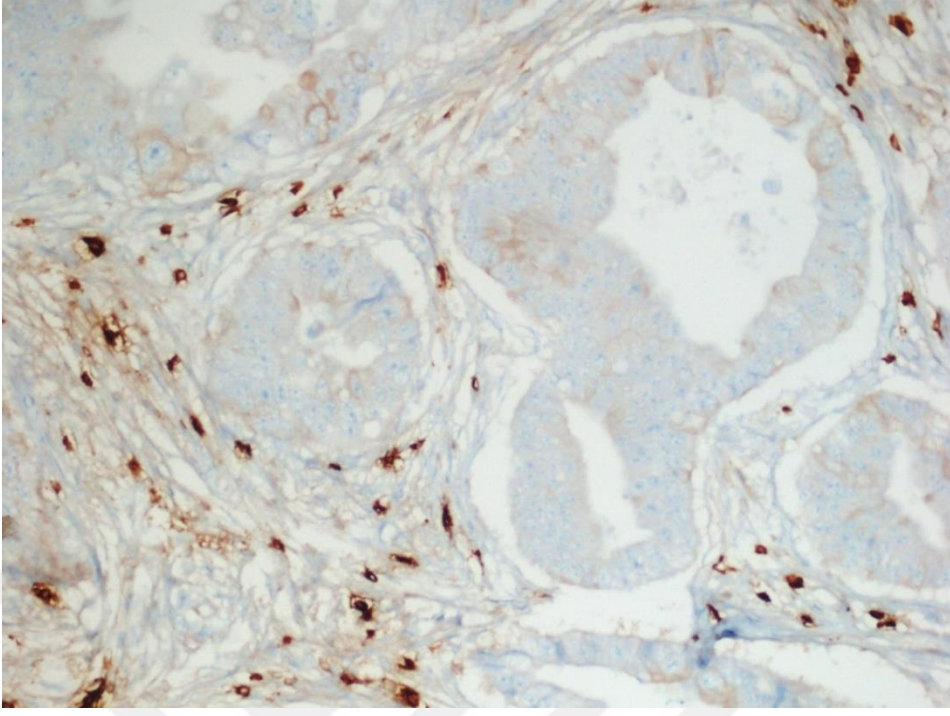
Resim 4: Mide. Malign epitelyal tümörde intratümöral lokalizasyonda CD34 antikoruna ile boyanan lümenli vasküler yapılar(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



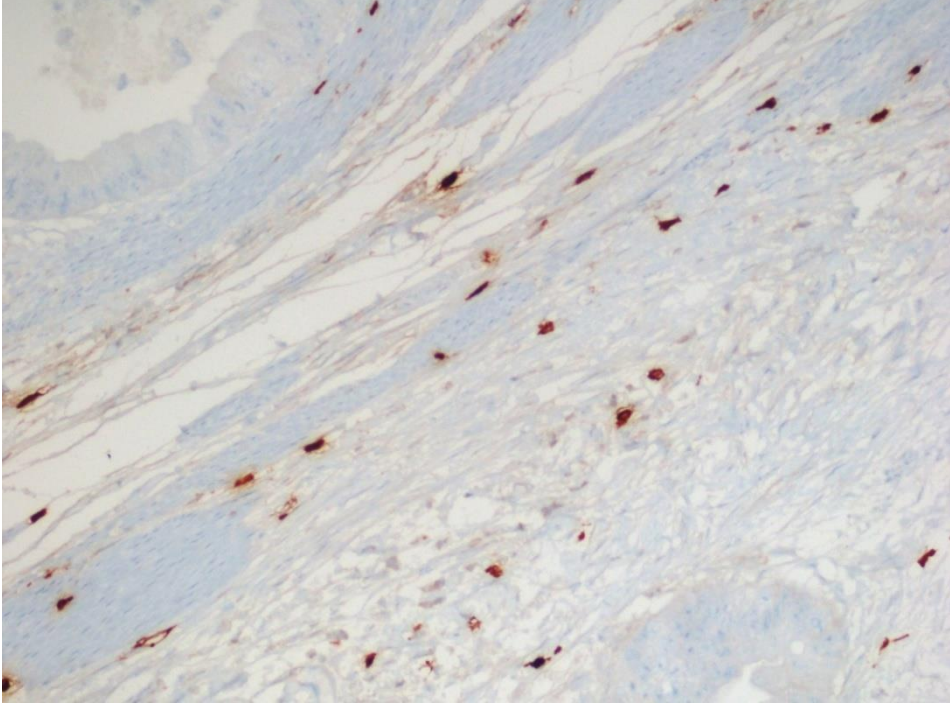
Resim 5: Mide. Malign epitelyal tümörde intratümöral lokalizasyonda CD34 antikoruna ile boyanan tek hücre formasyonları(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



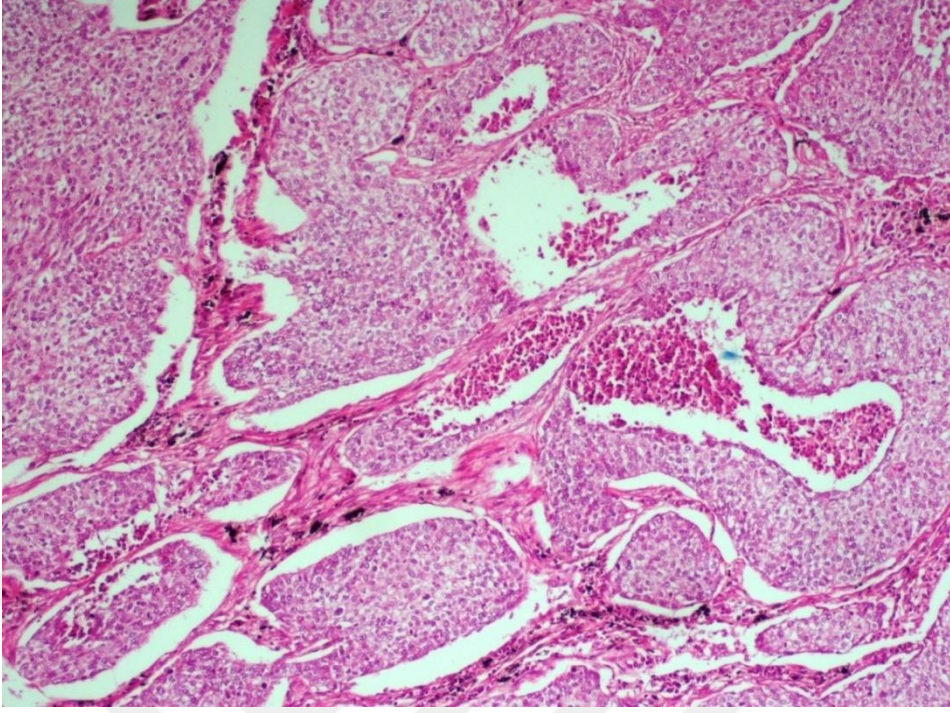
Resim 6: Mide. Malign epitelyal tümörde intratümöral ve perinekrozal lokalizasyonda CD34 antikoruna ile boyanan lümenli vasküler yapılar(kırmızı oklar)(İmmünperoksidaz, 200X)



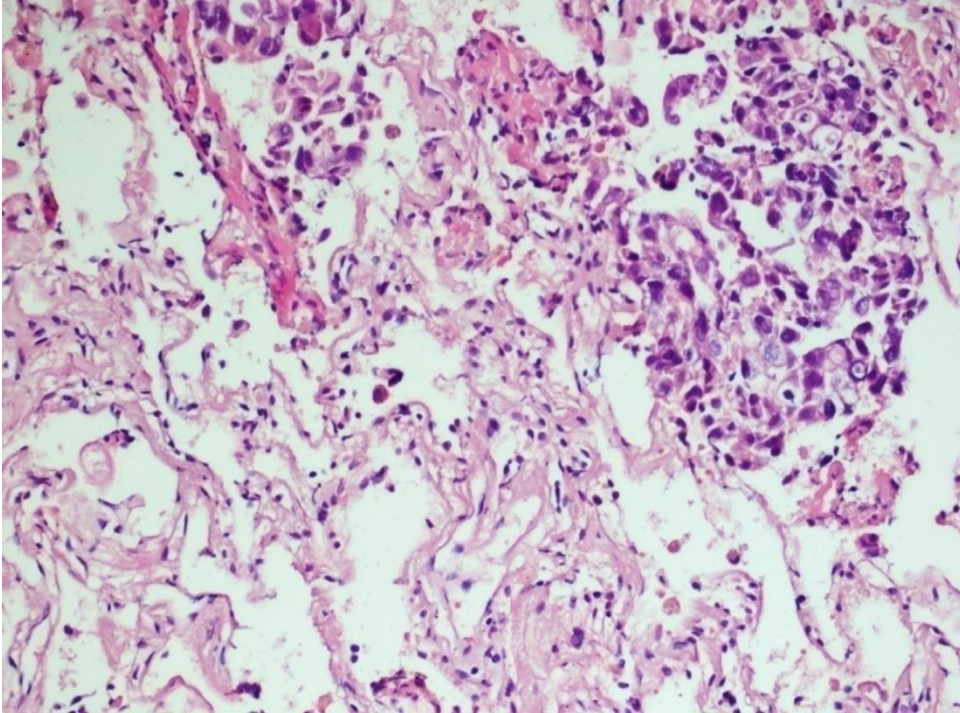
Resim 7: Mide. Malign epitelyal tümörde intratümöral lokalizasyonda mast cell triptaz antikoru ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



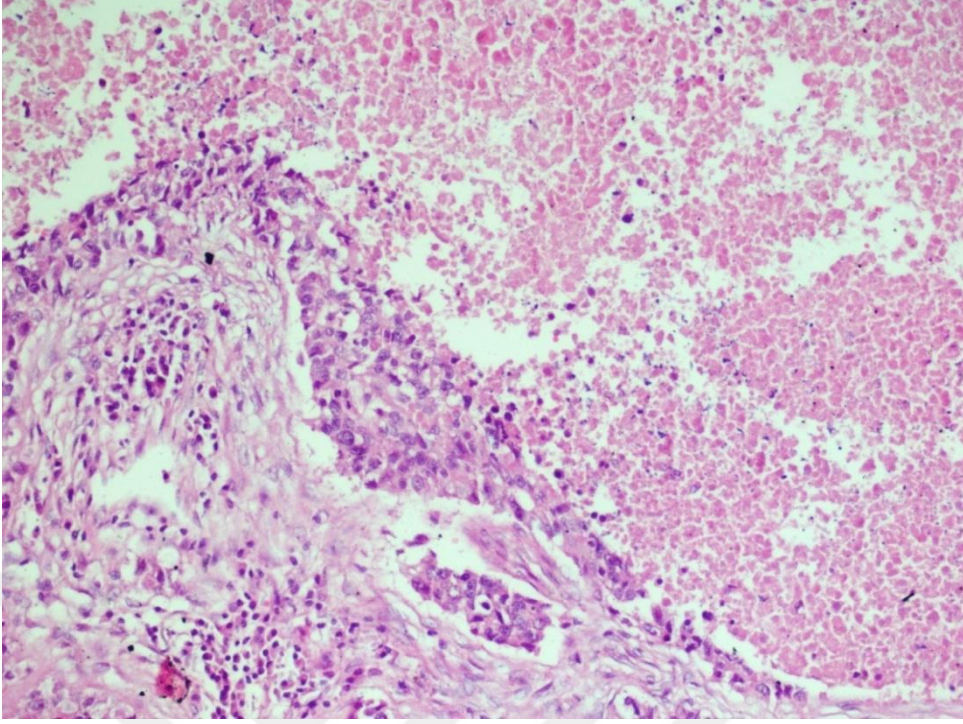
Resim 8: Mide. Malign epitelyal tümörde peritümöral alanda mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



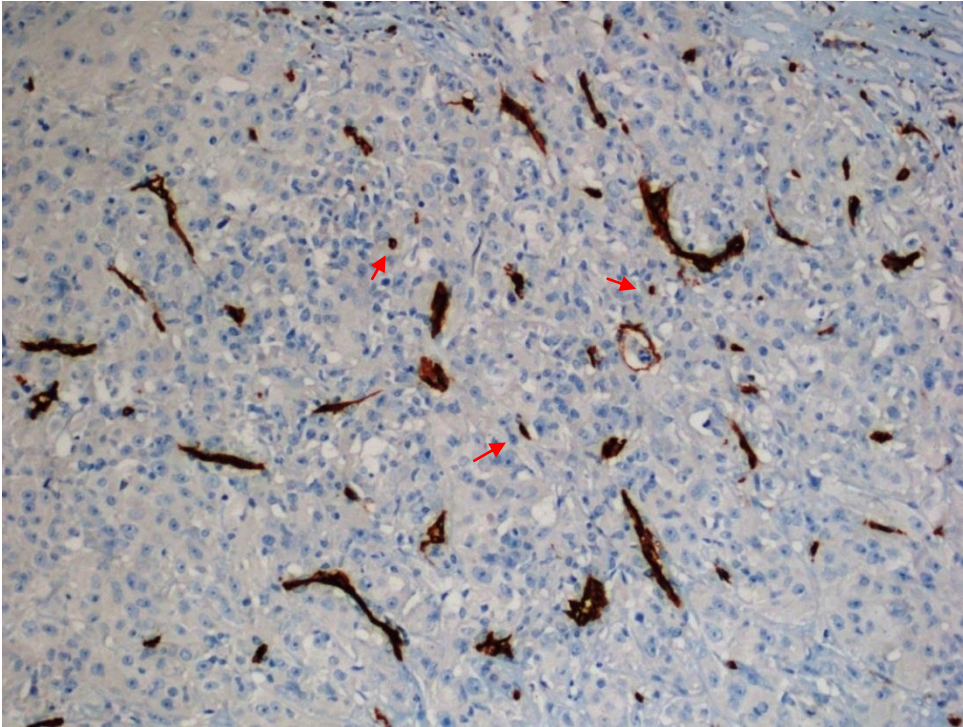
Resim 9: Akciğer. Malign epiteltal tümör (H&E 100x)



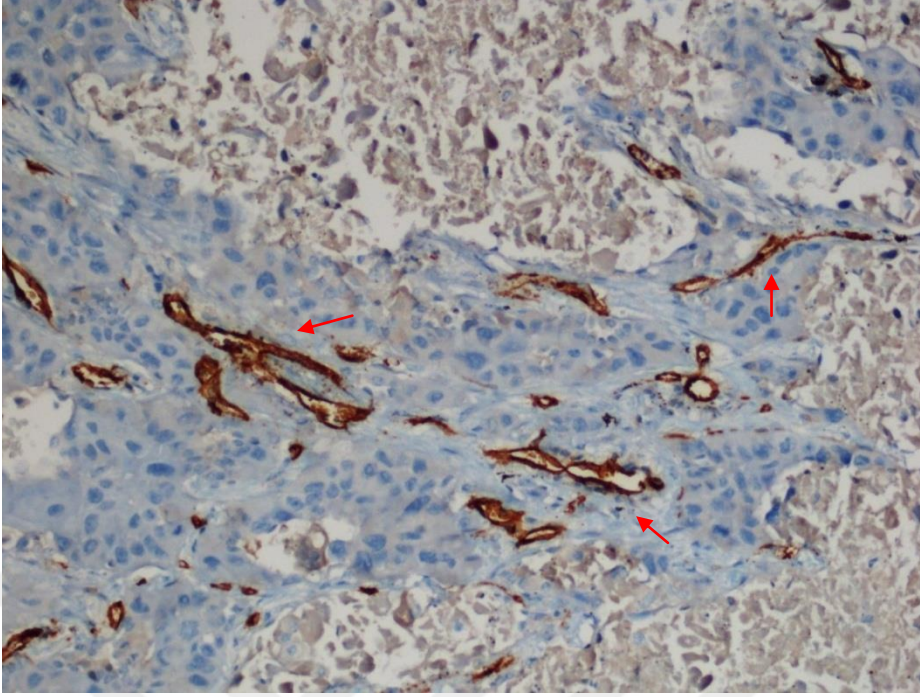
Resim 10: Akciğer. Malign epitelyal tümör - çevre akciğer dokusu (H&E 100x)



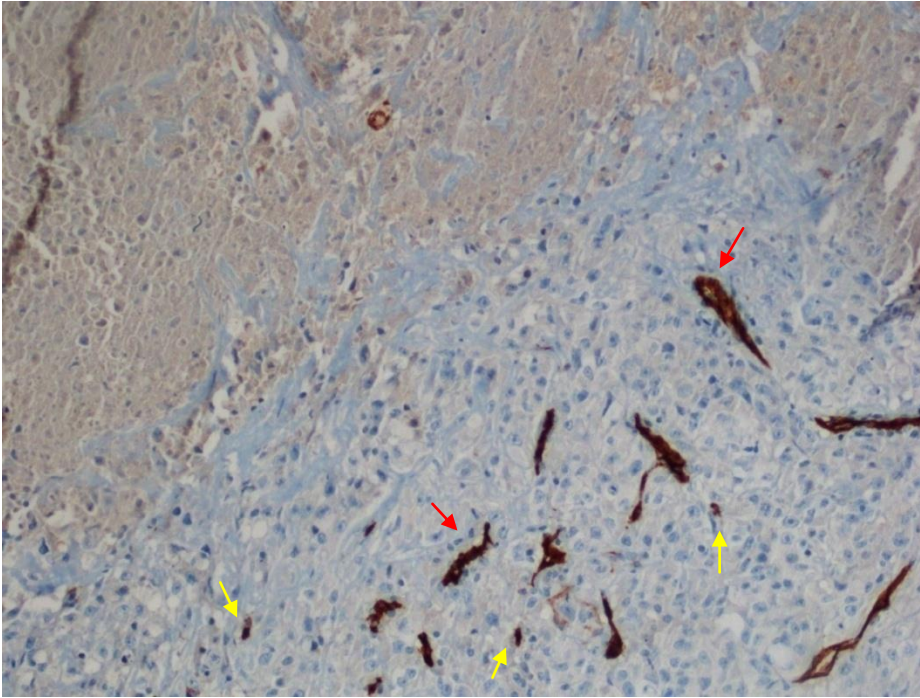
Resim 11: Akciğer. Malign epitelyal tümör- coğrafik nekroz ilişkisi (H&E 100x)



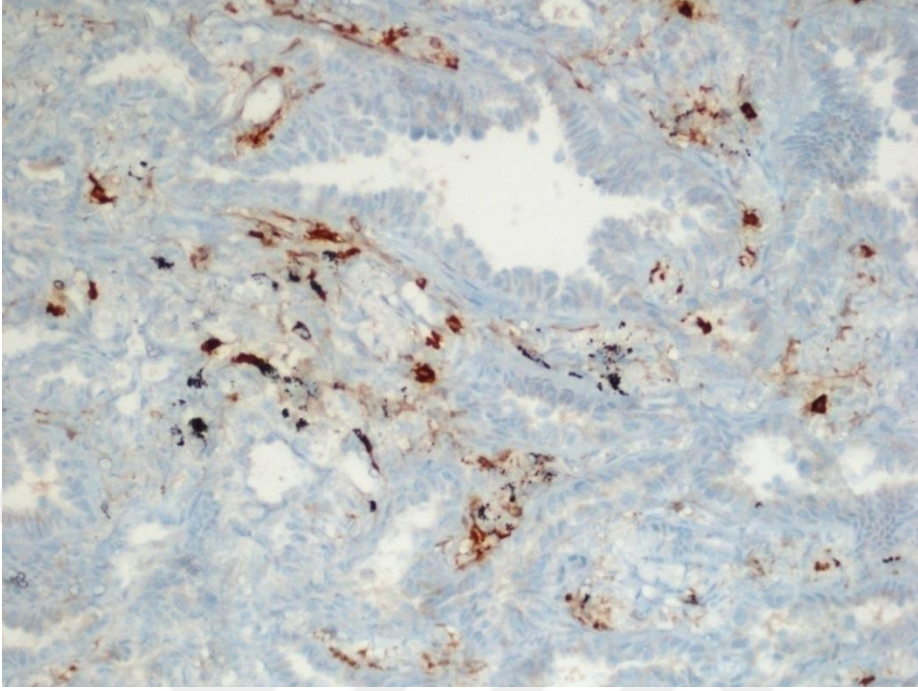
Resim 12: Akciğer. Malign epitelyal tümörde CD34 antikoru ile boyanan tek hücre formasyonları(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



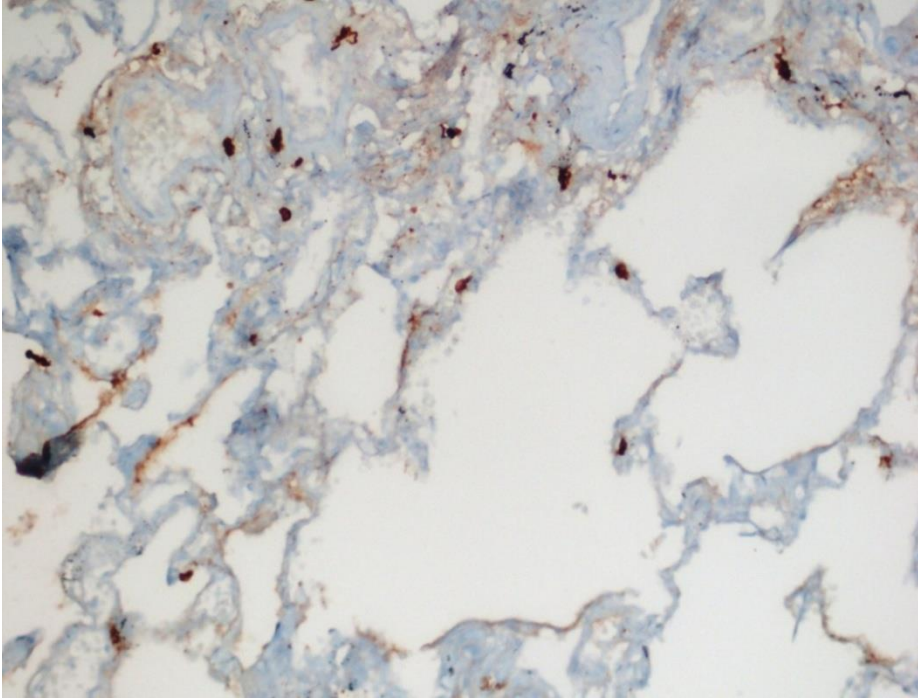
Resim 13: Akciğer. Malign epitelyal tümörde CD34 antikorü ile boyanan lümenli vasküler yapılar(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



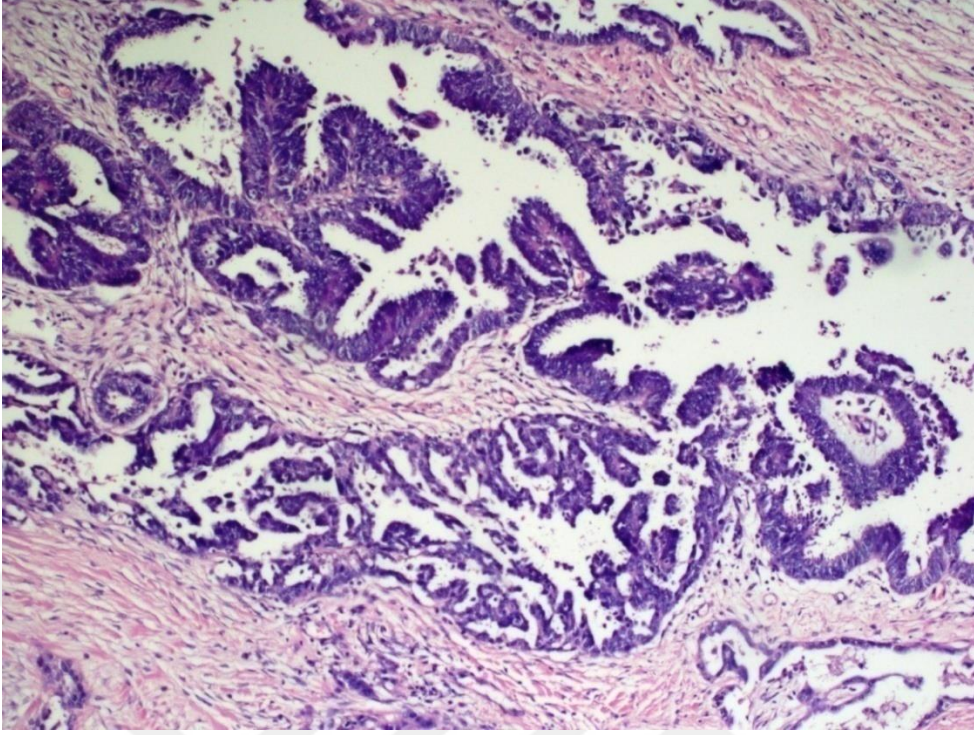
Resim 14: Akciğer. Malign epitelyal tümörde nekroz çevresinde CD34 antikorü ile boyanan lümenli (kırmızı ok) ve tek hücre formasyonu(sarı ok) gösteren vasküler yapılar (İmmünperoksidaz, 200X)



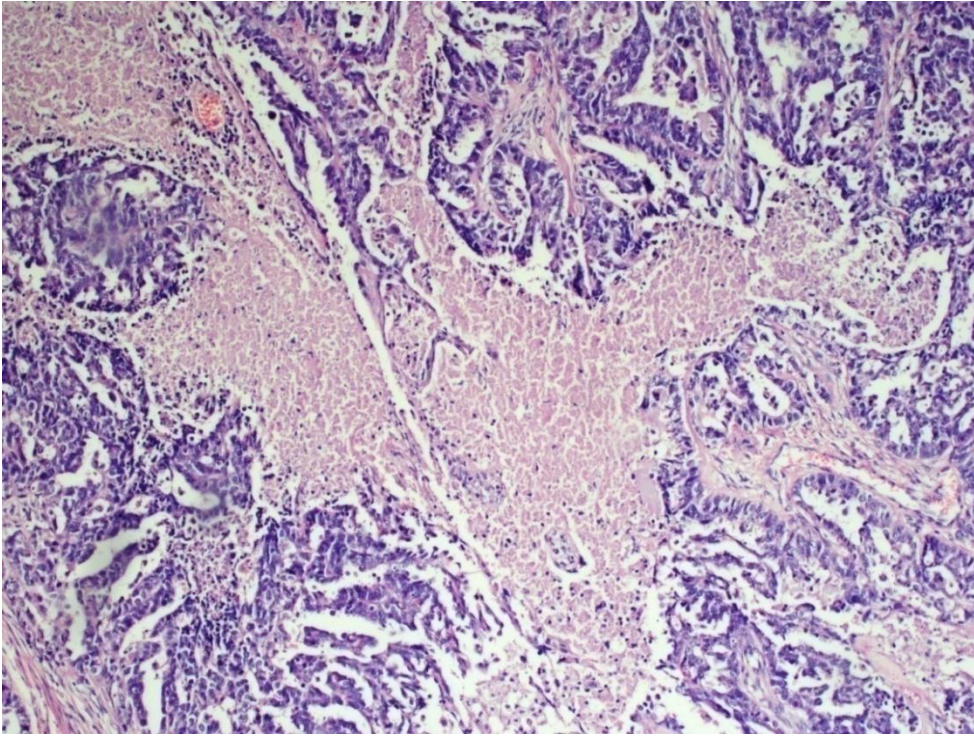
Resim 15: Akciğer. Malign epitelyal tümörde intratümötal lokalizasyonda mast cell triptaz ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



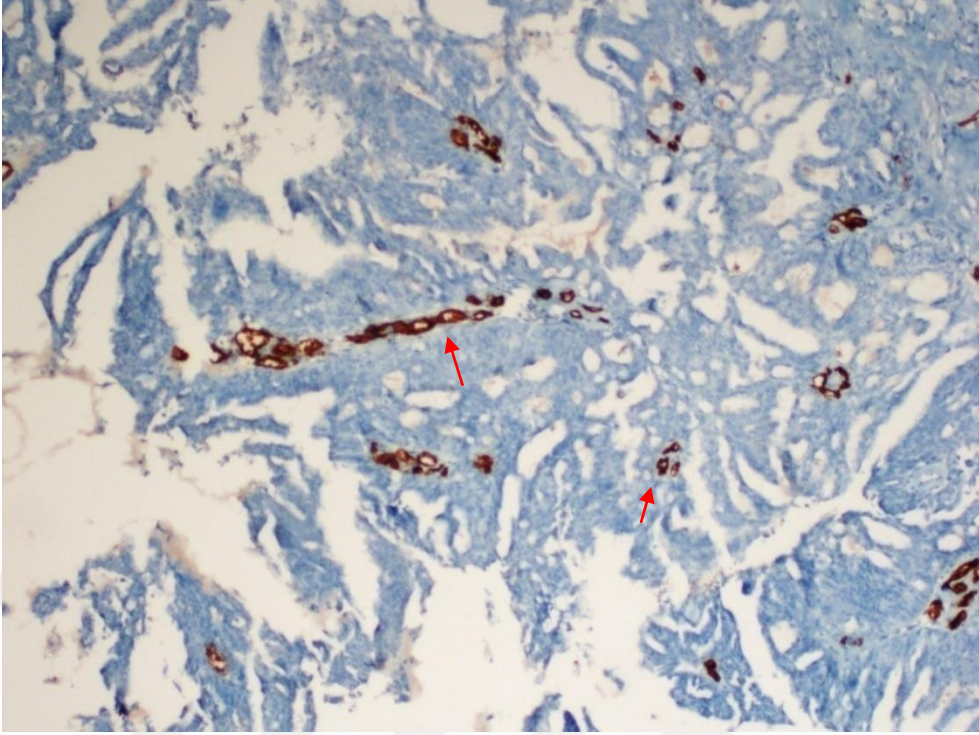
Resim 16: Akciğer. Malign epitelyal tümörde peritümötal lokalizasyonda mast cell triptaz ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



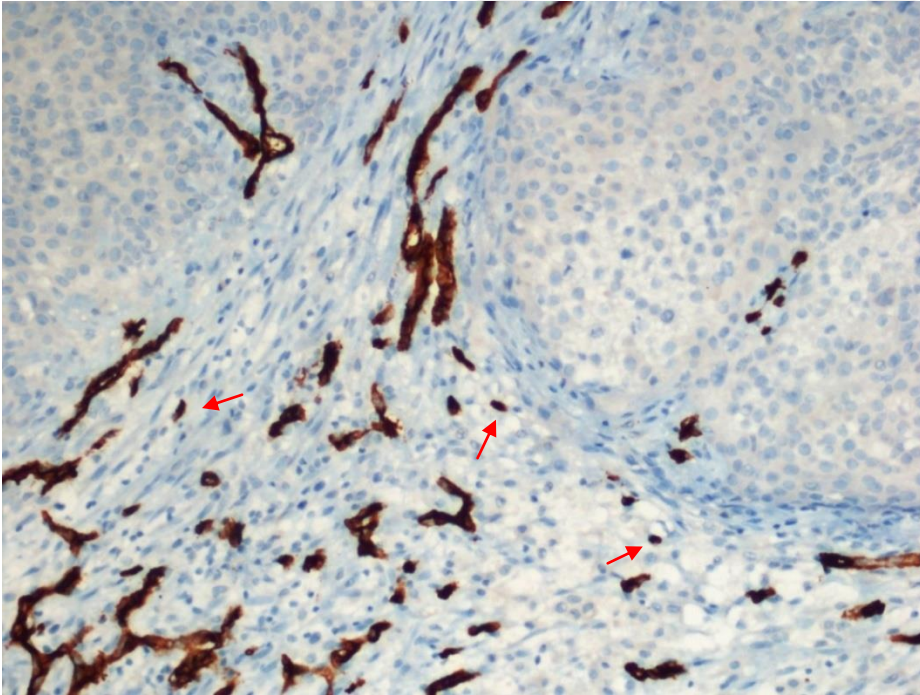
Resim 17: Over. Malign epitelyal tümör (H&E 100x)



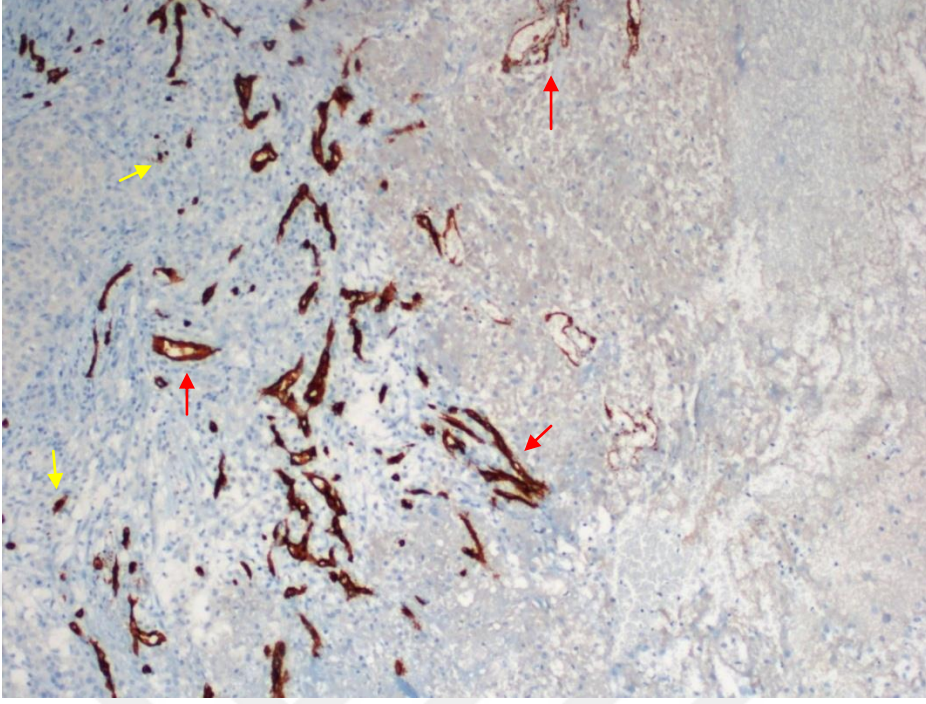
Resim 18: Over. Malign epitelyal tümöründe coğrafik nekroz (H&E 100x)



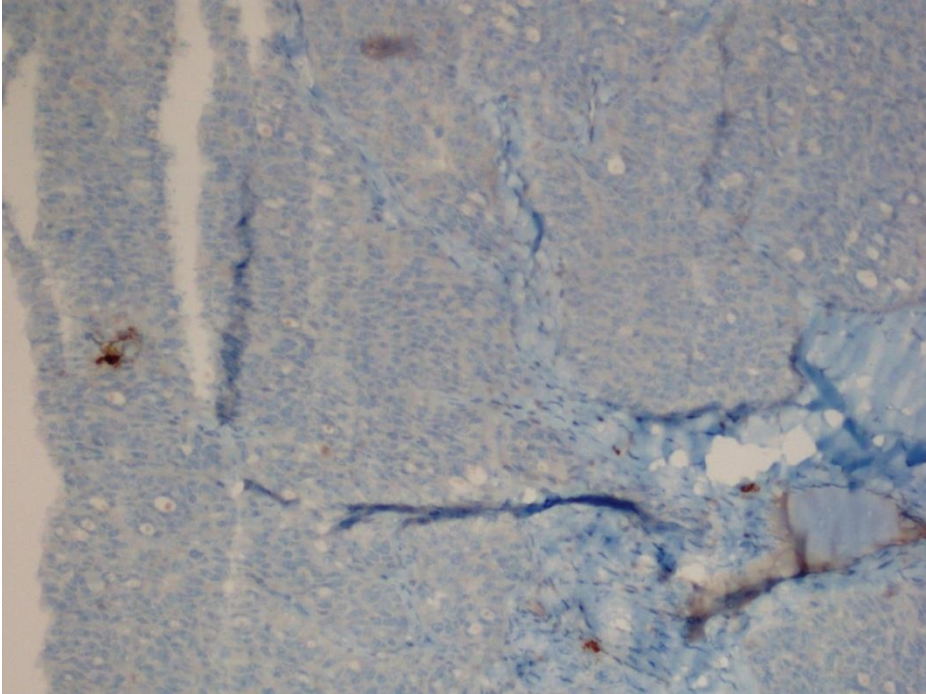
Resim 19: Over. Malign epitelyal tümörde CD34 antikoru ile boyanan lümenli vasküler yapılar(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



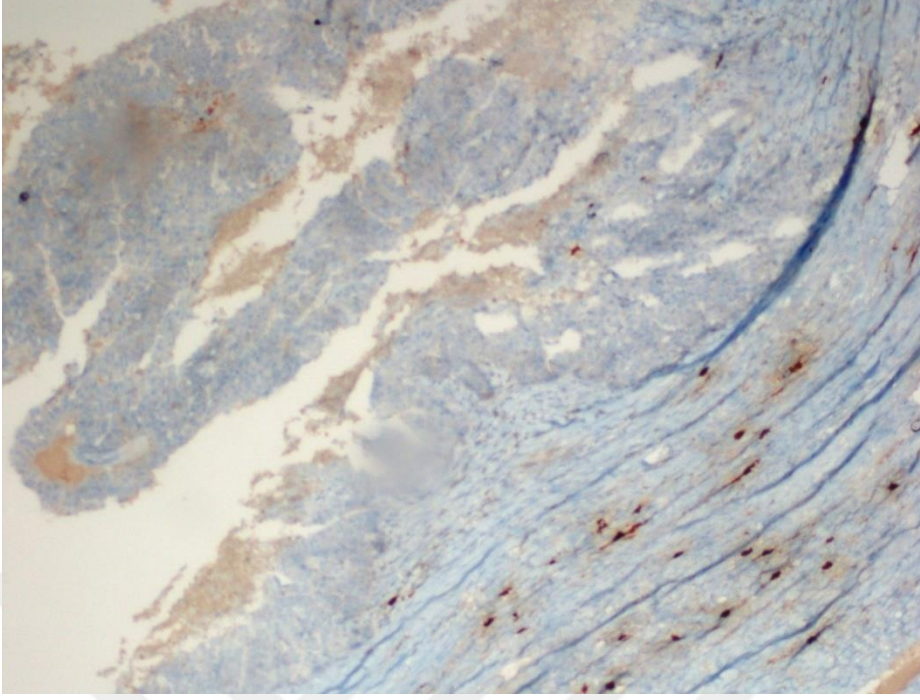
Resim 20: Over. Malign epitelyal tümörde CD34 antikoru ile boyanan tek hücre formasyonları(kırmızı oklar) (İmmünperoksidaz, 200X)



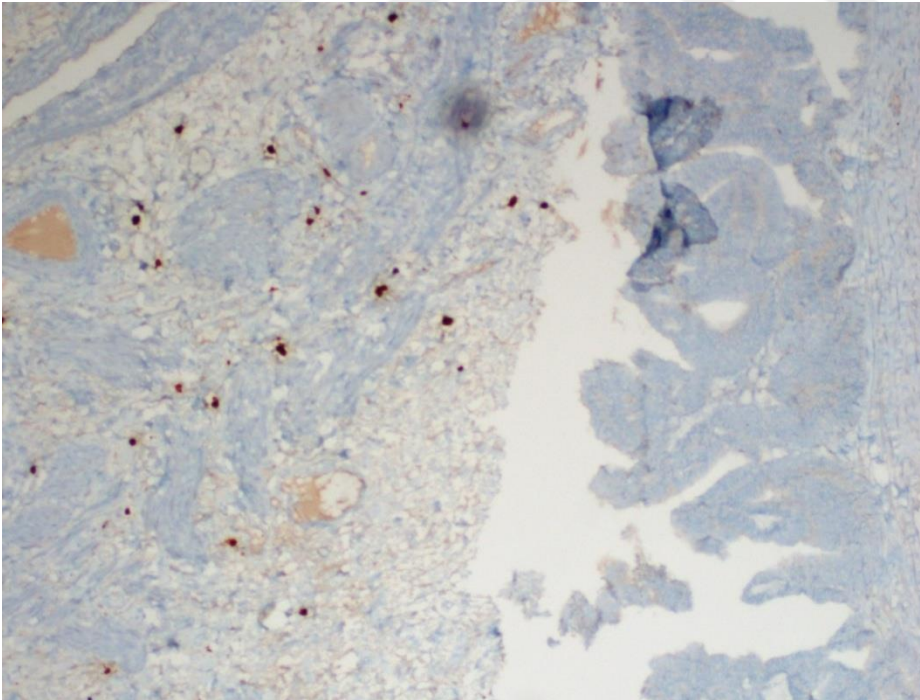
Resim 21: Over. Malign epitelyal tümörde perinekrozal alanda CD34 ile boyanan lümenli(kırmızı oklar) ve tek hücre formasyonları(sarı oklar) gösteren vasküler yapılar (İmmünperoksidaz, 200X)



Resim 22: Over. Malign epitelyal tümörde mast cell triptaz antikoruna ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



Resim 23: Over. Malign epitelyal tümörde peritümöral alanda mast cell triptaz antikoru ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)



Resim 24: Over. Malign epitelyal tümörde peritümöral alanda mast cell triptaz antikoru ile boyanan mast hücreleri (İmmünperoksidaz, 200X)

5.TARTIŞMA

Malign epitelyal tümörler başta akciğer olmak üzere over, mide gibi bir çok organda gelişebilen ve ölüme neden olabilen önemli bir tümör gurubudur. Tümör gelişimi sırasında, özellikle malign tümörlerde oluşabilen nekroz oldukça önemli bir antitedir. Anjiogenezin tümörün ilerlemesine ve metastazına yol açtığı bildirilmiş olup, mast hücre yoğunluğunun (MHY), dokudaki anjiogenez veya neovaskülarizasyon (yeni damar oluşumu) ile de yakından ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[1]. MH'nin solid tümör etrafında, onun fibrovasküler trabekulasında toplandığı ve invaziv tümöre doğru ilerlediği bilinmektedir[2]. Ayrıca anjiogenez alanlarında MHY'nun arttığı da iyi bilinmektedir[1]. MH'nin degranülasyonu ile saldığı bazı maddelerle (anjiogenik, kollajenolitik enzimler vb.) tümörün büyümesine, yayılmasına yol açtığı iddia edildiği gibi yine saldığı TNF- α , IL-4 gibi maddelerle de tümör büyümesini inhibe ettiği, tümör hücrelerinin apoptozuna yol açtığı gösterilmiştir[2]. Diğer yandan MH'lerinin sitotoksositeye yol açarak anti-tümör etki gösterdiğinden de bahsedilmektedir[5]. MHY'daki artışın tümörün büyümesine mi yoksa inhibe olmasına mı neden olduğu, veya bunun basit bir savunma reaksiyonundan mı kaynaklandığı henüz kesin olarak belirlenememiştir[2]. MH'nin tümör ile olan karşılıklı etkileşimlerinde çok önemli iki husus; MH'nin anjiogenez üzerine olan etkisi ve iddia edilen sitotoksik etkisidir. Çalışmamızda mide, akciğer ve over organların en sık görülen malign epitelyal tümörlerinde nekrozlu, nekrozsuz olgularda intratümöral ve peritümöral alanlarda mast hücre sayılarını tespit ettik. Aynı olgulara CD34 antikoruna ile intratümöral alanda vaskülarizasyonu gösteren tek hücre formasyonlarını ile lümenli vasküler yapıları da saydık ve mast hücrelerinin nekrozla ilişkisi ortaya koymaya çalıştık. Mide kanseri insidansının yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmekte olup, 30 yaş altında oldukça nadirdir. Akciğer kanserlerinin pik insidansı da 40-70 yaşları arasındadır[11]. Over tümörlerinin görülme sıklığı ise benzer şekilde yine yaşla birlikte artış göstermektedir[39]. Bizim çalışmamızda mide, akciğer ve over malign epitelyal tümörlü olgularda yaş ortalamaları sırasıyla (61,54 \pm 12,68), (58,02 \pm 13,26), (54,37 \pm 15,85) olarak tespit edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre akciğerde en sık görülen karsinom olan skuamöz hücreli karsinom erkeklerde %44'lük bir dilimi kapsarken, kadınlarda ancak %25'lik bir dilim oluşturur. Adenokarsinomlarda ise oran tersine dönerek, erkeklerde %28'lik bir oranda kalırken, kadınlarda skuamöz hücreli karsinomları geçerek %42'lere ulaşır[13]. Bizim çalışmamızda ise akciğer olgularında %86 erkek, %14 kadın hakimiyeti mevcuttu.

Mide karsinomları genel olarak tümör tipine göre cinsiyet farklılıkları göstermektedir. Midede adenokarsinomun intestinal tipine erkeklerde daha çok rastlanırken, diffüz tipte cinsiyetler arası farklılık görülmez[106]. Bizim çalışmamızda, mide karsinomlarında alt tipler dikkate alınmaksızın arşivden elde edilen toplam 50 adet malign epitelyal tümör olgumuzun %68'i erkek, %32'si kadınlardan oluşmaktadır.

Bazı araştırmacılar dokuda MHY'nu belirlemek üzere MH/tümör oranını kullanırken, bazıları da doku örneğinin 10'luk objektif alanında ≥ 20 [107], ya da büyük büyütme (40x objektif) ile her 30 immersiyon sahasında saptanan >3 MH'ni yüksek MH sayısı olarak kabul etmişlerdir (8)[108]. Biz kendi çalışmamızda mast hücre yoğunluğu yerine mast hücre sayısını dikkate aldık. Büyük büyütme alanı (40x objektif ile) 10 alan sayarak toplam mast hücre sayılarını intratümöral ve peritümöral olarak değerlendirdik.

Ying-An Jiang ve arkadaşlarının [109] ve Açıkalın ve arkadaşlarının [110] yaptığı çalışmalarda tümör boyutu ile mast hücre yoğunluğu arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda direkt olarak tümör boyutu ile mast hücre sayısı arasındaki ilişkiden ziyade nekrozlu ve nekrozsuz olgularda mast hücresi sayılmıştır. Ve bu iki grubun tümör boyut ortalamaları hesaplanmıştır. Mide malign epitelyal tümör olgularımızda nekrozsuz örneklerde nekrozlu örneklerle göre daha fazla sayıda mast hücresi bulunduğu tesbit edilmiştir. Nekrozlu olgularda tümör boyutu ortalaması(5,37 \pm 2,02), nekrozsuz olgulardaki tümör boyutu ortalamasından

(5,18±2,30) daha büyük olmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık ($p=0,717$) gösterilememiştir. Akciğer malign epitelyal tümör olgularımızda nekrozsuz örneklerde nekrozlu örneklerle göre daha fazla mast hücre artışı mevcut olmasına rağmen aralarında anlamlı bir farklılık ($p=0,687$) gösterilememiştir. Ancak nekrozlu olgulardaki tümör boyutu ortalaması (5,55±2,08), nekrozsuz olgulardaki tümör boyutu ortalamasından (3,60±2,47) daha büyük tespit edilmiş olup, aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık saptanmıştır ($p=0,000$). Over malign epitelyal tümör olgularında ise nekrozlu örnekler nekrozsuz örneklerle göre hem daha fazla sayıda mast hücresi bulundurmakta, hem de tümör boyutu ortalamasının daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Ancak gerek nekrozlu, gerekse nekrozsuz tümör guruplarında mast hücre sayıları ile tümör boyut ortalaması arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Epitelyal tümörlerin çoğunda stromal mast hücre varlığı iyi prognozla ilişkilidir[111, 112]. Ayrıca tümör ile normal doku arasında görülen hücresel infiltrat da, tümördeki dejeneratif değişikliklerle beraber iyi prognoz işaretidir[113]. Literatüre bakıldığında anjiyogenez ile inflamasyonun birbirine bağımlı olduğunu ve neoplastik hücrelerin mikroçevrelerinden etkilendiğini destekleyen kanıtların giderek arttığı görülmektedir. İnflamasyon ve kanser gibi durumlarda makrofaj, nötrofil, lenfosit ve mast hücreleri gibi immün hücreler proanjyogenik faktörleri sentezleyerek ve sekrete ederek neovaskularizasyonu uyarır. Diğer taraftan yeni oluşan damarlar inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlayarak inflamasyonun şiddetlenmesine olanak sağlarlar. Bir çalışmada benign gastrik ülserde kontrol grubuna göre daha fazla mast hücre yoğunluğu tesbit edilmiştir[114]. Tümör hücreleri, yüzeyel adezyon molekülleri, sitokinler ve bunların reseptörleri ile kompleks bir interselüler iletişim ağı aracılığıyla, iletişim içinde olan infiltratif inflamatuvar hücrelerle çevrelenirler. Yine immün hücreler, malign hücreler gibi stroma hücreleri ile kooperasyon oluşturarak endotelial hücre proliferasyonu ve damar oluşumunu uyarırlar[115]. Son zamanlarda anjiyogenez, antikanser ve antiinflamatuvar tedavinin (romatoid artrit ve vb.) hedefi olarak da görülmektedir[116].

MH'nin anjiogenezden evvel ortamda bulunduğu, belki de malign transformasyona geçişte önem taşıyor olabileceği iddia edilmektedir[117]. MH sayısı artışının, genelde tüm solid tümörlerde kötü prognostik bir gösterge olabileceği ileri sürülmektedir[118].

Çalışmamızda mide, akciğer ve over organlarına ait toplamda 165 olgumuzda intratümöral lokalizasyonda lümenli vasıftaki vasküler yapı sayısı, tek hücre formasyonundaki vasküler yapı sayısından daha fazla gözlenmiştir. Mide olgularında lümenli vasküler yapılar ve tek hücre formasyonundaki vasküler yapılar nekrozsuz örneklerde, nekrozlu örneklere göre daha fazla gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,000$). Akciğer olgularında lümenli vasküler yapılar ve tek hücre formasyonundaki vasküler yapılar nekrozsuz örneklerde, nekrozlu örneklere göre daha fazla gözlenmiş olup, istatistiksel olarak intratümöral tek hücre formasyonlarındaki vasküler yapılarda anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, lümenli yapıdaki vasküler yapılarda bu anlamlılık bulunamamıştır(sırasıyla $p=0,224$; $p=0,000$). Over olgularında intratümöral alanda lümenli vasküler yapılar ve tek hücre formasyonundaki vasküler yapılar, nekrozsuz örneklerde, nekrozlu örneklere göre daha fazla gözlenmiş olup, nekrozlu ve nekrozsuz olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,765$; $p=0,320$). Her üç organda malign epitelyal tümörlerde nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre hem daha fazla sayıda mast hücre artışı hem de daha fazla sayıda vasküler yapı artışı mevcuttu. Bu bulgular bize mast hücrelerinin neovaskülarizasyon üzerine pozitif etkisinin ortaya çıkmış olabileceğini düşündürdü. Mast hücresi ile tümör nekrozu ilişkisi açısından literatüre bakıldığında, fare MH'lerinin diğer sitotoksik hücreler gibi (NK ya da sitotoksik T lenfositleri vb.) tümöre karşı efektör hücreler olduğu ve hücreler arasındaki temas sonucu sitotoksik sitenin (tabii sitotoksikite) gelişimine dair kanıtlar içeren çalışmalar bulunduğu görülmekte, yine MH granül içeriğinin sitotoksik T hücrelerine benzer şekilde granzim niteliğinde kimaz, katepsin G gibi moleküller ve TNF- α dahil preforme/yeni sentez edilmiş olan pro-apoptotik mediatörlerle yüklü olduğu ve degranülasyon ile bunları saldırdığına dair rapor bulunmaktadır[119]. Hayvanlarda konnektif doku MH'lerinin TNF- α 'ya bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla sitotoksikiteye yol açarak anti-

tümör etki gösterdiği de bildirilmiştir[120]. MH'lerinin hücrel temas ile meydana gelen tabii sitotoksitesinin olduğu uzun süredir bilinmekte olup, bunun nedenleri araştırılmış ve en çok membranöz TNF- α 'ya bağlanmaya çalışılmıştır. Bir çalışmada, MH'nin kaspazdan bağımsız olarak T lösemi hücre dizilerinde (Jurkat) DNA yıkımına yol açtığı ve burada kimaz ve TNF reseptör ailesinden farklı olan hücre yüzey moleküllerinin rolüne dikkat çekilmiştir[121]. MH sitotoksitesinde hücrel kontakın dışında özellikle önceden sentezlenip depolanan TNF- α mediatör olarak esas bir unsurdur. Hayvanlardaki bakteriyel peritonit ve bazı parazitozlarda TNF'nin sitotoksik rolü fare serozal MH'leri ile yapılan deneylerde gösterilmiştir. MH kimazının bir granzim olduğu ve değişik hücre tiplerinde (damar düz kas hücreleri dahil) apoptozu indüklediği bildirilmiştir[122, 123]. Yine kimaz içeren MH granüllerinin insan kardiomyositlerinde apoptoz ile kalp yetmezliğinin ilerlemesine, fare kardiomyositlerinde ise %70 oranında apoptozu yol açtığı gösterilmiştir[124]. NO'nun bir çok değişik fonksiyonları olduğu kadar fagositik hücrelerin sitotoksitesini artırdığı bilinmektedir. MH'ne bağımlı TNF- α aracılığıyla gerçekleşen sitotoksitede NO'nun rolü, fare peritoneal MH ve intestinal mukozal MH'lerinde WEHI-164 ile araştırılmıştır. L-arginin ile sitotoksitesinin artmış olduğu, ancak NO kompetitif inhibitörleri olan N omega-nitro-L-arginin ve N Gmethyl-L-arginin ile azaldığı görülmüştür[125]. Enflamatuar ortamda çevrede oluşan veya endojen peroksidazlarının etkisiyle meydana gelen H₂O₂'nin MH'sini degranüle edip, granüllerinin ortama salınmasına ve memeli tümör hücrelerine sitotoksik olduğu hatta helminti (*Schistosoma mansoni*) bile öldürebildiği iddia edilmiştir[126]. Yine MH'nin GTH (Geçikmiş tip hipersensitivite) ve sitolitik etkiye sahip efektör öldürücü hücreler olarak tümör rejeksiyonunda rol oynadığı iddia edilmiştir[127]. Kemik iliğinden elde edilen MH'nin antikora bağımlı hücrel sitotoksitesine(ABHS) yol açtığı gösterilmiştir. Böylece T hücrelerine bağımlı ve bağımsız MH'lerinin ABHS'ye, muhtemelen degranülasyona ihtiyaç duymadan yol açabildiği ispatlanmıştır[128]. Yukarıda tümör apoptozu veya nekrozuna neden olan bir çok mekanizma ve etken faktör belirtilmektedir. Genellikle malign tümörlerde hücre çoğalma hızı neoanjiogenezden daha hızlı olmaktadır. Aşırı çoğalan tümör hücrelerinin beslenebilmesi için neoanjiogenez gereklidir. Ancak tümör hücre çoğalma hızı neoanjiogenezden daha hızlı olduğu için neoanjiogenez yetersiz

kalmakta ve tümör hücrelerinin kan ile beslenmesi aksamaktadır. Tümör hücrelerinde kanlanma yetersizliğine bağlı geri dönüşümsüz değişiklikler görülünce, hücre nekroz sonucu ölmektedir. Bunun yanında aşırı kontrolsüz çoğalan malign tümörlerde kitle etkisi ile vasküler yapılar basıya uğramakla iskemiye gidebilir ve sonuçta tümör dokusunda iskemik koagülatif nekroz gelişebilir[45].

Bizim çalışmamızda mide, akciğer malign epitelyal tümörlerinde nekrozlu olgular nekrozsuz olgulara göre hem daha az sayıda mast hücresi, hem de daha az sayıda vasküler yapı içermektedir. Vasküler yapı sayısındaki azalmanın mast hücre sayısındaki azalma ile bir ilişkisi olabileceğini, bunun da mast hücrelerince salındığı bilinen VEGF düzeyi ile bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör tedavisinde her geçen gün yeni yöntem ve tedavi metodları araştırılırken, özellikle tümör anjiogenezi ile ilgili mekanizmalar üzerinden anjiogenez inhibisyonu konusuna yoğunlaşıldığı görülmektedir. Bu bağlamda MH'nin anjiogenez üzerine olan etkisi ve iddia edilen sitotoksik etkisinin, MH'nin tümör ile olan karşılıklı etkileşimlerinde oldukça önemli iki husus olduğu söylenebilir. Bunlarla ilgili yapılacak ileri araştırmalarla her iki konunun çok daha iyi anlaşılması bize tümör tedavisinde yeni ufuklar açabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız, mide, akciğer malign epitelyal tümörlerinde intratümöral ve peritümöral toplam mast hücre sayısı ile vasküler yapı sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu ve mast hücre sayısındaki azalmanın tümör dokusundaki vasküler yapı sayısında azalmaya eşlik ettiğini göstermiştir. Bu bize mast hücresi-tümör nekrozu ilişkisi temelinde VEGF salınımı gibi bazı mediatör etkileşimleri üzerinden tümör tedavisine yönelik yeni yaklaşım modellerinin geliştirilebileceği fikrini vermiştir.

6.SONUÇLAR

- Mide malign epitelyal tümör grubumuzda intratümöral alanda sayılan mast hücre sayısı nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre daha yüksekti.
- Mide malign epitelyal tümör grubumuzda intratümöral ve peritümöral alanlarda sayılan toplam mast hücre sayısı nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre daha yüksekti.
- Mide malign epitelyal tümör grubumuzda ayrıca intratümöral alanda hem tek hücre formasyonları halindeki, hem de lümenli vasıftaki vasküler yapı sayısı nekrozsuz olgularda daha fazlaydı.
- Akciğer malign epitelyal tümör olgularımızda intratümöral alanda sayılan tek hücre formasyonları halindeki vasküler yapı sayısı nekrozsuz olgularda nekrozlu olgulara göre daha fazlaydı.
- Ayrıca akciğer malign epitelyal tümör olgularımızda tümör boyut ortalaması değeri nekrozlu örneklerde nekrozsuz örneklere göre daha büyüktü.
- Sonuç olarak bizim çalışmamız, mide, akciğer malign epitelyal tümörlerinde intratümöral ve peritümöral toplam mast hücre sayısı artışı ile vasküler yapı sayısı artış arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu da bize mast hücresi-tümör nekrozu ilişkisi temelinde VEGF salınımı gibi bazı mediatör etkileşimleri üzerinden tümör tedavisine yönelik yeni yaklaşım modellerinin geliştirilebileceği fikrini vermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Roche, W.R., *The nature and significance of tumour-associated mast cells*. J Pathol, 1986. **148**(2): p. 175-82.
2. Hartveit, F., *Mast cells and metachromasia in human breast cancer: their occurrence, significance and consequence: a preliminary report*. J Pathol, 1981. **134**(1): p. 7-11.
3. Kumar V, A.K., Fausto N, Aster C. , *Hastalığın Patolojik Temeli*. 2009. **7. Baskı**: p. 171.
4. Hiromatsu, Y. and S. Toda, *Mast cells and angiogenesis*. Microsc Res Tech, 2003. **60**(1): p. 64-9.
5. Ribatti, D., et al., *Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma*. Eur J Clin Invest, 2003. **33**(5): p. 420-5.
6. Tomita, M., et al., *Association of mast cells with tumor angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma*. Dis Esophagus, 2001. **14**(2): p. 135-8.
7. Sadler, T.W., *Langman's Medikal Embriyoloji*,. 1989. **6.baskı**.: p. 216-222.
8. Warburton, D., et al., *The molecular basis of lung morphogenesis*. Mech Dev, 2000. **92**(1): p. 55-81.
9. Koss LG, M.M., *Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*. 2006. **5th edition**: p. 646-670.
10. MSH., D.F., *Histoloji Atlası*. 1981. **5. baskı**: p. 182-185.
11. Kumar V, A.A., Fausto N. Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Disease*. 2005. **7th edition**: p. 711-773.
12. Brambilla, E., et al., *The new World Health Organization classification of lung tumours*. Eur Respir J, 2001. **18**(6): p. 1059-68.
13. Travis WD, B.E., Hermelink HKM, Haris CC. , *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart*,. 2004.
14. SE., M., *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 2004. **4th edition**: p. 1173-1217.
15. Silverberg SG, D.R., Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. , *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. 2006. **4th edition**.: p. 941-942.
16. Dulmet-Brender, E., F. Jaubert, and G. Huchon, *Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma*. Cancer, 1986. **57**(7): p. 1358-64.
17. Cooper, L., et al., *Papillary endobronchial squamous cell carcinoma*. Ann Diagn Pathol, 2005. **9**(5): p. 284-8.
18. Foroulis, C.N., et al., *Basaloid carcinoma, a rare primary lung neoplasm: report of a case and review of the literature*. Lung Cancer, 2002. **35**(3): p. 335-8.
19. Junker, K., T. Wiethage, and K.M. Muller, *Pathology of small-cell lung cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2000. **126**(7): p. 361-8.
20. Nicholson SA, B.M., Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, et al. , *Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens*. American Journal of Surgical Pathology., 2002. **26**(9): p. 1184-1197.
21. Moran, C.A., *Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(7): p. 958-62.
22. Silver SA, A.F., *True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity*. American Journal of Surgical Pathology., 1997. **21**(1): p. 43-51.
23. Terasaki H, N.T., Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, Hayabuchi N, et al., *Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and*

- immunohistochemical characterization*. American Journal of Surgical Pathology, 2003. **27(7)**: p. 937-951.
24. Merchant, S.H., et al., *Primary signet-ring cell carcinoma of lung: immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2001. **25(12)**: p. 1515-9.
 25. E., B., *Large cell carcinoma*. Breathe, 2005. **1(4)**: p. 311-319.
 26. Nakajima, M., et al., *Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases*. Cancer, 1999. **86(4)**: p. 608-16.
 27. Koss, M.N., L. Hochholzer, and R.A. Frommelt, *Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients*. Am J Surg Pathol, 1999. **23(12)**: p. 1514-26.
 28. Cutler, C.S., et al., *Pulmonary blastoma: case report of a patient with a 7-year remission and review of chemotherapy experience in the world literature*. Cancer, 1998. **82(3)**: p. 462-7.
 29. Ovalle, W.K., *Netter Temel Histoloji*. 2009: p. 286.
 30. L.Moore, K., *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 2009. **8. BASKI**: p. 213-215.
 31. Larsen, W.J., *Human Embryology*. 2001: p. 238-240.
 32. E.Mills, S., *Histology for Pathologists*. 2007: p. 591-596.
 33. Drake, R.L., *Gray's Anatomi*. 2007: p. 272.
 34. Arıncı K, E.A., *Anatomi Kaplan*. 1997. **1.cilt**: p. 304-308
 35. Hamilton SR, A.L., *World Health Organization. Classification of Tumors of the Digestive System*. 2000: p. 38-52.
 36. Kumar V, A.K., Fausto N, Aster C, *Hastalığın Patolojik Temeli*. 2009. **7. Baskı**: p. 822-826.
 37. Clement PB. Editors: Mills, S.E., *Histology of the Ovary*. Histology for Pathologists, 2007. **3rd ed**: p. 1063-1090.
 38. Blaustein"s, C.P.K.R.e., *Nonneoplastic Lesions of the Ovary*. Pathology of the Female Genital Tract, 2011. **6th edition**: p. 580-619.
 39. Seidmann JD, C.K., Ronnett BM, Kurman RJ. . Kurman R (eds), *Surface Epithelial Tumors of the Ovary*. Pathology of the Female Genital Tract,, 2011. **6th edition**: p. 680-773.
 40. Ross MH, K.G., Pawlina W, *Female reproductive system*. Histology A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology, 2003. **4th edition**: p. 726-741.
 41. McLean JM. Fox H, W.M.e., Haines Taylor, *Embryology and anatomy of the ovaries*. Obstetrical and Gynaecological Pathology, 2003. **5th edition**: p. 635-661.
 42. Dorigo O, B.V.I.D.A., Nathan L *Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts*. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 2003. **9th Ed.**: p. 49.
 43. Castro, I.M., et al., *Synchronous ovarian and endometrial malignancies*. Am J Clin Oncol, 2000. **23(5)**: p. 521-5.
 44. Ayhan A, B.M.I.G.H.e., *Epitelyal over kanserleri*. Jinekolojik Onkoloji, 2002. **3.Baskı(14)**: p. 201-43.
 45. Kumar V, A.K., Fausto N, Aster C, Sav A, Özdamar ŞO, *Hastalığın Patolojik Temeli*. 2009. **7,baskı**: p. 21,22.
 46. Hu, D.E., Y. Hori, and T.P. Fan, *Interleukin-8 stimulates angiogenesis in rats*. Inflammation, 1993. **17(2)**: p. 135-43.
 47. Cleaver, O. and D.A. Melton, *Endothelial signaling during development*. Nat Med, 2003. **9(6)**: p. 661-8.
 48. Liotta, L.A., P.S. Steeg, and W.G. Stetler-Stevenson, *Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation*. Cell, 1991. **64(2)**: p. 327-36.

49. D., D., *Angiogenesis under physiological and pathological conditions: Angiogenic and antiangiogenic treatments*. Genel Tıp Dergisi, 2003. **13**: p. 179-185.
50. Burton, E.R. and S.K. Libutti, *Targeting TNF-alpha for cancer therapy*. J Biol, 2009. **8**(9): p. 85.
51. Ausprunk, D.H. and J. Folkman, *Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis*. Microvasc Res, 1977. **14**(1): p. 53-65.
52. Achen, M.G. and S.A. Stacker, *The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature*. Int J Exp Pathol, 1998. **79**(5): p. 255-65.
53. Konukoğlu D, T.S., *Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezini*. Cerrahpaşa J Med, 2005. **36**: p. 42-48.
54. Prandoni, P., A. Piccioli, and A. Girolami, *Cancer and venous thromboembolism: an overview*. Haematologica, 1999. **84**(5): p. 437-45.
55. Folkman, J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 1971. **285**(21): p. 1182-6.
56. Guidi, A.J., et al., *Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(8): p. 614-9.
57. Pepper, M.S. and R. Montesano, *Proteolytic balance and capillary morphogenesis*. Cell Differ Dev, 1990. **32**(3): p. 319-27.
58. Weidner, N., et al., *Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma*. N Engl J Med, 1991. **324**(1): p. 1-8.
59. Liotta, L.A., M.G. Sidel, and J. Kleinerman, *The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process*. Cancer Res, 1976. **36**(3): p. 889-94.
60. Holmgren, L., M.S. O'Reilly, and J. Folkman, *Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression*. Nat Med, 1995. **1**(2): p. 149-53.
61. Chodak, G.W., et al., *Increased levels of fibroblast growth factor-like activity in urine from patients with bladder or kidney cancer*. Cancer Res, 1988. **48**(8): p. 2083-8.
62. O'Brien, T., et al., *Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer*. Cancer Res, 1995. **55**(3): p. 510-3.
63. Clauss, M., *Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family*. Semin Thromb Hemost, 2000. **26**(5): p. 561-9.
64. Rosenstein, J.M. and J.M. Krum, *New roles for VEGF in nervous tissue--beyond blood vessels*. Exp Neurol, 2004. **187**(2): p. 246-53.
65. Monacci, W.T., M.J. Merrill, and E.H. Oldfield, *Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues*. Am J Physiol, 1993. **264**(4 Pt 1): p. C995-1002.
66. Ria, R., et al., *Vascular endothelial growth factor and its receptors in multiple myeloma*. Leukemia, 2003. **17**(10): p. 1961-6.
67. Shweiki, D., et al., *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. Nature, 1992. **359**(6398): p. 843-5.
68. Xie, K., et al., *Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor*. Cytokine Growth Factor Rev, 2004. **15**(5): p. 297-324.
69. Kleespies, A., et al., *Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer*. J Surg Oncol, 2004. **87**(2): p. 95-104.
70. Lala, P.K. and C. Chakraborty, *Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression*. Lancet Oncol, 2001. **2**(3): p. 149-56.

71. Wheeler-Jones, C., et al., *Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase*. FEBS Lett, 1997. **420**(1): p. 28-32.
72. Prewett, M., et al., *Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors*. Cancer Res, 1999. **59**(20): p. 5209-18.
73. Cvetkovic, D., et al., *Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer*. Urology, 2001. **57**(4): p. 821-5.
74. Koch, A.E., et al., *Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis*. J Immunol, 1994. **152**(8): p. 4149-56.
75. Korpelainen, E.I. and K. Alitalo, *Signaling angiogenesis and lymphangiogenesis*. Curr Opin Cell Biol, 1998. **10**(2): p. 159-64.
76. Joukov, V., et al., *A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases*. EMBO J, 1996. **15**(2): p. 290-98.
77. Duff, S.E., et al., *Immunodetection and molecular forms of plasma vascular endothelial growth factor-C*. Int J Oncol, 2003. **22**(2): p. 339-43.
78. Stacker, S.A., et al., *VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics*. Nat Med, 2001. **7**(2): p. 186-91.
79. Achen, M.G., B.K. McColl, and S.A. Stacker, *Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis*. Cancer Cell, 2005. **7**(2): p. 121-7.
80. Kitadai, Y., et al., *Quantitative analysis of lymphangiogenic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes*. Int J Cancer, 2005. **115**(3): p. 388-92.
81. Dadras, S.S., et al., *Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival*. Am J Pathol, 2003. **162**(6): p. 1951-60.
82. Bando H, W.H., Horiguchi S, et al., *The association between vascular endothelial growth factor-C, its corresponding receptor, VEGFR-3, and prognosis in primary breast cancer: A study with 193 cases*. Oncology Reports, 2006. **15**: p. 653-659.
83. Margolin K, G.M., Talpaz M, et al. , *Phase 1 safety and pharmacokinetic study of recombinant human antivascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**: p. 843-850.
84. Morrison, R.S., et al., *Basic fibroblast growth factor expression is required for clonogenic growth of human glioma cells*. J Neurosci Res, 1993. **34**(5): p. 502-9.
85. Felmeden, D.C., A.D. Blann, and G.Y. Lip, *Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(7): p. 586-603.
86. Gordon MS, M.D., Guirguis M, et al. , *ABT-510, an antiangiogenic, thrombospondin-1 (TSP-1) mimetic peptide, exhibits favorable safety profile, and early signals of activity in a randomized phase Ib trial*. Proc Am Clin Oncol, 2003. **22**:: p. 195.
87. Mowery, Y.M. and S.V. Pizzo, *The antitumorigenic tripecta*. Blood, 2009. **114**(9): p. 1727-8.
88. Ezekowitz, R.A., J.B. Mulliken, and J. Folkman, *Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy*. N Engl J Med, 1992. **326**(22): p. 1456-63.
89. Nelson, A.R., et al., *Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications*. J Clin Oncol, 2000. **18**(5): p. 1135-49.
90. Shirahane, K., et al., *Hepatic ischemia/reperfusion injury is prevented by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817*. Surgery, 2006. **139**(5): p. 653-64.

91. Murray, G.I., et al., *Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer*. Gut, 1998. **43**(6): p. 791-7.
92. Remacle, A.G., et al., *Assay of matrix metalloproteinases types 1, 2, 3 and 9 in breast cancer*. Br J Cancer, 1998. **77**(6): p. 926-31.
93. Skiles JW, G.N., Jeng AY. , *The design, structures and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors*. Curr Med Chem, 2004. **11**: p. 2911-2977.
94. Will H, A.S., Butler GS, et al. , *The soluble catalytic domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase cleaves the propeptide of progelatinase A and initiates autoprolytic activation: regulation by TIMP-2 and TIMP-3*. J Biol Chem, 1996. **271**(29): p. 17119-17123.
95. Payne, V. and P.C. Kam, *Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance*. Anaesthesia, 2004. **59**(7): p. 695-703.
96. Fiorucci, L. and F. Ascoli, *Mast cell tryptase, a still enigmatic enzyme*. Cell Mol Life Sci, 2004. **61**(11): p. 1278-95.
97. Caughey, G.H., *Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense*. Immunol Rev, 2007. **217**: p. 141-54.
98. Sommerhoff, C.P. and N. Schaschke, *Mast cell tryptase beta as a target in allergic inflammation: an evolving story*. Curr Pharm Des, 2007. **13**(3): p. 313-32.
99. Hallgren, J. and G. Pejler, *Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator*. FEBS J, 2006. **273**(9): p. 1871-95.
100. Levi-Schaffer, F. and A.M. Piliponsky, *Tryptase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis*. Trends Immunol, 2003. **24**(4): p. 158-61.
101. Ribatti, D., et al., *Angiogenesis and mast cells in human breast cancer sentinel lymph nodes with and without micrometastases*. Histopathology, 2007. **51**(6): p. 837-42.
102. Natkunam, Y., et al., *Immunoblot analysis of CD34 expression in histologically diverse neoplasms*. Am J Pathol, 2000. **156**(1): p. 21-7.
103. Abramson, S., et al., *Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(6): p. 1409-13.
104. Katenkamp, D., T. Mentzel, and H. Kosmehl, *[CD34 detection--an immunohistochemical contribution to differential diagnosis of soft tissue tumors]*. Pathologie, 1996. **17**(3): p. 195-201.
105. Park, H.R. and Y.K. Park, *Assessment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumors*. J Korean Med Sci, 1995. **10**(6): p. 436-41.
106. Kelley, J.R. and J.M. Duggan, *Gastric cancer epidemiology and risk factors*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(1): p. 1-9.
107. Ueda, T., et al., *Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma*. Cancer, 1988. **62**(11): p. 2416-9.
108. Nechushtan, H. and E. Razin, *Regulation of mast cell growth and proliferation*. Crit Rev Oncol Hematol, 1996. **23**(2): p. 131-50.
109. Jiang, Y.A., et al., *Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma*. World J Gastroenterol, 2002. **8**(6): p. 1005-8.
110. Acikalin, M.F., et al., *Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(3): p. 162-9.
111. Fernandez-Acenero, M.J., et al., *Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(7): p. 1544-8.
112. Dabiri, S., et al., *The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis*. Mod Pathol, 2004. **17**(6): p. 690-5.

113. Songun, I., et al., *Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging*. *Cancer*, 1999. **85**(10): p. 2114-8.
114. Ribatti, D., et al., *Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma*. *Int J Exp Pathol*, 2010. **91**(4): p. 350-6.
115. Ribatti, D., B. Nico, and A. Vacca, *Importance of the bone marrow microenvironment in inducing the angiogenic response in multiple myeloma*. *Oncogene*, 2006. **25**(31): p. 4257-66.
116. Ionov, I.D., *Inhibition of mast cell activity as a new approach to anti-cancer therapy*. *Int J Radiat Biol*, 1991. **60**(1-2): p. 287-91.
117. Feoktistov, I., et al., *Mast cell-mediated stimulation of angiogenesis: cooperative interaction between A2B and A3 adenosine receptors*. *Circ Res*, 2003. **92**(5): p. 485-92.
118. Imada, A., et al., *Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma*. *Eur Respir J*, 2000. **15**(6): p. 1087-93.
119. Edwards KM, K.C., Powers JC, et al., *The human cytotoxic T cell granule serine protease granzyme H has chymotrypsin-like (chymase) activity and is taken up into cytoplasmic vesicles reminiscent of granzyme B-containing endosomes*. *J Biol Chem* 1999. **274**: p. 30468-30473.
120. Tharp, M.D., et al., *Studies of connective tissue mast cell-mediated cytotoxicity*. *J Invest Dermatol*, 1989. **93**(3): p. 423-8.
121. Gallagher, S.J., J.S. Marshall, and D.W. Hoskin, *Human mast cells induce caspase-independent DNA fragmentation in leukemic T cells*. *Oncol Rep*, 2003. **10**(4): p. 1019-23.
122. Leskinen, M., et al., *Mast cell chymase induces apoptosis of vascular smooth muscle cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(4): p. 516-22.
123. Leskinen, M.J., et al., *Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and disruption of focal adhesions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(2): p. 238-43.
124. Hara, M., et al., *Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro*. *Circulation*, 1999. **100**(13): p. 1443-9.
125. Bissonnette, E.Y., et al., *Potentiation of tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide*. *J Immunol*, 1991. **147**(9): p. 3060-5.
126. Henderson, W.R., et al., *Mast cell-mediated tumor-cell cytotoxicity. Role of the peroxidase system*. *J Exp Med*, 1981. **153**(3): p. 520-33.
127. Nikol'skii, I.S. and V.V. Ovsienko, *[Mast cells and antitumor resistance]*. *Eksp Onkol*, 1988. **10**(5): p. 15-9,75.
128. Tambourgi DV, K.T., Dias da Silva W., *Trypanosoma cruzi: antibody-dependent killing of bloodstream trypomastigotes by mouse bone marrow-derived mast cells and by mastocytoma cells*. *Exp Parasitol*, 1989. **68**: p. 192-201.