

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

**MEME KANSERLİ HASTALARDA KANSER DOKUSU VE
KAN VEGF-C DÜZEYLERİNİN LEVEL 1-2-3 AKSİLLER
LENF BEZLERİNE METASTAZLA İLİŞKİSİ VE
METASTATİK LENF BEZLERİ VEGF -C DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. brahim MÜNGAN

TEZ YÖNETMENİ
Prof. Dr. Osman DOĞRU

ELAZIĞI – 2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN.

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

Prof. Dr. Y.Selim LHAN.....

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Prof. Dr. Osman Do ru

Danı man

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Osman Doğru'ya ve diğer saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Ziya Çetinkaya, Doç. Dr. Nurullah Bülbüller, Doç. Dr. Cemalettin Camcı, Doç. Dr. Erhan Aygen ve Yrd. Doç. Dr. Refik Ayten'e sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Genel Cerrahi Kliniğinin tüm personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3. 1. Genel Bilgiler	5
3. 1. 1. Meme Kanseri	5
3. 1. 1. 1. Epidemiyoloji	5
3. 1. 1. 2. Meme Anatomisi, Embriyolojisi ve Histolojisi	7
3. 1. 1. 3. Meme Kanserinin Tipleri	10
3. 1. 1. 3. 1. Memenin Benign Tümörleri	10
3. 1. 1. 3. 2. Memenin Kistik Hastalıkları	11
3. 1. 1. 3. 3. Memenin Malign Tümörleri	11
3. 1. 1. 3. 3. 1. Noninvaziv Kanserler	12
3. 1. 1. 3. 3. 1. 1. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)	12
3. 1. 1. 3. 3. 1. 2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)	12
3. 1. 1. 3. 3. 2. İnvaziv Tümörler	13
3. 1. 1. 3. 3. 2. 1. İnfiltratif Duktal Karsinoma	13
3. 1. 1. 3. 3. 2. 2. İnfiltratif Lobüler Karsinoma	13
3. 1. 1. 3. 3. 2. 3. Kolloid Karsinoma (Müsinöz Karsinoma)	14
3. 1. 1. 3. 3. 2. 4. Medüller Karsinoma	14

3. 1. 1. 3. 3. 2. 5. Papiller Karsinoma	14
3. 1. 1. 3. 3. 2. 6. Tübüler Karsinoma	14
3. 1. 1. 3. 3. 2. 7. Apokrin Karsinom	15
3. 1. 1. 3. 3. 2. 8. Sekretuar (Juvenil) Karsinom	15
3. 1. 1. 3. 3. 2. 9. Adenoid Kistik Karsinom	15
3. 1. 1. 3. 3. 2. 10. Metaplastik Karsinom	15
3. 1. 1. 3. 3. 2. 11. Paget Hastalığı	16
3. 1. 1. 3. 3. 2. 12. İnflamatuvar (iltihabi) Kanserler	16
3. 1. 1. 3. 3. 2. 13. Meme Sarkomu	16
3. 1. 1. 3. 3. 2. 14. Cystosarcoma Phyllodes	17
3. 1. 1. 4. TNM Sınıflaması	17
3. 1. 1. 5. Tanı	22
3. 1. 1. 6. Doğal Seyir	25
3. 1. 1. 6. 1. Lenfatik Yayılım	26
3. 1. 1. 6. 2. Hematojen Yayılım	29
3. 1. 1. 6. 3. Tedavi Edilmeyen Hastalarda Seyir	29
3. 1. 2. Anjiogenez	30
3. 1. 3. Tümör ve Anjiogenez	36
3. 1. 4. VEGF Sistemi	40
3. 1. 4. 1. VEGF Ailesi	40
3. 1. 4. 2. VEGF'nin Yapısı ve Tipleri	41
3. 1. 4. 2. 1. VEGF (VEGF-A)	42
3. 1. 4. 2. 2. VEGF-B	43
3. 1. 4. 2. 3. VEGF-C	44
3. 1. 4. 2. 4. VEGF-D	47

3. 1. 4. 2. 5. VEGF-E	48
3. 1. 4. 2. 6. PlGF	48
3. 1. 4. 2. 7. VEGF-F	48
3. 1. 4. 3. VEGF Reseptörleri	49
4. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. 1. Hasta Seçimi	53
4. 2. Kan Örneklerinde VEGF-C İncelenmesi	54
4. 3. Lenf Nodlarında ve Meme Kanserli Dokuda VEGF-C İncelenmesi	54
4. 3. 1. İmmünohistokimyasal VEGF-C Boyama Tekniği	55
4. 4. İstatiksel değerlendirme	59
5. BULGULAR	62
5. 1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	62
5. 2. Klinikopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi	62
5. 3. Aksiler Lenf Nodu Metastazı Düzeyi ile Tümöral VEGF-C Boyama Şiddet ve Derecesi arasındaki ilişki	66
6. TARTIŞMA	71
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.	Aksiller Lenf Nodlarının Düzey Durumuna Göre Ayrımı	9
Tablo 2.	2006 AJCC TNM Sınıflaması	18
Tablo 3.	Meme Kanserinde Evreleme Sistemi (AJCC)	21
Tablo 4.	Anjiogenik Faktörler ve Anti-Anjiogenik Faktörler	32
Tablo 5.	VEGF Ailesi ve Fonksiyonları	41
Tablo 6.	Aksiller Bölgedeki Lenf Nodu Tutulumu ile Kitle Boyutu Arasındaki İlişki	63
Tablo 7.	Serum CA 15.3 Seviyesi ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. Arasındaki İlişki	64
Tablo 8.	ER, PR ve c-erbB2 Durumu ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. Arasındaki İlişki	65
Tablo 9.	Lenfovasküler İnvazyon ve Kapsül İnvazyonu Durumu ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. Arasındaki İlişki	66
Tablo 10.	Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.'lerinin Düzeylerine Göre Gruplara Ayrılmış Olan Lenf Nodlarıyla İlişkisi	68
Tablo 11.	Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.'lerine Göre Lenf Nodu Gruplarının Birbirleriyle Karşılaştırılması	69
Tablo 12.	Metastatik Olan ve Metastatik Olmayan Lenf Nodlarında VEGF-C BŞ. ve BD. Skorlarının Karşılaştırması	70

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.	Memenin yapısı	8
Şekil 2.	Normal anjiogenez süreci	35
Şekil 3.	Anjiyogenik dönüşüm (angiogenic switch)	38
Şekil 4.	VEGF izoformları ve reseptörleri	52
Şekil 5.	VEGF-C boyanma şiddeti '0' (immünperoksidazX400 büyütme)	57
Şekil 6.	VEGF-C boyanma şiddeti '1' (immünperoksidazX400 büyütme)	57
Şekil 7	VEGF-C boyanma şiddeti '2' (immünperoksidazX400 büyütme)	58
Şekil 8.	VEGF-C boyanma şiddeti '3' (immünperoksidazX400 büyütme)	58

KISALTMALAR LİSTESİ

VEGF	Vasküler endotelial growth faktör
İHK	İmmünohistokimyasal
MRM	Modifiye radikal mastektomi
VEGFR	Vasküler endotelial growth faktör reseptör
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DCIS	Duktal karsinoma in situ
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
TNM	Tümör, lenf nodu, metastaz
RT-PCR	Reverse transcriptase- polymerase chain reaction
US	Ultrasonografi
TIMP-s	Metalloproteinaz doku inhibitörleri
PG-E1, E2	Prostaglandin E1 ve E2
TNFα	Tümör nekrotik faktör alfa
HIF-1α	Hypoxia Inducible Factor-1 alfa
MMP	Matriks Metalloproteinazlar
2-ME2	2-metoksiöstradiol
COX-2	Cyclooxygenase-2
PIGF	Plasental büyüme faktör
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktör

TGFα	Transforme edici büyüme faktör-alfa
TGFβ	Transforme edici büyüme faktör-beta
EGF	Epidermal büyüme faktör
HGF	Hepatosit büyüme faktör
ECM	Ekstrasellüler matriks
MVD	Mikro vessel density
TİM	Tümörü infiltre eden makrofajlar
VPF	Vasküler permeabilite faktörü
NP	Nöropilin
mRNA	Messenger RNA
IL-1	İnterlökin 1
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LVD	Lymphatic vessel density /lenfatik damar yoğunluğu
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
HRP	Streptavidin- biotin-horseradish peroksidaz
PBS	Fosfat tampon solüsyonu
BŞ	Boyanma şiddeti
BD	Boyanma derecesi

1. ÖZET

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) -C'nin güçlü lenfanjiyogenik etkiye sahip olduğu ve çeşitli tümör tiplerinde artmış lenfatik metastaz ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde de lenfatik metastaz ve VEGF-C ilişkisi fazlaca çalışılmış ancak aksiller tutulum düzeylerini etkileyip etkilemediği hususunda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu klinik çalışmada, hem tümöral dokuda hem de düzeylerine göre ayrılan lenf nodlarında VEGF-C'nin immünohistokimyasal (İHK) olarak ekspresyonunu belirleyerek lenfatik metastazla ve diğer prognostik faktörlerle olası ilişkisini bulmayı amaçladık. Ayrıca kanser dokusu VEGF-C ekspresyon miktarının, aksiller lenf bezi tutulumunda düzeyleri etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya meme kanseri nedeni ile kliniğimize başvuran ve modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanması planlanan 16 hasta dahil edildi. Hastaların bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra tümöral meme dokusunda ve düzeylerine göre ayrılmış lenf nodlarında VEGF-C ekspresyonu İHK olarak belirlendi.

Sonuç olarak, hem tümöral dokuda hem de düzeylerine göre ayrılan lenf nodlarında VEGF-C seviyesi ile lenfatik metastaz arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Ancak kanser dokusu VEGF-C ekspresyon düzeyinin tutulan lenf bezleri düzeylerini etkilemediği tesbit edildi. Ayrıca tümördeki VEGF-C seviyesi ile östrojen reseptör ve progesteron reseptör pozitifliği arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. c-erbB2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu ile tümörde VEGF-C seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu çalışma ile VEGF-C'nin meme kanserinde lenfatik metastaz ile ilişkili olası bir prognostik faktör olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Lenfanjiogenez, VEGF-C, İHK

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CANCEROUS TISSUE AND SERUM VEGF-C LEVELS WITH LEVEL 1, LEVEL 2 AND LEVEL 3 AXILLARY LYMPH NODES METASTASIS AND VEGF-C LEVELS OF METASTATIC LYMPH NODES IN BREAST CANCER PATIENTS

VEGF-C has been shown with strong lymphangiogenetic effect. In breast cancer, significant correlation between VEGF-C expression and lymph node metastasis has been observed like most of the cancer types. But its effect to the axillary lymphatic levels has been neglected. In this clinical study, we aim to find out the probable relationship between the VEGF-C and lymphatic metastasis and the other prognostic factors via VEGF-C expression immunohistochemically (IHK) both in tumoral tissue and lymph nodes. Our another aim is to explore that cancerous tissue VEGF-C levels has any effect to the axillary lymphatic levels.

This study has include 16 patients that were accepted as breast cancer in our clinic and planned to perform MRM. After informed consents have been taken both tumoral breast tissue and lymph nodes have been stained for VEGF-C expression. As a result, VEGF-C expression -both in cancerous tissue and lymph nodes- is significantly correlated with lymphatic metastasis statistically. Cancerous tissue VEGF-C levels also has been positively correlated with c-erbB2 levels, lymphovascular invasion and capsular invasion but it has no relation with axillary lymphatic levels. It has also negative correlation with oestrogen and progesteron receptor positivity. This study shows that VEGF-C is a probable prognostic factor which correlates with lymphatic metastasis in breast cancer.

Key words: Breast cancer, Lymphangiogenesis, VEGF-C, IHK

3. GİRİŞ

Kanser, kardiyovasküler damar hastalıklarından sonra en sık ölüme sebep olan hastalıktır (1). Kanser konusundaki genetik ve moleküler düzeydeki gelişmelere rağmen, bu sıralama günümüzde de değişmemiştir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme kanseri kadınlarda- yıllar içinde erken tanı ve tedavi ile mortalite oranları azalmakla beraber- en sık ölüme neden olan kanserlerdendir.

Anjiyogenez yaşamın her döneminde organizmada saptanabilir bir olaydır. Embriyogenezde ve erişkin insanların üreme sistemlerinde normal fizyolojik koşullarda etkin rol oynamaktadır. Malignensi gelişiminde özel önemi olan anjiyogenez ve lenfanjiogenez, organizma ya da tümör dokusundaki anjiyogenik moleküller ile anti-anjiyogenik moleküller (endostatin, anjiyostatin v. b.) arasındaki denge sonucunda aktive veya inhibe olmaktadır.

Tümör dokusunda anjiyogenez ve lenfanjiogenez, invazyon ve metastaz yapma yeteneğinin elde edilmesi için mutlaka gerekli olan bir süreçtir. Tümör hücrelerinin anjiyogenik fenotipe sahip olmaları halinde klinik davranışları değişir ve agresif seyir gösterirler, bölgesel lenf nodları ve uzak organlara metastaz yapma yeteneği kazanırlar. İnsan vücudunda tanımlanmış çok sayıda anjiyogenik faktör mevcuttur. Bunların içerisinde en önemlisi VEGF ailesidir ve yedi alt tipi saflaştırılmıştır. VEGF-A ligandı kendi reseptörüyle (Vasküler endotelyal growth faktör reseptör-2/ VEGFR-2) kompleks yaparak güçlü bir anjiyogenik etki oluştururken, VEGF-C ligandı VEGFR-3 ile bağlanmak suretiyle güçlü bir lenfanjiyogenik uyarı meydana getirir.

Lenfanjiyogenez, yakın geçmişten itibaren ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır. Özellikle VEGF-C ligandının güçlü lenfanjiyogenik etkiye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Lenfanjiyogenez, tümörde lenfovasküler invazyon,

bölgesel lenf nodlarına metastaz ve uzak organ metastazlarının gelişiminde önemli rol oynayan bir süreçtir. Patogenezi konusunda açıklığa kavuşmamış çok faktör olmasına rağmen, tümörde lenfanjiyogenezin varlığı, kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Meme kanserinde de gerek anjiyogenez gerekse lenfanjiyogenez, oldukça ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Bazı değerlendirme farklılıklarına rağmen, genel olarak kabul edilen görüş, VEGF-C ekspresyonunun hastaların prognozuna olumsuz katkıda bulunduğu şeklindedir. Çeşitli klinikopatolojik parametreler (c-erbB2 ekspresyonu, lenfovasküler invazyon, hastalısız ve toplam sağkalım oranları gibi) ile VEGF ailesi arasında bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.

VEGF-C'nin meme kanserinde lenfatik metastazının önemini gösteren çalışmaların ışığı altında VEGF-C'nin meme kanseri dokusunda ekspresyonunun lenf nodu pozitifliğini artırdığını biliyoruz. Fakat yapılan bu çalışmaların hiç birinde VEGF-C'nin tutulan lenf bezlerinin düzeyine etkisi araştırılmamış sadece tutulan lenf bezleri dikkate alınmıştır. Yine tutulan lenf bezlerinde VEGF-C'nin ekspresyonu hakkında bilgi yoktur. Bu soruları aydınlatmak üzere bir çalışma yapmaya karar verdik. Bu çalışma ile meme kanserinde, tümöral kitlenin ve lenf nodlarının VEGF-C boyanma şiddetinin farklı düzeylerdeki (Düzy 1, Düzy 2 ve Düzy 3) aksiller lenf bezlerine olan metastaz ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Aynı zamanda meme kanserinde lenfanjiyogenezin güçlü bir stimülanı olan VEGF-C ile meme kanserinde prognostik ve prediktif değeri kanıtlanmış olan östrojen ve progesteron reseptör durumu, c-erbB2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu gibi parametrelerin ilişkisi incelendi.

3. 1. Genel Bilgiler

3. 1. 1. Meme Kanseri

Kanser, normal dokuların gelişimini aşan, normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini meydana getiren uyarının yok olması durumunda bile aşırı seyirinde devam eden bir doku kitlesi olarak tanımlanmaktadır (2). Memeyi oluşturan hücrelerin kontrol dışı çoğalmaları sonucu meme kanseri oluşur. Meme kanseri lobül denilen süt yapan bezlerden ve lobülleri meme başına birleştiren duktuslardan başlar.

3. 1. 1. 1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. 2002 yılında yapılan GLOBOCAN çalışmasına göre, tüm dünyada 10,9 milyon yeni kanser olgusu teşhis edilmiş, kanserden ölen hasta sayısı 6,7 milyon iken, yaşayan hasta sayısı 24,6 milyon olarak bildirilmiştir. En sık teşhis edilen kanserler:

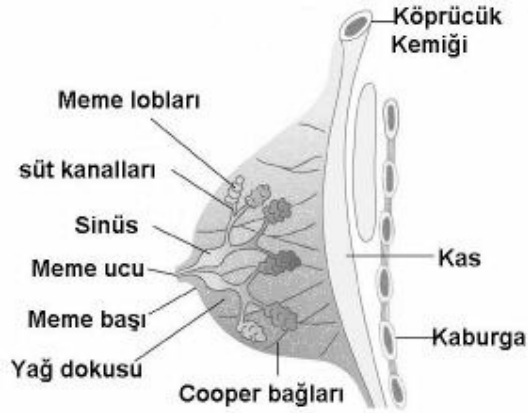
- A- Akciğer (1.35 milyon),
- B- Meme (1.15 milyon) ve
- C- Kolorektal (1 milyon) kanserlerdir.

Kanserden en sık ölüm ise sırası ile akciğer (1,18 milyon), mide (0,7 milyon) ve karaciğer (0,598 milyon) kanserlerinden olmaktadır. Görüldüğü gibi teşhisten sonra meme kanserli kadınların çoğu yaşamaktadır. Teşhisten 5 yıl sonra yaşayan meme kanserli hasta sayısı 4,4 milyondur. Dolayısı ile yaşayan meme kanserli kadınların hayat kaliteleri de önemli bir sorundur (3).Meme kanseri tüm ülkelerde bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2006'da ~240.000 yeni meme kanseri tanısı konulacağı ve ~40.000 kadının da meme kanserinden öleceği tahmin edilmiştir (4).

Türkiye’de de kadınlar arasında en sık görülen 10 kanser tipi içerisinde meme kanseri birinci sırada yer almaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde kadınlarda rapor edilen meme kanseri insidansı yüz binde 80 iken, gelişmekte olan ülkelerde yüz binde 15,9’dur. Dünya ülkeleri arasında hastalık sıklığındaki bu fark, özellikle menapoz sonrası kadınlarda görülmektedir. Menapoz öncesi dönemde ise ülkeler arasındaki farklar oldukça azdır. Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser olmasının yanında, birçok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin de başlıca nedenidir. Mortalite ve morbidite verileri ülkelere göre değişiklik arz eder. Kuzey Amerika’da 1991’de 175.000 yeni meme kanseri teşhis edilmiş, aynı yıl 44.800 kadın meme kanserinden ölmüştür. Meme kanserlerinden ölüm oranları Danimarka, İngiltere ve Hollanda gibi batı ülkelerindeki kadınlarda 100.000’de 10–25 iken; Japonya, Meksika ve Venezuela’da 100.000’de 2–5 arasındadır. Yaşla orantılı olarak meme kanserlerine bağlı ölüm oranları hafif azalmıştır. Oysa meme kanseri insidansında bir artma söz konusudur. Örneğin yine ABD’nde 1940–1982 yılları arasında ortalama meme kanseri insidansındaki artış %1,2 iken, 1982–1986 yılları arasında bu oran %4’e yükselmiştir. İnsidanstaki artışa rağmen mortalitenin azalması; hastalığın benign formunun artmış olması, erken teşhis ya da tedavideki ilerlemelere bağlı olabilir. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise %1 civarındadır. Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45–74 yaşları arasında görülür (5–7).

3. 1. 1. 2. Meme Anatomisi, Embriyolojisi ve Histolojisi

Meme, msklokonnektif doku yatağına oturmuş, fibroadipöz doku ile sarılı bir bez sisteminden ibarettir. M.pectoralis major, m. serratus anterior ve m.obliquus abdominus externus kaslarının üzerine oturmuşlardır. Genellikle 2.–6. kostalar arasında ve midaksiller hat ile sternum arasında yer alırlar. Meme bezinin önünde yüzeyel fasya, arkasında derin fasya bulunur. Meme derisinden derin fasyaya doğru uzanan ligamentlere “Cooper ligamentleri “ denir. Bu ligamentler memeyi yerine tespit ederler. Kanserin gerek yayılma gerekse ilk belirtilerini ortaya koymada önem taşırlar. Gland epidermis ile örtülüdür. Santral yerleşimli meme başı (papilla mammae), areola mammae denilen sirküler, pigmente alan ile çevrilidir. Meme başı tepesi, apertura ductuli lactiferi denilen 15–20 delikle delinmiştir. Areolada deri altı dokusu yoktur, yüzeyinde glandula areolares denilen yağlı salgı yapan bezler vardır. Ayrıca bu bölgede sirküler ve longitudinal dizilmiş düz kaslar mevcuttur. Areola çevresinde montgomeri bezleri bulunmaktadır. Meme başı ve areola duyu sinirleri bakımından çok zengindir. Meme lobları 15–20 tanedirler. Meme lobüller (süt bezleri) ve ductuslar (süt kanalları) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lobüller ve ductuslar arası boşluğu destek ve yağ dokusu doldurmaktadır (şekil 1). Memede süt salgılayan bölüm lobüller, ductuslar ile memenin tam ortasında bulunan areola bölgesinde meme başına açılırlar. Meme de lobüllerin birleşmesiyle loblar oluşur. Meme dokusu en fazla üst dış kadranda bulunur. Aksiller bölgeyi de kapsayan üst dış kadranda geniş lde meme dokusu bulunması bu bölümde tümörlerin daha fazla oluşmasına neden olur.



Şekil 1. Memenin yapısı

Memenin arterleri, internal ve eksternal mammarian ve interkostal arterlerin dallarıdır. Yüzeysel venleri, v.thoracica interna, v.aksillaris ve v.interkostalis'lere dökülürler. V.interkostalisler vertebral venöz sistemle bağlantıda olduğundan, bu yol meme tümörlerinin kemiklere ve sinir sistemine metastaz yapmasına sebep olur. Lenfatik sistem yapısının ise tümör disseminasyonunda direkt etkisi vardır. Memenin temel lenfatik drenajı, ikinci ve üçüncü interkostal aralıkta yerleşmiş bulunan aksiller nodlara olur ve aksiler bölge lenf nodları klinisyen ve patologlar tarafından üç ayrı grupta ele alınır (Tablo 1). Buna ilaveten lenfatik sistemin lateral grubu, nodi lymphatici pectoralise; süperior grubu, nodi lymphatici pectoralise; Rotter (interpektoral) lenf nodları aracılığıyla da subklavyan nodlara; medial grup, nodi lymphatici parasternalise ve karşı memeye; inferior grup ise karın ön duvarı ve karaciğer lenfatiklerine dökülür.

Tablo 1. Aksiller Lenf Nodlarının Düzey Durumuna Göre Ayrımı

Düzey durumu	Anatomik lokalizasyon
Düzey 1	Pektoralis minör kasının medialinde yer alan lenf nodları
Düzey 2	Pektoralis minör kasının altında yer alan lenf nodları
Düzey 3	Pektoralis minör kasının lateralinde yer alan lenf nodları

Meme dokusunun morfolojik lezyonlarının anlaşılması ve doğru yorumlanması için, normal histolojik yapılarının ve bunların embriyolojik orijinlerinin bilinmesi gerekir. Meme bezleri 5 haftalık fetüsün ventral yüzeyinde epidermis kalınlaşması ile beliren ve aksilladan uyluğun üst medial bölgesine kadar uzanan süt çizgisinden gelişir. Embriyolojik gelişimin dokuzuncu haftasından itibaren, bu çıkıntılar yalnızca pektoral bölgede kalırlar. Burada ektoderm daha da kalınlaşır ve alttaki mezenkime ilerleyen solid hücre kordonları oluşturur. Embriyonik peryodun sonuna doğru, bu kordonlar çukurlaşır ve ileride oluşacak meme gland parankimini oluşturur (laktiferöz sinüs, laktiferöz duktuslar ve sekretuar alveoller). Meme glandının stromasını ise lobar glandüler formasyonların etrafındaki doku oluşturur. Ultrastrüktürel olarak, glandüler sistemin duvarları, bir bazal lamina, kesintili bir myoepitelyal hücre tabakası ve iki kolumnar hücre tabakasından oluşur. Kolumnar hücreler, luminal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus, myoepitelyal hücreler ise sitoplazmalarında abondan kontraktıl fibriler apparatuslar içerirler. Gestasyon sırasında, fetal meme glandı, maternal orijinli hormonal stimülasyona bağılı olarak, doğum sonrası regrese olacak olan sekretuar aktivite işaretleri gösterir. Pubertede, hormonların etkisi altında, dişi meme glandı, en son maturasyonuna kavuşur ve laktiferöz kanal sisteminin gelişimi ve çevreleyen konnektif ve adipöz

doku proliferasyonu ile eşzamanlı oluşan lobülasyon süreci ile tamamlanır. Matür bir kadında, meme glandı hormonal siklus etkilerine cevap verir. Östrojenik fazda glandüler sistem hücrel proliferasyona girer, siklusun sonunda ise belirgin sekretuar aktivite görülür. Bu değişikliklerle bağlantılı olarak, siklusun yaklaşık sonuna doğru, intralobüler konnektif doku sıvı bağlayarak kapasitesini artırır. Laktasyon periodu sırasında, değişik hormonların etkisi altında, asiner hücreler belirgin sekretuar differansiasyona giderken lobüller genişler ve sayıca artar. İnterlobüler septalar belirgin olarak incelikir. Menapoz ile birlikte, hormon düzeylerinde düşmeler görülür ve süt bezlerinin bir bölümü küçülür veya yok olur. Bu nedenle de meme dokusu küçülür ve atrofiye uğrar.

3. 1. 1. 3. Meme Kanserinin Tipleri

3. 1. 1. 3. 1. Memenin Benign Tümörleri

Fibroadenom; Fibroz ve glanduler hücre hiperplazisi bulunan epitel ve bağ dokusu elemanlarının karışımından oluşan tümörlerdir.

Perikanalikuler Fibroadenom; Çoğunlukla puberte ile 25 yaş arasındaki gençlerde görülür. Kitle 1–2 cm çapında sert kıvamdadır. Ağrısız, hareketli bir kitledir.

İntra Kanalikuler Fibroadenom; Genellikle 35 yaş üstündeki kadınlarda görülmektedir. Kıvamı daha yumuşaktır.

İntraduktal Papillom; Genellikle duktus ve nadiren asini hücrelerinden köken alan bir epitelyal tümördür. Genellikle menopoz dönemlerinde ortaya çıkar. Çok hareketli ve yumuşak kitleye neden olmaktadır (8).

3. 1. 1. 3. 2. Memenin Kistik Hastahkları

Fibrokistik değişikler, göğüs ağrısı, meme başı akıntısı gibi rahatsızlıklarla ortaya çıkar. Bu değişiklikler overyal hormonlara meme dokusunun aşırı yanıtından kaynaklanmaktadır. Genelde, fibrokistik değişikliklere memenin üst dış kadrnında rastlanır. Duktuslarda ve asinilerde hiperplazi ve kistik oluşumlar, papiller ve apokrin metaplazi, bağ dokusu artışıyla karakterizedir.

3. 1. 1. 3. 3. Memenin Malign Tümörleri

Meme kanserlerinin morfolojik incelenmesindeki iki temel noktanın tespiti çok önemlidir:

- 1- Tümörün memenin glandüler bölümünde sınırlı (in situ) ya da stromaya invazyon yapmış (invaziv) olması
- 2- Tümörün duktal ya da lobüler tipte olması.

Meme malignansilerinin %95'ten fazlası epitelden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılırlar. Non-invaziv tümörler daha önceden bulunan yapılarda (duktus ve lobül) etraftaki stromaya invazyon göstermeden tümör hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. Tümör hücreleri etraftaki stromayı invaze ederlerse invaziv karsinom olarak sınıflandırılırlar (9). Meme kanserleri esas itibari ile adenokarsinomdur. Meme kanserlerinin sınıflamasında en yaygın olarak kullanılan sistem Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sistemdir. Bu sınıflama meme kanserlerinin, yayılma ve yerleşim özelliklerine göre yapılmaktadır (10).

3. 1. 1. 3. 3. 1. Noninvaziv Kanserler

3. 1. 1. 3. 3. 1. 1. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)

Memenin primer malign neoplazmıdır. DCIS tüm meme kanserlerinin %0,8–5’ini oluşturur. Bu lezyonlar duktusun içerisinde çoğalarak duktus boyunca yayılırlar ve bazal membranı aşmazlar. Nadiren palpasyon bulgusu verirler. Tümöral epitel hücrelerindeki farklılıklara göre üç tipe ayrılırlar; Komedo, kribriform ve papiller tip. Komedokarsinoma en malign tiptir. 1980 li yıllardan önce DCIS olguları malign meme lezyonlarının % 3–5 ini oluştururken bugün bu oran % 20’nin üzerindedir. Bu artış tarama mammografilerinin yaygın kullanımına bağlıdır. Noninvaziv duktal meme kanserinin histolojik subtiplerinin prognozu hususunda araştırmacılar arasında fikir ayrılıkları vardır. Fakat netice itibariyle yüksek nükleer grade’e, yüksek Thymidine Labeling İndeks ve mikroinvazyon kapasitesine ve yalnız tyelektomi (geniş tümör eksizyonu) yapıldığında en sık lokal rekürens komedokarsinoma’da rastlanır. Üstelik en sık rastlanan subtiptir. Diğer subtipler ise sıklık sırasına göre papiller, mikropapiller (multisentrisitesi en yüksek ve memenin büyük bir bölümünü işgal edebilecek kadar diffüz olabilen tip), kribriform ve solid tip intraduktal kanserlerdir (11).

3. 1. 1. 3. 3. 1. 2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)

Memenin lobüllerindeki epitel hücrelerinin noninvaziv, anormal proliferasyonudur. Menapoz sonrası lobüllerin atrofiye uğraması nedeniyle LCIS genellikle premenapozal eğilimlidir. Klinik, mammografik veya makroskobik olarak bir belirtisi yoktur. Bu yüzden genellikle tesadüfen tanı konur. Multisentrik ve sıklıkla bilateraldir. Bazı araştırmacılara göre gerçek kanser olarak kabul edilmemekte, daha ziyade prekanseröz lezyon olarak düşünülmektedir. Ancak, son yıllardaki

çalışmalar bu lezyonun karsinom olarak ilerlediğini ve kanser riskinin her iki memede de birbirine eşit olduğu gösterilmiştir. En fazla 44–47 yaşları arasında premenopozal kadınlarda görülür. Tüm kanserlerin % 1–6 sını noninvaziv kanserlerin % 30 unu oluşturur. Lobüler karsinoma in situ saptanan hastalarda infiltratif duktal ve infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona göre 9 kat daha fazladır (12).

3. 1. 1. 3. 3. 2. İnvaziv Tümörler

Malign hücrelerin meme stromasına invazyon gösterdiği tümörlerdir. Bu tümörlerde aynı zamanda in situ tümöral lezyon da bulunabilir.

3. 1. 1. 3. 3. 2. 1. İnfiltratif Duktal Karsinoma

Klasik invaziv duktal karsinoma meme kanserleri içinde en önemli bölümü oluşturur. Meme kanserleri arasındaki sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte % 47–75 kadardır. Tipik olguda sert çevreden net bir sınırlama göstermeyen çevre meme dokusu içinde yıldızlı uzantılar oluşturur. Tümörün stromasının çok bol olduğu durumlarda tümör çok sert olarak palpe edilir ve geleneksel olarak sert kıvamlı (skirro) kanserler olarak isimlendirilir (9). Bir in situ komponent sıklıkla eşlik eder.

3. 1. 1. 3. 3. 2. 2. İnfiltratif Lobüler Karsinoma

Tüm invaziv meme kanserlerinin %1 ile %14 arasında bir bölümünü oluşturur. Meme kanserinin özel bir morfolojik tipidir. Sıklıkla aksiller lenf nodu tutulumu vardır. Tanınmaları iki açıdan önemlidir;

1-Bilateral olma oranları %20 olması

2-Aynı meme içerisinde multisentrik olma oranlarının duktal karsinomaya göre yüksek olması (9).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 3. Kolloid Karsinoma (Müsinöz Karsinoma)

Genellikle postmenopozal kadınlarda izlenen bu karsinom genellikle yavaş büyür. Diğer meme kanserlerine oranla daha yumuşak kıvamlı ve mukus içeriğinden dolayı jelâatine benzer kesit yüzüne sahiptir. Tümör yavaş büyür ve gelişir, prognozu iyidir ve lenf nodu metastazı hemen hiç görülmez. Nekroz ve lenfatik invazyon nadirdir. Genel sağkalım, infiltratif duktal karsinom'dan oldukça iyidir (13).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 4. Medüller Karsinoma

Duktal tip kanserlere göre daha genç hasta grubunda görülür. 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin % 11'i meduller kanserdir. Düşük grade'li ve iyi prognozlu tümörlerdir. Az oranda fibröz stroması olmasına karşın lenfoid infiltrasyon barizdir. Bazı skirroz karsinomalar, invaziv lobüler lezyonlara eşlik edebilir ki bu durumda daha agresif ve multisentrik olmaya meyillidirler ve uzak metastaz gelişme ihtimali de yükselir. Diğer tümörlerden genelde daha iyi bir prognoza sahiptir, özellikle tubülo-lobüler subtipinde, prognoz daha iyidir (14).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 5. Papiller Karsinoma

Memenin papiller kanserlerinin çok büyük kısmı in situ ya da önemli oranda in situ komponent bulunduran kanserlerdir. Nadir görülen tümörlerdir. İnvazyon ve lenfatiklere yayılma insidansı düşüktür (14).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 6. Tübüler Karsinoma

Eskiden iyi diferansiye invaziv duktal karsinoma kategorisi içinde yer alan ayrı bir antite olduğu yakın zamanlarda tanımlanmış, nispeten iyi prognoza sahip bir karsinomdur. Pleomorfizm çok nadirdir ve mitoz çok azdır. Tek kat iyi diferansiye epitel tarafından tübüler yapıların tipik olarak sıralanması esastır. Tübüler hücreler, normal duktus ya da duktulusları taklit eder (14).

Multiglandüler, kribriform ya da adenokistik konfigürasyonlara rastlanır. Perinöral invazyon görülebilir. Bu tümörler nonagressif bir büyüme patternine sahip olup aksiller lenf nodu tutulumu %10 vakada bildirilmiştir (13).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 7. Apokrin Karsinom

Tamamen ya da büyük bölümü apokrin hücrelerden oluşan oldukça nadir görülen bir tümördür (9).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 8. Sekretuar (Juvenil) Karsinom

Nadir görülen bu form primer olarak çocuklarda görülür ancak yetişkinlerde de rastlanabilir.

3. 1. 1. 3. 3. 2. 9. Adenoid Kistik Karsinom

Memede oldukça az olarak görülen bu tümör, tükrük bezinde görülen tümörün analogudur. Memede görüldüğünde son derece iyi prognozludur (9).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 10. Metaplastik Karsinom

Skuamöz ve sarkomatöz metaplaziler en sık invaziv duktal karsinomlarda, primer meme sarkomlarında ve phylloid tümörde görülebilen yassı hücreli, spindle mezenşimal büyüme ile karakterizedir. Genellikle az diferansiye tümörlerde görülürler ve kötü prognoz gösterirler. Meme kanserlerinde metaplastik değişiklikler seyrek (14).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 11. Paget Hastalığı

Nadir olup %3 oranında görülür. Başlangıçta meme başında ve areolada yanma hissi, kaşınma, kabuklanma, ülserasyon vardır. Meme başı ve areolada egzamatöz lezyonlar vardır. Geç evrede tümör invaziv hale gelir. Paget hastalığı, enfeksiyon olarak yanlış tanımlanabilir.

Paget hastalığının prognozu oldukça iyidir. Çoğu araştırmacı buradaki hadisenin, meme başı gerisindeki duktuslarda mevcut tümörün dışarıya taşması olduğunda hemfikirdirler. Bazı araştırmacılara göre primeri belli olmayan bir karsinomun metastazıdır. Multisentrik ve subareoler tümörle birlikte olabilir (12).

3. 1. 1. 3. 3. 2. 12. İnflamatuvar (iltihabi) Kanserler

Meme kanserinin nadir tipi olup %1–2 oranında görülürler. Tümör yumuşak ve ağrılıdır. Belirtileri diğer meme kanserlerinden farklıdır. Memede deride ödem, kızarıklık, sıcaklık ve deride kalınlaşma bulguları vardır. Meme enfeksiyon görünümünde olduğundan enfeksiyon ile karıştırılabilir. Prognozu oldukça kötüdür.

3. 1. 1. 3. 3. 2. 13. Meme Sarkomu

Meme tümörlerinin %1'ini oluşturur. Çok erken metastaz yapar. Prognozu genellikle kötüdür. Nodüler, irregüler, kapsülsüz tümördür. Aksilla tutulumu %50 gibidir. Sıklıkla malign fibröz histiyositoma ve fibrosarkomatöz neoplaziler'e benzer. Beş yıllık genel sağkalım %49'dur.

3. 1. 1. 3. 3. 2. 14. Cystosarcoma Phyllodes

Geniş, genellikle kapsüllü ve bitişik meme dokusuna invazyon yapmayan tümörlerdir. Genellikle önceden varolan fibroma'lardan gelişirler. Uzun süren ve yavaş ilerleyen bir latent peryoddan sonra hızlı bir büyüme gösterirler. Grade ve cerrahi sınırlar prognostik öneme sahiptir. Treves ve Sunderland' in bir serisinde 77 vakanın 18'i malign, 18'i borderline ve 41 tanesi de benign olarak değerlendirilmiş; malign olanların dokuz tanesi uzak metastaz yapmıştır (13).

Bu sayılanların dışında memede alışık olunmayan tümörlere de rastlanır. Pür squamöz cell karsinom, bazal cell karsinom ve malign lenfoma bunlardan bazılarıdır.

3. 1. 1. 4. TNM Sınıflaması

Meme kanseri tanısı konduktan sonra evresinin saptanması, kanserin hangi aşamada olduğu, nasıl seyredeceği, tedavi yaklaşımlarından hangisinin seçileceği konusunda önemli bilgiler sunmaktadır. Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in TNM sınıflaması kullanılmaktadır. T; tümör büyüklüğü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumu, M; uzak metastazları göstermektedir (Tablo 2 ve Tablo 3) (15).

Tablo 2. 2006 AJCC TNM Sınıflaması

Primer Tümör	Tümörün makroskopik görünümü
T_x	Değerlendirilemeyen primer tümör
T₀	Primer tümöre ait bulgu yok
T_{is}	İn situ karsinom
T_{is} (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
T_{is} (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
T_{is} (Paget)	Meme başının Paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T₁	En büyük çapı < 2 cm tümör
T_{1mik}	Mikroinvazyon; en büyük çapı < 0,1 cm tümör
T_{1a}	0,1 cm < Tümör çapı < 0,5 cm
T_{1b}	0,5 cm < Tümör çapı < 1,0 cm
T_{1c}	1 cm < Tümör çapı < 2 cm
T₂	2 cm < Tümör çapı < 5 cm
T₃	Tümör çapı > 5 cm
T₄	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör: A. Göğüs duvarı B. Cilt
T_{4a}	Pektoralis majör kası dışında göğüs duvarına yayılım
T_{4b}	Ödem, "peau d'orange", cilt ülserasyonu veya satellit cilt nodülleri
T_{4c}	T _{4a} ve T _{4b}
T_{4d}	İnflamatuar karsinom

Tablo 2'nin devamı; Bölgesel Lenf Nodları (Klinik Sınıflama)

Bölgesel Lenf Nodları	
N_x	Değerlendirilemeyen nodal tutulum (e.g.daha önce çıkarıldığı için)
N₀	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N₁	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N₂	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışında) görülebilen ipsilateral internal mammaryan nodal metastaz
N_{2a}	Birbirlerine veya komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N_{2b}	Aksiller metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammaryan nodal metastaz
N₃	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak görülebilen ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N_{3a}	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N_{3b}	Klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak görülebilen ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N_{3c}	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Tablo 2'nin devamı; Bölgesel Lenf Nodları (pN) (Patolojik Sınıflama)**Bölgesel Lenf Nodları**

<i>pN_x</i>	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
<i>pN₀</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<i>pN₀(i-)</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK(-)*
<i>pN₀(i+)</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK(+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm
<i>pNo(mol-)</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR** (-)
<i>pNo(mol+)</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)
<i>pN1</i>	Mikrometastaz, (tümör infiltrasyon alanı > 0,2 mm, < 2,0 mm) 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikrometastaz
<i>pN1_{mik}</i>	Mikrometastaz, (tümör infiltrasyon alanı > 0,2 mm, < 2,0 mm)
<i>pN1a</i>	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
<i>pN1b</i>	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikrometastaz
<i>pN1c</i>	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikrometastaz
<i>pN2</i>	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın internal mammaryan lenf nodlarında klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak görüntülenebilen tutulum
<i>pN2a</i>	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2,0 mm
<i>pN2b</i>	Aksiller tutulum olmaksızın internal mammaryan lenf nodlarında klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak görüntülenebilen tutulum
<i>PN3</i>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak belirgin internal mammaryan lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryan lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı
<i>pN3a</i>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
<i>pN3b</i>	Klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışında) olarak belirgin internal mammaryan lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryan lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı
<i>pN3c</i>	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

*İHK, immünohistokimyasal yöntem

**RT-PCR, "Reverse transcriptase- polymerase chain reaction "

Tablo 2'nin devamı; Uzak Metastaz

Metastaz	
Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M₀	Uzak metastaz yok
M₁	Uzak metastaz var

Tablo 3. Meme Kanserinde Evreleme Sistemi (AJCC)

Evre	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T _{mik}	N ₀	M ₀
IIA	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₀	N ₁	M ₀
IIB	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
IIIA	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
IIIB	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
IIIC	T ₄	N ₂	M ₀
	T ₁₋₄	N ₃	M ₀
IV	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁

3. 1. 1. 5. Tam

Meme kanserinde mortalite oranını düşürmek ve uzun yaşam elde etmenin en etkili yolu erken tanı ve erken tedavidir. Bunun içinde kendi kendini muayene, fizik muayene ve mamografi en sık kullanılan yöntemlerdir. Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20–40 yaşlarında asemptomatik kadınların her 3 yılda bir hekim tarafından fizik muayene ve aylık kendi kendine muayene yapmalarını, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından muayenesi, aylık kendi kendine muayene yapmaları ve yıllık mamografi yapmalarını önermişlerdir (16).

Hastalar genellikle ya kendi kendilerine veya rastgele bir muayene sırasında tespit edilen bir kitle ile başvururlar. Hasta kliniğe geldiğinde hem oturur hem de yatar pozisyonda inspeksiyon ve tüm kadranların palpasyonu ile muayene edilmelidir. Her iki meme arasındaki büyüklük farkı, asimetri, pigmentasyon, meme başı akıntısı ya da pullanma ve hamile olmayan bir kadında venöz dilatasyon veya ödem olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Eğer palpabl tümör varsa bunun lokalizasyonu, büyüklüğü, mobil olup olmadığı kaydedilmelidir. Memeye ilaveten aksilla ve supraklaviküler bölge de muayene edilerek buralarda tespit edilen lenf bezinin sayısı, yapısı, mobilitesi ve büyüklüğü not edilmelidir. Aksillasında palpabl nod tespit edilen hastaların %25-30'unda patolojik olarak tümör tespit edilemezken, klinik muayenede aksillası negatif olan hastaların %20-30'unda patolojik tümör tespit edildiği bildirilmiştir. Karaciğer büyümesi veya lenfadenopati yönünden batın muayenesinin yapılması ve kemik metastazı açısından kemik ağrılarının olup olmadığının sorulması gerekir. Laboratuvar testleri içinde tam kan sayımı yapılmalı ve kan biyokimyasına (özellikle karaciğer fonksiyon testleri) bakılmalıdır.

Radyolojik alışmalar; direkt akciğer grafisi, bilateral mamografi ve eğer endikasyon varsa bazı kemiklerin düz grafilelerini içerir. Günümüzde mamografinin meme kanserindeki asıl rolü, tarama amaçlı olarak kullanımıdır. Bunun yanında, tanı konulmuş hastalarda tedavi planlanması için ve tedavi sonrası takipte kullanılan ana görüntüleme yöntemidir. Düzenli yapılan mamografi 0,5 cm'den daha küçük kanserleri tanımlayabilir. Mamografi negatif olsa bile, şüpheli bir kitle üzerinde biopsi yapılmalıdır (16). Mamografide meme kanseri klasik olarak kötü sınırlı ve spikle marjinler içerebilen bir kitle olarak görülür. Nadiren yuvarlak, lobüle ya da düzgün konturlu olabilir (kistik olup olmadığı ultrasonografi ile ayırt edilebilir). Meme dokusunun yapısal bozuklukları tespit edilebilir. Bir fokus etrafındaki lineer, radial veya spiküler değişiklikler kanser şüphesi ile değerlendirilmelidir. Daha nceki mamogramların, değerlendirme esnasında dikkate alınmasında yarar vardır. Kalsifikasyonlar malign ya da benign değişikliklerle birlikte olabilir. Bununla beraber, malign tümörlerle birlikte görülen kalsifikasyonlar tipik olarak 100–300 mikron büyüklüğünde çubuk seklinde, tubüler, dallanmış veya noktasaldır. Mikrokalsifikasyonların, beşten fazla zm salkımını andırır görüntü oluşturması intraduktal hastalığı düşündürür ve nonpalpabl lezyonlarda tanıya varmak için iğne ile işaretlendikten sonra eksizyonel biyopsi yapılır. Bu hastaların yaklaşık %30'unda malignite doğrulandır; bunların da %56'si noninfiltratif, %37' si invaziv duktal karsinomadır. Mamografinin ortalama sensitivitesi %90, spesivitesi ise %94 civarındadır. Başlangıçta mikrokalsifikasyon olan hastalarda, eğer tyelektomi' den (geniş lokal tümör eksizyonu) sonra meme koruyucu cerrahi düşünülüyorsa, rezidüel hastalığı ekarte etmek için tyelektomi sonrası mamografi çekilmelidir.

Mamografide saptanamayan palpabl kitlelerde, ultrasonografi (US) ile kitlenin solid kistik ayırımı yapılabilir. Birçok çalışmada mamografide görülemeyip sadece ultrasonografi ile saptanan meme kanserleri bildirilmiştir. US ile görülebilen lezyonlardan biopsi ve işaretleme yapılabilir. Ultrasonografinin majör dezavantajı, mikrokalsifikasyonların tespit edilememesi ve bir cm'den küçük lezyonların teşhisinin çok zor olmasıdır. Bunun dışında mesela medüller kanserler keskin sınırları nedeniyle ultrasonografide fibroadenomları taklit edebilirler veya yağlı meme dokusu yüksek ekojenitesi nedeniyle zor değerlendirilir. Ayrıca, Dijital Mamografi, Manyetik Rezonans görüntüleme ve Pozitron Emisyon Tomografisi gibi yeni gelişen yöntemler meme kanserinin tanı, evreleme ve tedavi sonrası takibinde büyük rol oynayacaktır (17). Manyetik Rezonans görüntüleme, maliyetinin yüksek olması nedeniyle rutinde kullanılmaz. Metastaz açısından akciğer, kosta ve omurgayı değerlendirmek için göğüs radyografisi uygulanır. Karaciğer metastazını tanımlamak için abdominal bilgisayarlı tomografi ve karaciğer fonksiyon testleri de yapılır. Kemik sintigrafisi, asemptomatik kemik metastazlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. Evre-I hastalıkta anormal kemik sintigrafisi %2 oranında tespit edilirken, Evre-II hastalıkta %20, Evre III'de ise %30'lar civarında görülür. İnternal mammarian ve aksiller lenf ganglionlarını değerlendirmek için lenfosintigrafi yapılabilir. Sensitivitesi %76, spesivitesi ise %67'dir. Radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda yapılan internal mammarian lenfosintigrafi ile %15 hastada parasternal lenfatikler arasında kros drenaj olduğu ve %30 hastada parasternal lenf nodlarının, normal tedavi alanının dışında yerleştiği tespit edilmiştir. Meme termografisi ise sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle halâ deneysel amaçla kullanılabilecek bir metottur (13).

Memede görülen selim lezyonların ve meme kanserinin büyük çoğunluğu kendisini bir kitle olarak ortaya koyar. Bu kitlenin tanısı için başvurulacak çeşitli biopsi yöntemleri vardır. Bunlar; İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Core Needle (Kesici İğne) Biyopsisi, insizyonel biyopsi ve eksizyonel biyopsi yöntemleridir (5).

3. 1. 1. 6. Doğal Seyir

Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (%39,5). Bunu sırasıyla santral bölge (%30), üst-iç kadran (%15,2), alt-dış kadran (%9,8) ve alt-iç kadran (%5,5) izler. Bu oranlar, değişik kadrandaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür. Aynı anda her iki memede birden görülmesi ise oldukça nadirdir (%1-2). Birbirini müteakiben (metacraneous, subsequent) bilateral meme kanseri görülme insidansı %7-8'dir. Memedeki tümörün büyüme hızının, kaynaklandığı andan itibaren değişmediği düşünülmektedir. Doubling time (ikilenme zamanı) üzerindeki çalışmaların sonucunda, bir tümörün palpabl hale gelebilmesi için en az beş yıl geçmesi gerekmektedir. Hatta yavaş büyüyen tümörlerde bu süre daha uzundur (uzun latent periyod). Hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir (13). Meme kanseri en yavaş büyüyen tümörlerdendir. Teşhis öncesi prelinik periyod, başlangıç tedavisinden sonraki klinik dönem ve hatta metastazın ortaya çıkışı on yılları bulabilir. Ne var ki bu seyir bazı hastalarda oldukça kötü ve agresiftir. Bazı ilginç tiplerde ise tedavinin genel sağkalıma katkısı tayin edilememektedir. T1 -T2 olguların çoğu, ağrısız meme kitlesi ile ya da tarama mamografisindeki anormallikle gelirler. Bazen de memede hassasiyet, cilt değişiklikleri, kanlı meme başı akıntısı ya da memenin konveksitesi veya büyüklüğünde değişme ile gelirler.

Bazı hastaların hastalıklarını gizlemesi sebebiyle meme cildine yada göğüs duvarına infiltre (lokal ileri evre kanser) veya aksilla yada uzak organ metastazı ile başvurmaları söz konusu olmaktadır. Meme kanseri yayılımını kan ve lenf yolu ile yapar. En sık metastaz yaptığı organlar; kemik, akciğer, karaciğer, plevra, adrenal bezler, deri ve beyin'dir (13).

3. 1. 1. 6. 1. Lenfatik Yayılım

Klinik-patolojik çalışmalar göstermektedir ki birçok solid tümörün erken yayılımında lenfatik yollar ve bölgesel lenf nodları önemli olmuştur. Lenfatik metastazın aşama aşama meydana geldiği bilinmektedir. Bu aşamalar;

- 1) Lenfangiogenezisin uyarımı,
- 2) Tümöral kitleden hücrenin ayrılması ve lenfatik damara girmesi,
- 3) Dolaşımdayken yaşamda kalması,
- 4) Hedef organın mikrodamarlanmasına rastgele veya özel olarak girmesi,
- 5) Dolaşımdan çıkması ve metastatik odak oluşturmak üzere büyümeye başlamasıdır.

Kan damarları ile karşılaştırıldığında lenfatik damarların sıkı interendotelyal bağlardan yoksun olması ve devamlı bir basement membrana sahip olmaması nedeni ile tümör hücrelerinin lenfatik damarlara girişinin daha kolay olduğu düşünülmektedir. Lenf akımı kan akımından daha yavaştır ve metastatik hücrenin yaşaması için gerekli elemanlar bulunur. Lenfatik metastaz için yeni oluşan lenfatik damarların gerekli olduğu ve daha önceden oluşmuş lenfatiklerden ziyade yeni oluşan lenf damarlarının metastaz için kullanıldığı gösterilmiştir (18-20).

Ancak metastaz sadece yeni lenfatik damar oluşumu ile ilgili olmamaktadır. He ve ark. yaptıkları çalışmada zayıf metastatik özellik gösteren meme kanser hücrelerinin (N=15 tümör hücreleri) artmış intratümöral ve peritümöral lenfatik oluşumu uyardığı gözlenmiş ama lenf nodu metastazı artmamıştır (21). Solid tümörlerde tümör hücresinin ayrılması için genelde nekroz önemli ve sık rastlanan bir olay olmaktadır. Küçük bir lümene sahip olan veya büyüyen tümöral kitle nedeni ile basıya uğrayan intratümöral damarlar genelde genişleyip nekrotik doku içine kanarlar. Bu kanama sonrasında yüksek interstisyel sıvı basıncına sahip olan tümöral kitlenin yayılımı kolaylaşır. Çoğu tümör duktuslardan çıkar ve duktuslar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşırlar. Lenfatik kanallar yoluyla da periferal lenfatiklere yayılırlar. Tümör, kan damarları boyunca büyüyebilir; dermisin derin lenfatiklerinin içine yayılabilir ve böylece deri ödemi meydana gelebilir (peau d'orange) ki bu durum genellikle süperfisyel lenfatiklerin daha derin lenfatikler kadar invaze olduğunu gösterir (22).

Haegensen ve Vallagusa ile arkadaşları aksiller lenf bezi tutulumuyla göğüs duvarı rekürrensi arasında doğru bir orantı ve radikal mastektomi ya da MRM ile tedavi edilen hastalarda tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile genel sağ kalım arasında ters bir orantı olduğunu ortaya koymuşlardır. Vallagusa ve arkadaşları aynı zamanda internal mammarial nodların tutulumunun rekürrensi daha da arttırdığını vurgulamıştır (23, 24). Bugüne kadar yapılmış olan yüzlerce araştırmaya rağmen lenf bezi metastazı en önemli prognostik faktör olarak yerini korumaktadır.

Aksiller lenf bezlerinde histopatolojik olarak metastaz bulunmayan hastalarda 10 yıllık sağ kalım beklentisi en az %70'dir. Metastazla tutulmuş lenf bezi adedi arttıkça prognoz kötüleşir. Bir ile üç lenf bezinde metastaz varsa 10 yıllık sağ kalım %48-63 arasında bildirilmektedir; 4-9 lenf bezinde metastaz varsa sağ kalım %28'e ve 10'dan fazla lenf bezinde metastaz varsa %18'e inmektedir (25).

Cerrahiden sonraki tümör yinelemesi ile lenf nodu tutulum sayısı arasında korelasyon bulunmaktadır. Lenf nodu (-) olanlarda yıllık nüks oranı %19 iken, lenf nodlarından ≥ 10 (+) olan kişilerde nüks oranı %72-82'dir. Tutulan lenf bezlerinin lenf nodu kapsülü dışına çıkması perinodal invazyon olarak adlandırılır ve lenf nodlarına ait bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir. Perinodal invazyon metastatik lenf nodu sayısı ile korelasyon gösterir. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (26).

T-1/ T-2 tümörler ilk tanı anında %40 oranında aksiller tutulumun patolojik görüntüsüne sahiptir. Üst-dış kadran tümörleri aksiller nodları daha çok invaze ederler. Tümör ne kadar büyükse aksiler tutulum insidansı o kadar yüksektir. Aksiller tutulum seviyesi ne kadar yüksekse, prognoz o ölçüde kötüdür. Palpabl supraklaviküler lenf nodları ileri regional hastalığın bir yansımasıdır. Palpabl aksiller nodun varlığında, alt-iç kadran tümörlerinin internal mammarial nodu tutma ihtimali oldukça yüksektir (%72); bu durumda üst-iç kadran ve santral tümörlerde internal mammarian nodun tutulma ihtimali %45 iken, alt-dış kadranda %19 ve üst-dış kadranda ise %22'dir (14).

3. 1. 1. 6. 2. Hematojen Yayılım

Sık görülen bir yayılma şekli olup sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbreküstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Henüz akciğere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi tümör hücrelerinin; interkostal venler vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan paravertebral venöz pleksusa ulaşmış olabileceği şeklinde izah edilmektedir. Meme kanserinin iskelet metastazları kemikte osteolitik, osteoplastik veya her iki türden değişikliklere neden olabilir.

Bazen yayılım memeden ayrılan lenfatikler ve cilt lenfatikleri ile göğüs duvarına, oradan da plevra ve akciğerlere olur. Pek çok vakada tanı anında subklinik lokal ve sistemik yayılım olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Bu olay adjuvant kemoterapinin mantıksal temelini oluşturmaktadır. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve diğer biyolojik özellikler göz önüne alınarak mikroskopik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir (7).

3. 1. 1. 6. 3. Tedavi Edilmeyen Hastalarda Seyir

Tedavi edilmeyen hastaların klinik gidişi (ki bu hastalar uzun süre hastalığını gizlemişlerdir) şöyledir; genellikle orta yaşta bir kadının memesinde kitle meydana gelir. Bunu aksillada bir kitle oluşumu izler. Tümör büyüdükçe cilde fikse olur ve ciltte çukurluk meydana gelir. Meme cidarında peau d'orange ve nodüller oluşur. Sonunda, meme cildiyle beraber meme dokusu arka plan dokularla birleşir (cancer en cuirasse).

Metastaza bağlı semptomlar primer tümörün herhangi bir evresinde meydana gelebilir. Bunlar arasında sırt ağrısı (vertebral tutulum), nefes darlığı ve öksürük (plevral effüzyon, akciğer tutulumu veya lenfanjitis carcinomatososa), anoreksi, kilo kaybı ve sarılık (karaciğer metastazı), artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar (beyin metastazı) gelir. Hastalığın son fazı kaşeksi ve terminal bronkopnmonidir.

Meme kanseri lokal durumda yakalanır ise 5 yıllık yaşam beklentisi %96'ya çıkar ve %90'a yakınının 20 yıllık takiplerinde hastalısız bir dönem söz konusu olabilir. %58 meme kanseri hastası lokal evrede yakalanmaktadır. Hedef organın erken belirlenmesi ve kapsamlı bir tarama ile daha çok kadının bu grupta yer alması amaçlanmaktadır (27).

3. 1. 2. Anjiogenez

Kan damarı oluşumunda iki ayrı süreç vardır; vaskülogenez ve anjiogenez. Vasklogenez daha önce avasküler olan dokunun içinde kan damarlarının oluşumuyla ilgiliyken, anjiogenez mevcut damarlardan yeni kapillerlerin oluşumuyla ilgilidir (28).

Primordial damarsal sistemin gelişimi vasklogenezis olarak tanımlanır ve endotelyal progenitor hücrelerin (anjioblastlar) embriyonik ve embriyo dışı mezoderm içerisinde, ilkel damarsal ağı oluşturmak üzere farklılaşmasını kapsar. Damarsal ağlarının uzanması ve değişimi için çok sayıda olayların gerçekleşmesi gereklidir. Bu olaylar yeni kapillerlerin oluşması, tomurcuklanma ve önceden oluşan damar ağının yeniden düzenlenerek küçük ve büyük damarları oluşturmasını içerir (29).

Gelişen damarsal yapıların birbiri ardısıra olgunlaşmaları, perivasküler hücrelerin yeniden yapılanmasına ve bazal membran üzerinde yapılaşmasını sağlayan faktörlerin varlığına bağlıdır. Bu daha çok parakrin sinyallerle kontrol edilen bir süreçtir. VEGFR–1 ve VEGFR–2 aracılığıyla bu süreç işler. Embriyonik damarsal

sistemin gelişmesi esnasında meydana gelen olaylar ve embriyonun oksijen ve besin ihtiyacı, aynen erişkin bir organizmada anjiogenez oluşumunda, özellikle hipoksinin aktive ettiği metabolik cevaplarla benzerlik gösterir (30).

Varolan kan damarlarından yeni kan damarlarının gelişmesi demek olan anjiogenez, vücutta doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olup, bazı durumlarda patolojik de olabilir. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde görülen anjiogenez fizyolojiktir. İnflamatuvar hastalıklarda (artrit, kronik inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis), çeşitli kanserlerde (meme, mesane, kolon, akciğer, nöroblastom, melanom, böbrek, pankreas, uterus, serviks, glioblastom) ve göz hastalıklarında (yaşla ilişkili maküler dejenerasyon, proliferatif retinopati) anjiogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan, periferik arter hastalıklarında ve gecikmiş yara iyileşmesinde ise anjiogenezin yetersizliği söz konusu olmaktadır (31).

Anjiogenez oldukça karmaşık bir mekanizmadır ve ekstrasellüler matriks içindeki ve etrafındaki hücrelerde bulunan pek çok büyüme faktörlerini, sitokinleri ve reseptörleri gerektirir. Anjiogenez süreci içinde yer alan en temel hücre, damar endotelinin temelini oluşturan endotel hücresidir. Perisitler ile birlikte kapiller damar duvarlarını oluştururlar ve her ikisi de ana damarları, dalları ve kapiller ağı oluşturuucu genetik bilgileri içerirler. Erişkin insanlardaki vasküler endotelial hücreler tipik olarak düşük turnover hızında olmalarına rağmen, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler. 70 kg'lık bir insanda bir trilyondan fazla endotelial hücre kan damarlarının içini döşer ve bu da yaklaşık 1000 metrekarelik bir alana eşittir. Endotelial hücrelerin yaşam siklusu 1000 günü geçer. Anjiogenezin sıkı denetlendiği kadın üreme sistemi ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlar dışında anjiogenez organizmada oldukça sınırlıdır (32).

Anjiogenezin düzenlenme evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Henüz tüm anjiogenik etkileşimlerin niteliği netliğe kavuşmamıştır. En büyük olasılık anjiogenik uyarıcılar ve anjiyogenez inhibitörleri arasındaki dengenin, normalde damarsal bileşenlerin sessiz halde kalmalarını sağlıyor olmasıdır. Anjiogenik uyarıların artışı ve anjiogenez inhibitörlerinin azalışı anjiogenezi başlatmaktadır. Anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler aşağıda gösterilmektedir (33) (Tablo 4);

Tablo 4. Anjiogenik Faktörler ve Anti-Anjiogenik Faktörler

Anjiogenik faktörler	Anti-Anjiogenik faktörler
VEGF	Trombospondin-1
Adhezyon molekülleri (integrinler selektinler, cadherinler),	Metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP-s)
Prostaglandin E1 ve E2 (PG-E1, E2)	Tümör nekrotik faktör alfa (TNF α) (yüksek konsantrasyonlarda)
Hypoxia Inducible Factor-1 alfa (HIF-1 α)	Retinoik asid
Matriks Metalloproteinazlar (MMP)	İnterlökin 12
Anjiopoetin-2 ve Tie-2 reseptör	2-metoksiöstradiol (2-ME2)
Cyclooxygenase-2 (COX-2)	Anjiostatin
Plasental büyüme faktör (PIGF)	Endostatin
Bazık fibroblast büyüme faktör (bFGF)	Vazostatin
Fibroblast büyüme faktör-3	VEGF inhibitörü
Fibroblast büyüme faktör-4	Trombosit faktör-4 fragmanı
Transforme edici büyüme faktör-alfa (TGF α)	Prolaktin derivesi
Transforme edici büyüme faktör-beta (TGF β)	Restin
Epidermal büyüme faktör (EGF)	Proliferinle ilgili protein
Hepatosit büyüme faktör (HGF)	Interferon- α ve β
TNF α	Anjiopoetin-2
Trombosit kaynaklı büyüme faktör	Antitrombin-3 fragmanı
Granülosit koloni uyaran faktör	Interferon γ indüklenebilen protein-10
İnterlökin-8	
Anjiogenin	
Proliferin	

Yeni damar oluşumu şu kısımları kapsayan çok basamaklı bir süreçtir:

- a) Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması,
- b) Endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü,
- c) Tubul oluşumu ve olgunlaşma, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi.

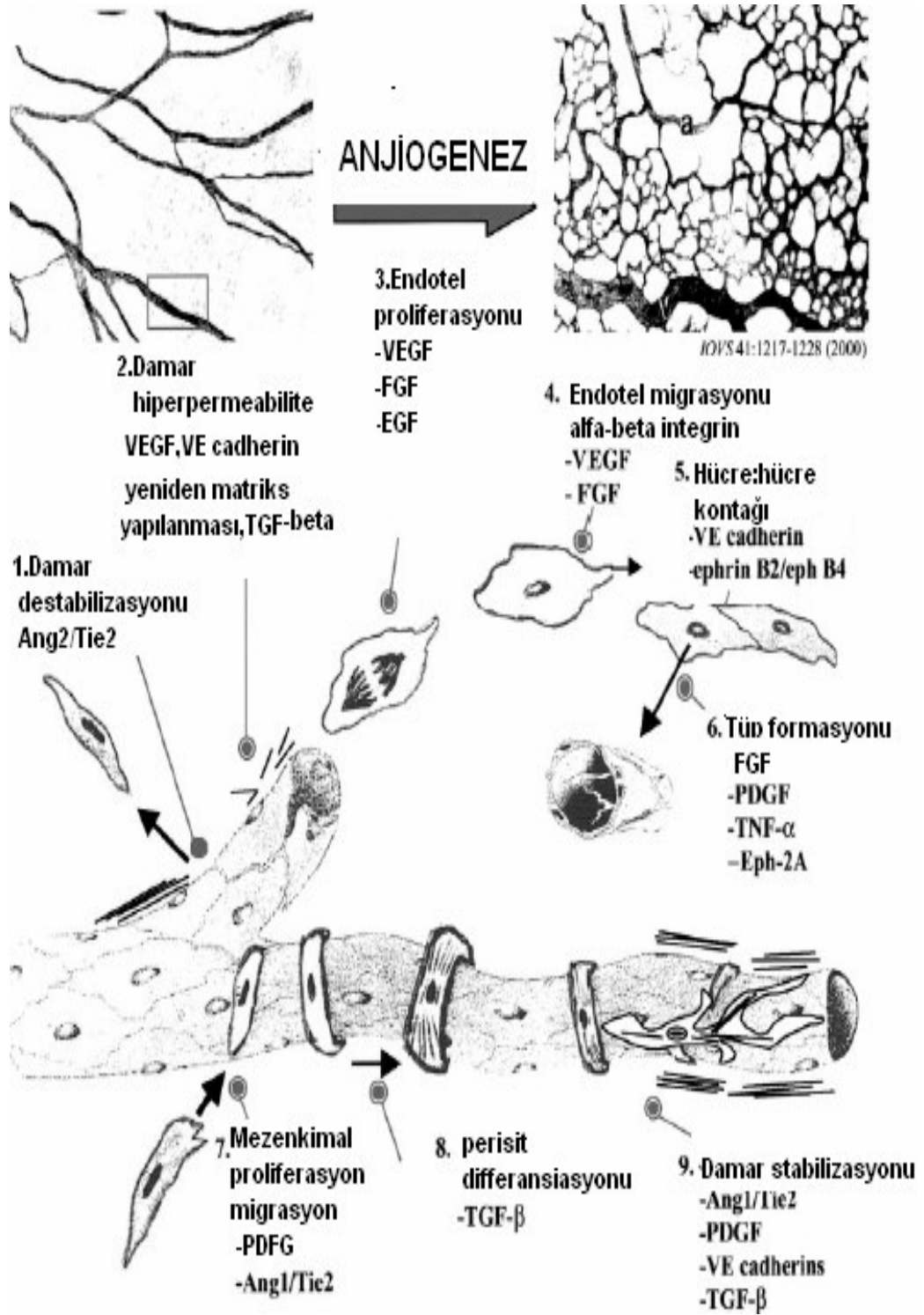
Anjiogenez süreci damar endotelini döşeyen kollajen, laminin gibi glikoproteinlerden ve heparan sülfat gibi proteoglikanlardan oluşan bazal membranın proteolitik yıkımı ile başlar. Endotel hücreleri göç etmek ve çoğalmak üzere uyarıldığında membran ve hücreler arasında bir bölünme meydana gelir. Normalde, endotel hücreleri yayılma etkisi göstermeyen tek bir tabaka oluştururlar. Ancak anjiogenez sırasında çoğalıp yayılma gösterirler. Anjiogenezi uyarıcı etkiler komşu dokulara diffüzyon yoluyla geçen anjiogenik büyüme faktörlerini üreten ve salgılayan normal, hastalıklı ya da hasarlı dokudan gelir. Anjiogenik büyüme faktörleri yakınındaki önceden var olan kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunan özgün reseptörlere bağlanırlar. Büyüme faktörleri tarafından aktive edilen proteolitik enzimler bazal membranın ve endotel hücrelerini döşeyen ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin yıkımına neden olur. ECM'nin enzimatik yıkılımını, endotel hücrelerinin uyarılması ve kapiller filizlenme izler (31, 32).

Endotel hücrelerinin invazyon ve göç süreçleri, plazminojen aktivatör ve MMP sisteminin işbirliği içinde aktive olmasını gerektirir. Ürokinaz-tip ve doku-tip plazminojen aktivatörleri plazminojeni plazmine çeviren serin proteazları grubuna aittirler. ECM bileşenlerinin yıkılması ve MMP-1, MMP-3, MMP-9, elastaz gibi matriks metalloproteinazlarının aktivasyonu da plazminin işlevleri arasındadır (34).

Anjiogenik uyarı, proteolitik yıkım ile beraber veya ondan kısa süre sonra endotel hücrelerini aktive eder. Endotel hücreleri, ekstrasellüler matrikse göç eder ve çoğalır. Bu süreçte en etkili anjiogenik faktör VEGF'dir (35).

Endotel hücre çoğalmasından sonra ECM bileşenlerinin depolanması ve bir araya getirilmesi için ekstrasellüler proteoliz mutlaka lokal olarak inhibe edilmelidir. Kapiller filizlenme oluştuktan sonra yine bu filizlenmenin ucunda yeni oluşmuş ECM'de yıkılma ortaya çıkar ve bu sayede daha ileri yayılımı mümkün olur. Bazal membranın yıkılması endotel hücre göçüne ve filiz oluşumuna izin verir. Endotelin yol alması ve uzaması sırasında hücre içi ve hücreler arası boşlukta, sonunda kendilerinden damarların olduğu lümenler gelişir. Böylece, ekstrasellüler matriksin birbirini sırayla izleyen aktivasyon ve inhibisyonları sonucunda kapillerler oluşur. Proteolitik yıkılma ve endotel hücresi göçünden sonra yeni oluşan kapillerler, yeni bazal membranı oluştururlar. Bu nedenle, endotel hücrelerinin yeni kapiller yapılar oluşturabilmeleri için birbirlerine ve ECM'e tutunma gereksinimi vardır. Damar olgunlaştıktan ve uygun anjiyogenez ortaya çıktıktan sonra anjiyogenik faktörlerde azalma görülürken, anjiyogenez inhibitörlerinde artış gözlenir. Böylece endotel hücreleri sessiz bir hale bürünür ve damarlar kan akımını başlatmaya hazır hale gelmiş olur (31).

Bu olayları özetleyecek olursak büyüme faktörlerinin aktivasyonu hücrelerin çoğalmasını ve ekstrasellüler matriks içine göç etmesini uyarır. Aynı zamanda, büyüme faktörleri tarafından aktive edilen proteolitik enzimler bazal membranın ve endotel hücrelerini döşeyen ECM bileşenlerinin yıkılmasına neden olur. Mitojenik endotel hücreleri kapiller filizleri oluşturur. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu ve büyüme faktör inhibitörlerinin uyarısı ile anjiyogenez azaltılır. ECM'nin proteolitik yıkımı da inhibe olur ve yeni oluşmuş kapillerler etrafında matriks bileşenleri sentez edilir. Normal anjiyogenez süreci şekil 2'de özetlenmiştir (36).



Şekil 2. Normal anjiogenez süreci

3. 1. 3. Tümör ve Anjiogenez

Anjiogenez kavramının tarihçesine bakıldığında yaklaşık 100 yıl önce tümör içerisinde yeni damar gelişimlerinden bahsedildiği görülmektedir. Ancak bu dönemde tümör hiperemisi olarak adlandırılan bu durumun, tümör metabolitlerine bağlı basit bir dilatasyon olduğu düşünülmüştür. Daha sonraki dönemde, tümörün mevcut damarlarla mı beslendiği yoksa yeniden damarlanmanın mı olduğu tartışılmış, yeniden damarlanmayı kabul edenler bile bunun tümör gelişimi için gerekli olmadığını, basit bir reaksiyon olduğunu düşünmüşlerdir. 1939 yılında, yaralanma sonucunda oluşan yeniden damarlanmanın durduğu ve gerilediği, ancak tümör implantında damar gelişiminin giderek arttığı farkedilmiştir. 1945 yılında yapılan bir çalışmada ise, tümör implantındaki yeni damarların konakçı damarlardan köken aldığı belirtilmiştir. 1971 yılında Folkman "tümör gelişimi anjiogeneze bağımlıdır" diyerek anjiogenez konusunda asıl gelişimi başlatmıştır (37).

1980'li yılların ortalarında, bir araya getirilen bulgular gerçekten de tümörlerin anjiogenezi uyardığını kanıtlamıştır. Hatta tümörlerin anjiogeneze bağlı olduğu ve bunun da, tümör hücre sayısındaki her artışın öncesinde öncelikle tümördeki yeni kapillerlerde artış olduğunu düşündürdüğü bile ileri sürülmüştür. Tümör hücrelerinin orijin aldıkları bölgede büyümesi ve uzak organlara metastaz yapabilmesi için yeni damar oluşumu şarttır. Deney koşullarında avasküler bir bölgeye implante edilen tümör hücreleri en fazla 1–2 mm'lik çapta kitle oluşturabilir. Çünkü oksijenin difüzyon mesafesi 100–200 mikrondur. Bu yüzden tümör hücresi kapillerlere daha uzak ise anoksik kalacak ve yaşamını idame ettiremeyecektir. Bu da anjiogenezin tümörün başlangıç, proliferasyon, invazyon ve metastazında ne kadar önemli bir köşe taşı olduğunu gösteren ciddi bir delildir.

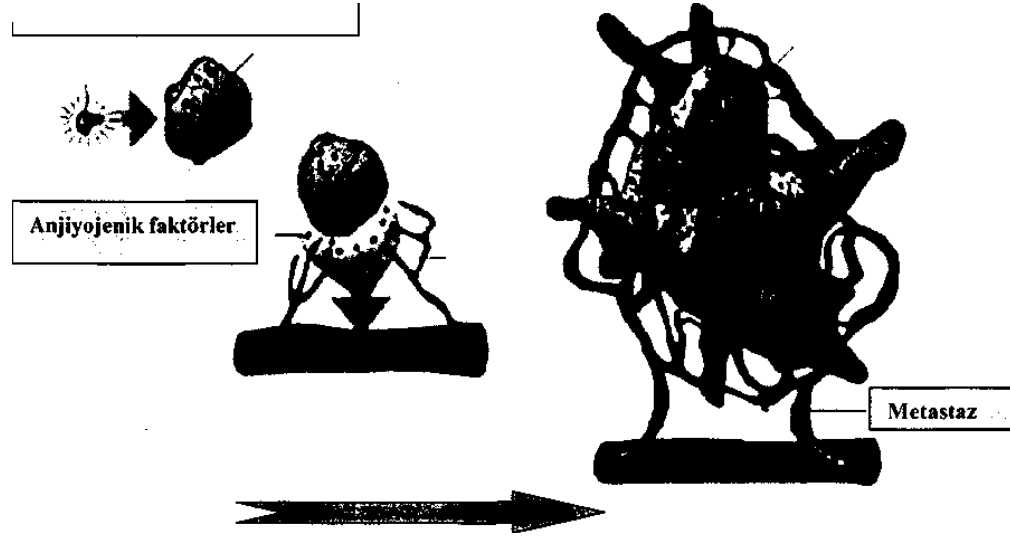
Bu hipoteze göre anjiyogenez karsinogenezin erken evrelerinde başlamaktadır. Meme, serviks ve melanositlere ait premalign lezyonlarda MVD' (mikro vessel density) nin artmış olması bunun önemli bir delilidir (38).

Tümör hücrelerinde ortaya çıkan birtakım genetik değişiklikler sonrası, hücreler anjiyogenik fenotip kazanırlar. Bunun sonucunda tümör hücrelerinden anjiyogenik faktörler (özellikle VEGF ailesi) salınmaya başlar. Anjiyogenik faktörler sadece tümör hücrelerinden salgılanmaz. Ayrıca tümörün stromasındaki fibroblastlar ve tümörü infiltre eden makrofajlar da (TİM) önemli kaynaklardır. TİM, iki şekilde anjiyogenik faktör üretir;

- a) Tümör ilişkili antijenleri endositoz ile aldığı anda aktive olur, bu işlevini gerçekleştirir.
- b) Anoksi ve nitrik oksit'e maruziyet durumunda yoğun olarak anjiyogenik faktör salgılar.

Tüm bunlardan çıkarılacak sonuç, tümör kaynaklı anjiyogenik faktörler gerekli ancak yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda anjiyogenik geçiş (angiogenic switch) sürecinin premalign lezyondan in situ karsinoma transformasyon esnasında olduğu şeklindeki görüşler ağır basmaktadır (Şekil 3) (39). Anjiyogenezi uyarmak için yalnızca anjiyogenik faktörlerin artması yeterli olmayıp, tümörün anjiyogenik özellik kazanması için anjiyogenez inhibitörlerinin de azalması gereklidir (40).

Genetik mutasyonlar



Şekil 3. Anjiyojenik dönüşüm (angiogenic switch)

Klinik veriler metastatik potansiyelin ve prognozun anjiogenez şiddetine bağlı olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle anjiogenezin şiddeti belirlenmeye çalışılmaktadır. Kullanılan yöntemler, MVD'nin saptanması, anjiogenik faktörlerin kan ve idrarda ölçülmesi, anjiogenik proteinlerin doku düzeylerinin saptanmasıdır. Kanda ve idrarda anjiogenik proteinlerin saptanması hastalık ilerlemesini belirlemede ve tedavide yol göstericidir. Anjiogenez bloke edildiğinde tümör hücre proliferasyonu devam edebilmektedir, ancak bu durum yüksek oranda tümör hücre apoptozu ile dengelenmekte ve böylece tümör hücresi genişleyememektedir (41). Anjiogenik faktörlerin inhibisyonu başlığı altında VEGF ve VEGF reseptörlerinin bloke edilmesi en çok tercih edilenlerdir. Fizyolojik anjiogeneze bir örnek teşkil eden embriyogenezde VEGF geninin silindiği farelerde yapılan çalışmalarda embriyonun 11 ile 12 gün arasında öldüğü gösterilmiştir (31). Bunun yanı sıra doğal anti-

anjyogenik faktörlerin uygulanması, endotel hücrelerinin inaktivasyonu, yeni damarların hücre dışı matriksi ile etkileşimini bozacak moleküllerin uygulanması (matriks metalloproteinaz inhibitörleri gibi) diğer stratejilerdir. Anjiogenezin tümör büyüme ve metastazındaki öneminin anlaşılması, anjiogenezi belirleme yöntemleri ve anjiogenez tedavi modaliteleri üzerine araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (42).

Anjiyogenez sadece tümör hücrelerinin kaynaklandıkları bölgede büyüyerek invazyon yeteneği kazanması için değil aynı zamanda uzak organ metastazı yapabilmesi için de gereklidir. Metastazın başlamasından tamamlanmasına kadar geçen sürede anjiyogenez mutlaka aktif bir süreç olmalıdır. Çünkü tümör hücrelerinin primer odaktan çıkıp, hedef organa yerleşebilmesi için anjiyogeneze ihtiyaç vardır. Aksi halde sessiz mikrometastaz olarak kalırlar (43). Gittikleri organda anti-anjiyogenik moleküller etkin ise implantasyon gerçekleşmeyecektir. Özetle, tümörün anjiyogenik fenotipi biyolojik davranışının temel belirleyicisidir. Uzun süre klinik olarak sessiz kalan tümörlerde anjiyogenez ve anjiyogenik stimülasyon hafif düzeyde iken, anjiyogenik geçişin hızlı ve yoğun olduğu tümörler kısa zamanda metastatik hastalık olarak kliniğe yansımaktadır. Tümör dokusunda pro-anjiyogenik faktörlerin (özellikle VEGF-A) anti-anjiyogenik faktörlere baskın gelmesi sonucu, klinik olarak sessiz seyreden tümörün agresif davranış özelliği sergilediği gösterilmiştir (44).

Anjiyogenezin tümör dokusunda varlığı çeşitli yöntemlerle gösterilebilir. Tümör içi MVD saptamak için öncelikle ışık mikroskopik olarak vaskülarizasyon derecesi belirlenir ve bu amaçla anti-CD31 ekspresyonuna bakılır. Daha sonra endotel hücre belirleyicileri immünohistokimyasal olarak araştırılır. Faktör VIII-R Ag, anti-CD31, anti-CD34, anti-CD105, anti-integrin α v β 3 antikorları bu amaçla en sık kullanılan monoklonal antikorlardır. Bu belirleyiciler özellikle aktive endotel hücrelerinde pozitif

olduğu için anlamlıdır. Dokuda VEGF izomerlerinin immünohistokimyasal yöntemlerle ya da biyokimyasal yöntemler ile araştırılması da bilgi vericidir (37).

3. 1. 4. VEGF Sistemi

3. 1. 4. 1. VEGF Ailesi

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüldür ve önemli etkileri vardır. VEGF, başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu düzenlediği ortaya konmuştur (45). Bu fonksiyonlar arasında sitokin sentezi ve salınımı, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonu ve düz kas hücre hiperplazisi yer almaktadır. Bu yüzden 1980'lerde keşfedildiğinden günümüze kadar gittikçe artan bir ilgiyle araştırılmaktadır (35). VEGF-A, Human VEGF ve vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan VEGF, VEGF ligand ailesinin en iyi araştırılmış ve anlaşılmiş üyesidir. Bu büyüme faktörünün, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynadığı ve endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. İlk defa 1983'te Senger ve arkadaşları tarafından kobay tümörlerinden tanımlanıp karakterize edildi. Kobay derisinde vasküler sızıntı oluşturduğu için de vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak isimlendirildi. 1989'da sığır hipofizinden elde edilmiş, kuvvetli endotelial mitojen olduğu anlaşılmıştır ve VEGF olarak adlandırılmıştır (46).

Bugüne kadar VEGF ailesinin 7 üyesi saptanmıştır. Bunlar VEGF-A (human VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PlGF'dür. Tablo-5'de VEGF üyeleri, reseptörleri ve fonksiyonları özetlenmiştir (47).

Tablo-5. VEGF Ailesi ve Fonksiyonları

Ligand	Reseptör	Fonksiyon
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1 ve 2 Nöropilin-1 (NP-1)	Anjiogenez, Vasküler devamlılık
VEGF-B	VEGFR-1	Bilinmiyor
VEGF-C	VEGFR-2 ve 3	Lenfanjiogenez
VEGF-D	VEGFR-2 ve 3	Lenfanjiogenez
VEGF-E	VEGFR-2	Anjiogenez
PlGF	VEGFR-1, NP-1	Anjiogenez ve İnflamasyon
VEGF-F	VEGFR-2	Anjiogenez

3. 1. 4. 2.VEGF'nin Yapısı ve Tipleri

VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF ve VEGF-F) dimerik yapılı glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Belirli aralıklarla tekrarlayan ve "sistein düğümü" motiflerini oluşturan sekiz-sistein kalıntısı içerirler. Bu yapı aynı zamanda diğer bazı büyüme faktörlerinde de bulunur (48).

3. 1. 4. 2. 1. VEGF (VEGF-A)

İlk bulunan anjiyogenik faktör bFGF olmasına rağmen, 1995 yılında Judah Folkman tarafından VEGF'nin keşfi bu alanda önemli bir dönüm noktası olmuştur. Leung ve ark. VEGF A'yı endotel spesifik mitojen olarak izole ettiler ve klonladılar. 35–45 kDa ağırlığında disülfid bağları ile birbirine bağlanmış dimerik bir glikoproteindir. VEGF endotelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonu için esansiyeldir. Endotel hücreleri dışında beyin, karaciğer, böbrek ve dalak gibi pek çok doku tarafından salgılanır (49).

VEGF geni 8 exon ve 7 introndan oluşur, kromozom 6p21.'de lokalizedir. VEGF tümör kan damarlarında proteinlerin ekstravazasyonunu sağlayan bir protein olarak biliniyordu. Daha sonra VEGF'nin endotel hücrelerine yüksek spesifite gösteren heparine bağlanan anjiyogenik bir büyüme faktörü olduğu saptandı. Sonrasında VEGF geni tarafından kodlanan permeability-inducing factor ve endotel hücresi büyüme faktörü olduğu anlaşıldı. Birçok izoformu olduğu fark edildi. VEGF'nin bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189 ve VEGF 206 olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar aminoasit sayılarını göstermektedir. Başlıcaları 121, 165, 189 ve 206'dır. İzofomlar arasında majör bir fark heparine olan afiniteleridir. VEGF 121 hariç hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF 121, VEGF 145 ve VEGF 165 salgılandığında kolayca difüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF 189 ve VEGF 206 ise salgılandığı halde hücre aracılı olarak kalır ve varlıkları testlerde kolayca saptanamaz. VEGF 189'unda heparine afinitesi yüksektir. VEGF 165 majör izoformdur ve endotel hücrelerine güçlü mitojen ve kemotaktiktir (50).

Farklı izotopların biyolojik anlamı açık değildir. Daha çok araştırma yapıldığında izoformlar arasındaki farkların görülmesi mümkündür. VEGF 165 birçok solid tümörde eksprese olan esas izoform olarak göze çarpar. Yakın zamanda gösterilmiştir ki bu izoform hepatosellüler karsinomun postoperatif rekürrensünün belirgin biyolojik göstergesi olarak kullanılabilir. 189 izoformu ise çeşitli kanserlerde vaskülarizasyon için en önemli izoform olarak düşünülmektedir. VEGF-A ligandının bağlandığı iki reseptör mevcuttur;

- a) VEGFR-1,
- b) VEGFR-2.

VEGF-A hematopoetik kök hücreleri, monositler, osteoblastlar ve nöronlardaki reseptörlere bağlanır. VEGF-A ligandı ile VEGFR-2 kompleksi güçlü anjiyojenik etkiye sahipken, VEGF-A ile VEGFR-1 kompleksinin bu etkisi zayıftır. İkinci kompleks daha çok monosit-makrofaj dizininin olgunlaşması üzerine etki eder. Fizyolojik koşullarda gerçekleşen anjiyogenez ve vaskülogenezde asıl rol VEGF-A'ya aittir. VEGF-A endotel hücreleri için yaşam faktörüdür. VEGF aynı zamanda endotelial nitrik oksid sentezini uyararak vazodilasyona yol açmaktadır. VEGF-A ekstrasellüler matriks yıkımında rol oynayan proteinaz enzimlerin aktivasyonundan da sorumludur. Tüm bu fonksiyonlarını tümör anjiyogenezinde de kullandığı için, anti-anjiyojenik tedavi yaklaşımlarında en önemli hedeflerden biri olmuştur (51).

3. 1. 4. 2. 2. VEGF-B

VEGF-B geni yaklaşık 4000 bp uzunluğunda sekiz ekson ve 6 introndan oluşur. 11. kromozomda q13 bandında yerleşmiştir. VEGF-B'nin alternatif parçalanma yoluyla iki polipeptid formu oluşmuştur; B-167 ve B-186. Hipoksi VEGF B seviyesini düzenlememektedir. VEGFR-1'e bağlanır ve monositlerin

aktivasyonu ve farklılaşmalarında rol alır ancak VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanamaz. Bu nedenle VEGF-B yetersiz endotel hücre mitojeni olarak kabul edilmektedir. Çizgili kaslarda, kalp kasında ve yağ dokusunda fazla bulunduğundan dolayı fonksiyonu yüksek hücresel enerji metabolizması ile ilişkili olabilir. Yüksek seviyelerde VEGF-B ekspresyonu kolorektal kanserde lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (52, 53).

3. 1. 4. 2. 3. VEGF-C

VEGF-C öncül protein olarak üretilir ve intrasellüler sekretuar proprotein konvertazlar olan furin, PC-5 ve PC-7 tarafından aktive edilir. VEGF-C messenger RNA (mRNA) transkripsiyonu endotel hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak başlar. VEGF-C mRNA, TNF α ve interlekin 1 (IL-1) ile aktive olur. Daha sonra keşfedilen VEGF-C, VEGFR-3 ile kompleks yaparak lenfanjiyogenezi uyarmaktadır. VEGF-C, 46 kD ağırlığında olup 419 aminoasitten oluşur. Normal şartlarda kalp, plasenta, kas, over ve ince barsaklarda eksprese olur. VEGF-C geni dördüncü kromozomun uzun kolundadır (4q34). VEGFR-3 embriyonik yaşamda kardiyovasküler sistemin gelişiminde önemli rol oynar. VEGF-C/VEGFR-2 kompleksinin kısmi anjiyogenik etkisi de mevcuttur. Bu özelliği, normal şartlarda lenfatik damardan yoksun fare kornea dokusunda VEGF-C aracılı lenfanjiyogenezin gösterilmesiyle farkedilmiştir. bFGF-2, deneysel çalışmalarda vasküler endotel hücrelerinde ve perivasküler stromal hücrelerden VEGF-C salınımını artırmak suretiyle lenfanjiyogenezi destekleyen bir diğer moleküldür. VEGF-C ligandı için spesifik olan VEGFR-3 sadece lenfatik endotel hücrelerinde bulunur. Bu özelliği nedeniyle lenfanjiyogenez çalışmalarında kullanılan spesifik bir belirleyici haline gelmiştir. VEGFR-3'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar ile muamele sonrasında lenfanjiyogenezin inhibe olması, bu reseptörün lenfanjiyogenezde temel düzenleyici

olduğunun göstergesidir. VEGF-C kan damarlarına ait endotel hücrelerini uyararak lenfatik yeni damar oluşumunu sağlamaktadır. Buradan anlaşılacağı gibi, anjiyogenez olmaksızın lenfanjiyogenezin gerçekleşmesi zordur. Buna rağmen halen açıklanamamış birtakım sorular vardır. Lenfanjiyogenezde orijin hangi hücrelerdir? Kan damarlarının endotel hücreleri mi yoksa önceden varolan lenfatik damar endotel hücreleri mi kaynaktır? Konu net değildir ve intratümöral ya da peritümöral lenfatiklerin kaynak olduğunu iddia edenler de vardır (54–58).

Birçok solid tümörde bölgesel lenf nodlarının invazyonu prognoza olumsuz katkıda bulunur ve uzak metastaz habercisidir. Bölgesel lenf nodu tutulumu tedavi stratejilerini etkileyen bir durumdur. Çeşitli tümör tiplerinde yapılan çalışmalarda, VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik vasküler invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz, relapssız sağkalım ve toplam sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu özelliği nedeniyle intratümöral VEGF-C ekspresyonu üzerinde çalışılması gereken bir husustur (57). Qingchang ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri'nde (KHDAK) VEGF-C ve VEGFR–3 lenfanjiogenez, anjiogenez ve akciğer kanserinin oluşması ve gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur (59).

VEGF-C, tıpkı VEGF-A gibi, tümör hücrelerinin dışında, tümör stromasındaki fibroblastlar ve TİM tarafından da salgılanmaktadır. VEGF-C, kimyasal yapı olarak VEGF-A'nın ana yapısından amino ve karboksil gruplarının çıkmasıyla oluşur. İntrasellüler boşlukta gerçekleşen bu süreç sonuçta saf, fonksiyonel VEGF-C üretimiyle sonlanabildiği gibi, bazen uygun olmayan tepkimeler nedeniyle, atipik, nonfonksiyonel bir protein şeklinde de salgılanabilir. Bu ikinci form lenfanjiyogenez üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir.

Ancak deneysel çalışmalarda kullanılan yöntemlerle VEGF-C 'nin pozitif olarak yorumlanmasına yol açar. Bu yüzden her zaman VEGF-C'nin tümör hücrelerinde yüksek oranda pozitif olması, o tümörün metastaz potansiyelinin de yüksek olduğu anlamına gelmez. Bunun dışında VEGFR-3 homojen bir reseptör değildir. VEGF-C ile kompleks yapamayan izoformları da olabilir. VEGFR-3'ün uzun ve kısa olmak üzere iki izoformu vardır. Bu izoformlar VEGF-C ligandı ile birleştiğinde farklı sinyal iletiyor olabilir (60-62).

Lenfanjiyogenez, yakın geçmişten itibaren ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır. Özellikle VEGF-C ligandının güçlü lenfanjiyojenik etkiye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Lenfanjiyogenez, tümörde lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz ve uzak organ metastazlarının gelişiminde önemli rol oynayan bir süreçtir. Patogenezi konusunda açıklığa kavuşmamış çok faktör olmasına rağmen, tümörde lenfanjiyogenezin varlığı, kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Meme kanserinde de gerek anjiyogenez gerekse lenfanjiyogenez, oldukça ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Bazı değerlendirme farklılıklarına rağmen, genel olarak kabul edilen görüş, intratümöral mikrodamar yoğunluğu, lenfatik damar yoğunluğu (lymphatic vessel density-LVD), VEGF-A/C ekspresyonunun hastaların prognozuna olumsuz katkıda bulunduğu şeklindedir. Çeşitli klinikopatolojik parametreler (c-erbB2 ekspresyonu, lenfovasküler invazyon, hastalısız ve toplam sağkalım oranları gibi) ile VEGF ailesi arasında bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı korrelasyonlar saptanmıştır (63).

Anjiyostatin ya da endostatin gibi güçlü anti-anjiyojenik maddelerin deneysel ortamlarda lenfanjiyogenezi de inhibe ettikleri gösterilmiştir. Ancak anti-lenfanjiyojenik molekül henüz saflaştırılamamıştır. Günümüzde kabul edilen genel görüş, lenfatikten yoksun tümörlerde asıl neden intratümöral basınca bağlı kompresyondan ziyade, belirli tümörlerde lenfanjiyogenez inhibitörlerinin yoğun olarak üretildiği şeklindedir. Buna örnek olarak, lenf nodu metastaz olasılığının bazı yumuşak doku sarkomlarında görülmemesi verilebilir (64).

Şu ana kadar çalışılan tüm kanserlerin büyük çoğunluğunda VEGF-C ekspresyonu artmıştır. Meme ve prostat kanserinde VEGF-C ile lenf nodu metastazı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Aynı şekilde over kanseri, oral kavite epidermoid karsinomu, kolorektal kanserler, mide kanseri, mesane kanseri, özefagus kanserinde de aynı bulgular elde edilmiştir. Deneysel modellerde, VEGF-C'nin pankreatik islet hücre tümörlü transgenik farelerde lenfangiogenesis ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bir başka çalışmada VEGF-C ve COX-2 üreten gastrik tümör dokularının daha yüksek lenfatik invazyon ve metastatik potansiyele sahip olduğu gözlenmiştir (65–71).

3. 1. 4. 2. 4. VEGF-D

VEGF-D'nin olgun formu VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanır ve bunların aktivasyonu ile endotel hücreleri için anjiogenik, mitojenik ve lenfanjiogenik olarak işlev görür. En fazla embriyogenesis döneminde akciğer ve deride bulunur. VEGF-D melanoma, pankreas Ca., meme Ca., özefagus Ca. ve akciğer kanserinde tümör anjiogenesis ve lenfanjiogenesisite etkili bulunmuştur (72).

3. 1. 4. 2. 5. VEGF-E

Güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGF-A ile yalnızca %20–25 amino asid benzerliği vardır. VEGF-E'nin izoformu olan VEGF-E N–27, VEGFR-2'ye yüksek affinite ile bağlanır ve aktive eder. Sonrasında reseptörün otofosforilasyonu ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açar (73).

3. 1. 4. 2. 6. PlGF

Plasenta, akciğer ve kalpte bulunur. VEGFR–1 ve NP-1'e bağlanır. VEGF-A ile birlikte VEGFR-1'e bağlanıp anjiogenesisi artırır. 4 izoformu vardır ve sadece PlGF–2 heparan sulfat proteoglikana bağlanabilir. PlGF eksikliği oluşturulan kobay farelerinde fenotip olarak belirgin farklılık olmamakla beraber miyokard enfarktüs sonrası iyileşmede bozukluk olduğu gözlenmiştir. PlGF eksikliği anjiogenesis, iskemi, yara iyileşmesi, inflamasyon ve kanserde kollateral oluşumunu kötü yönde etkiler. Kolorektal kanserde PlGF seviyesi hastalığın progresyonu ve surveyle ilişkili bulunmuştur. Lösemide ve Ewing Sarkomada PlGF araştırılmaktadır (74, 75).

3. 1. 4. 2. 7. VEGF-F

Yakın zamanda yılan (Viper) zehirinden izole edilen VEGF-F, vamin ve VR-1 parçalarından oluşmaktadır. VEGF 165 ile %50 benzerlik göstermekte ve VEGFR-2'ye selektif bağlanmaktadır. Bu sayede in vivo ve in vitro olarak VEGF A aktivitesine spesifik blokaj göstermektedir (76).

3. 1. 4. 3. VEGF Reseptörleri

İlk olarak endotel hücre yüzeyinde in vitro ve in vivo olarak saptandılar. Akabinde kemik iliği kaynaklı hücrelerde (örneğin monosit) gösterildiler (46). Tirozin kinaz aktivitesi olan üç klasik reseptörü vardır. VEGFR-1 Flt-1 olarak; VEGFR-2 KDR/Flk-1 olarak; VEGFR-3 ise Flt-4 olarak tanımlanmıştır. Membran boyunca geçen tek bir hidrofobik domain ve hücre dışı bölgelerde bulunan yedi immunoglobülin-benzeri dizilimden oluşur. Ekstrasellüler alanları ligand bağlanması açısından önemlidir. Monomerik reseptörlerin liganda olan afinitesi, dimerik reseptörlerden 100 kat daha düşüktür. Heterodimerik reseptörler ise sinyal uyarımı yapamaz (77).

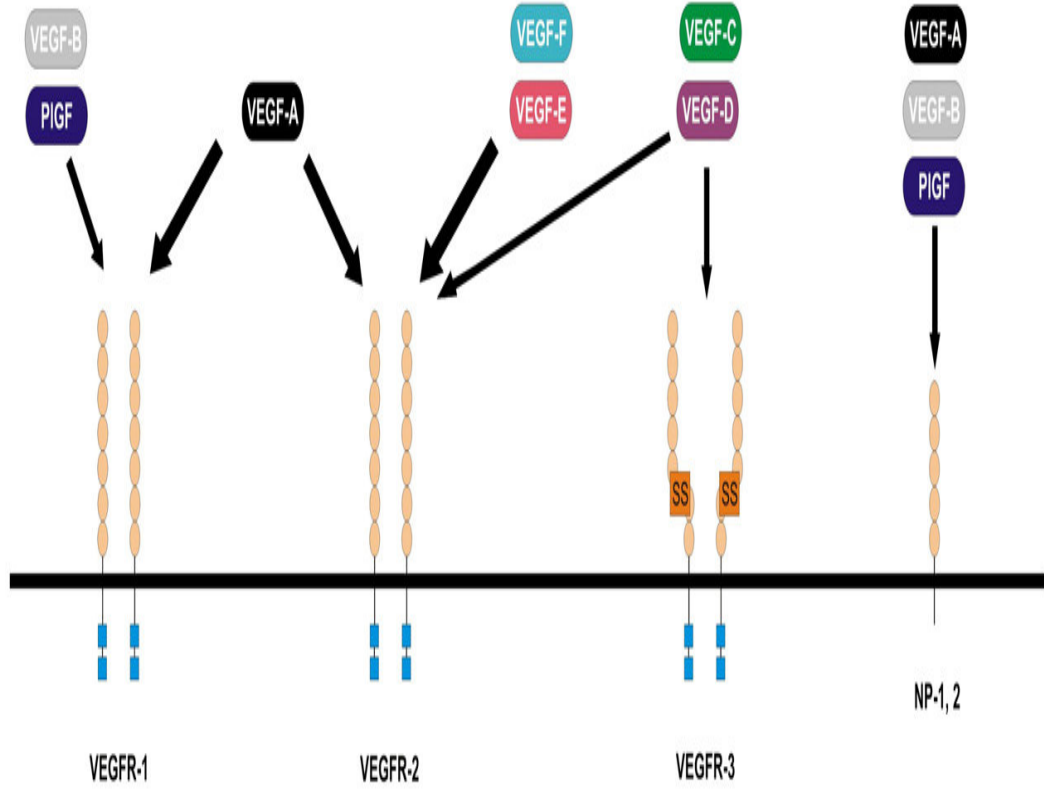
VEGFR-2 bulunmayan farelerin endotel hücrelerinin farklılaşmadığı ve organize kan damarları üretmediklerini, VEGFR-1'den yoksun farelerde ise, endotel hücrelerinin farklılaştığı, ancak damarların büyük ve organize olmadığı gözlenmiştir. Her iki reseptörün eksikliği ise damarlanmayı ve embriyonik gelişimi önlemektedir. Diğer VEGF reseptörleri NP-1 ve NP-2'dir. NP-1, tirozin kinaz aktivitesi olmayan, transmembran kinaz proteindir. VEGF 165'in VEGFR-2'ye bağlanmasını arttırmaktadır (35).

Diğer taraftan, VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını arttırırken, yüksek heparin konsantrasyonunun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir. VEGF'nin VEGFR-1 aracılı ortaya çıkan en iyi tanımlanmış biyolojik etkisi monosit göçünün uyarımı ve doku faktörü ekspresyonundaki artıştır. Bununla beraber in vivo biyolojik rolleri tam açık değildir. Ayrıca VEGFR-1'in, düz kas hücrelerindeki metalloproteinaz ekspresyonunun uyarılmasına ilişkin rolü olduğu düşünülmektedir (78, 79). VEGFR-1, VEGFR-2'nin negatif düzenleyicisidir. Böylece VEGFR-1, mikrovasküler endotel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını önlemektedir.

VEGFR-1 ve VEGFR-2 özellikle vasküler endotel hücrelerinde eksprese olur. VEGFR-3 embriyogenez esnasında vasküler ve lenfatik endotel hücrelerinde eksprese olurken daha sonra lenfatik endotelle sınır kalır (47). VEGF'nin biyolojik etkilerinin ortaya çıkması, ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerde eksprese olan VEGFR-2'ye bağlanmasıyla ilgilidir. Reseptör ligand bağlandıktan sonra dimerize olur ve otofosforilasyon ile tirozin kinaz aktivitesi kazanır. Dört önemli otofosforilasyon bölgesi tanımlanmıştır. VEGFR-2 eksprese eden hücrelerde nitrik oksit üretimini uyardığı, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu artırdığı, Ca^{+2} mobilizasyonunu, endotel hücrelerin çoğalmasını ve göçünü arttırdığı da gösterilmiştir (80). VEGFR-2 aynı zamanda VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E reseptörüdür. Aslında VEGF-A VEGFR-1'e VEGFR-2'den daha yüksek bir afiniteyle bağlanır. Ancak VEGFR-1'in tirozin kinaz aktivitesi zayıftır. Bu da VEGF-A'nın mitojenik ve kemotaktik aktivitelerini yalnızca VEGFR-2 eksprese eden hücrelerde gösterebildiğini düşündürmektedir (47).

VEGFR-3, VEGF-A ile bağlanmaz ama VEGF-C ve VEGF-D için yüksek afiniteye sahiptir. Embriyogenez sırasında vasküler ve lenfatik endotel hücrelerde eksprese edilir ama daha sonra ekspresyon lenfatik endotelle sınırlı kalır. Dolayısıyla VEGFR-3 primer olarak lenfanjiogenezin düzenlenmesiyle ilgili gibi görünmektedir (35).

NP-1 başlangıçta aksonal ve nöronal gelişimi yönlendiren bir kılavuz sinyali olarak belirlenen geniş bir protein ailesinin üyesi olarak bulunmuştur. Bu hücre yüzeyinde yer alan 130-140 kDa'luk semaphorinler, collapsinler (sinyal proteinleri) için reseptör olarak görevli olduğu belirtilmiştir. NP-1, VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'ye bağlanırken NP-2 VEGFA, VEGFC ve PlGF'ye bağlanmaktadır. Embriyonik gelişim sırasında NP-1 sinir, kardiyovasküler ve iskelet sisteminde gösterilmiştir. Yetişkin hayatta ise endotel hücre, tümöral hücreler, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinde gösterilmiştir. NP-2 esas olarak venlerde bulunurken aynı zamanda lenfatik endotel hücrelerinde eksprese olur. NP-1 10. kromozomda, NP-2 ise 2. kromozomda yerleşmiştir. NP-1, VEGF-A ve VEGFR-2 birleşimiyle ko-reseptör olarak etkileşip tümör anjiogenesisini hızlandırmaktadır. NP-1'in yüksek oranda ekspresyonunun aşırı kapiller ve kan damarı oluşumuna, hemorajilere yol açtığı gösterilmiştir. Yeni çalışmalar NP-2'yi lenfatik damar gelişimi ile ilişkili gösterilmiştir (81-83). Kısaca özetleyebilmek için VEGF reseptör ve etkileşimleri aşağıda şekil 4'te gösterilmiştir (76).



Şekil 4. VEGF izoformları ve reseptörleri

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4. 1. Hasta Seçimi

Bu klinik çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran, aksiller lenf nodu disseksiyonu endikasyonu olan ve yapılan meme kanserli hastalar (n=16) dahil edildi. Hastalara tedavi protokolü olarak tümörlü meme dokusunun tamamen çıkarılması haricinde aksillada her üç düzey düzeyindeki lenf nodlarının da çıkarıldığı MRM işlemi uygulandı. Özellikle hipoksi durumunda VEGF'lerin seviyesinin arttığı bilindiğinden dolayı bilinen akciğer metastazı olan veya başka bir akciğer patolojisi olan (Kronik akciğer hastalığı, astım, pnömöni gibi) hastalar ve aksiller disseksiyon planlanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ameliyat öncesinde hangi işlemlerin yapılacağı ve bu çalışmaya dahil olmaları sonrasında yapılması gerekenler, olası komplikasyonlar anlatılarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulundan izin alındıktan sonra gerekli işlemler başlatıldı. Hastaların demografik verileri ve klinikopatolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların demografik verileri olarak yaş, cinsiyet, ailede meme kanseri olup olmadığı ve meslekleri kaydedildi. Klinikopatolojik veriler olarak tümörün boyutu (en büyük tümör çapı), tümörün histolojik tipi, düzeylerine göre aksiler lenf nodu tutulumu, metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon varlığı, kapsül invazyonu varlığı, tümörün östrojen reseptörü (ER) durumu, progesteron reseptörü (PR) durumu ve cerbB-2 durumu ile serum CA. 15-3 (tümör markerı olarak) düzeyleri göz önüne alındı.

4. 2. Kan Örneklerinde VEGF-C İncelenmesi

Ameliyat öncesi dönemde standartlara uygun olarak hazırlanan hastalardan rutin alınan periferik kan örnekleri ile beraber VEGF-C mRNA seviyelerini belirleyebilmek için kan örneği alındı. Ayrıca hasta anestezi aldıktan sonra ve ameliyat bitirilip cilt kapatılmadan önce tümörü drene eden subklavyen venden ayrı kan örnekleri alındı. Ameliyat sonrası dönemde ise (postop. 7. gün) kontrol kanlarıyla birlikte periferik venden kan örneği alındı. Alınan bu kan örnekleri (yaklaşık 8 cc) 5 dakika süre ile santrifüj işlemine tabii tutulup serumları ayrıştırıldıktan sonra -80 derecede muhafaza edilmesi planlandı. Ancak serum örneklerinin muhafaza edilmesi sırasında yer alan bazı olumsuzluklar (derin dondurucunun bozulması gibi) nedeni ile kan örnekleri değerlendirilemedi ve çalışmadan çıkarıldı.

4. 3. Lenf Nodlarında ve Meme Kanserli Dokuda VEGF-C İncelenmesi

Ameliyat sırasında aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılırken düzeyler işaretlendi ve lenf nodları düzeylerine göre ayıklandı (Tablo 1). Düzey durumuna göre ayıklanan bu lenf nodları ve çıkarılan kanserli meme dokusu inceleme için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Lab.'na gönderildi. Çalışmaya bilgilendirilmiş onamları alınarak dahil edilen tüm hastalara ait işlemler tamamlandıktan sonra olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandı. Daha sonra İHK inceleme için parafin bloklardan yeni kesitler elde edildi. Alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitler standard streptavidin-biotin-horseradish peroksidaz (HRP) tekniği uygulanarak VEGF-C antikoru (H-190: sc-9047;Santa Cruz Biotechnology, Inc.) ile boyandı.

4. 3. 1. İmmünohistokimyasal VEGF-C Boyama Tekniği

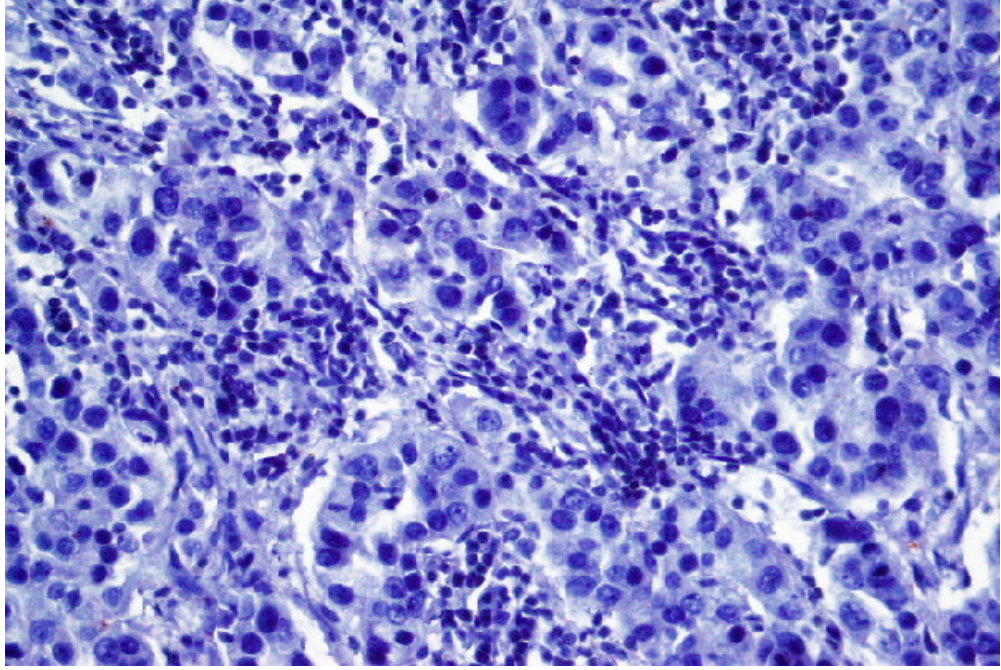
İmmünohistokimyasal alışma için HRP yöntemi kullanıldı. Yöntem sırasıyla şöyleydi:

- a) Deparafinizasyon: Parafin bloklardan dört mikron kalınlığında alınan kesitler polilizinli özel lamlara alınarak, 60°C'lık etüvde 45 dakika, parafin eriyinceye kadar tutularak daha sonra ksilol ve alkol serilerinden geçirilmek kaydıyla deparafinize edildi.
- b) Endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için 10 dakika distile su içinde hazırlanmış % 0.3 hidrojen peroksid blok içinde inkübe edildi.
- c) Sitrat bufferda (pH: 6), mikrodalgada u kez beşer dakika "(800 W, 640 W, 640 W)" inkübe edildi.
- d) Fosfat tampon solüsyonunda (PBS) (pH: 7.4) beş dakika yıkandı.
- e) Bunun ardından nonspesifik boyamaları elimine etmek için Ultra V Block uygulandı ve 10 dakika inkübe edildi.
- f) 2 gece +4 °C de 1:125 dilusyondaki primer poliklonal antikor VEGF-C ile muamele edildi.
- g) Otuz ile kırk dakika sonra oda ısısına gelince PBS'de beş dakika yıkandı.
- h) Biotinilat goat anti-rabbit sekonder antikor ile 10 dakika 38 derece sıcaklıkta inkübe edildi.
- i) Otuz ile kırk dakika sonra oda ısısına gelince PBS'de beş dakika yıkandı.

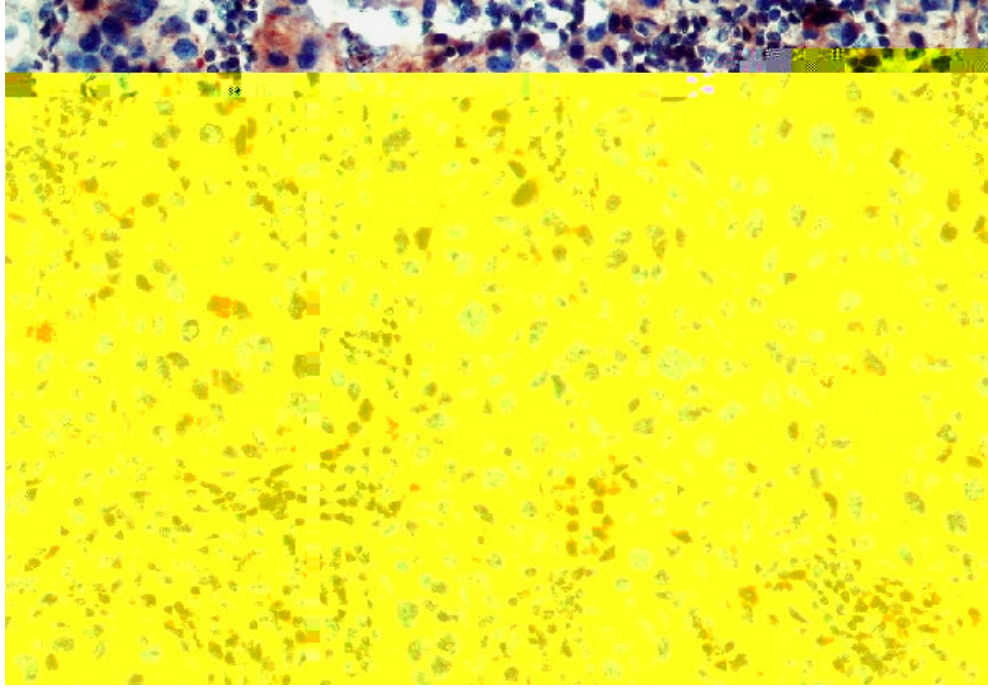
- j) Daha sonra enzim olarak streptavidin horseradish peroksidaz ile 10 dakika 38 derece sıcaklıkta inkübe edildi.
- k) Otuz ile 40 dakika sonra oda ısısına gelince PBS'de beş dakika yıkandı.
- l) Son olarak kromojen olarak AEC Chromogen ile 10 dakika inkübe edildi.
- m) Mayer's hematoksilen ile 1–2 dakika boyunca zıt boyama yapıldı ve sonrasında Ultramount medium ile kapatıldı.

Boyama sonrasında dokular boyanmanın şiddetine ve yoğunluğuna göre skorlanarak değerlendirildi. Bu değerlendirilmede boyanma şiddeti (BŞ);

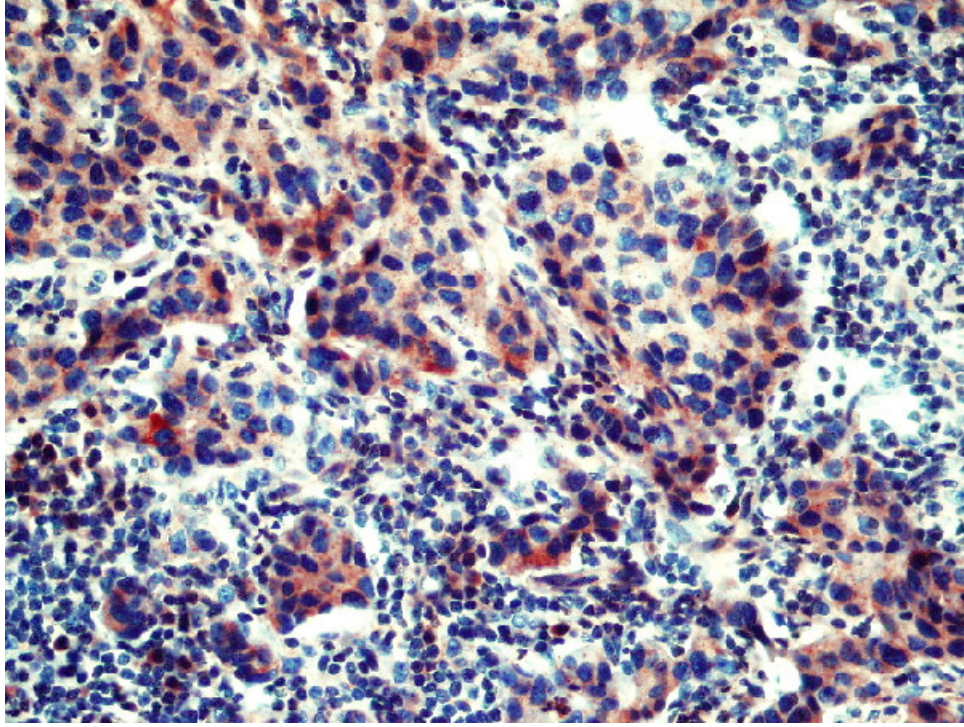
- i) Hiç boyanma olmamışsa '0' olarak (Şekil 5)
- ii) Zayıf boyanma olmuşsa '1' olarak (Şekil 6)
- iii) Orta şiddette boyanma olmuşsa '2' olarak (Şekil 7)
- iv) Yüksek oranda boyanma olmuşsa '3' olarak değerlendirildi (Şekil 8).



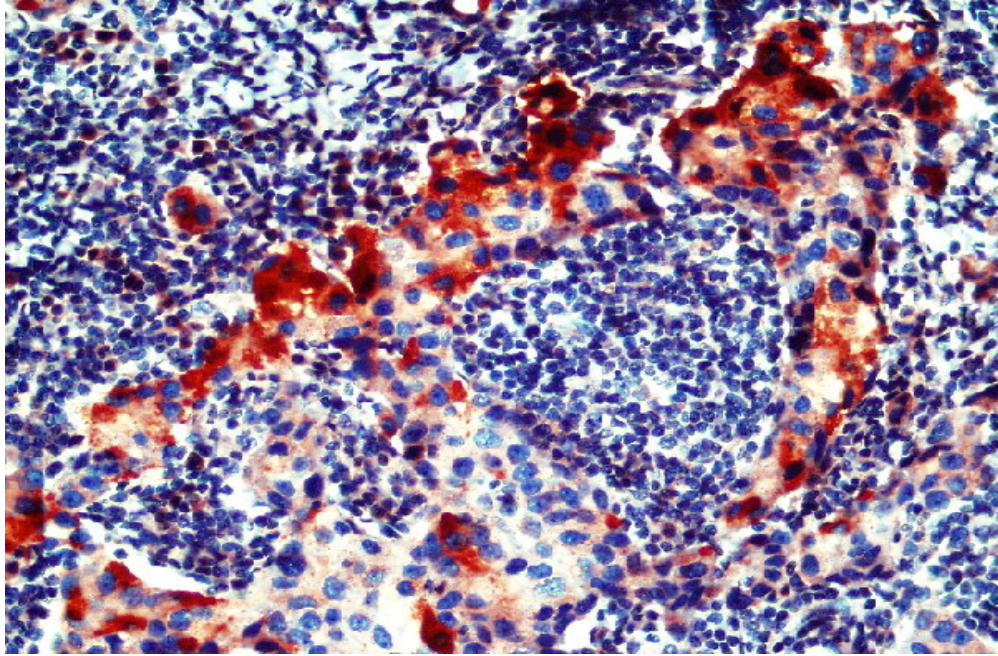
Şekil 5. VEGF-C boyanma şiddeti '0' (immünperoksidazX400 büyütme)



Şekil 6. VEGF-C boyanma şiddeti '1' (immünperoksidazX400 büyütme)



Şekil 7. VEGF-C boyanma şiddeti '2' (immünperoksidazX400 büyütme)



Şekil 8. VEGF-C boyanma şiddeti '3' (immünperoksidazX400 büyütme)

Boyanma yoğunluğu değerlendirilirken boyayı pozitif olarak tutan bölgenin tüm preparat yüzeyine olan oranı esas tutuldu. Buna göre;

- i) Bu oran % 0–10 arasında ise ‘0’
- ii) % 10–25 arasında ise ‘1’
- iii) % 25–50 arasında ise ‘2’
- iv) % 50–75 arasında ise ‘3’
- v) % 75’ten fazla ise ‘4’ olarak değerlendirildi.

Ancak VEGF-C boyanma yoğunluğu tek başına bir parametre olarak ele alınmadı. Bunun yerine boyanma şiddeti ile yoğunluğunun çarpımı ile elde edilen sonuç– boyanma derecesi (BD) olarak- değerlendirilmeye alındı.

4. 4. İstatiksel değerlendirme

Histopatolojik değerlendirmede, İHK olarak hem tümöral kitlede hem de düzeylerine göre ayrılan lenf nodlarında VEGF-C’nin boyanma şiddeti ve boyanma derecesi esas alındı. Hastaların başvuruları sırasında yapılan kayıtlar esas alınarak demografik verilerine ait kayıtlar (yaş, cinsiyet, meslek, ailede meme kanseri olup olmadığı) değerlendirildi. Aynı zamanda tümöral kitlenin ebadı, lenfatik metastaz olup olmadığı ve hangi düzey düzeyinde olduğu, ER durumu, PR durumu, cerbB2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon durumu, kapsül invazyon durumu ve serum CA. 15–3 değeri prognostik faktörler olarak değerlendirilmeye alındı.

Yapılan bu istatistiki değerlendirmede;

- 1) Tümöral kitlenin en büyük çapı esas alınarak olgular 5 cm'in altında bir çapa sahip olanlar ile 5 cm ve üstü bir çapa sahip olanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında lenfatik metastaz ve düzeylerine göre lenf nodu tutulumu açısından fark olup olmadığı,
- 2) Tümördeki VEGF-C BŞ. ve BD. ile düzeylerine göre tutulan lenf nodları arasındaki ilişki,
- 3) Hastalar aksiler lenf bezi tutulumlarına göre 3 farklı gruba ayrıldı. Bu ayırım sırasında düzeylerine göre lenf bezi tutulumları esas alındı ve gruplar Şu Şekilde belirlendi:
 - a) Grup A; Sadece düzey 1 tutulumu
 - b) Grup B; Düzey 1 ve düzey 2 tutulumu
 - c) Grup C; Düzey 1, düzey 2 ve düzey 3 tutulumuBuna göre tümördeki VEGF-C BŞ. ve BD.'nin yukarıda belirtilen gruplara dağılımı etkileyip etkilemediği,
- 4) Tümördeki ER, PR ve c-erbB2 pozitifliği ile tümördeki VEGF-C BŞ. ve BD. arasındaki ilişki,
- 5) Hastalar serum CA–15.3 değerlerine göre aşağıda belirtildiği Şekilde 2 gruba ayrıldı;
 - a) Grup 1; Normal serum CA–15.3 değerine sahip olanlar (7.5–53 U/ mL)
 - b) Grup 2; Yüksek serum CA–15.3 değerine sahip olanlar (>53 U/mL)Buna göre tümördeki VEGF-C BŞ. ve BD. ile bu gruplar arasındaki ilişki,

- 6) Tumorün lenfovasküler invazyon pozitifliği ve kapsül invazyon pozitifliği ile tumordeki VEGF-C BŞ. ve BD. arasındaki ilişki,
- 7) Ayrıca aksiller bölgeden ayıklanan ve düzeylerine göre ayrılan lenf nodlarındaki VEGF-C BŞ. ve BD. ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiler Mann Whitney-U testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5. 1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya toplam 16 meme kanseri hastası dahil edildi. Hastaların yaşları 24 ile 82 arasında değişmekteydi (ortalama 50 yaş). Bu hastaların hepsi bayandı ve ev hanımıydı. Olguların % 43'ünde (n=7) aile hikayesi pozitifti.

5. 2. Klinikopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların patolojik incelemeleri değerlendirildiğinde toplam 9 hastada invaziv duktal tipin görüldüğü (%56,25) ve 4 hastada ise (%25) ile invaziv lobüler tipin görüldüğü belirlendi. Tümörün patolojik tipi ile lenfatik metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olguların değerlendirilmesinde tümör boyutu ortalama değeri 4,12 cm olarak belirlendi (1–10 cm). Tümöral kitlenin büyüklüğüne göre yukarıda belirtildiği şekilde iki gruba ayrıldığında 7 olguda tümöral kitlenin 5 cm ve üstünde olduğu ve 9 olguda tümöral kitlenin 5 cm altında olduğu görüldü. Tümöral kitlenin büyüklüğü ile lenfatik metastaz ve düzeylerine göre lenf nodu tutulumu arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Aksiller Bölgedeki Lenf Nodu Tutulumu ile Kitle Boyutu Arasındaki İlişki

	Düzye 1 lenf nodu tutulumu **n (+)/ (-)	Düzye 2 lenf nodu tutulumu **n (+)/ (-)	Düzye 3 lenf nodu tutulumu **n (+)/ (-)	Tüm aksiler bölgede lenf nodu tutulumu **n (+)/ (-)
Tümör Boyutu				
< 5cm	8/ 1	3/ 6	2/ 7	8/ 1
<i>p değeri</i>	p; 0,159*	p; 0,705*	p; 0,696*	p; 0,159*
Tümör Boyutu				
≥ 5 cm	4/ 3	3/ 4	1/ 6	4/ 3

*Mann Whitney U testi; $p < 0,05$ değeri anlamlı

**n (+)/ (-); Lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı/ lenf nodu tutulumu olmayan hasta sayısı

Hastaların CA.15–3 seviyeleri ortalaması 33,78 olarak belirlenmiş olup istatistiki olarak değeriendirilebilmek için normal ve yüksek değeriilere sahip olanlar olarak ikiye ayrılmıştı. İstatistiki değeriendirme sonrasında CA 15-3 seviyesi ile tümörde VEGF-C BŞ. ve BD. arasında anlamlı ilişkili bulunamadı (Tablo 7).

Tablo 7. Serum CA 15.3 Seviyesi ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.

Arasındaki İlişki

	Tümöral VEGF-C BŞ.	Tümöral VEGF-C BD.
	ortalama	ortalama
Serum CA 15–3 seviyesi		
yüksek olanlar	1,0000	3,0000
<i>p değeri</i>	p; 0,607*	p; 0,935*
Serum CA 15–3 seviyesi		
normal olanlar	1,4286	3,2857

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değerleri anlamlı*

Hastaların İHK olarak değerlendirilmesinde sadece 3'ünde (% 18.75) ER (+) ve PR (+) olduğu görüldü ve bu hastalarda tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. ortalama değerleri daha düşüktü. Yapılan istatistiki değerlendirmede ER (+)'liği ve PR (+)'liği ile tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. arasında istatistiki olarak negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. cerbB–2 ise 10 hastada (% 62.5) pozitif boyandı ve istatistiki değerlendirmede sadece tümöral VEGF-C BD. ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. ER, PR ve c-erbB2 Durumu ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.

Arasındaki İlişki

	Tümöral VEGF-C BŞ.	Tümöral VEGF-C BD.
	ortalama	ortalama
ER pozitif	0,3333	0,3333
<i>p değeri</i>	p; 0,035*	p; 0,032*
ER negatif	1,6154	3,9231
PR pozitif	0,3333	0,3333
<i>p değeri</i>	p; 0,035*	p; 0,032*
PR negatif	1,6154	3,9231
c-erbB2 pozitif	1,7000	4,5000
<i>p değeri</i>	p; 0,089*	p; 0,010*
c-erbB2 negatif	0,8333	1,1667

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değerleri anlamlı*

Diğer prognostik faktörler olan lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu 10 hastada pozitif olarak belirlendi. Her iki değer de istatistiki olarak tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Lenfovasküler İnvazyon ve Kapsül İnvazyonu Durumu ile Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. Arasındaki İlişki

	Tümöral VEGF-C BŞ. ortalama	Tümöral VEGF-C BD. ortalama
Lenfovasküler invazyonu var	1,9000	4,5000
<i>p değeri</i>	p; 0,006*	p; 0,006*
Lenfovasküler invazyonu yok	0,5000	1,1667
Kapsül invazyonu var	1,9000	4,5000
<i>p değeri</i>	p; 0,006*	p; 0,006*
Kapsül invazyonu yok	0,5000	1,1667

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değerleri anlamlı*

5. 3. Aksiler Lenf Nodu Metastazı Düzeyi ile Tümöral VEGF-C Boyanma Şiddet ve Derecesi arasındaki ilişki;

Hastaların % 75'inde (12 hasta) lenfatik metastaz olduğu belirlendi. Bu 12 hastanın hepsinde düzey 1 lenf bezlerinde tutulum olduğu gözlenirken (% 75), 6 hastada düzey 2 lenf bezlerinde tutulum (% 37,5) ve 3 hastada düzey 3 lenf bezlerinde (% 17,85) tutulum olduğu belirlendi. Bununla birlikte düzey 2 lenf bezlerinde tutulum olan olguların hepsinde düzey 1 lenf bezlerinde de tutulum olduğu ve düzey 3 lenf bezlerinde tutulum gözlenen hastaların hepsinde düzey 1 ve düzey 2 lenf bezlerinde tutulum olduğu gözlendi. Bir başka deyişle skipped metastaz-düzey atlaması ile metastaz- gözlenmedi.

Düzeilerine göre ayrılmış olan lenf nodları yukarıda belirtildiği şekilde üç gruba ayrıldıktan sonra metastatik olup olmamalarına göre tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. ortalamaları değerlendirildi. Tablodan da anlaşıldığı üzere lenf nodu tutulumu olanlarda tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. belirgin olarak daha yüksekti. Yapılan istatistiki değerlendirmede tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. ile lenfatik metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi (Tablo 10). Düzeilerine göre ayrılmış bu üç grubun tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. kıstas alınarak birbirleri ile olan ilişkileri incelediğinde ise istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 11).Tümöral kitlenin VEGF-C BŞ ve BD' sinin metastatik lenf nodu düzeyini etkilemediği belirlendi.

Tablo 10. Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.'lerinin Düzeylerine Göre Gruplara

Ayrılmış Olan Lenf Nodlarıyla İlişkisi

	Hasta sayısı (n)	Tümöral VEGF-C BŞ. ortalama değeri	Tümöral VEGF-C BD. ortalama değeri
Sadece düzey			
1 tutulumu	6	1,6667	3,3333
olan			
Düzy 1			
tutulumu	4	0	0
olmayan			
Düzy 1 +			
Düzy 2	3	2,0	5,3333
tutulumu olan			
Düzy 2			
tutulumu	10	1	2
olmayan			
Düzy 1 +			
Düzy 2 +			
Düzy 3	3	2	5,3333
tutulumu olan			
Düzy 3			
tutulumu	13	1,2308	2,7692
olmayan			
Tüm aksillada			
lenfatik	12	1,8333	4,3333
metastazı olan			
<i>p değeri</i>		p; 0,002*	p; 0,003*
Tüm aksillada			
lenfatik			
metastazı	4	0	0
olmayan			

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değeri anlamlı*

Tablo 11. Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD.'lerine Göre Lenf Nodu Gruplarının Birbirleriyle Karşılaştırılması

	Grup A (BŞ/BD)	Grup B (BŞ/BD)	Grup C (BŞ/BD)
Grup A (BŞ/BD)	X	0,564*/ 0,109*	0,285*/ 0,109*
Grup B (BŞ/BD)	0,564*/ 0,109*	X	1*/1*
Grup C (BŞ/BD)	0,285*/ 0,109*	1*/1*	X

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değerleri anlamlı*

Tümöral VEGF-C BŞ. ve BD. haricinde düzey 1, düzey 2 ve düzey 3 seviyesindeki lenf nodlarında VEGF-C'nin BŞ. ve BD. belirlendi. Yapılan istatistiki değerlendirmede her üç düzeyde de lenf nodu BŞ. ve BD. ile tutulan lenf nodu sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 12). Tüm aksiller lenf bezleri dikkate alındığında da yine tutulan lenf bezlerinde BŞ. ve BD.'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo 12. Metastatik Olan ve Metastatik Olmayan Lenf Nodlarında

VEGF-C BŞ. ve BD. Skorlarının Karşılaştırması

	Metastatik olan lenf nodları	<i>p değeri</i>	Metastatik olmayan lenf nodları
Düzye 1 BŞ/BD ortalama değeri	2,25/ 6,08	p; 0,001*/ 0,004*	0,5/ 0,75
Düzye 2 BŞ/BD ortalama değeri	2,16/ 6,5	p; 0,005*/ 0,002	0,7/ 1,3
Düzye 3 BŞ/BD ortalama değeri	2/ 4,66	p; 0,030*/ 0,040*	0,6154/ 0,8462
Tüm lenf nodları BŞ/BD ortalama değeri	2,1905/ 6,0	p; 0*/ 0*	0,6296/ 1

**Mann Whitney U testi; p<0,05 değerleri anlamlı*

6. TARTIŞMA

Memeyi oluşturan hücrelerin kontrol dışı çoğalmaları sonrasında oluşan meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olarak kabul edilmektedir. Türkiye’de de kadınlar arasında en sık görülen 10 kanser tipi içerisinde meme kanseri birinci sırada yer almaktadır (2). Meme kanseri, mortalite ve morbidite verileri ülkelere göre değişiklik arz etmekle beraber birçok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin de başlıca nedenidir. Erken teşhis ya da tedavideki ilerlemelere bağlı olarak insidanstaki artışa rağmen mortalitenin azaldığı belirlenmiştir (7).

Bütün kanser tiplerinde olduğu gibi meme kanserinde de tümör hücresi, kaynaklandığı dokuda büyüme, sonra invazyon ve metastaz yeteneği kazanabilmek için anjiyogeneze ihtiyaç duyar. Anjiyogenez daha önce de belirtildiği gibi gerek tümör hücrelerinden gerekse konakçı hücrelerden salgılanan anjiyogenik faktörler ve vücutta buna karşıt olarak bulunan endojen anti-anjiyogenik faktörlerle kontrol edilir. Bunun dışında, lenfanjiyogenez olarak adlandırılan süreç, anjiyogeneze göre daha az bilinen bir konudur. VEGF-C bugüne kadar gösterilen en önemli ve en güçlü lenfanjiyogenik proteindir. VEGFR-3 ile kompleks oluşturarak intratümöral ya da peritümöral yeni lenfatik damarların oluşmasını sağlar. Yeni oluşan lenfatikler tümör hücrelerinin lenfo-hematojen yayılım ile uzak organlara metastazını başlatması bakımından oldukça önemli bir rol üstlenir.

Literatürde anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve VEFC’nin klinik öneminin ortaya net koyulması adına yapılmış olan çok sayıda çalışma vardır. Ancak elde edilen sonuçlar heterojendir. Laboratuvar yöntemlerinin tam olgunlaşmaması, endojen moleküllerdeki değişkenlikler nedeniyle beklenilenden farklı sonuçlar alınabileceği düşünülse de, yapılmış olan birçok çalışmada VEGF-C ekspresyonunun kötü prognoz ve lenfatik metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Meme kanserinde lenfovasküler invazyonla beraber peritümöral lenfatiklerin bulunmasının lenf nodu metastazı riskini 3,6 kat artırdığı belirtilmiştir (84). Sadece meme kanserinde değil DCIS vakalarının birçoğunda da immünohistokimyasal olarak VEGF-C eksprese olmaktadır. Yapılan bir çalışmada meme kanserlerinde VEGF-C %40–60 oranında eksprese olmuştur (85) ve bu bizim çalışmamızda bulunan %75’lik sonucun altındadır. Ancak literatürdeki verilerin de bu konuda birbiri ile çeliştiği bilinmektedir.

Bazı çalışmalarda kanser dokusunda VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik metastaz arasında korelasyon gösterilememiştir (58, 86, 87). Yapılan çalışmaların çoğunda ise meme kanserinde VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. VEGF-C ile lenfatik metastaz arasındaki bu ilişki sadece meme kanserinde değil diğer birçok kanser türünde de görülmüştür (65, 67, 68, 70, 88–102). Bu çalışmada, yüksek VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik metastaz arasındaki pozitif ilişkiyi teyit etmektedir.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda yapılmayan bir yöntem uygulanmış ve düzeylerine göre ayrılmış aksiller lenf bezlerine olan metastaz ile tümöral dokudaki VEGF-C seviyeleri karşılaştırılmıştır. Düzeylerine göre aksiller lenf bezleri üç farklı gruba ayırdıktan sonra bu üç grup kendi aralarında değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiki değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yani bu çalışmadan çıkan bir diğer sonuç olarak VEGF-C ekspresyon seviyesinin lenfatik metastazda düzeyleri etkilemediği söylenebilir. Tümöre ait diğer prognostik faktörlerin düzey tutulumunda etkili olabileceği düşünüldü.

Yapılan daha önceki bir çalışmada VEGF-C ekspresyonu ile ER pozitifliği ve PR pozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır (86). Bizim çalışmamızda ise VEGF-C ekspresyonu ile ER pozitifliği ve PR pozitifliği arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Benzer bir sonuç c-erbB2 pozitifliği ile VEGF-C arasındaki ilişkide de karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda c-erbB2 ile VEGF-C ekspresyonu arasında ilişki gözlenemezken (58, 86) bazı çalışmalarda ise pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (63, 103). Bizim çalışmamızda da VEGF-C ekspresyonu ile c-erbB-2 arasında istatistiki olarak pozitif korelasyon bulunmuştur.

Meme kanserinde ele alınan diğer prognostik faktörler lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonudur. Özellikle lenfovasküler invazyon ile VEGF-C ekspresyonu arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmış ve pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (65–67, 88, 93, 94, 96). Bizim çalışmamızda da tümörün VEGF-C ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu istatistiki olarak ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada değerlendirilen klinikopatolojik parametrelerden biri de tümöral kitlenin en büyük çapı ile lenfatik metastaz arasındaki ilişkidir. Birçok çalışmada ele alınan ve genel olarak birbirinden bağımsız faktörler olarak belirtilen bu iki faktör arasında linear korelasyon olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise tümör boyutu ile lenfatik metastaz arasında ilişki bulunamamıştır (14, 25). Ayrıca çalışmamızda serum CA. 15–3 seviyesi ile VEGF-C ekspresyonu karşılaştırılmış ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın diğer çalışmalardan bir diğer farkı da metastatik olan ve olmayan lenf nodlarında VEGF-C BŞ. ve BD.'lerini ve lenfatik metastazla olan ilişkisini karşılaştırmasıdır. Metastatik olan lenf nodlarında (hem aksiller bölgedeki tüm lenf nodları olarak hem de düzeylerine göre ayrılmış lenf nodları olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde) VEGF-C ekspresyon seviyesinin metastatik olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Aynı zamanda bu çalışmadan çıkan diğer bir sonuç lenf nodlarındaki VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik metastazın istatistiki olarak pozitif ilişkili olduğudur. Bu çalışmadaki olguların sayısı az olmakla beraber ileride yapılacak çalışmalara örnek olması açısından anlamlıdır.

Sonuçlarımızı topluca ele alacak olursak;

- 1) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD. ile lenfatik metastazın arasında pozitif korelasyon olduğu,
- 2) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD.'nin lenfatik tutulum düzeylerini etkilemediği,
- 3) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD. ile ER (+)'liği ve PR (+)'liği arasında negatif korelasyon olduğu,
- 4) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD. ile c-erbB2 (+)'liği arasında pozitif korelasyon olduğu,
- 5) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD. ile CA. 15-3 arasında ilişki olmadığı,
- 6) Tümör VEGF-C BŞ. ve BD. ile lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasında pozitif korelasyon olduğu,
- 7) Tümör boyutu ile lenfatik metastaz arasında ilişki olmadığı,

- 8) Metastatik lenf nodlarının VEGF-C BŞ. ve BD.'nin metastatik olmayan lenf nodlarına göre daha yüksek olduğu,
- 9) Lenf nodlarındaki VEGF-C BŞ. ve BD. ile lenfatik metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

- 1) Longo L.D: Approach to the patient with cancer in: Brounwald, Faucci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed 15, McGraw-Hill Companies, USA 2001; 491–497.
- 2) Darendeliler E. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Topuz E (editör). Meme Kanseri Biyoloji, Tanı, Evreleme Tedavi. 3.baskı, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997; 16–32.
- 3) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No.5, Version 2.0, IARC Press, Lyon 2004.
- 4) Jamal A, 2006 American Cancer Society Inc. Surveillance Research. CA Cancer J Clin 2006; 56: 108–130,
- 5) Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut 1994, 417–434.
- 6) Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manuel of Clinical Oncology. (5th ed.) UICC, Genova 1990, 236–248. (Türkçeye çevrilmiş beşinci baskı, 1992. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ve Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu işbirliği ile yayınlanmıştır)
- 7) Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. 6th edition, Philadelphia: A Wolters Kluwer Company, 2001: 1651-1717.
- 8) Değerli U. Meme Kanseri Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1998. 288–96.
- 9) Sak SD. Meme kanserlerinin histopatolojik özellikleri. Klinik Gelişim. 1999; 12: 708–712.
- 10) Thor AD, Jeruss JS. Prognostic and predictive markers in breast cancer: In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds), Text Book of Breast Cancer. Ed 2, United, Kingdom Martin Dunitz 2001. 63-84.

- 11) Liberman L, Van Zee KJ, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Samli B. Mammographic features of local recurrence in women who have undergone breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol.* 1997; 168: 489–493.
- 12) Frykberg ER, Bland KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J. Surg.* 1994; 18: 45–57.
- 13) Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology.* (2nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia 1992, 877–969
- 14) Rosai J (editor). *Breast. Ackerman's Surgical Pathology,* St. Lois: Mosby, 1996: 1565–1660.
- 15) Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual S. Eva Singletary and James L. Connolly *CA Cancer J Clin* 2006; 56; 37–47
- 16) Breast Cancer Facts and Figures 2001–2002. American Cancer Society. 2001: 10–12.
- 17) Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology.* 1999; 213: 413–422.
- 18) Stacker SA, Baldwin ME, Achen MG. The role of tumor lymphangiogenesis in metastatic spread. *FASEB J.* 2002; 16: 922–934.
- 19) Leak LV. The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. *Fed. Proc.* 1976; 35: 1863–1871.
- 20) Laakkonen P, Porkka K, Hoffman JA, Ruoslahti E. A tumorhoming peptide with a targeting specificity related to lymphatic vessels. *Nat. Med.* 2002; 8: 751–755.
- 21) He Y, Rajantie I, Ilmonen M, Makinen T, Karkkainen MJ, Haiko P, et al. Preexisting lymphatic endothelium but not endothelial progenitor cells are essential for tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Res* 2004; 64: 3737–3740.
- 22) Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. *Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology.* (2nd ed). Churchill Livingstone Inc., Edinburgh 1993, 383–394.

- 23) Haagensen CD, Bhonslay SB, Guttman RJ, Habif DV, Kister SJ, Markowitz AM, et al. Metastasis of carcinoma of the breast to the periphery of the regional lymph node filter. *Ann Surg.* 1969 Feb; 169 (2) : 174–190.
- 24) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1999 Sep; 35 (9): 1320–1325.
- 25) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24730 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181–187.
- 26) Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer.* 1994; 74: 381–400.
- 27) Ward BA, Reiss M. Breast Diseases. Noble J (edi). *Primary Care Medicine.* 3. Baski. St. Louis: Mosby, 2001; 364–367.
- 28) Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389–395.
- 29) Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. *Nat Med.* 2003; 9: 661–668.
- 30) Drake CJ, Little CD. VEGF and vascular fusion: implications for normal and pathological vessels. *J Histochem Cytochem.* 1999; 47: 1351–1356.
- 31) Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932–936
- 32) Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 422–433.
- 33) Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis.* 2000; 21: 505–515.
- 34) Rakic JM, Maillard C, Jost M, Bajou K, Masson V, Devy L, et al. Role of plasminogen activator-plasmin system in tumor angiogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60: 463–473.
- 35) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; 9: 669–676.

- 36) Yılmaztepe A. Akciğer kanserlerinde VEGFR-1 ve TRAIL-1 ekspresyonları ile solubl VEGFR-1 düzeylerinin tedaviye yanıtla ilişkilerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Bursa, Uludağ Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. A. D. 2004.
- 37) Folkman J. Tumor Angiogenesis. In: Cancer Medicine. 5th edition, Canada: BC Decker Inc, 2000: 132-152.
- 38) Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene*, 2003; 22:3172-3179.
- 39) Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 401-410.
- 40) McNamara DA, Harmey JH, Walsh TN, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Significance of angiogenesis in cancer therapy. *Br J Surg*. 1998; 85: 1044-55.
- 41) Folkman J. Antiangiogenic therapy. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles & Practice of Oncology*, Fifth edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers; 1997: 3075-85.
- 42) Güllü İ. Anjiogenez ve antianjiogenik tedaviler. XIII TPOG Ulusal pediatrik kanser kongresi, non-hodgkin lenfoma. Kapadokya, Türkiye, 18-22 Mayıs 2004.
- 43) Özuysal S. Tümöral anjiogenezis. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17: 90-93.
- 44) Sledge GW Jr, Miller KD. Angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Curr Probl Cancer*, 2002; 26 (1): 1-60.
- 45) Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2000; 20: 1512-20.
- 46) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 581-611.
- 47) Gerwins P, Sköldenberg E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 34: 185-194
- 48) McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist*. 2000; 5: 3-10.

- 49) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989 Dec 8; 246 (4935): 1306–1309.
- 50) Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), Ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004 26: 181–184.
- 51) Coşkun U, Gunel N, Sancak B, Gunel U, Onuk E, Bayram O, et al., Significance of serum vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1 düzeyi and nitric oxide activity in breast cancer patients. *Breast*. 2003; 12: 104–110.
- 52) Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 561–569.
- 53) Salven P, Lymboussaki A, Heikkilä P. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *Am J Pathol* 1998; 153: 103–108.
- 54) Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A. 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: 1751–1758.
- 55) Kukk E, Lymboussaki A, Taira S. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR–3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 1996; 122: 3829–3837.
- 56) Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene*, 2000; 19: 5598-5605.
- 57) Kubo H, Cao R, Brakenheilm E, Makinen T. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea. *PNAS*, 2002; 99 (13): 8868-8873.
- 58) Gunningham SP, Currie MJ, Han C, Robinson BA, Scott PA, Harris AL, Fox SB. The short form of the alternatively spliced flt-4 but not its ligand vascular endothelial growth factor C is related to lymph node metastasis in human breast cancers. *Clin Cancer Res*, 2000; 6: 4278-4286.

- 59) LI Q, Dong X, Gu W, Qiu X, Wand E. Clinical significance of coexpression of VEGF-C and VEGFR-3 in non small cell lung cancer. *Chin Med J* 2003; 116: 727-730.
- 60) Barbera-Guillem E, Nyhus JK, Wolford CC, Friece CR, Sampsel JW. Vascular endothelial growth factor secretion by tumor-infiltrating macrophages essentially supports tumor angiogenesis, and IgG immune complexes potentiate the process. *Cancer Res*, 2002; 62: 7042-7049.
- 61) Valtola R, Salven P, Heikkila P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol*, 1999; 154: 1381-1390
- 62) Matilla MMT, Ruohola JK, KarpanenT, Jackson DG, Alitalo K, Harkonen PL. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors. *Int J Cancer*, 2002; 98: 946-951.
- 63) Hoar FJ, Chaudhri S, Wadley MS, Stonelake PS. Co-expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and c-erbB2 in human breast carcinoma. *Eur J Cancer*, 2003; 39 (12): 1698-1703.
- 64) Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol*, 2002; 29(6 Suppl 16): 3-9.
- 65) Kajita T, Ohta Y, Kimura K, Tamura M, Tanaka Y, Tsunozuka Y, et al. The expression of vascular endothelial growth factor C and its receptors in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2001; 85 (2): 255-260.
- 66) Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, Sugimachi K. Overexpression of vascular endothelial growth factor C is related to lymphogenous metastasis in early gastric carcinoma. *Oncology*, 2001; 60 (2): 146-150.
- 67) Kitadai Y, Amioka T, Haruma K, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*, 2001; 93 (5): 662-666.

- 68) Tsurusaki T, Kanda S, Sakai H, Kanetake H, Saito Y, Alitalo K, Koji T. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Br. J Cancer* 1999; 80 (1-2): 309-313.
- 69) Crew JP. Vascular endothelial growth factor: an important angiogenic mediator in bladder cancer. *Eur Urol*, 1999; 35 (1): 2-8.
- 70) Furudo A, Tanaka S, Hamura K, Kitadai Y, Yoshihara M, Chayama K, Shimamoto F. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C expression and angiogenesis at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology*, 2002; 62: 157-166.
- 71) Liu J, Yu HG, Yu JP, Wang XL, Zhou XD, Luo HS. Overexpression of cyclooxygenase-2 in gastric cancer correlates with the high abundance of vascular endothelial growth factor-C and lymphatic metastasis, *Med. Oncol.* 22 (2005) 389–398.
- 72) Baldwin ME, Halford MM, Roufail S, Williams RA, Hibbs ML, Grail D, et al. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 2441–2449.
- 73) Meyer M, Clauss M, Lepple-Wienhues A, Waltenberger J, Augustin HG, Ziche M, et al. A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signaling through VEGFR–2 (KDR) but not VEGFR–1 (Flt–1) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1999; 18: 363–374.
- 74) Iwama H, Uemura S, Naya N, Imagawa K, Takemoto Y, Asai O, et al. Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1559–1567.
- 75) Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001; 7: 575–583.
- 76) Otrrock Z.K, Makarem J.A, Shamseddine A. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: Review, *Blood Cell Mol. Dis.* 2007; 38: 258–268

- 77) Roskoski Jr. R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2007; 62: 179–213
- 78) Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res.* 2001; 49: 568-581.
- 79) Wang H, Keiser JA. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells: role of flt-1. *Circ Res.* 1998; 83: 832-840.
- 80) He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem.* 1999; 274: 25130–25135.
- 81) Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin–1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92: 735–745.
- 82) Bielenberg DR, Pettaway CA, Takashima S, Klagsbrun M. Neuropilins in neoplasms: expression, regulation, and function. *Exp Cell Res* 2006; 312: 584–593.
- 83) Parikh AA, Fan F, Liu WB. Neuropilin–1 in human colon cancer: expression, regulation, and role in induction of angiogenesis. *Am J Pathol* 2004; 164: 2139–2151.
- 84) Achen MG, Mann GB, Sacher SA. Targeting lymphangiogenesis to prevent tumor metastasis. *Br J Cancer* 2006; 94: 1355–1360.
- 85) Minghuan Y, Zhuo T, Sarah A, Berk R, Miller F, Kosir M.A. Expression patterns of lymphangiogenic and angiogenic factors in a model of breast ductal carcinoma in situ *The American Journal of Surgery* 2007; 194: 594–599
- 86) Mylona E, Alexandrou P, Mpakali A, Giannopoulou I, Liapis G, Markaki S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast carcinoma *EJSO* 2007; 33: 294–300

- 87) George M.L, Tutton M.G, Janssen F, Arnaout A, Abulafi A.M, Eccles S.A, Swift R.I. VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D in colorectal cancer progression, *Neoplasia* 2001; 3: 420–427.
- 88) Yonemura Y, Fushida S, Bando E, Kinoshita K. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer*, 2001; 37: 918-923.
- 89) Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, Abe T. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues. *Br J Cancer*, 2000; 83: 887-891
- 90) Kishimoto K, Sasaki A, Yoshihama Y, Mese H, Tsukamoto G, Matsumura T. Expression of vascular endothelial growth factor-C predicts regional lymph node metastasis in early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2003; 39: 391-396.
- 91) Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Yang Q, Tsukiyama A, Imabun S, et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up. *Mod Pathol*, 2003; 16 (4): 309-314
- 92) Ueda M, Terai Y, Yamashita Y, Kumagai K, Ueki K, Yamaguchi H, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas, *Int. J. Cancer* 2002; 98: 335–343
- 93) Kawakami M, Furuhashi T, Kimura Y, Yamaguchi K, Hata F, Sasaki K, Hirata K. Quantification of vascular endothelial growth factor C and its receptor-3 messenger RNA with real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of lymph node metastasis in human colorectal cancer, *Surgery* 2003; 133: 300–308.
- 94) Hirai M, Nakagawara A, Oosaki T, Hayashi Y, Hirono M, Yoshihara T. Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF-A/VEGF-1 and VEGF-C/VEGF-2) in postmenopausal uterine endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 181– 188.
- 95) Yu D.H, Wen Y.M, Sun J.D, Wei S.L, Xie H.P, Pang F.H. Relationship among expression of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C), angiogenesis, lymphangiogenesis, and lymphatic metastasis in oral cancer, *Aizheng* 2002; 21: 319–322.
- 96) Tang R.F, Itakura J, Aikawa T, Matsuda K, Fujii H, Korc M, Matsumoto Y. Overexpression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer, *Pancreas* 2001; 22: 285–292.

- 97) Nakashima T, Kondoh S, Kitoh H, Ozawa H, Okita S, Harada T, et al, Vascular endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis, *Int. J. Mol. Med.* 2003; 11: 33–39.
- 98) Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features, *Am. J. Pathol.* 1999;155: 1967–1976.
- 99) Kawakami M, Yanai Y, Hata F, Hirata K. Vascular Endothelial Growth Factor C Promotes Lymph Node Metastasis in a Rectal Cancer Orthotopic Model *Surg Today* 2005; 35: 131–138
- 100) Zu X, Tang Z, Li Y, Gao N, Ding J, Qi L. Vascular endothelial growth factor-C expression in bladder transitional cell cancer and its relationship to lymph node metastasis *BJU INT.* 2006; 98: 1090–1093
- 101) Yang J, Wu H. F, Qian L. X, Zhang W, Hua L, Yu M. L, et al. Increased expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-C and VEGF receptor-3 in prostate cancer tissue are associated with tumor progression *Asian J Androl* 2006; 8 (2): 169–175
- 102) Yamaguchi R, Yano H, Nakashima O, Akiba J, Nishida N, Kurogi M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor-C in human hepatocellular carcinoma *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 21: 152–160
- 103) Yang W, Klos K, Yang Y, Smith TL, Shi D, Yu D. c-erbB2 overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C and D in human breast carcinoma. *Cancer*, 2002; 94: 2855-2861.

8.ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi İsmetpaşa İlkokulunda orta öğrenimimi ise Diyarbakır Anadolu Lisesinde tamamladım. 1994 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2001 yılında bu fakülteden mezun oldum. 2001–2003 yılları arasında Malatya-Çatyol Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nı kazandım ve halen burada Genel Cerrahi Asistan Doktoru olarak görev yapmaktayım.