

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEMENİN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARINDA VASKÜLER
PROLİFERASYONUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ebru ŞENER

Tez Yöneticisi

Yard.Doç.Dr. Sare ŞİPAL

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
ONAY	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2–37
Embriyoloji	2
Anatomi	3–6
Histoloji	6–10
Fizyoloji	10
Meme Kanserinin Epidemiyoloji ve Etiyolojisi	11–13
Tanı	13
Meme Tümörlerinde Histopatolojik Sınıflandırma	14–25
Meme Kanserinde TNM sınıflaması	25–27
Prognostik Faktörler	28–32
Anjiogenezis	32–37
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38–41
BULGULAR	42–59
TARTIŞMA	60–69
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70–71
KAYNAKLAR	72–80

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim süresince bizlere aile sıcaklığını hissettiren, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocam Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya, eğitimimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN ve Doç.Dr. Fazlı ERDOĞAN'a, bilgi ve deneyimlerini özveriyle bizlerle paylaşan, iş disiplini konusunda kendisini örnek aldığım tez hocam, ablam, Yard. Doç.Dr. Sare ŞİPAL'e,

İlişkilerimizde arkadaşlık ve dostluğun ön planda olduğu, iyi-kötü günlerimizin birlikte geçtiği asistan arkadaşlarım Dr. Aslıhan DUMAN, Dr. Betül GÜNDOĞDU ve Dr. Hilal BALTA'ya,

Tezin hazırlık aşamasına özveriyle katkıda bulunan başta arşiv görevlisi arkadaşlarım olmak üzere tüm patoloji çalışanlarına,

Bu zorlu süreçte benden desteğini hiç esirgemeyen eşim Dr. Mustafa Talip ŞENER'e ve haklarını asla ödeyemeyeceğim annem ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ebru Ömeroğulları ŞENER

ONAY

“Memenin İnvaziv Duktal Karsinomlarında Vasküler Proliferasyonun Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması” konulu çalışmamız, Patoloji Anabilim Dalı Kurulu’nun 24.09.2008 tarih ve 124 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 10.10.2008 tarih ve 25 no’lu kararı ile; Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kuruluna yaptığımız 06.11.2008 tarih ve 142 sayılı başvuru sonrasında, tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 31.12.2008 tarihinde yapılan 3 no’lu oturumda 11 no’lu karar ile onay verilmiştir.

KISALTMALAR

MDY: Mikrodamar yoğunluğu

VCS: Vena Cava Superior

TDLU: Terminal Duktus-Lobuler Ünite

LKIS: Lobuler Karsinoma İn situ

DKIS: Duktal karsinoma İn situ

PAS: Periodic Acid Schiff

ÖZET

Bu çalışmada memenin invaziv duktal karsinomlarında tümör angiogenezinin, prognostik parametrelerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu araştırma için 2003 ve 2008 yılları arasında mastektomi uygulanan 100 invaziv duktal karsinom olgusu incelendi. Hasta özellikleri ve klinikopatolojik bulgular Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü arşivinden elde edildi.

Angiogenezis tümör büyümesi ve metastaz için gereklidir. Mikrodamar yoğunluğunu belirlemek (MDY), meme kanserlerinde intratümoral angiogenezin miktarını tesbit etmek için en sık kullanılan tekniktir. MDY'nu formalinle tesbit edilmiş parafin bloklarda immunohistokimyasal boyama ile anti CD34 monoklonal antikoru kullanarak değerlendirdik. Önce ışık mikroskopunda küçük büyütmede (40x) tümör içindeki en vasküler alanı seçtik, sonra daha büyük büyütmede (200x) mikrodamarları saydık. Ortalama mikrodamar sayısı 87.52 ± 28.74 idi ve olguları düşük ve yüksek MDY'na göre sınıflandırmak için bu değeri kullandık.

Bu veriler eşliğinde tümör çapı ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. 10 veya daha fazla lenf nodu metastazı olan vakalarda, lenf nodu metastazı olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla mikrodamar sayıldı. Ancak mikrodamar yoğunluğu ile histolojik derece, nükleer derece, hasta yaşı, vasküler invazyon, östrojen, progesteron reseptör durumu, c-erb-B2 ekspresyonu gibi diğer prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit etmedik.

Anahtar Kelimeler: Meme, invaziv duktal karsinom, angiogenezis, mikrodamar yoğunluğu, prognostik faktörler,

ABSTRACT**Comparison of Vascular Proliferation And Prognostic Factors In Invasive Ductal Carcinoma of Breast**

In this study we aimed to investigate the relationship between tumor angiogenesis and prognostic parameters in invasive ductal carcinoma of breast. For this research, 100 cases of invasive ductal carcinoma of breast who underwent mastectomy between 2003 and 2008 were analyzed. Patient characteristics and clinicopathologic findings were obtained from the archives of Pathology Department of Medical School of Atatürk University.

Angiogenesis is essential for tumour growth and metastasis. Microvessel density (MVD) assesment is the most common technique used to quantify intratumoral angiogenesis in breast cancer. We assessed the MVD on tissue sections formalin fixed, parafin embedded by immnuhistochemical staining using anti CD34 monoclonal antibody. Firstly we selected the most vascular area in the tumor at low magnification (40x) by light microscopy and than we counted the individual microvessels at a higher magnification (200x). The mean microvessel count was 87.52 ± 28.7 , and we used this value to classify cases in high and low MVD groups.

According to this data, we suggest that there was a significant association between microvessel density and tumour size (p:001). Also the cases having 10 or more lymph node metastasis had significantly higher microvessel count than those having no lymph node metastasis. However, we cannot find any significant association between microvessel density and other prognostic factors like histological grade, nuclear grade, vascular invasion, patient's age, estrogen receptor status, progesteron, receptor status and cerb-B2 expression.

Key words: Breast, invasive ductal carcinoma, angiogenesis, microvessel density, prognostic factors,

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümördür ve kadınlarda tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konulmaktadır. İnsidansındaki artışa paralel olarak mortalite de artmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (1). Bu nedenle meme kanserleri ile ilgili etyolojik ve prognostik çalışmalar önem kazanmaktadır.

Anjiyogenezis, yeni kapiller damar gelişimi olup, embriyonik gelişme, yara iyileşmesi ve organ hipertrofisi gibi fizyolojik olaylar döneminde görülmektedir. Ancak anjiyogenezis birçok neoplastik ve non-neoplastik hastalığın ilerlemesinden ve etiyopatogenezinden; özellikle solid tümörlerin büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır (2, 3).

Tümör anjiyogenezinin sayısal olarak hesaplanan değeri mikrodamar yoğunluğu (MDY) olarak tanımlanmaktadır. MDY, damar endoteline spesifik CD31, CD34, CD105 ve von Willebrand faktör (faktör VIII) gibi antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile tümörün oluşturduğu küçük ve kıvrıntılı damarların sayılması ile hesaplanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, MDY'nun meme, akciğer, kolon, mide, malign melanom, prostat ve mesane kanserlerinde ileri patolojik evre ve kötü hastalık seyriyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (4-6).

Bu tez çalışmasında İnvaziv Duktal Karsinomlarda mikrodamar yoğunluğunu hesaplayarak, vasküler proliferasyonun bilinen prognostik faktörlerle (tümör çapı, histolojik ve nükleer grade, aksiller lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, hormon reseptörleri ve moleküler prognostik faktörler) ilişkisini araştırmayı ve MDY'nun prognostik önemini belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaçla 100 adet mastektomi materyaline ait parafin bloklar retrospektif olarak incelenmiş, tümör hücrelerindeki MDY immünohistokimyasal boyama ile belirlenip, sonuçlar prognostik parametrelerle karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Embriyoloji

Embriyolojik olarak meme bezlerinin gelişimi gebeliğin 5. haftasında, iki ventral bant şeklinde ektodermin kalınlaşmasıyla oluşur. Süt çizgileri olarak ta bilinen meme kabartıları, aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Yedi haftalık bir embriyoda bu çizgi, gövdenin her iki yanında; üst ekstremitenin tabanından alt ekstremité bölgesine kadar uzanır. Fetus büyüdükçe, pektoral bölgedeki küçük bir bölge hariç, bu ventral bantlar regrese olur (7–9).

Gebeliğin 7–8. haftalarda glandüler yapılar farklılaşmaya başlar. Bunu göğüs duvarı mezenkimine invajinasyon (disk evresi), üç boyutlu büyüme(küre evresi) ve 10–14. haftalarda koni evresi izler. 12–16. haftada göğüs duvarındaki mezenkimal hücrelerin diferansiyasyonu ile meme başı ve areolanın düz kası oluşur. 16. haftada epitelyal tomurcuk ve gelecekteki sekretuar alveolü oluşturacak epitelin 15–25 banta dallanması izlenir. Memenin bu gelişiminin hormonlardan bağımsız olduğu düşünülür. Üçüncü trimesterde fetal sirkülasyona giren plasental steroid hormonlar dallanmış epitelyal dokunun kanalizasyonunu başlatır. Parenkimal diferansiasyon 32–40. haftalar arasındadır. Termdeki fetusta 15–25 meme duktusu oluşmuştur. Doğumda ana duktus dallanan duktuslar ve az sayıda lobuler unit görülebilir (10).

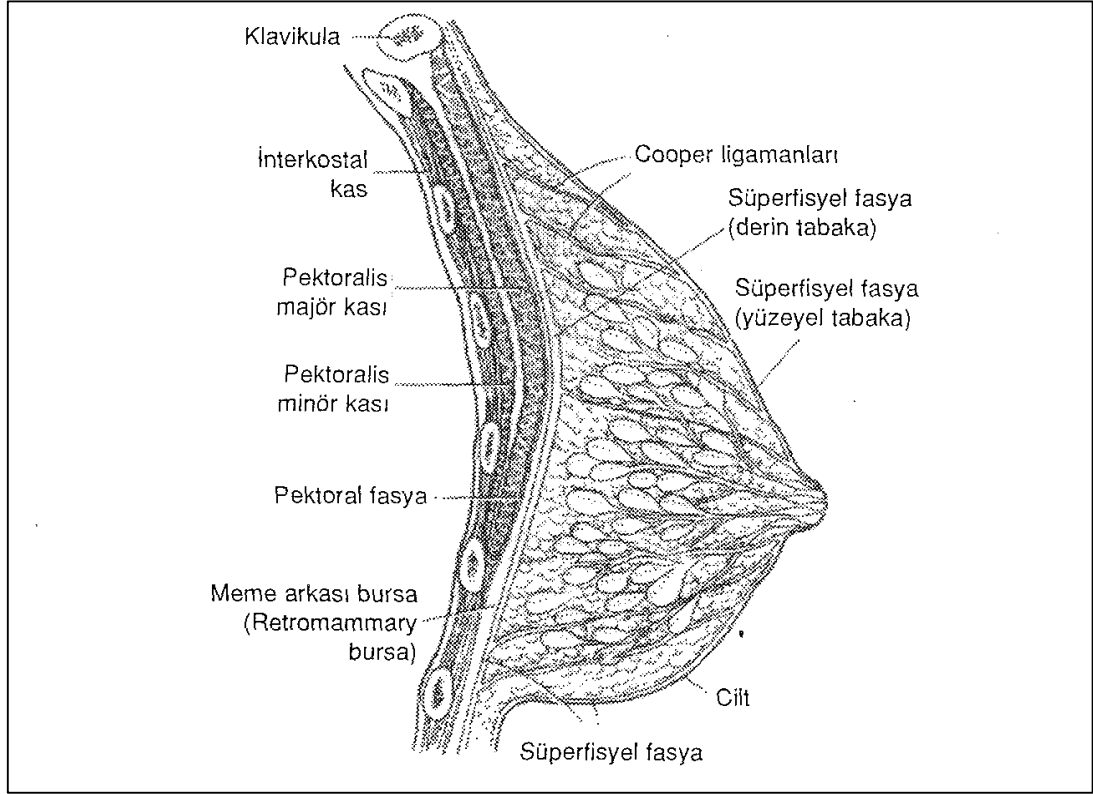
Gebeliğin son birkaç haftasında fetal meme bezi maternal ve plasental steroid hormonlara duyarlı hale gelir ve bunun sonucu olarak da asiner ünitteki epitelyal hücreler sekretuar aktivite gösterirler. Doğum zamanında maternal ve plasental seks steroidlerinin çekilmesi prolaktin sekresyonunu, oda sırasıyla kolostrum sekresyonunu stimule eder. Bu zamanda hem kız hem de erkek fetusta meme büyümesi izlenebilir. Maternal ve plasental seks steroid hormonları ve prolaktin yaşamın birinci ayı süresince düştükçe, sekretuar aktivite sona erer, meme bezi regrese olur ve inaktif hale gelir. Bu zamandan puberteye kadar meme, progresif alveoler diferansiasyon göstermeden bazı dallamalar gösteren başlıca laktiferöz duktuslardan oluşur. Ancak memede bazı rudimenter lobüler yapılar izlenebilir. Fetal memede görülebilen başta bir özellik ise ekstramedüller hematopoezdir ve periduktal stromada yaşamın 4. ayına kadar izlenebilir (11).

Anatomi

Normal matür kadın memesinin ağırlığı 50 gramdan 400 grama kadar değişebilir. Memenin şekli ve hacmi bireysel beden yapısından etkilenir. Ortalama meme çapı 10–12 cm arasında ve santral bölgede ortalama kalınlığı 5–8 cm arasında değişir (12). Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle göğüs ön duvarının pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında 2. ve 7. kostalar arasında bulunur. İçte sternumun kenarından dışta ön veya orta aksiler çizgiye dek uzanır (7).

Meme bezinin büyük kısmı fascia superficialistedir. Processus lateralis (aksillaris) denen küçük bir bölüm yukarı ve dış yana ilerler, m. pectoralis major'un alt kenarında fascia profunda'yı delerek axillaya girer (13).

Meme bezindeki loblar birbirinden fibröz septumlarla ayrılmıştır. Üst kısımdaki septumlar iyi gelişmiş olup, deriden fascia profunda'ya kadar uzanır, bunlara ligamenta suspensoria mammae adı verilir. Meme bezi, arkasındaki kasları örten fascia profunda'dan, gevşek bağ doku ile dolu olan meme arkası boşlukla ayrılmıştır (13). Meme dokusunu pektoral kasın fasyası çevreler ve bunun uzantısı olan Cooper ligamentleri, meme dokusu lobları arasından dermise doğru uzanarak memeyi destekler (Şekil 1). Memenin üst yarısı, özellikle de üst dış kadranı memenin geri kalan bölgelerinden daha fazla glandüler doku içerir (14). Meme başının tabanı areola ile çevrelenmiştir. Areola üzerindeki küçük kabartılara glandula areolae adı verilir (13).



Şekil 1. Memenin ve toraks duvarının sagittal kesitinin şematik görünümü (Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, eds. Anatomical complications in general surgery. NewYork: McGraw-Hill Inc;1986.)

Memenin Arterleri

Meme kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (15, 16):

1. İnternal mamarien arterin ön perforan dalları
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı
4. En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
6. Subskapuler arter
7. Torakodorsal arter

Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (17).

Memenin venleri

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler.

Buna göre

1. İnternal mamarian ven → İnnominate ven → Vena Cava Superior (V.C.S.) → Akciğer Ağı
2. Aksiller ven → İnnominate ven → V.C.S. → Akciğer kapiller ağı
3. İnterkostal venler → Azygos venleri → V.C.S. → Akciğer Kapiller Ağı
4. İnterkostal venler → Vertebral venöz pleksuslar → Vertebra metastazları (18).

Memenin innervasyonu

Memenin duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerin anterior kutanöz dallarıdır. Sadece memenin süperior bölümünde sınırlı bir alanın duyusunu servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Bunlar supraklavikuler sinirin anterior/medial dallarıdır (19).

Memenin lenfatikleri

Memenin kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal olmak üzere dört ana lenfatik drenajı vardır (7, 8, 20, 21).

Aksiler lenf ganglionları, anatomik olarak pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine göre üç gruba ayrılır.

Level I: Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alır. Eksternal mammary, aksiller ven, skapuler lenf nodu gruplarını içerir.

Level II: Pektoralis minör kasının posterirunda yerleşir. Santral ve bir kısım subskapular lenf nodlarını içerir.

Level III: Pectoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alır. Subklavikuler grubu içerir (19).

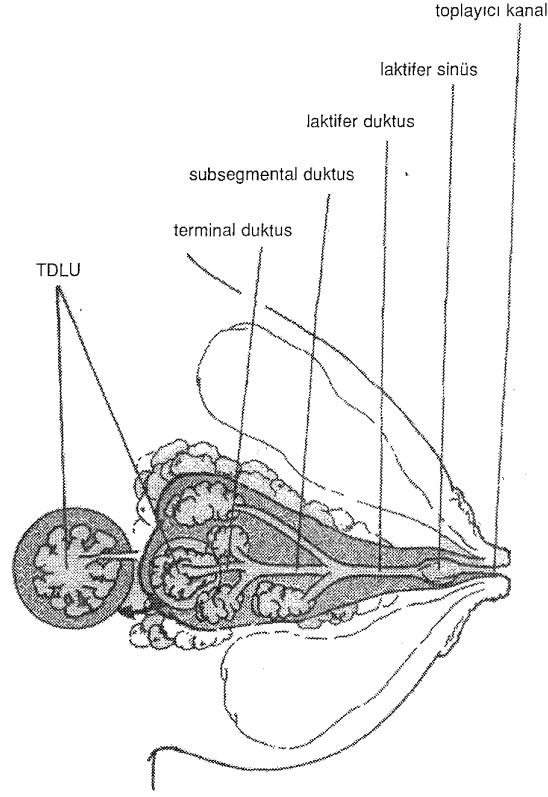
Histoloji

Her meme bezi bileşik tubuloalveoler tipte 15–25 lobülden oluşmuştur; bunların görevi yenidoğanın beslenmesi için süt salgılamaktır. Her bir lob yoğun bağ dokusu ve bol miktarda yağ dokusuyla diğerlerinden ayrılır ve kendi süt boşaltım kanalı ile tam bir bez yapısı gösterir. Bu kanallar 2–4,5 cm uzunlukta olup, her biri yaklaşık 0,5 mm çapındaki 15–20 adet açılma yerinin bulunduğu meme başında ortaya çıkarlar. Süt bezlerinin histolojik yapısı cinsiyete, yaşa ve fizyolojik duruma göre değişiklik gösterir (22).

Toplayıcı duktuslar süt toplayıcı sinüsle (laktiferöz sinus) meme başına açılır. Segmental(laktiferöz) ve subsegmental kanallar ise terminal duktus–lobuler ünite (TDLU) ile laktiferöz sinuse açılır (12).

Duktal sistem: Meme ucundan sırası ile

- Ana laktiferöz duktus
- Laktiferöz sinüs
- Laktiferöz segmental duktus
- Subsegmental duktus
- Terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur (20) (Şekil 2).

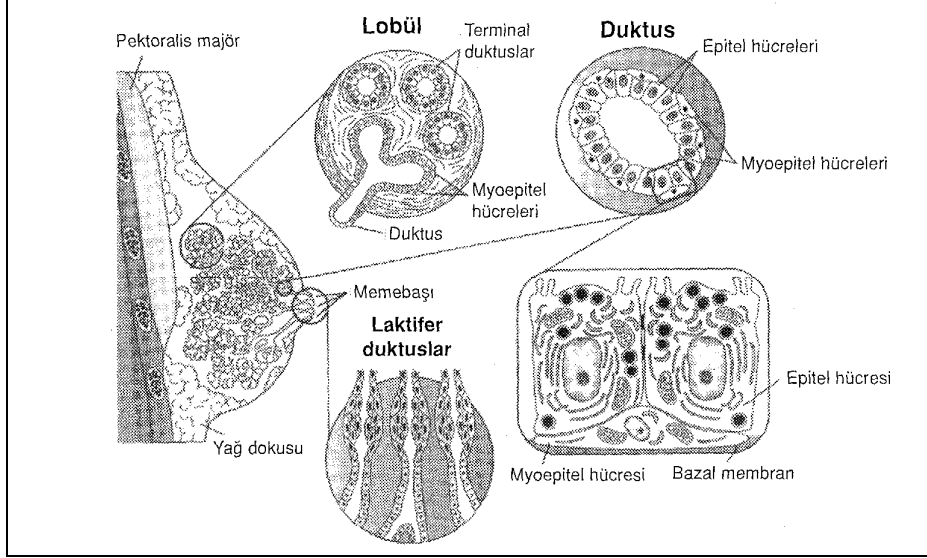


Şekil 2.Memenin duktal sisteminin şematik görünümü. TDLU: Terminal duktal-lobüler ünite (Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd ed. Stanford: Appleton and Lange;1999.)

Erişkin dişinin tipik bez yapısı olan lobül, en küçük kanalların (terminal interlobüler kanallar) uçlarında gelişir. Lobüller; terminal kanallar, asinus ve kendi özel destekleyici stromasından oluşurlar. Bir lobül, bir terminal interlobüler kanal içine açılan birkaç interlobuler kanaldan ibarettir. Lobül içindeki stroma, kollajen demetler, abondan retikülin ve çok sayıda küçük damarlar içermesiyle özellik kazanır. İnterlobuler stromadan çok daha sellülerdir. Nicel ve niteliksel farklılıklar yüzünden, intralobuler stroma periduktal stromadan daha kolay ayırt edilebilir. İnteralobuler stroma mukoid bir karakter gösterir (alcian blue pozitif). Şuda akılda tutulmalıdır ki meme duktusları elastik dokuyla kuşatılmalarına rağmen, lobüller tamamen elastik dokudan yoksundurlar (12).

Meme uçlarının açılış yerine yakın, süt kanalları süt sinüsleri şeklinde genişler. Süt sinüsleri dışı açıldığı yerlerde çok katlı yassı epitelle döşelidir. Bu epitel süratle çok katlı prizmatik ya da kübik epitele değişir. Süt kanalları ile terminal kanalları, sıkı

şekilde paketlenmiş myoepitel hücreler ile örtülü tek katlı kübik epitel döşer (Şekil 3).



Şekil 3: Memenin histolojik yapısının şematik görünümü (Damjavov I, McCue PA, eds. Histopathology: A color atlas and textbook: Baltimore: Williams and Wilkins;1996.)

Alveolleri saran intralobüler bağ dokusunda lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Plazma hücrelerinin miktarı gebeliğin sonuna doğru önemli ölçüde artar, bu hücreler yenidoğanda pasif bağışıklık sağlayan immünglobulinlerin (sekretuar IgA) sekresyonundan sorumludur (22).

Bu bezlerin histolojik yapısında, ovulasyona yakın dönemde kanal hücrelerinin çoğalması gibi küçük değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler dolaşımdaki östrojenin pik yaptığı zamanla çakışır. Menstruasyon öncesi fazda (premenstrual faz) bağ dokusunun su içeriği artarak memenin büyümesine yol açar.

Meme başı konik bir şekle sahiptir; pembe, açık ya da koyu kahverenkte olabilir. Meme başının etrafındaki deri areolayı oluşturur (22). Areolar dermiste çok sayıda sebase bezler (Montgomery bezleri) ve apokrin bezler bulunur. Meme başının epiteli düz kas liflerinden zengin bir bağ dokusu tabakasının üzerine oturur. Bu düz kas lifleri daha derindeki süt kanalları etrafında sirküler ve süt kanallarının meme başına girdiği yerlerde onlara paralel seyrederek (12).

Meme başı duysal sinir sonlanması bakımından zengindir. Meme başı ve areola stratifiye skuamoz epitelle çevrilidir. Yüzey epitelinde sitolojik atipi izlenmeyen berrak hücreler izlenebilir (12).

Puberta esnasında, gebelik -laktasyonda ve menopozda meme yapısı

Puberteden önce, meme bezleri süt sinüslerinden ve bu sinüslerin süt kanalları denilen birkaç dalından oluşurlar. Puberte esnasında dişilerde süt bezlerinin gelişmesi sekonder seks karakterlerinden birini teşkil eder. Bu dönemde memelerin boyutları artar ve meme başı belirginleşir.

Puberta esnasında meme büyümesi, yağ dokusu ile kollajenöz bağ dokusunun birikmesi ve bunlara ilaveten süt kanallarının gelişmesi ve dallanması sonucu gerçekleşir. Süt kanallarının çoğalması ve yağın birikmesi puberta esnasında ovaryum östrojenlerinin miktarının artması ile olur (22).

Meme bezleri, gebelik esnasında terminal interlobüler kanalların uçlarında alveollerin çoğalması sonucu oldukça fazla bir büyüme gösterir. Alveoller laktasyon esnasında aktif süt salgılayıcı bir yapı kazanan epitel hücrelerinin oluşturduğu küresel topluluklardır. Alveol hücrelerinin apikal sitoplazmalarında birkaç yağ damlacığı ve membranla çevrili salgı vakuolleri görülebilir. Salgı vakuolleri ve yağ damlacıklarının sayısı laktasyonda büyük ölçüde artar. Dört ila altı yıldız şeklinde (stellat) miyoepitelyal hücre her bir alveolü çevreler; bu hücreler alveol epitel ile bazal lamina arasında yerleşmiştir. Bağ dokusu stromasının ve yağ dokusunun miktarı, parenkime göre önemli ölçüde azalır (22).

Gebelik esnasında meme bezlerinin büyümesi, özellikle östrojen, progesteron, prolaktin ve insan plasental laktojen olmak üzere bazı hormonların gösterdiği sinerjistik etki sonucu gerçekleşir. Bu hormonlar meme bezlerinin sekretuar kısımlarının (alveoller) gelişmesini uyarır (22).

Laktasyon esnasında süt, alveollerin epitel hücreleri tarafından üretilir ve alveollerin lümenlerinde ve süt kanallarında toplanır. Sekretuar hücreler küçülür, alçak kübik hale gelir ve sitoplazmalarında esas olarak nötral trigliseridleri içeren çeşitli boyutlarda küre şeklinde damlacıklar içerir. Bu lipid damlacıkları hücrelerden çıkarak lümene geçer ve bu süreç içinde apikal hücre membranının bir kısmıyla sarılırlar (22).

Postmenopozal meme involüsyonu genellikle glandüler yapılarda azalma ile açığa çıkan parankimal TDLU' lerdeki regresyon, fibrokonnektif doku artışı, yağ depolarında artış şeklindedir. Menopozun son evresinde ise geriye yoğun, hyalinize stroma içerisine gömülü birkaç ada şeklinde lobüller kalır (12).

Fizyoloji

Kadınlarda meme gelişimi östrojen ve progesteron hormonlarının siklik salınmaya başladığı puberteyle başlar. Bununla birlikte birçok steroid ve peptid hormonda meme bezi gelişimi için gereklidir (11). Hormonlara bağlı değişiklikler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo.1 Major Steroid ve Peptid Hormonların Meme Üzerindeki Etkisi

Hormon	Meme üzerine etkisi
Östrojen	Ergenlikte duktal büyüme ve dallanma, gebelikte lobuloalveoler büyüme Progesteron reseptörünü indükleme
Progesteron	Lobuloalveoler diferansiasyon ve büyüme
Testesteron	Fetal gelişim sırasında mezenkimal stimülasyon Testesterona duyarlı kritik periyotta meme epitelinin mezenkimal destrüksiyonuna sebep olma.
Glukokortikoidler	Maksimal duktal büyüme Gebelik sırasında lobuloalveoler büyümeyi arttırma
İnsülin	Meme epitelindeki protein sentezini arttırma Duktal-alveoler büyümeyi arttırma Sekretuar aktivite için gerekli (glukokortikoidler ve prolaktin ile birlikte)
Prolaktin	Doğumdan sonra epitelyal büyüme stimülasyonu Laktasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde gerekli
Human plasental laktojen	Epitelyal büyüme ve diferansiasyonda prolaktin yerine kullanılabilme Gebeliğin ikinci yarısında alveoler büyüme için gerekli
Büyüme hormonu	Ergenlikte duktal büyüme ve dallanma için gerekli Gebelik sırasında lobuloasiner büyümeye katkıda bulunma
Tiroid hormonu	Prolaktine epitelyal cevabı arttırma Lobuloasiner büyümeyi arttırma

Meme Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Sağlık Bakanlığı 2004 verilerine göre ülkemizde kadınlar arasında görülen tüm kanserlerin %34,73'ünü oluşturmaktadır (23). Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer kanserinden sonra ikinci sırada; bazı yayınlarda erken tanı, gelişmiş tedavi ve takip yöntemleri sayesinde kolon kanserinden sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (24).

Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon yeni olguya tanı konulmaktadır. Yıllık görülme sıklığındaki artış, düşük riskli toplumlarda yüksek riskli toplumlara göre daha belirgindir ki, bu nedenle yıllar içinde batı ülkelerinde yaşayan kadınlarla, doğu ülkelerinde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanseri sıklığı farkının kapanacağı beklenmektedir (1).

Meme kanseri görülme sıklığında olduğu gibi yıllık mortalite oranlarında da 1973 yılından beri bir artış görülmektedir, ancak mortalite oranındaki artış görülme sıklığındaki artış kadar belirgin değildir (1).

İnsanlarda meme kanserinin nedeni net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda meme kanserinin tanı ve tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiş, kanser gelişme riski yüksek kadınları belirlemeye yönelik risk faktörleri (Tablo 2) moleküler biyoloji ve genetik biliminin katkılarıyla belirlenmeye çalışılmıştır. En belirgin risk faktörleri cinsiyet (kadın) ve yaştır (50 yaş üstü) (14).

a-Genetik Yatkınlık: Ailesel geçiş hikâyesi olan meme kanserleri tüm olguların %6-19'unu (ortalama %10) oluşturur (25).

Meme kanserine yatkınlığı arttıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, Androjen reseptör geni, Ataksi-Telenjiyepektazi geni'dir. BRCA1 ve BRCA2 herediter meme kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur (14).

Yaklaşık tüm herediter meme kanseri ailelerin %45'inde BRCA1 gen mutasyonları, buna yaklaşık bir oranda da BRCA2 mutasyonları görülür (26).

b-Yaş: Meme kanseri 25 yaşın altında nadir olup, bu yaştan sonra risk menapozla kadar devamlı artar. Sonraki dönemde bunu yavaş bir yükselme izler. Tanı sırasında ortalama yaş 64'tür (14).

c-Prekanseröz veya preinvaziv lezyonlar: Atipik hiperplazi, lobuler karsinoma in situ (LKIS) ve duktal karsinoma in situ (DKIS) prekanseröz ve preinvaziv lezyonlar olarak ortaya çıkar. Kanser gelişme riski hiperplazinin derecesiyle alakalıdır. Risk atipik duktal hiperplazide 4, karsinoma in situ da 11 kat artmıştır (26).

d-Karşı meme ya da endometriyum kanseri varlığı: Riski artırır (14).

e-Radyasyon: Epidemiyolojik gözlemler meme dokusunun radyasyona maruz kalmasının kanser riskini artırdığını göstermektedir. Ancak ışınlama alanlarında meme kanserinin gelişmesi için 10 yıl gibi uzun bir latent süre vardır (26).

f-İrk: Meme kanserinin görülme oranı ülkeler arasında sayısız farklar gösterir. Asya ve diğer ülkelere kıyasla kanserin en yüksek görülme oranına sahip ABD ve Avrupa ülkelerinde, meme kanseri insidansı 4–7 kat daha fazladır (14).

g-Doğurganlık döneminin uzunluğu: Erken menarj ve geç menapozla (55 yaştan sonra) birlikte risk artar (14).

h-Doğum: Meme kanseri nullipar kadınlarda multiparlara oranla daha sık görülür (14).

ı-İlk çocuğun geç doğması: İlk doğum yaşı 30'un üzerinde olan kadınlarda risk artar (14).

i-Obesite: Anovulatuvar sikluslu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman genç kadınlarda düşük bir risk vardır. Postmenopozal şişman kadınlarda ise risk artmıştır ve bundan yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır (14).

j-Eksojen östrojen: Postmenopozal hormon replasman tedavisinin ya da oral kontraseptiflerin meme kanseri gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadığı tartışmalıdır. Şayet herhangi bir risk mevcutsa, bu minimal düzeydedir ve östrojene maruz kalma süresi ile ilgilidir (14).

Tablo 2 Meme Kanseri Risk Faktörleri

Yüksek risk >x4	Orta Risk x2-4	Düşük risk x1-2
Kadın cinsiyet	Birinci derecede akrabada meme kanseri	Alkol
Yaş>50	Menarş>12 yaş	Hormon replasman tedavisi
Kuzey Amerikalı ve Kuzey Avrupalı	Yüksek sosyoekonomik sınıf	Oral kontraseptif
Meme kanseri anamnezi	Geç gebelik, nulliparite	Yağlı, kalorili diyet
Aile hikâyesi	Postmenopozal obezite	
Ailesel kanser sendromu	Over veya endometrium kanseri	
Atipik proliferatif benign meme hastalığı	Atipisiz proliferatif meme hastalığı	

Tanı

Meme kanserlerinde günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ana başlıklar halinde şunlardır:

a-Non invaziv yöntemler:

1. Klinik muayene
2. Mammografi
3. Meme ultrasonografisi ve doppler ultrasonografi
4. Manyetik rezonans görüntüleme
5. Bilgisayarlı tomografi
6. Mamosintigrafi (Talyum-201, TC-99m tetrafosmin, Tc-99m sestamibi, Tc-99m MDP)
7. Positron emisyon tomografi (PET)

b-İnvaziv Yöntemler:

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)
2. Kesici iğne biyopsisi.
3. İnsizyonel biyopsi.
4. Eksizyonel biyopsi.

5. Sterotaktik biyopsi, ultrasonografi eşliğinde biyopsi, manyetik rezonans eşliğinde biyopsi (27).

Meme Tümörlerinde Histopatolojik Sınıflandırma

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. 2003'te WHO yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır (28).

Epitelyal Tümörler

1) İnvaziv Duktal Karsinom

Spesifik olmayan (NOS, Not Otherwise specified)

Mikst tip karsinom

Pleomorfik karsinom (%50'den fazla pleomorfik hücre içeren high grade duktal karsinom)

Osteoklastik dev hücreli karsinom

Koryokarsinomatöz özellikli karsinom

Melanotik özellikli karsinom (Meme derisi tutulumu olmaksızın melanin varlığı)

2) İnvaziv lobuler karsinom

3) Tubuler karsinom

4) İnvaziv kribriform karsinom

5) Medüller karsinom

6) Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler

Müsinöz karsinom

Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

7) Nöroendokrin tümörler

Solid nöroendokrin hücreli karsinom

Atipik karsinoid tümör

Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

8) İnvaziv papiller karsinom

9) İnvaziv mikropapiller karsinom

10) Apokrin karsinom

11) Metaplastik karsinomlar

Saf epitelial metaplastik karsinom

Skuamoz hücreli karsinom

İğsi hücre metaplazili adenokarsinom

Adenoskuamöz karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar

12) Lipitten zengin karsinom

13) Sekretuar karsinom

14) Onkositik karsinom

15) Adenoid kistik karsinom

16) Asinik hücreli karsinom

17) Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom

18) Sebase karsinom

19) İnflamatuar karsinom

20) Lobuler neoplazi

Lobuler karsinoma insitu

21) İntraduktal proliferatif lezyonlar

Sıradan (usual) duktal hiperplazi

Düz (flat) epitelial hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi

Duktal karsinoma insitu

22) Mikroinvaziv karsinom

23) İntraduktal papiller neoplaziler

Santral papillom

Periferal papillom

Atipik papillom

İntraduktal papiller karsinom

İntrakistik papiller karsinom

24) Benign epiteyal proliferasyonlar

Adenosis

Sklerozan adenosis

Apokrin adenosis

Blunt duktus adenosis

Mikroglandüler adenosis

Adenomyoepitelial adenosis

25) Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon

26) Adenomlar

Tubuler adenom

Laktasyon adenomu

Apokrin adenom

Pleomorfik adenom

Duktal adenom

Myoepitelial Lezyonlar

- 1) Myoepiteliozis
- 2) Adenomyoepitelial adenosiz
- 3) Adenomyoepitelioma
- 4- Malign myoepitelioma

Mezenkimal Tümörler

- 1) Hemanjiom
- 2) Anjiomatozis
- 3) Hemajioperisitom
- 4) Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
- 5) Myofibroblastom
- 6) Fibromatozis (agresiv)
- 7) İnflamatuvar myofibroblastik tümör
- 8) Lipom

Anjiolipom

- 9) Granüler hücreli tümör
- 10) Nörofibrom
- 11) Schwannom
- 12) Anjiosarkom
- 13) Liposarkom
- 14) Rabdomyosarkom
- 15) Osteosarkom
- 16) Leiomyom
- 17) Leiomyosarkom

Fibroepitelial Tümörler

- 1) Fibroadenom
- 2) Phylloides tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malign
- 3) Periduktal stromal sarkom, low grade
- 4) Meme hamartomu

Meme Başı Tümörleri

- 1) Meme başı adenomu
- 2) Siringomatöz adenom
- 3) Meme başı Paget hastalığı

Malign Lenfoma

- 1) Diffüz large B hücreli lenfoma
- 2) Burkitt lenfoma
- 3) Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip
- 4) Foliküler lenfoma

Metastatik Tümörler**Erkek Meme Tümörleri**

- 1) Jinekomasti
- 2) Karsinom
 - İnvaziv
 - İn situ

In Situ (Noninvaziv) Karsinomlar

1- Duktal Karsinoma In Situ (DKIS) (Duktal İntraepitelyal Neoplazi-DIN 1c, 2, 3)

Önceki yıllarda tüm meme kanserlerinin %1-5'ini oluşturduğu bilinirken, son yıllarda mamografik tetkiklerin gelişmesine ve mamografinin bir tarama yöntemi olarak kullanılmasına bağlı olarak bu grup tümörlerin tüm meme kanserlerinin %15-30'unu oluşturduğu gözlenmiştir (14).

Duktal Karsinoma in situ son WHO sınıflamasında “belirgin ya da hafif hücresel atipi gösteren, invaziv meme karsinomuna ilerlemek için kesin olmayan bir eğilimi bulunan, artmış epitelyal proliferasyon ile karakterli neoplastik bir intraduktal lezyon” olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu proliferasyon epitel altındaki bazal membranı aşmaz (29).

Geleneksel olarak DKIS mimari yapı temel alınarak sınıflandırılır. Buna göre komedokarsinom, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller olmak üzere beş alt gruba ayrılmıştır. Zaman içinde apokrin, nöroendokrin, taşlı yüzük hücreli, kistik hipersekretuar ve clinging gibi yeni alttipler tanımlanmıştır (14).

Geleneksel sınıflamada yer alan alt tipler:

Komedokarsinom: Duktuslar içerisinde arada bağ doku hücreleri olmaksızın, genellikle büyük ve pleomorfik hücrelerden oluşan, duktus santralinde geniş ve bazen kalsifikasyon içeren nekrozla karakterli lezyondur. Duktus çevresinde yoğunlaşan fibrozis ve mononükleer yangısal hücre infiltrasyonu bulunabilir.

Solid tip: Lümeni dolduran solid bir hücresel proliferasyon mevcuttur. Hücreler orta büyüklükte, hücresel sınırları belirgin ve sitoplazma genellikle soluktur.

Kribriform tip: Hücresel özellikler solid tipe benzer ancak lümen içinde boşlukların oluşması ile karakterlidir. Bu boşluklar düzenli yuvarlak boşluklar olabileceği gibi trabeküller ve “Roma köprüleri” şeklinde de olabilir.

Mikropapiller tip: Lümen içine doğru papiller uzantılar yapan bağ doku desteği bulunmayan küçük papillalardan oluşur.

DKIS' nun ayırıcı tanısında bir uçta duktal hiperplazi diğer uçta mikroinvaziv karsinom yer almaktadır. Ayrıca solid tipin ayırıcı tanısının da lobüler neoplazi de dikkate alınmalıdır. İmmunohistokimyasal olarak E-kaderin ve CK 34betaE12 ile bu ayırım yapılabilir. Düşük dereceli DKIS E-kaderin (+), CK 34betaE12 (-), lobüler neoplazi E-kaderin (-), CK 34betaE12 (+) boyanma gösterir (29).

2- Lobüler Karsinoma In Situ (LKIS)

Premenopozal dönemde terminal duktal lobüler birimde, postmenopozal dönemde atrofik meme dokusunun terminal duktuslarından gelişir. Multifokal, multisentrik, bilateral olma eğilimindedirler (30).

Bu paternde, her ne kadar distorsiyone olmuşsa da lobüler yapı korunmuştur. DKIS'da görülen oldukça değişken paternler LKIS'da yoktur. Büyük büyütmede lobülü tamamen doldurmuş monomorfik bir hücre popülasyonu izlenir. DKIS'daki kadar belirgin nükleer pleomorfizm yoktur (14).

İnvaziv karsinomlar

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom tüm meme karsinomlarının %47-75'ini oluşturur. Genellikle 50 yaş civarında görülür. Tümör palpasyonla ele gelen kitle olarak ya da mamografi ile saptanır. Kitle genellikle 2–3 cm ölçülerdedir ancak çok büyük boyutlara da ulaşabilir. Genellikle sert ve sınırları belirgin kitleler oluştururlar. Fakat olguların 2/3'ü yıldızlı infiltratif gelişim gösterdiğinden dolayı düzensiz sınırlı olarak algılanır. Kesit yüzeyi desmoplastik stromadan dolayı serttir, bıçakla kesilirken sürtünme sesi verir. Meme derisinde sertleşme, ödem, portakal kabuğu görünümü, meme başı akıntısı ya da meme başında çekilme görülebilir. Meme tümörlerinin erken tanısındaki artış sayesinde bu gibi klinik bulguların görüle sıklığı da azalmaktadır (8, 21, 28, 31).

Histopatolojik incelemede tümör diffüz tabakalar, yuvalar, kordonlar ya da tek tek saçılmış hücreler halinde gelişim gösterir. Tubul yapıları bulunabilir. Tümör hücreleri değişik şekil ve boyutlardadır. Genellikle eozinofilik sitoplazmalı, iri nükleuslu ve nükleolusları belirgindir. Mitoz sıktır. Nekroz %60 oranında görülebilir. Skuamöz metaplazi, apokrin metaplazi ve berrak hücre değişikliği gösteren odaklar bulunabilir (21).

Stroma az ya da bol olabileceği gibi yoğun fibrotik ya da sellülerdir. Olguların %90'ında bol elastik doku saptanır. Kimi zaman da (yaklaşık %60 olguda) kaba ya da ince granüler, bazen de psammom cisimciği şeklinde kalsifikasyonlar izlenir. Tümör çevresinde değişen derecelerde mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir (21). Tümör hücreleri sıklıkla müsin sekrete ederler. Ayrıca Periodic acid- Schiff (PAS) pozitif boyanma gösteren sitoplazmik glikojen birikimi izlenir. İnvaziv duktal karsinomda nöroendokrin diferansiasyon gösteren hücrelere de sık rastlanır. Bu tümörleri gerçek nöroendokrin karsinomlardan ayırt etmek gerekir (21, 31).

İmmunhistokimyasal incelemelerde tümör hücreleri düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (CK 8, 18, 19) ve EMA ile boyanma gösterir. Özellikle skuamöz metaplazi odakları içeren bazı tümörlerde yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (CK5/6, CK34BE12) ile de boyanma gözlenebilir ve %70 oranında laktoalbumin pozitifdir. Meme tümörlerinde S-100 ile %10-45 oranında boyanma saptanır. Bazı tümörlerde hCG, SP-1, GCDFP-15, kromogranin ve laktoferrin ile fokal boyanma izlenebilir (21).

İntraduktal kompanenti belirgin invaziv duktal karsinom

Bu karsinom tipinde intraduktal kompanent ister tümör içinde olsun çok belirgindir. Bu tümörler pür invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptirler ve daha az nodal metastaz yaparlar. Fakat arada stromal invazyon odakları da izlenir. Bazı otörlere göre bu tanıyı koymak için tümörün, intraduktal karsinom kompanentinin %25 ten fazla olması, bazı otörlere göre ise invaziv karsinom kompanentinden en az 3-4 kat fazla olması gerekmektedir (34).

Mikroinvaziv karsinom

Meme karsinomlarının %0,5'ini oluşturur. Duktal karsinoma insituların %13,5'da mikroinvazyon saptanmıştır. Mikroinvazyon için kesin bir standardizasyon yoktur ancak günümüzde 1 mm'den küçük birden fazla odak ya da 2 mm'den küçük tek odak mikroinvazyon olarak kabul görmektedir (34).

İnvaziv Lobüler Karsinom

Meme kanserlerinin ortalama %5-10'unu oluşturur (14).

Makroskobik olarak tümör düzensiz sınırlıdır.(32) Bazen makroskobik olarak tümörü seçilemeyebilir.,bazen de sklerozan adenosiste görüldüğü gibi çok sayıda küçük sert nodüller şeklinde görülebilir (32).

İnvaziv lobuler karsinom %8–9 oranında multisentrik, %13,3 oranında bilateralıdır. Mikroskobik olarak klasik, solid, alveolar, pleomorfik, tubulo-lobuler, taşlı yüzük hücreli, histiyositoid tiplerde izlenebilir. (33).

Klasik Tip; en çok görülen formudur, küçük ve nispeten uniform tümör hücrelerinin tek sıralı görünüm (indian file) ya da normal meme yapıları çevresinde hedef tahtası şeklinde (targetoid) düzenlenmesi sıklıkla izlenir. (21).

Tubuler Karsinom

Oldukça iyi diferansiye invaziv meme karsinomudur ve prognoz mükemmeldir. Tümör çevre dokuya ışınsal şekilde infiltrasyon yapan küçük nodüller şeklindedir. Tümörü elonge, oval ya da angüler görünümde tubul yapıları oluşturur ve bu yapıları tek sıralı, pleomorfizm göstermeyen duktal hücreler döşer. Mitotik aktivite nadirdir. (34).

Medüller Karsinom

Tüm meme karsinomlarının %5-7'sini oluşturan medüller karsinomlar daha genç yaş grubundaki kadınlarda görülürler. Medüller karsinomların yumuşak ve sınırlı, çoğu kez de, ele gelen hacimde olması karakteristik makroskobik ve mamografik görüntülerini sağlar (14, 35).

Sinsityal gelişim paterni, düzenli sınır, orta derecede diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, glandüler yapıların olmayışı, orta dereceye kadar nükleer pleomorfizm ve duktal karsinoma insitu'nun yokluğu tipik medüller karsinomun mikroskobik özellikleridir (34).

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

Meme kanserlerinin ortalama %2-4'ünü oluştururlar. Daha çok ileri yaşta ve yılları içine alan bir sürede gelişim gösterir. Makroskobik olarak tümör soluk gri- mavi renkten koyu kahveye değişen bazen hematoma benzer jelatin kıvamında ve görünümündedir. Pür müsinöz karsinomların prognozu çok iyidir ve genellikle aksiler lenf nodu metastazı yapmazlar (34).

Mikroskobik olarak hiposellüler ya da sellüler tipte türde izlenirler. Hiposellüler türde geniş mukus birikimi içinde düşük nükleer atipisi olan hücreler iyi sınırlı kümeler yapar. Sellüler türünde mukus daha azdır. Tümör hücreleri geniş kümeler yapar (30).

Invaziv Kribriform Karsinom

Meme karsinomlarının yaklaşık %0,6–3,5' unu oluşturur. Prognozu iyidir (34). Tümöral kitle 1–3 cm çapında, sert kıvamda ve düzensiz sınırlıdır. Mikroskobik incelemede hafif ya da orta derecede pleomorfizm gösteren hücrelerin oluşturduğu kribriform yapılar görülür. Olguların %80'de kribriform paternde in situ duktal karsinom tümöre eşlik etmektedir (36).

Papiller Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %1,5–2,5'ini oluşturur. Hastaların %40'da kanlı meme başı akıntısı vardır. Bu tümörlerin büyük kısmı areolaya yakın ya da onun altında bir lokalizasyona yerleşir. Histolojik olarak papilliform ve mikrokist olmak üzere iki tipi vardır. En sık görüleni papilliform tiptir. Lezyon birkaç sıralı tümöral hücrelerle döşeli, birbirleriyle anastomoz yapan, dallanma gösteren papiller yapılardan oluşmuştur. Tümöral hücreler eozinofilik sitoplazmalı, alçak silindirik veya büyük polihedral şekillidirler. Hafif nükleer atipi gösterirler. Hemen tüm olgularda tümör multisentriktir (34).

Adenoid Kistik Karsinom

Seyrek görülen bir tümördür ve histolojik olarak tükürük bezinde görülen adenoid kistik karsinoma benzer. Mikroskobik olarak tümör, kribriform karsinomla karıştırılabilir. Adenoid kistik karsinomda epitelyal ve myoepitelyal olmak üzere iki hücre tipinin olması, kripriform yapıların lümeninde hyalin cisimcikler ve mukoid sekresyonun varlığı ile ayırıcı tanıya gidilir (37).

Sekretuar (Juvenil) Karsinom

Özellikle ilk üç dekatta ve seyrek görülen bir tümördür. Makroskobik olarak iyi sınırlıdır, çapı 1–12 cm arasında değişebilir. Mikroskobik olarak irregüler tübüler ve papiller adalar izlenir. Bunları lümenlerinde eozinofilik renkte, PAS pozitif boyanan sekresyon bulunur. Atipi minimal, mitoz seyrek (37).

Apokrin Karsinom

Çok seyrek görülür. Tümüyle apokrin tipte epitelden oluşur veya bu epitel baskın komponenttir. Geniş ve asidofilik hücre sitoplazmasında PAS boyası ile boyanan granüller görülür. Nukleusları veziküler, nukleolusları belirgindir. Östrojen reseptörü daima negatif olup, androjen reseptör pozitivitesi tipiktir (37).

Metaplastik Karsinom

Skuamöz hücreler, içsi hücreler ve heterolog mezenkimal elemanlar gibi metaplastik değişiklikler gösteren karsinomlardır. Tümör söz edilen diferansiyasyon alanlarının bir veya birden fazlasının İnvaziv Duktal Karsinom ile birlikteliği veya saf skuamoz karsinomlarda olduğu gibi tek başına varlığı ile karakterizedir (37).

Lipidden Zengin Karsinom

Sitoplazmalarındaki lipid içerikleri nedeni ile köpüksü sitoplazmalı görünen tümör hücreleri ile karakterizedir. Ancak lipid içeren hücrelerin tümörün en az %80'ini oluşturması gerektiği, zira meme karsinomu hücrelerinde az miktarda lipidin var olduğu zaten bildirilmektedir (37).

Nöroendokrin karsinom:

Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaşlı kadınlarda görülür. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese etmektedir (36).

Paget karsinomu

Meme başında kısmen kurutlu, ekzamatoid lezyon şeklinde görülür. Mikroskobik olarak atipik çekirdekli, büyük berrak hücreler epidermis içinde daha çok bazal tabakaya yakın kısımlarda görülür. Alttaki meme tümörü in situ veya invaziv duktal karsinom tipinde olabilir. Çok sayıda kesit alınırsa duktal karsinom ile meme başındaki hücreler arasında bağlantı görülebilir, ancak bazen meme başına 2cm veya daha uzakta bulunabilir (37).

İnflamatuvar Karsinom

Memede ödem, hiperemi ve hassasiyete ile karakterize tümörler için bu deyim kullanılır. Tümörün dermal lenfatiklere yaygın invazyonu bu görünümüne neden olur (37).

Meme kanserinde TNM Sınıflaması

T-Primer tümör

TX Primer tümör değerlendirilemez durumda

T0 Primer tümör yok

Tis İn situ karsinom

DKIS

LKIS

Meme başının Paget hastalığı tümör eşlik etmiyorsa (Paget tümöre eşlik ediyorsa tümör boyutuna göre değerlendirilir)

T1 Tümör boyutu 2cm veya daha küçük

T1mic Mikroinvazyon 0.1cm veya daha küçük

T1a 0.1-0.5 cm arası

T1b 0.5-1 cm arası

T1c 1-2 cm

T2 2-5 cm arası

T3 5 cm den büyük

T4 Tümör ne boyutta olursa olsun göğüs duvarı ya da meme derisine yayılım (pektoral kas tutulumu hariç)

T4a Göğüs duvarına yayılım

T4b Meme derisinde ülser ya da ödem, meme derisinde satellit nodüller

T4c T4a+T4b

T4d İnflamatuvar karsinom

N-Bölgesel Lenf Nodu (Patolojik)

NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 İpsilateral aksiller 1-3 adet lenf nodunda tümör metastazı

N2 İpsilateral aksiller 4-9 adet lenf nodunda tümör metastazı ya da
internal mamarien lenf nodu metastazı

N2a Aksiler lenf nodunda fikse tümör metastazı

N2b İpsilateral internal mamarien lenf nodunda tümör metastazı

N3 İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı ve beraberinde 10'dan fazla
aksiller ya da internal mammarien nod tutulumu

N3a Sadece infraklavikuler lenf noduna metastaz

N3b İnternal mammarien lenf nodu ve aksiller lenf nodu metastazı

N3c Supraklavikuler lenf nodu metastazı

M-Metastaz

MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Tümör boyutu, lenf düğümü metastazı ve uzak metastazı temel alan evrelendirme sistemleri bulunmaktadır. Sık kullanılanlarından biri olan TNM evreleme sistemi Tablo 3' te gösterilmiştir.

Tablo 3 Meme karsinomlarında TNM evreleme sistemi

Evre 0	T is	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N0	M0
	T3	N0	Mo
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M

Prognostik Faktörler

Meme karsinomlarının prognozu birçok klinik ve patolojik faktörle ilgilidir (21, 31).

Konvansiyonel prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör çapı, tümör tipi, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, karsinoma insitu komponentinin karakteri ve oranı, deri ve meme başı invazyonudur. Modern tedavide östrojen, progesteron reseptör durumu, onkoproteinler (özellikle c-erbB-2), ve tümör supresör genler (p53), tümör angiogenezi, proteazlar, flow sitometri incelemeleri, proliferasyon indeksi (S-faz fraksiyon, timidin boyanma indeksi ve Ki67) gibi pek çok parametre prognostik ve prediktif olarak kullanılmaktadır (14, 38).

a. Yaş: Meme karsinomu tanısı aldığında 50 yaşın altında olan kadınlarda iyi prognoz gözlenirken, 50 yaş üstü ve ileri yaş olgularda sağkalım oranları daha düşüktür. Benzer şekilde 35 yaş altı olgularda da sağkalım oranları düşüktür. Nüks ve uzak

metastaz riski daha yüksektir. Bu durum olguların daha yüksek dereceli tümörlere sahip olmalarıyla ilişkilidir (21, 28, 39).

b. BRCA1 durumu: BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında gelişen meme karsinomlarının sağ kalım oranları daha kötüdür (21).

c. Erken tanı: Klinik olarak asemptomatik olanların prognozu daha iyidir. 5, 8 ve 10 yıllık sağ kalımları sırası ile %88, %83 ve %79'dur (21).

d. İnvazyon varlığı: Meme karsinomlarında tek başına en önemli prognostik etkindir. İnvaziv komponentin bulunmadığı in situ karsinomlarda mastektomi ile %100 sağaltım sağlanmaktadır. Hem in situ hem de invaziv komponenti bulunan olgularda invaziv komponentin oranı ile lenf düğümü metastaz olasılığı arasında ilişki bulunmaktadır. İn situ komponentin miktarı multisentrisite oranı ile ilişkilidir (21, 40).

e. Tümör boyutu: Tümör boyutu en önemli prognostik faktörlerden biridir ve lenf düğümü metastazlarından bağımsızdır. Ancak aksiller lenf düğümü metastazı riski tümör boyutu ile birlikte artar. İn situ ve invaziv komponenti bulunan tümörlerde total tümör ölçüsünden çok invaziv komponentin boyutu daha iyi bir göstergedir. Mikroskopik tümör ölçüsünün makroskopik ölçüden daha önemli olduğu bilinmektedir. Artan tümör hacmiyle birlikte lenf nodunun tutulma oranı artmakta ve 5 yıllık sağkalım oranı düşmektedir (21, 41, 42).

f. Yerleşim yeri: Yapılan birçok çalışmada prognoz ile tümörün kadranlara göre yerleşimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak son zamanlarda yayımlanan bir çalışmada medial yerleşimli tümörler, lateral yerleşimlilerle karşılaştırıldığında %50 daha fazla nüks ve ölüm riski bulunmuştur (21).

g. Tümörün Histolojik Tipi:

Meme karsinomları iyi ve kötü prognozlu tipler olarak iki alt gruba ayrılabilir. İyi prognozlu histolojik tipler Tablo 4'te sıralanmıştır.

Tablo 4. İyi Prognoza Sahip İnvaziv Meme Karsinomları

1. Tubuler karsinom
2. Kribriform karsinom
3. Pür müsinöz (kolloid) karsinom
4. Adenoid kistik karsinom
5. Düşük dereceli adeno-skumöz karsinom
6. Sekretuar karsinom
7. Tubulo-lobüler karsinom
8. Klasik lobüler karsinom
9. Medüller karsinom
10. İnvaziv papiller karsinom

h. Histolojik Derece (Grade):Günümüzde en çok kabul gören sistem, Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom-Richardson sistemidir. Bu sistemde tümörde tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır ve elde edilen sonuca göre tümörün histolojik diferansiasyonu I, II, III olarak değerlendirilir. Medüller karsinomlar hariç tüm invaziv meme karsinomlarında derecelendirme yapılabilir (43).

Tablo 5. Meme Tümörlerinde Histolojik Diferansiasyon Kriterleri

Özellik	Puan
*Tubul formasyonu	
Tubul yapıları tümörün %75'inden fazla	1
Tubul yapıları tümörün %75-10'u	2
Tubul yapıları tümörün %10'nundan az	3
*Nükleer pleomorfizm	
Küçük, düzenli, uniform	1
Şekil ve boyutta orta derecede fark	2
Şekil ve boyutta belirgin fark	3
*Mitoz sayısı (10 BBA)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

Tablo 5'e göre toplam puan 3-5 ise derece 1 (iyi diferansiye), toplam puan 6-7 ise derece 2 (orta diferansiye), toplam puan 8-9 ise derece 3 (az diferansiye) olarak değerlendirilir.

1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodlarının durumu, hastalıksız sağkalımı ve total sağkalımı gösteren en önemli prognostik faktördür. On yıllık sürede, lenf nodu tutulumu olmayan hastaların sadece %20-30'unda rekürrens gelişirken, bu oran aksiller lenf nodu tutulumlu hastalarda %70'e ulaşmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı çok önemlidir. Dört ve dördün üzeri lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı (mikrometastaz) ve lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılımı da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (44).

i. Lenfovasküler invazyon

Kan ve lenfatik damarların tümör hücrelerince invazyonu prognoz açısından önemlidir. Bu bulgu lenf nodu metastaz varlığı ile kuvvetli birliktelik gösterir ve ayrıca lenf nodu metastazı olmayan olgularda kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir. Dermal lenfatiklerde tümör hücre emboli varlığı inflamatuvar meme karsinomunun patolojik göstergesidir (45).

j. Hormon reseptörleri: Hücresel diferansiyasyona bağlı olarak östrojen ve progesteron reseptörlerinin miktarı değişkenlik göstermektedir. Bir tümör ne denli diferansiye ise hücrelerdeki östrojen ve progesteron reseptörü o denli fazla miktarda saptanmaktadır. Meme karsinomlarının %85'inde östrojen reseptörü pozitifliği saptandığı bildirilmiş ve bu tümörlerin çoğunu postmenopozal dönemdeki kadınların oluşturduğunu gösterilmiştir. Hormon reseptör pozitifliği antiöstrojen olarak kullanılan tamoksifene yanıtı belirlediği için sağaltımı etkilemektedir. Bu tür sağaltıma en fazla yanıt veren tümörler hem östrojen hem de progesteron reseptörleri pozitif olan tümörlerdir. Bir tümörde ER ve PR'nin her ikisinin varlığı sadece ER (+) olan tümörlü hastalarda izlenen ortalama %52'lik hormonal tedavi yanıtı %75-80'e çıkarır (8, 21, 39, 46, 47).

k. Proliferasyon hızı ve anöploid: İmmünohistokimyasal olarak saptanabilen bazı belirleyiciler (Ki-67) yanı sıra akım sitometrisi yöntemiyle DNA değerlerine bakılarak bir tümörün proliferasyon hızına ilişkin bilgiler elde edilebilmektedir. Tümör hücrelerinde DNA miktarının artması ya da yüksek Ki-67 indeksi kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (21, 31). Ki-67, G0 hariç tüm hücre siklusunda nükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G0 fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferasyon hızı ile ilgili en anlamlı bilgileri verebileceği söylenebilir. Lenf nodu metastazı izlenmeyen meme kanserleri ortalama % 13 Ki-67 büyüme fraksiyonuna sahipken, dörtten az lenf nodu metastazı izlenen tümörlerde bu fraksiyon %20'dir. Ayrıca steroid hormon reseptör varlığı ile ters bir ilişki vardır (44).

l. c-erbB-2:c-erbB-2'nin amplifikasyonu sonucunda aşırı ekspresyonu kötü bir prognoz göstergesi olduğunu belirten çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu durum özellikle lenf düğümü metastazı ve tümör derecesi ile ilişkilidir (21, 31).

m. Meme başı invazyonu: Meme başı tutulumu olan olgularda aksiler lenf nodu metastazı daha yüksek oranda görülür (21).

n. Stromal reaksiyon: Stromada tümör çevresindeki inflamatuvar yanıtın yokluğu iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilir ve bu tümörlerde lenf nodu metastazı daha az görülür (21).

Anjiogenezis

Anjiogenezis, önceden var olan damarlardan tomurcuklanma sonucu yeni damar oluşumudur (48). Menstrüasyon, ovulasyon, gebelik, prenatal ve postnatal doku gelişimi ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumların yanı sıra, enflamasyon, dejeneratif ve metabolik hastalıklar ile neopaziler gibi patolojik olaylarda da önemli bir rol oynamaktadır. Fizyolojik anjiogenezis, düzenleyici parakrin uyarılar tarafından kontrol altında tutulur. Tümörlerde gözlenen patolojik anjiogenezis ise devamlı ve ilerleyicidir (2, 3, 49).

Anjiogenezis terimi ilk olarak 1935 yılında plasentada yeni kan damarlarının oluşumunu ifade etmek için kullanılmıştır (2, 3, 49). 1939 yılında, yaralanma sonucunda oluşan yeniden damarlanmanın durduğu ve gerilediği, ancak tümör implantında damar gelişiminin giderek arttığı fark edilmiştir. 1945 yılında yapılan bir çalışmada ise, tümör implantındaki yeni damarların konakçı damarlardan köken aldığı belirtilmiştir. Ancak angiogenezis konusunda asıl gelişimi 1971 yılında Folkman “tümör gelişimi angiogeneze bağımlıdır” diyerek başlatmıştır (3).

Anjiogenezis oldukça karışık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstrasellüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiogenezisde rol oynar (2). Anjiogenezis süreci içerisindeki temel hücreler ise damar endotelini oluşturan endotel hücreleridir (2, 3).

Anjiogenik uyarıların artışı ve anjiogenezis inhibitörlerinin azalışı anjiogenezisi başlatmaktadır (2, 3) (Tablo 6).

Tablo 6. Anjiogenik faktörler ve anjiogenezi önleyen faktörler

Anjiogenik faktörler	Anjiogenezi önleyen faktörler
VEGF(vasküler endotelial büyüme faktörü)	Trombospondin-1
PGF	Anjiostatin
FGF	Endostatin
FGF-3	Vazostatin
TGF- α	VEGF inhibitörü
TGF- β	Trombosit faktör -4 fragmanı
EGF	Prolaktin derivesi
HGF	Restin
TNF- α	Proliferinle ilgili protein
PDGF	İnterferon α - β
GCSF	Anjiopoetin-2
IL-8	Antitrombin-3 fragmanı
Anjiogenin	İnterferon ile indüklenebilen protein-3
Proliferin	

Yeni damar oluşumu aşağıdaki belirtilen olayları kapsayan çok basamaklı bir süreçtir.

Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması: Anjiogenezi süreci damar endotelini döşeyen kollajen, laminin gibi glikoproteinlerden ve heparan sülfat gibi proteoglikanlardan oluşan bazal membranın yıkımı ile başlar. Normalde endotel hücreleri yayılma etkisi göstermeyen tek bir tabaka oluştururken anjiogenezi sırasında ise çoğalıp yayılma özelliği gösterirler. Normal, hastalıklı, ya da hasarlı dokularda üretilip salgılanan anjiogenik büyüme faktörleri komşu dokulara difüzyon yolu ile geçer ve 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. Bu yıkımı, endotel hücrelerinin uyarılması ve kapiller filizlenme izler (2).

Endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü: Anjiogenik uyarı ve proteolitik yıkım endotel hücreleri aktive eder. Aktive olan endotel hücreleri, ekstrasellüler matrikse göç eder ve çoğalır. Bu süreçteki en etkili anjiogenik faktör ise vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF) (2).

Kapiller Oluşumu ve Damar Olgunlaşması: Endotel hücre çoğalmasından sonra ECM bileşenlerinin depolanması ve bir araya getirilmesi için ekstrasellüler proteoliz mutlaka lokal olarak inhibe edilmelidir. Kapiller filizlenme oluşuktan sonra yine bu filizlenmenin ucunda yeni oluşmuş ECM’de yıkılma ortaya çıkar ve bu sayede daha ileri yayılımı mümkün olur. Bazal membranın yıkılması endotel hücre göçüne filiz oluşumuna izin verir. Böylece, ekstrasellüler matriks proteolizinin birbirini sırasıyla 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 oluşturabilmesi için birbirlerine ve ECM’a tutunmaları gerekir. Damar olgunlaştıktan sonra anjiogenik faktörlerde azalma görülürken, anjiogenez inhibitörlerinde artış izlenir (2).

Tümörün büyümesi sırasında mikrodamarlar, tümöre besin, oksijen ve büyüme faktörleri sağlamak amacıyla büyük oranda artış gösterirler. Tümoral anjiogenezis sırasında uyarıcılar ve inhibe ediciler arasındaki dinamik denge bozulmaktadır. Ayrıca tümoral anjiogenezis için yalnızca anjiogenik faktörlerin artması yeterli değildir, anjiogenik inhibitörlerinde azalması gereklidir (2, 3).

Tümör hücreleri birçok yolla neovaskularizasyonu yol açabilirler.

- a) tümör hücreleri anjiogenik faktörleri sentez edebilirler,
- b) bazı tümörler makrofajları uyarır ve anjiogenik faktör salmak için aktive edebilir,
- c) diğer tümörler, tümör hücrelerinin spesifik kollojenaz ve heparinaz sentezleme kabiliyetinden dolayı, ekstrasellüler matrikste depolanan anjiogenik faktörleri salgılayabilir,

d) bazı tümörler birden fazla anjiogenik faktör salınımı yeteneğinde olabilir. (fibroblast büyüme faktörü gibi)

e) bazı tümörler, postkapiller venüllerden fibrinojen sızıntısına sebep olan bir vasküler permeabilite faktörü salabilir. Ekstravasküler alanda oluşan fibrin jel, yeni kapiller yatağın oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Fibrin, in vitro endotelial hücre hareketini uyarmakta ve in vivo anjiogenik faktörleri salan makrofajların buraya göçünü sağlamaktadır (2, 3, 50).

Ancak tümör mikrodamarlanması normal dokulardaki damarlanmaya uymaz. (Yani arter-arteriol-kapiller-postkapiller venül- venül- ven dizilimi yoktur.) Tümörler, dev kapillerler veya araya giren kapillerler olmaksızın arterio- venöz şantlar içerebilir. Hatta kan bir venülden diğerine akabilir. Ayrıca damarların organizasyonu tümörün herhangi bir lokalizasyonundan bir diğerine farklılık gösterebilir (3).

İnsan tümörlerinin çoğu, saptandığında neovaskülarizedir. Ancak deneysel ve klinik veriler bu tümörlerin aylarca ve yıllarca anjiogenik olmadan kaldığını göstermektedir. Neovaskülarizasyonun yokluğunda tümörler 2–3 mm. çapı nadiren aşarlar, nekrotik ve/veya apopitotik bir görünümde dirler, nispeten hareketsiz bir durumdadırlar ve sıklıkla klinik olarak tespit edilemezler. Vaskülarizasyonla birlikte replike olan hücrelerin total popülasyonu önemli ölçüde artar. Hızlı bir büyüme, invazyon, çevre dokulara bası oluşur. Anjiogene z invazyonu kolaylaştırır ve tümörün genişlemesine izin verir. Vaskülarize bir tümörde tüm tümör hücreleri anjiogenik değildir. Çok iyi vaskülarize tümörlerde bile mikrodamar yoğunluğunun (MDY) düşük olduğu alanlar ve yüksek olduğu alanlar gözlenir. Anjiogenik aktivite heterojendir. Tümör popülasyonu genişledikçe de anjiogenik özellik kazanmış tümör hücre varyantlarının oluşma ihtimali artar. Metastazların klonal orjini nedeniyle yüksek oranda anjiogenik hücreler içeren tümörler daha büyük ihtimalle yaygın metastaz yapar. Çünkü hedef dokulara ulaştığında zaten anjiogenik özellik taşırlar (51).

Anjiogene z, metastaz için gereklidir ve anjiogene z olmazsa tümör hücreleri nadiren sirkülasyona girer. Tümör alanındaki kan damarı artışı malign hücrelerin sirkülasyona girmesini kolaylaştırmaktadır. Yeni oluşan kapillerler daha fragman te bazal membrana sahiptir. Yeni oluşan kapillerler tümör hücreleri tarafından, matür damarlara oranla daha kolay penetre edilebilir. İnvaze olan kapiller, metastaz

oluşumuna aktif olarak katılabilir ve vasküler alanlara tümör hücresinin girişini kolaylaştırarak sistemik yayılıma neden olur (52).

Metastazın oluşması için tümör anjiogenezi gereklidir fakat yeterli değildir. Metastaz yapabilmesi için tümör hücresi proliferere olmalı, konak dokuyu penetre etmeli, damar içinde canlı kalmalı, konak immün sisteminden kaçmalı ve vücudun farklı bir yerinde büyümeye başlayabilmelidir. Örneğin bronşiyal karsinoid tümörler; çok vasküler tümör olmasına rağmen, uzak alanlara nadiren metastaz yaparlar (52).

Anjiogenezin yoğunluğunun, insan tümörlerinde metastazın habercisi olmasıyla ilgili ilk bulgu kütanöz melanomlarda yapılan çalışma sonucunda rapor edilmiştir. Bu çalışmada; metastazlı olgulardaki tümör tabanındaki vasküler alan, metastazı olmayanlara göre iki kez daha fazla olarak tespit edilmiştir (49).

Klinik veriler metastatik potansiyelin ve prognoz anjiogenezi şiddetine bağlı olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle anjiogenezi şiddeti belirlenmeye çalışılmakta ve bunun içinde mikrodamar dansitesinin saptanması, anjiogenik faktörlerin kan ve idrarda ölçülmesi, anjiogenik proteinlerin doku düzeylerinin saptanması gibi yöntemlere başvurulmaktadır (3).

Anjiogenezin değerlendirilmesinde CD34 immünohistokimyasal boyama tekniği güvenilir bir yöntemdir (53, 54). Teknik olarak Faktör VIII ilişkili antijen ya da CD31 immünohistokimyasal boyama yöntemlerine benzer. Küçük çaplı damarları göstermede von Willebrand faktöründen daha etkilidir (54, 55).

CD34

CD34, insan hematopoietik kök hücreleri üzerinde bulunan yüzey glikoproteinidir (53, 54). Hematopoietik progenitör hücrelerin ve endotelial hücrelerin belirleyicisidir (49).

Araştırmalar, immatür lösemilere ve vasküler tümörlere ek olarak histolojik olarak farklı hematolenfoid olmayan neoplazmlarla da reaksiyon verdiğini göstermiştir. Bunlar soliter fibröz tümör, gastrointestinal stromal tümör, iğsi hücreli lipom, dermatofibrosarkoma protuberans, epitelioid sarkomlar, myofibroblastomlar ve nöral tümörlerdir (49).

CD34, yaklaşık 110 kd moleküler ağırlığında tip1 integral membran proteinidir.

Moleküler anti-CD34 antikorları MY10 ve QBEND10 pratikte yaygın olarak kullanılanlarıdır. CD34'e karşı oluşmuş antikorlar arter ve venlerdeki endotelle reaksiyon verir. Kapiller endotelle daha yoğun olarak boyandığı bulunmuştur (49).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında 2003- 2008 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında invaziv duktal karsinomu tanısı olarak modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf düğümü diseksiyonu uygulanan 113 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak bunlardan 13 adet olgunun mastektomi materyaline ait parafin bloklara bölüm arşivimizden ulaşamadığından, 100 adet olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Olguların hepsi kadın ve invaziv duktal karsinom tanısı almış olup aşağıdaki parametreler göz önüne alınarak incelendi.

a- Yaş: Olgular 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

b- Tümör boyutu: Primer tümörün en büyük çapı tümör boyutu olarak alındı.

c-Nükleer derece: Modifiye Black sistemine göre tümör hücrelerinin nükleusları uniform, düzenli ve küçük ise 1 puan, nükleuslar orta derecede farklılık gösteriyor ve yer yer nükleoller seçilebiliyorsa 2 puan, ileri derecede farklılık gösteriyor ve bir ya da birkaç belirgin nükleol içeriyorsa 3 puan verildi.

d- Histolojik derece: Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonu kullanıldı. Buna göre tubul formasyonu değerlendirilirken tümörün %75'inden fazlasında lümenleri belirgin tubul yapısı görülüyorsa 1 puan, solid alanlarla birlikte %10-%75 arasında tubul yapısı varsa 2 puan, %10'un altında tubul yapısı var ya da hiç yoksa 3 puan verildi.

Mitoz sayısı: 10 büyük büyütme alanında 0-9 ise 1 puan, 10-19 ise 2 puan, 20 ve üzeri ise 3 puan verildi. Bu parametrelere göre elde edilen toplam puan 3-5 ise grade I, 6-7 ise grade II, 8-9 puan ise grade III olarak değerlendirildi.

Nükleer atipi: Tümör hücreleri normal meme epiteli ile karşılaştırılıp, atipi ve pleomorfizm değerlendirildi ve 1, 2 ve 3 puan olarak değerlendirildi.

e- Aksiller lenf nodu tutulumu: Aksiller rezeksiyon materyalinden ayıklanan lenf nodlarında tutulum yok ise N0, 1-3 aksiller veya intramammarien lenf nodu tutulumu varsa N1, 4-9 aksiller tutulum veya intramammarien lenf nodu tutulumu varsa N2, 10 veya daha fazla aksiller ya da ipsilateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu varsa N3 kabul edildi.

f- Vasküler/Lenfatik invazyon: Pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.

g-Östrojen, Progesteron reseptör durumu: Pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.

h-c-erbB-2 ekspresyonu: c-erbB-2 ile membranöz boyanma esas alındı ve Tablo 7 esas alınarak skorlandı.

Tablo 7. c-erbB-2 (HER2/neu) durumunu değerlendirmek için kullanılan skor sistemi

c-erbB-2 (HER2/neu) ekspresyonu	Boyama paterni	Skor
Negatif	Boyama yok veya <10% tümör hücresinde zayıf membranöz boyama	0
Negatif	>10% tümör hücresinde zayıf membranöz boyanma	1+
Pozitif	>10% tümör hücresinde orta derecede membranöz boyanma	2+
Pozitif	>10% tümör hücresinde kuvvetli mebranöz boyanma	3+

Olgularda 2+ or 3+ skor pozitif, 0 veya 1+ skor negatif sınıflandırıldı.

İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Seçilen tüm bloklara CD 34 immunohistokimyasal boyası uygulandı. %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edilip, rutin yöntemlerle takip edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan 4 µ kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizinle kaplı lamalar üzerine alındı. Lamlar 70°C'de etüvde 15 dakika bekletildi. Daha sonra üç ayrı ksilolde 5'er dakika bekletildi. Sırasıyla %70, %80 ve absolute alkolde 5'er dakika daha bekletildi. Ksilol ile deparafinizasyon ve alkol ile rehidratasyon işleminden sonra fosfatla tamponlanmış tuzda (Phosphate Buffered Saline-PBS) yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit solüsyonunda bekletildi. Tekrar PBS'de yıkandı. Daha sonra dokulara CD 34 antikoru (Monoklonal Mouse Anti-human CD 34 class II Clone QBend-10, Dako code No. M 7165 damlatılarak 60 dakika beklendi. Dokular tekrar PBS'de yıkandı. Sekonder antikor olarak biotinylated- link 30 dakika süreyle muamele edildi. PBS ile yıkandı.

Streptoavidin peroksidaz ile 30 dakika muamele edilerek PBS’de yıkandı. Kromojen olarak 3–3–Diamino- Benzidine- Tetracholoride (DAB) damlatılarak dokular 6 dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan kesitler meyer hemotoksilen ile 5–6 saniye muamele edildikten sonra tekrar distile su ile yıkanıp su bzlı kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

İmmunohistokimyasal değerlendirme

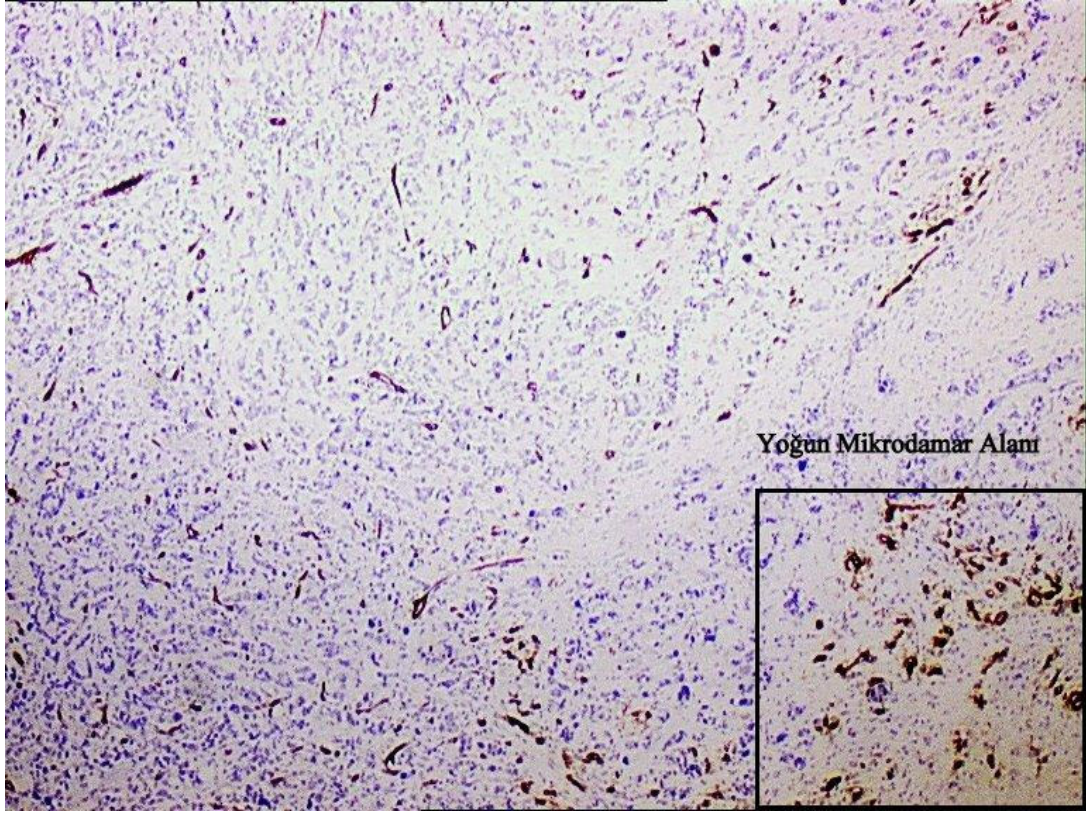
Damarlar, endotelde bulunan insan hematopoetik progenitör hücre antijeni CD34’ün immünhistokimyasal olarak gösterilmesi ile değerlendirildi. Mikrodamar yoğunluğu, Weidner ve arkadaşları tarafından tanımlanan ışık mikroskobu ile sayım yöntemine göre hesaplandı (4, 56). Bu yöntemle göre, küçük büyütme (x40-x100 büyütme) ile tespit edilen en fazla mikrodamar sayısının bulunduğu “sıcak bölge” (hot spot) olarak nitelenen tümör alanındaki mikrodamar sayısının x200 büyütmede sayılması ile hesaplandı. (Resim 1) Çevresindeki tümör hücreleri ve bağ dokusu elemanlarından ayrı duran, kırmızı kahverengi boyanma gösteren, tek endotel hücresi veya endotel hücre kümesi, lümeni olup olmamasına bakılmaksızın birer mikrodamar olarak kabul edildi. Lümen içerisinde eritrosit şartı aranmadı. Dallanma gösteren yapılar tek damar olarak sayıldı. Ayrıca tümör içerisindeki varsa nekroz alanlarındaki vaskülarite dikkate alınmadı.

Tüm olguların mikrodamar sayısı belirlendikten sonra ortalama mikrodamar yoğunluğu ($89,3 \pm 28,74$) belirlendi. Olgular bu değerin ($89,3$) üzerinde veya altında olmasına göre yüksek veya düşük mikrodamar yoğunluğa sahip gruplar olarak ayrıldı.

İncelemede Olympus BX51 (x200 büyütme alanı $0,74 \text{ mm}^2$) ışık mikroskobu kullanıldı.

İstatistiksel yöntem

Elde edilen tüm bulgular arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştırmak için SSPS 11,5 for Windows (SPSS Inc. Chicago. IL. USA) paket programı kullanıldı. MDY ile diğer değişkenler arasındaki herhangi bir anlamlı ilişkiyi araştırmak için χ^2 testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ortalamalarını karşılaştırmak için ise non-parametrik test olan Mann Whitney -U testi kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak 0.05 değeri seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

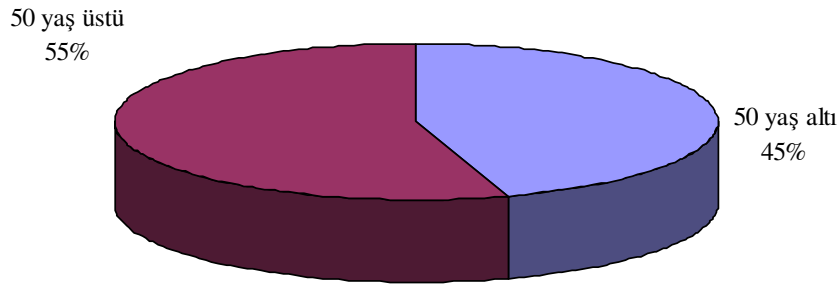


Resim 1. Tümoral alanda Mikrodamar Açısından Yoğun Alan(Hot Spot). Mikrodamar Açısından Heterojenite izlenmektedir (CD34).

BULGULAR

2003–2008 yılları arasında invaziv duktal karsinom tanısı alıp, radikal modifiye mastektomi ve aksiler diseksiyon uygulanan 100 hasta, çalışma grubuna dahil edildi. Hastalara ait patoloji raporları, parafin blok ve hematoksilin-eozin boyalı preparatlara bölüm arşivimizden ulaşıldı. 4 olgunun patoloji raporunda c-erbB–2 gen ekspresyonu immunohistokimyasal olarak belirtilmemişti. Bu dört olguya c-erbB–2 ekspresyonu için immunohistokimyasal boyama yapıldı.

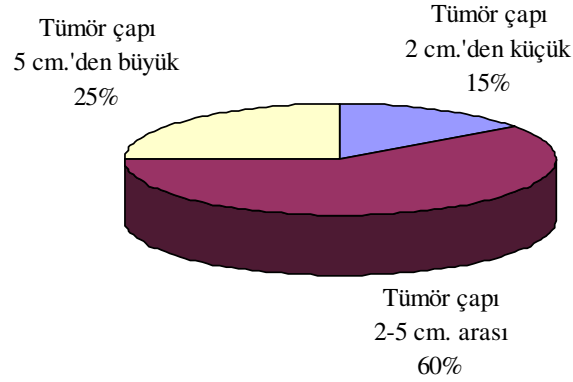
Olgularda yaş aralığı 26–80 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $51,83 \pm 11,90$ idi. 45 olgu 50 yaş altında, 55 olgu ise 50 yaş üstünde idi (Grafik 1).



Grafik 1.Olguların yaş dağılımı

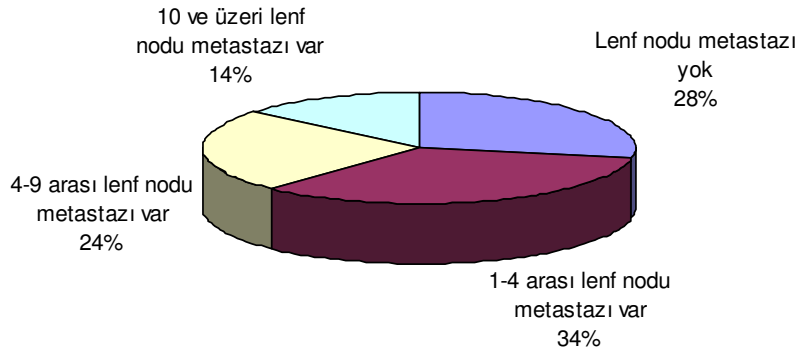
Histopatolojik bulgular

Tümör boyutları 0,7 cm ile 10 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 4.15 ± 2.03 cm idi. Olguların %15’inde tümör çapı 2 cm’den küçük, %60’da 2–5 cm arası, %25’inde ise 5 cm’den büyüktü (Grafik 2).



Grafik 2.Olguların tümör çapına göre dağılımı

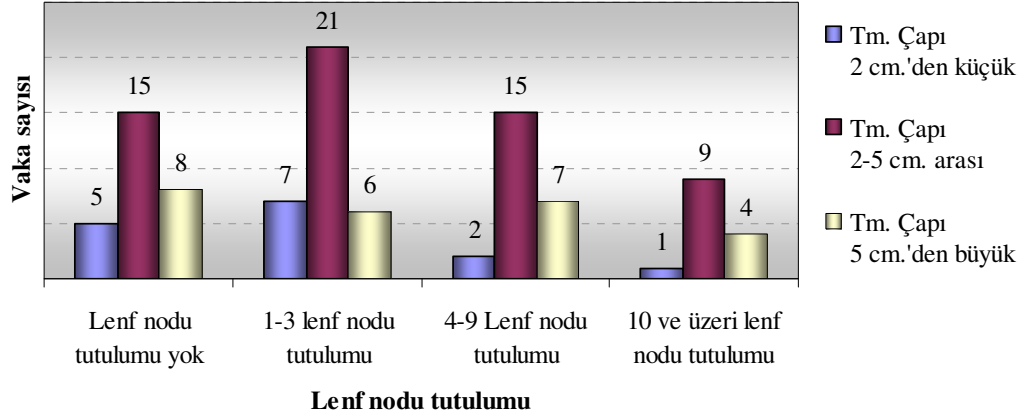
Olguların % 82'sinde lenfo-vasküler invazyon izlenirken, % 18'inde izlenmedi. Aksillada en az 4, en çok 40 adet lenf nodu diseke edilmiştir. Olguların % 28'inde lenf nodu metastazı izlenmezken, % 34'ünde 1-4 arası lenf nodu metastazı, %24'ünde 4-9 arası lenf nodu metastazı ve % 14'de ise 10'dan fazla lenf nodu metastazı izlenmiştir (Grafik 3).



Grafik 3:Olguların lenf nodu durumuna göre dağılımı

Bloom-Richordson sisteminin Nottingham modifikasyonuna göre histolojik grade'ler değerlendirildiğinde olguların %2'si grade 1 %75'i grade 2 (Resim 2), %23'ü ise grade 3 (Resim 3)olarak değerlendirildi.

Olguların makroskopik tümör çapına göre lenf nodu metastazına bakıldığında 5 cm'den büyük çapa sahip olguların 8 'inde (%32) lenf nodu metastazı izlenmezken, 6'sında (%24) 1–3 adet lenf nodu metastazı, 7'sinde (%28) 4–9 adet lenf nodu metastazı ve 4'ünde (%16) 10'dan fazla lenf nodu metastazı izlendi (Grafik 4).



Grafik 4:Olguların tümör çapı ve lenf nodu tutulumu ilişkisi

Olguların % 46'sı östrojen reseptörü pozitifken, %54'ü östrojen reseptörü negatifti. Yine olguların % 58'de progesteron reseptör pozitifliği izlenirken, %42'sinde izlenmedi. Olguların % 47'si c-erbB–2 negatif idi. %53'de ise c-erbB–2 pozitif olarak değerlendirildi. Tüm olgulara ait histopatolojik özellikler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tüm olgulara ait klinikopatolojik özellikler

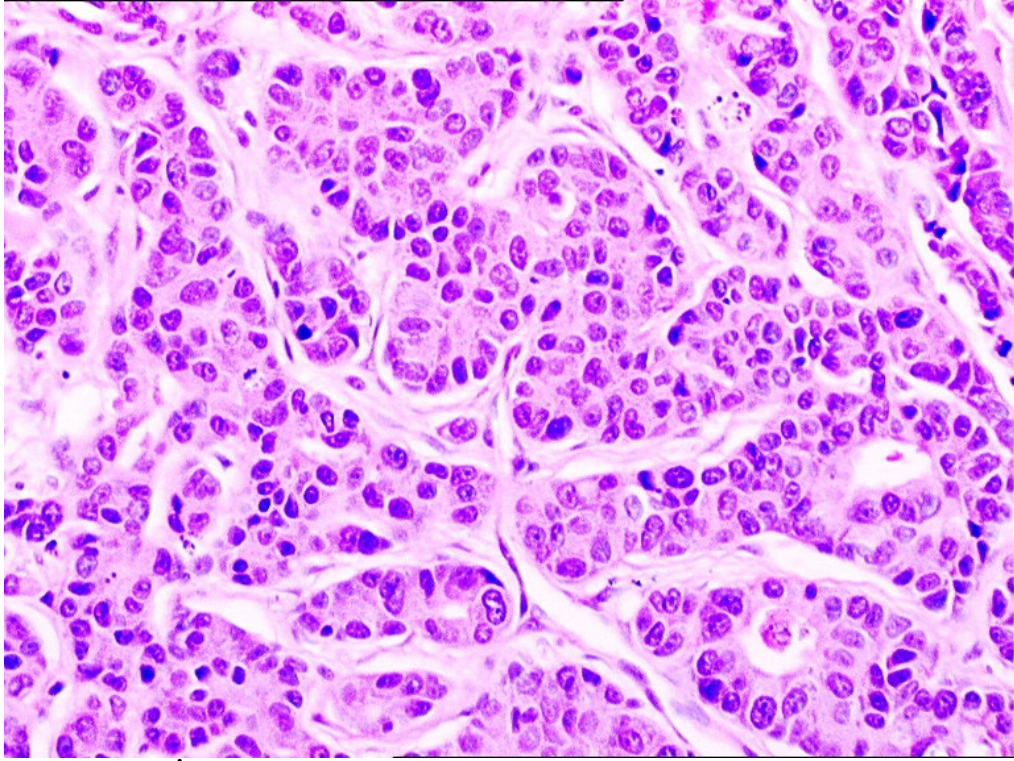
Sıra No:	Pro.No:	Makr. Tm. Çapı	His.Gr.	Nük.Gr.	LV. İnvz.	Lenf nodu +/-	Öst.	Pg.	Cerb2	Mikrodamar Sayısı	Yaş
1	1120/07	6 cm	3	3	+	8/1	+	+	3+	120	52
2	2621/07	2,3 cm	2	2	-	0/15	+	+	3+	49	43
3	3792/07	7 cm	2	2	-	0/7	+	+	1+	129	33
4	5568/07	4,5 cm	2	2	+	16/0	+	+	-	132	57
5	5939/07	7 cm	2	2	+	30/2	+	+	-	68	50
6	6160/07	6 cm	3	3	+	0/10	+	+	3+	75	53
7	7609/07	3,5cm	2	2	+	8/7	+	+	-	61	39
8	5737/07	4 cm	2	2	+	17/0	-	-	-	105	54
9	8120/07	2 cm	2	2	+	1/7	+	+	3+	53	63
10	7785/07	4 cm	2	2	+	1/8	-	-	3+	56	57
11	8094/07	4,5 cm	3	3	+	1/12	-	-	-	60	46
12	8788/07	3,8 cm	2	2	+	13/1	+	+	-	91	41
13	8406/07	6 cm	2	2	+	21/0	+	+	2+	184	39
14	9995/07	3 cm	3	3	+	0/9	-	-	3+	132	28
15	9740/07	1*1 cm	2	2	-	0/16	+	+	-	55	45
16	8956/07	4 cm	2	2	+	0/26	-	-	3+	82	64
17	2603/08	4, 5cm	2	2	+	11/3	+	+	3+	60	73
18	3704/07	4 cm	2	2	+	1/27	+	+	1+	100	54
19	6827/06	9 cm	2	3	+	4/4	-	-	2+	57	45
20	7687/06	1 cm	2	2	+	3/3	+	+	-	70	52
21	6222/06	5 cm	3	3	+	3/4	-	-	-	90	50
22	4445/06	1,6 cm	3	3	+	0/8	-	+	-	151	59
23	1765/06	6 cm	2	2	+	2/8	-	-	-	66	43
24	2303/06	6,2 cm	2	2	+	1/19	-	+	2+	64	39
25	2326/06	5 cm	2	2	+	0/14	-	+	2+	51	40
26	2113/06	3,5 cm	2	2	+	1/6	+	+	-	49	36
27	8810/06	4 cm	3	3	+	4/14	-	-	-	64	42
28	7124/06	2 cm	2	2	+	0/9	+	+	3+	31	40
29	7547/06	4,5 cm	2	2	+	10/2	-	+	3+	81	49
30	7234/06	2,1 cm	2	2	+	6/12	+	+	3+	62	49
31	5799/06	2,5 cm	2	2	+	0/9	-	-	3+	50	59
32	3255/06	4 cm	2	2	-	5/3	-	+	1+	60	59
33	2083/06	4 cm	2	2	+	2/8	-	-	-	93	37
34	2405/06	3 cm	3	3	+	2/7	+	+	2+	60	72
35	1168/05	8 cm	3	3	+	11/0	-	+	-	65	51
36	4434/05	4 cm	2	2	+	13/0	-	+	3+	78	48
37	2024/05	3,5 cm	2	2	+	3/8	-	-	2+	88	53
38	329/05	3 cm	2	2	+	2/8	+	-	-	126	80
39	233/05	7 cm	2	2	+	1/14	-	-	-	102	77
40	1723/05	5 cm	2	2	-	0/13	-	+	3+	77	48

Tablo 8. Tüm olgulara ait klinikopatolojik özellikler (devamı)

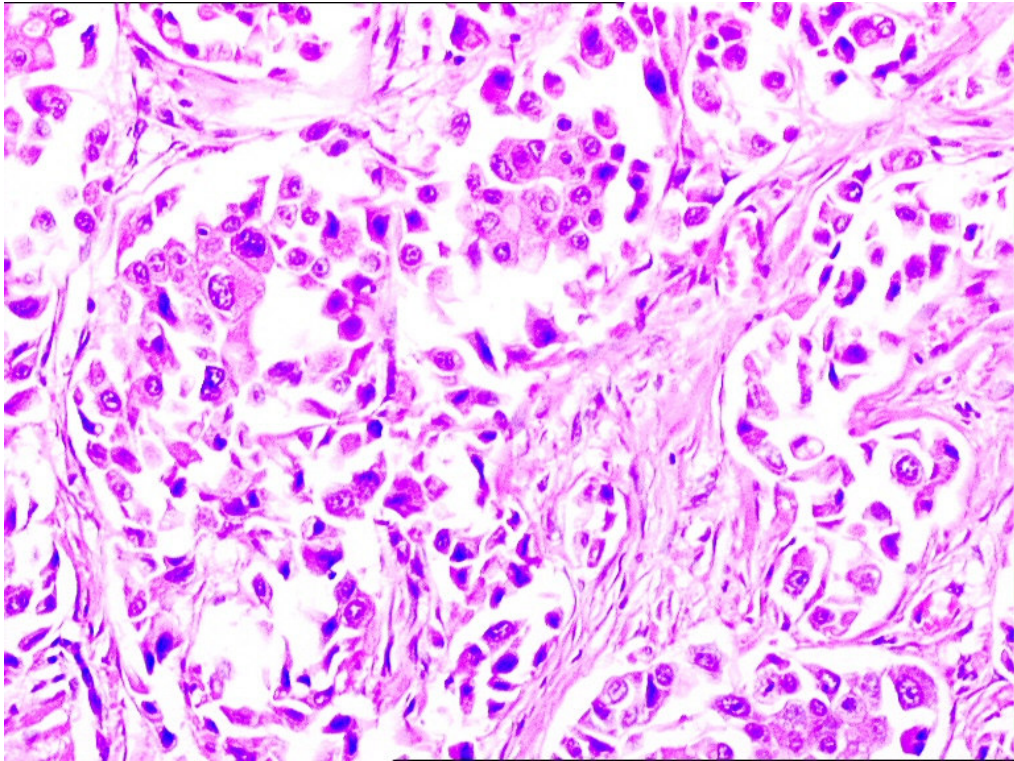
Sıra No:	Pro.No:	Makr. Tm.Çapı	His.Gr.	Nük.Gr.	Lv. İnvz.	Lenf nodu +/-	Öst.	Pg.	Cerb2	Mikrodamar Sayısı	Yaş
41	6925/05	4,5 cm	3	3	+	3/11	-	+	-	82	55
42	6650/05	4 cm	3	3	+	1/13	-	+	-	63	53
43	6642/05	3,5 cm	2	2	+	0/8	-	-	-	56	68
44	5077/05	11 cm	3	3	+	0/6	-	+	3+	101	53
45	3511/05	5 cm	2	2	+	0/8	-	-	-	70	63
46	3428/05	4 cm	2	2	+	7/1	+	-	3+	100	63
47	6858/05	5 cm	2	2	+	2/8	-	-	-	62	68
48	3517/05	4 cm	2	2	+	3/18	-	-	-	68	61
49	3549/05	9 cm	2	1	+	3/11	-	+	-	106	36
50	5364/04	2 cm	2	3	+	0/19	-	+	-	71	55
51	5104/04	0,7 cm	2	2	+	5/22	+	+	-	56	64
52	5030/04	2 cm	2	2	+	5/9	-	+	-	50	53
53	6446/04	2,5 cm	1	2	+	1/12	+	+	-	100	52
54	4967/04	4 cm	1	1	+	7/0	-	-	-	146	38
55	6515/04	10 cm	3	2	+	8/2	-	-	-	52	50
56	4188/04	2 cm	2	2	+	1/6	-	+	3+	62	78
57	4752/04	8 cm	2	2	+	5/10	-	-	-	75	46
58	6551/04	1 cm	3	3	+	19/0	-	-	-	85	60
59	4259/04	5,5 cm	2	2	+	2/11	-	+	-	105	39
60	3814/04	7,5 cm	2	2	-	0/12	-	-	3+	90	39
61	2974/04	3 cm	2	2	+	6/12	-	-	3+	63	43
62	2369/04	4 cm	2	2	+	16/3	-	-	3+	146	60
63	2346/04	5,5 cm	-	-	-	4/0	-	-	3+	171	64
64	2162/04	5 cm	2	2	+	10/6	-	-	-	105	59
65	1691/04	2,5 cm	2	2	+	15/0	-	-	2+	102	29
66	2099/04	3 cm	2	2	+	3/1	+	+	-	91	74
67	1880/04	2 cm	2	2	-	3/8	-	-	2+	199	40
68	6776/06	2 cm	3	2	+	2/10	+	-	-	66	62
69	1163/04	3 cm	2	3	+	0/12	-	-	2+	76	46
70	2156/08	5,5 cm	3	3	+	3/14	-	+	-	101	40
71	6064/08	2 cm	3	2	-	0/9	-	-	3+	71	61
72	7397/08	3,5 cm	2	2	+	1/5	+	+	3+	120	52
73	7404/08	3 cm	3	3	+	1/20	+	+	3+	31	52
74	6717/08	3 cm	2	2	+	2/12	+	+	2+	44	58
75	5496/08	3 cm	3	3	+	6/7	+	+	3+	122	56
76	5495/08	3,7 cm	2	3	-	0/14	+	+	3+	88	46
77	4327/08	1,1 cm	2	2	+	2/5	+	+	1+	100	44
78	3926/08	5 cm	2	2	+	2/15	-	+	1+	113	48
79	4432/08	3 cm,	2	2	+	7/3	+	+	-	134	42
80	4376/08	4,5 cm	2	2	+	5/3	+	+	2+	66	51

Tablo 8. Tüm olgulara ait klinikopatolojik özellikler(devamı)

Sıra No:	Pro. No:	Makr. Tm.Çapı	His.Gr.	Nük.Gr.	Lv. İnvz.	Lenf nodu +/-	Öst.	Pg.	Cerb2	Mikrodamar Sayısı	Yaş
81	3110/08	2,5 cm	2	2	-	0/15	+	+	3+	96	64
82	1559/06	2,5 cm	2	2	+	14/8	+	-	2+	185	52
83	1641/08	1,5 cm	2	2	+	1/12	+	-	3+	78	34
84	1436/08	6 cm	2	3	+	12/11	+	+	2+	109	32
85	999/08	3,7 cm	2	2	+	4/6	+	+	-	120	52
86	7894/03	5 cm	2	2	+	19/2	-	-	3+	65	42
87	3662/03	3,5 cm	2	2	+	0/19	-	-	3+	114	77
88	645/03	8 cm	2	2	+	5/2	+	-	3+	103	57
89	1046/08	3 cm	2	3	+	0/27	+	+	2+	82	47
90	7394/03	4 cm	1	1	+	4/6	+	+	1+	90	36
91	5214/03	7.5 cm	2	2	+	0/13	-	-	3+	101	26
92	7736/08	2.6 cm	3	3	+	0/14	-	+	-	135	63
93	7778/08	2.5 cm	2	2	-	0/23	+	-	2+	94	52
94	9031/08	6 cm	2	2	+	2/2	-	-	3+	71	64
95	9034/08	3 cm	2	2	+	3/9	+	+	3+	102	72
96	8749/08	7 cm	3	3	+	8/18	+	+	3+	166	53
97	8331/08	3,5 cm	2	2	+	3/12	+	+	3+	62	54
98	7923/08	7 cm	3	3	+	6/1	-	-	-	141	56
99	7234/06	2,1 cm	2	2	+	6/12	+	+	3+	95	49
100	6297/08	9 cm	2	2	+	14/16	-	-	3+	90	28



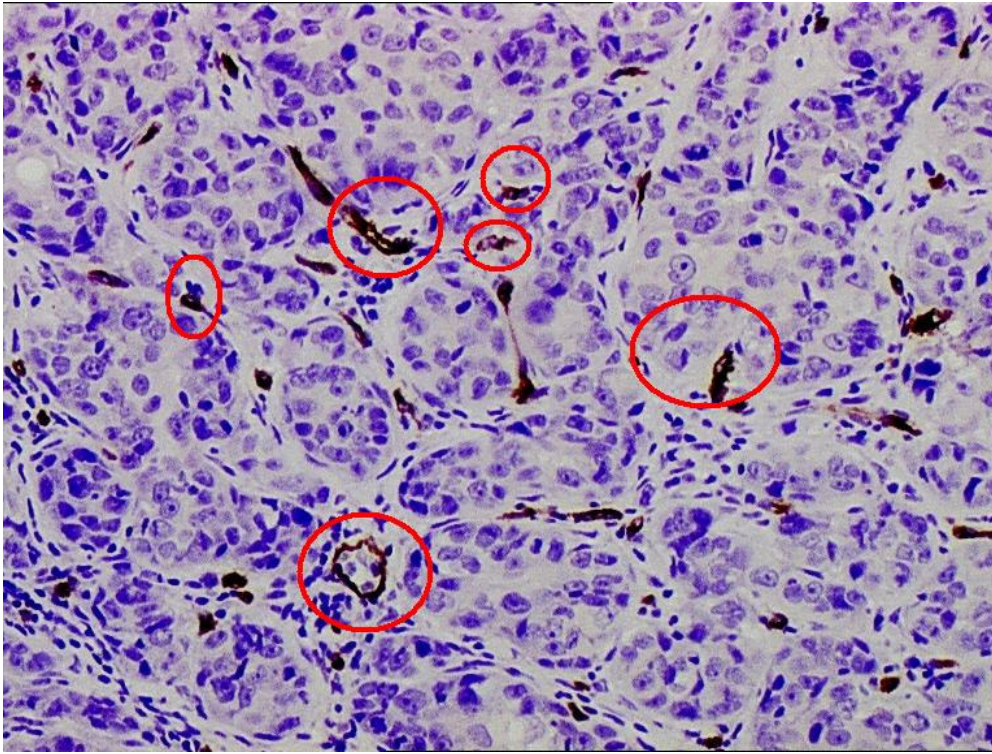
Resim 2. İnvaziv Duktal Karsinom (Histolojik Derece 2) (H&E)



Resim 3. İnvaziv Duktal Karsinom (Histolojik Derece 3) (H&E)

İmmunohistokimyasal bulguların değerlendirilmesi

İmmünhistokimyasal boyamada CD34 ile pozitif reaksiyon, endotel hücre ve hücre kümelerinin kahverengi boyanması şeklinde görüldü. (Resim4). CD34 ile mikrodamar yoğunluğu (MDY) hesaplandığında, x200 büyütmede olgularda en az 31, en çok 185 mikrodamar sayıldı. Ortalama mikrodamar yoğunluğu 87.52 ± 28.74 olarak hesaplandı. Bu değerin üzerinde mikrodamar sayılan olgular yüksek, bu değerin altında mikrodamar sayılan olgular ise düşük olmak üzere ikiye ayrıldı. Buna göre olguların 48 tanesi (%48) yüksek, 52 tanesi ise (%52) düşük mikrodamar yoğunluğu gösteriyordu.



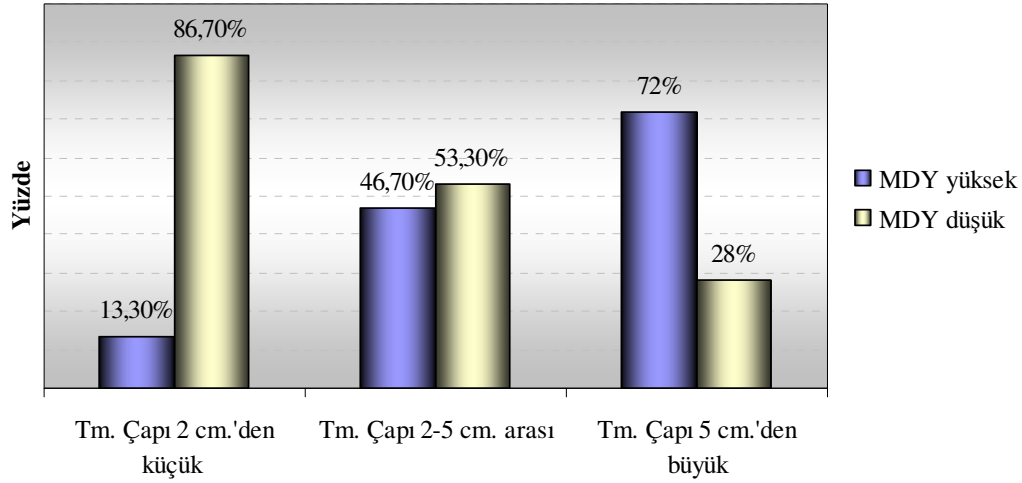
Resim 4. CD34 ile boyanan mikrodamarlardan bazıları (kırmızı daire içinde)

MDY ile diğer prognostik parametreler arasındaki ilişki

MDY'nu histopatolojik parametrelerle karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıdaki gibidir:

Olgularda tümör çapı ve MDY arasındaki ilişkiye baktığımızda, tümör çapı 5 cm'den büyük toplam 25 olgunun 18 tanesi (%72) yüksek mikrodamar yoğunluğu gösterirken, 7 tanesi (%28) düşük mikrodamar yoğunluğuna sahipti. Tümör çapı 2

cm'den küçük toplam 15 olgunun 13'ü (%86,7) düşük MDY'na sahipken, sadece 2'si (%13,3) yüksek mikrodamar yoğunluğu gösteriyordu. Tümör çapı 2–5 cm arasındaki toplam 60 olgunun ise 32 tanesi (%53,3) yüksek MDY, 28 tanesi ise (%46,7) düşük mikrodamar yoğunluğu gösteriyordu. 5 cm'den büyük çapa sahip olgularda hesaplanan ortalama mikrodamar değeri $102,88 \pm 30,06$ iken, 2 cm'den küçük çapa sahip olgularda hesaplanan ortalama mikrodamar değeri $71,00 \pm 16,56$ idi. Bu tez çalışmasında tümör çapı ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ($p:0.001$) (Grafik 5).

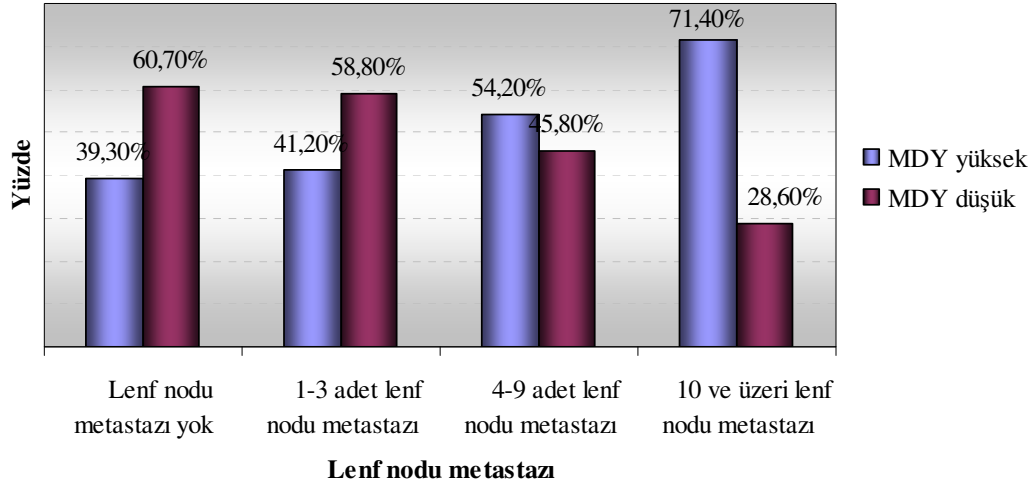


Grafik 5. MDY ile tümör çapı arasındaki ilişki

MDY ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında, lenf nodu metastazı izlenmeyen toplam 28 olgunun 17'sinde (%60,7) düşük MDY hesaplanırken, 11'inde (%39,3) yüksek MDY hesaplandı. Lenf nodu metastazı izlenen 72 olgunun 35'inde ise (%48,6) düşük MDY hesaplanırken, 37'sinde (% 51,4) yüksek MDY hesaplandı (Grafik 6).

10 ve üzeri lenf nodu metastazı izlenen toplam 14 olgunun 10'unda (%71,4) yüksek MDY hesaplandı. 4 olgu ise (%28,6) düşük MDY gösteriyordu. 10 ve üzeri lenf nodu metastazı izlenen olgularda ortalama mikrodamar sayısı $106,36 \pm 33,08$ idi. Lenf nodu metastazı izlenmeyen olgulardaki ortalama mikrodamar sayısı ise $80,64 \pm 24,64$ olarak sayıldı. MDY ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. ($p:0.177$) .Ancak lenf nodu metastazı izlenmeyen olgulardaki MDY değerleri ile 10 ve

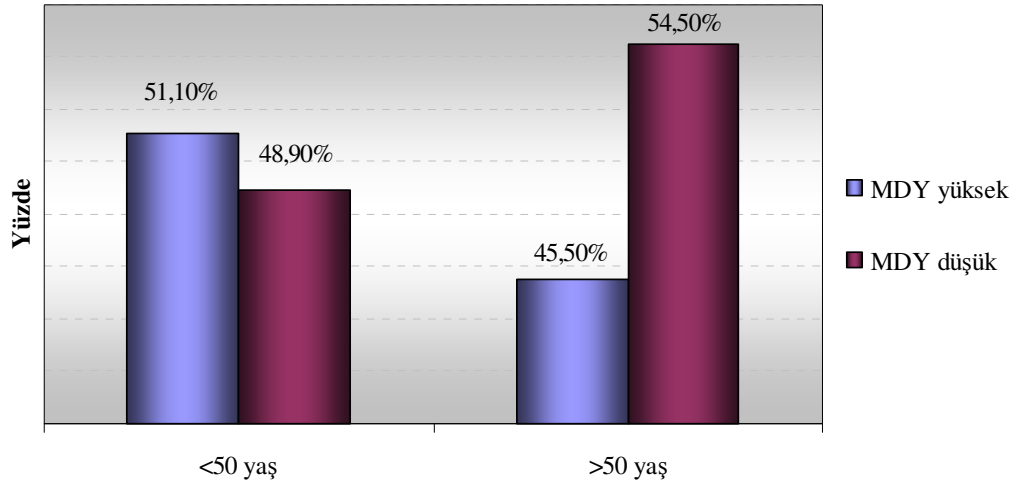
üzeri lenf nodu metastazı izlenen olgulardaki MDY değerleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (Mann-Whitney –U p:0.008).



Grafik 6. MDY ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki

Yüksek MDY değerine sahip olguların 42'sinde (%87,5) lenfovasküler invazyon izlenirken, 6'sında (%12,5) lenfovasküler invazyon izlenmedi. Düşük mikrodamar değerlerine sahip olguların ise 40'ında (%76,9) lenfovasküler invazyon izlenirken, 12'sinde (%23,1) lenfovasküler invazyon izlenmedi.

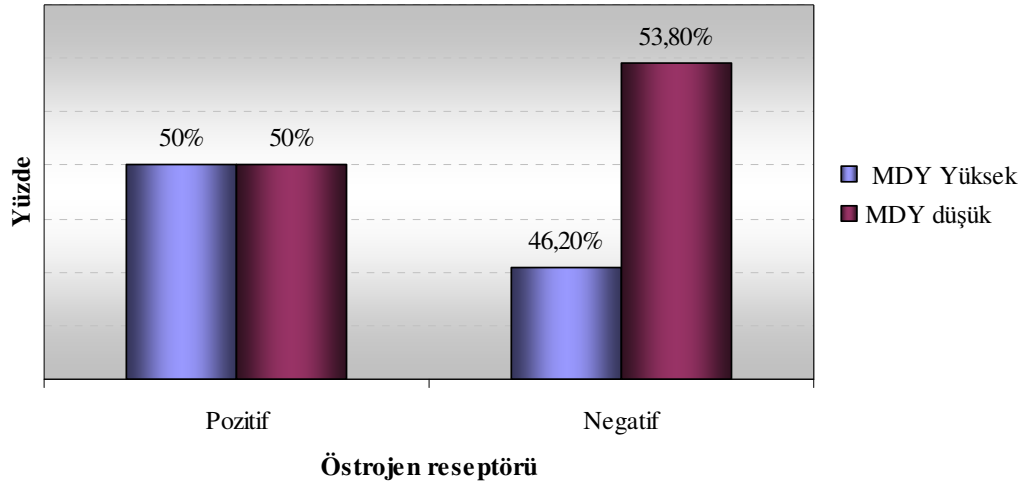
Olguların yaş dağılımı ile MDY değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda 50 yaşın altındaki toplam 55 olgunun 23'ü (%51,1) yüksek MDY değerine sahip iken, 22'si ise düşük MDY değerine sahip idi. 50 yaşın üzerindeki olguların 30'unda (%54,5) düşük MDY değeri, 25'inde (%45,5) yüksek MDY değeri hesaplandı (Grafik 7). 50 yaşın altındaki olgularda sayılan ortalama mikrodamar sayısı $86,33 \pm 25,74$, 50 yaşın üzerindeki olgularda sayılan ortalama mikrodamar sayısı ise $88,49 \pm 31,12$ idi. Yapılan istatistiksel analizde hasta yaşı ile MDY arasında istatistiksel anlam izlenmedi ($p=0.573$).



Grafik 7. MDY ile olguların yaşları arasındaki ilişki

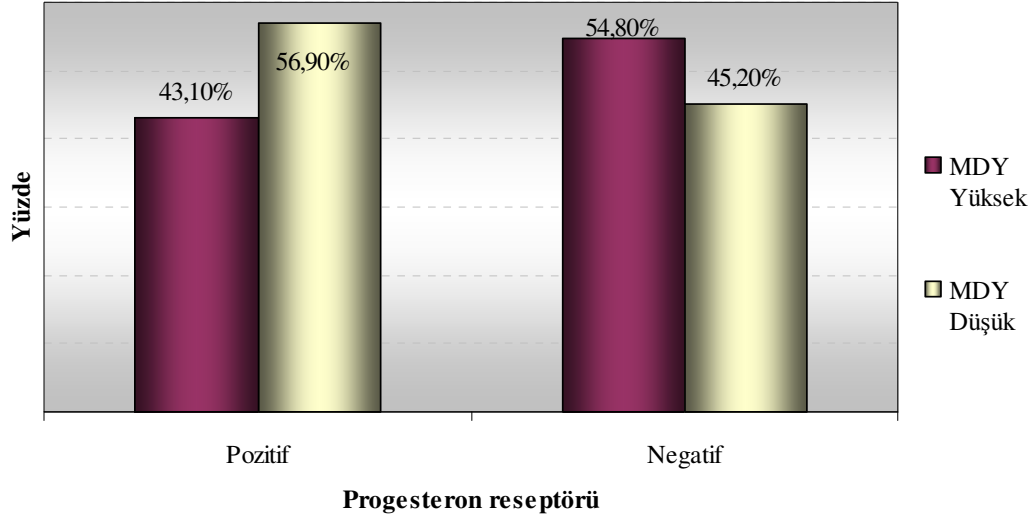
Yüksek MDY değerine sahip olguların 42'sinde (%87,5) lenfovasküler invazyon izlenirken, 6'sında (%12,5) lenfovasküler invazyon izlenmedi. Düşük MDY değeri gösteren olguların ise 40'ında (%76,9) lenfovasküler invazyon izlenirken, 12'sinde (%23,1)'de lenfovasküler invazyon izlenmedi. Olgularda MDY ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p:0.169$).

MDY ile östrojen reseptörü arasındaki ilişkiye bakıldığında, östrojen reseptörü pozitif 23 olguda (%50) yüksek, 23 olguda ise (%50) düşük MDY hesaplandı. Östrojen reseptörü negatif toplam 56 olgunun ise 25'inde yüksek (%46,3), 29'unda (%53,7) ise düşük mikrodamar değeri sayıldı (Grafik 8). Östrojen reseptörü pozitif olgularda ortalama mikrodamar sayısı $87,41 \pm 3221$, östrojen reseptörü negatif olgularda ise ortalama mikrodamar sayısı 87.61 ± 25.66 olarak hesaplandı. Tümörün östrojen reseptörü durumu ile mikrodamar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.712$).



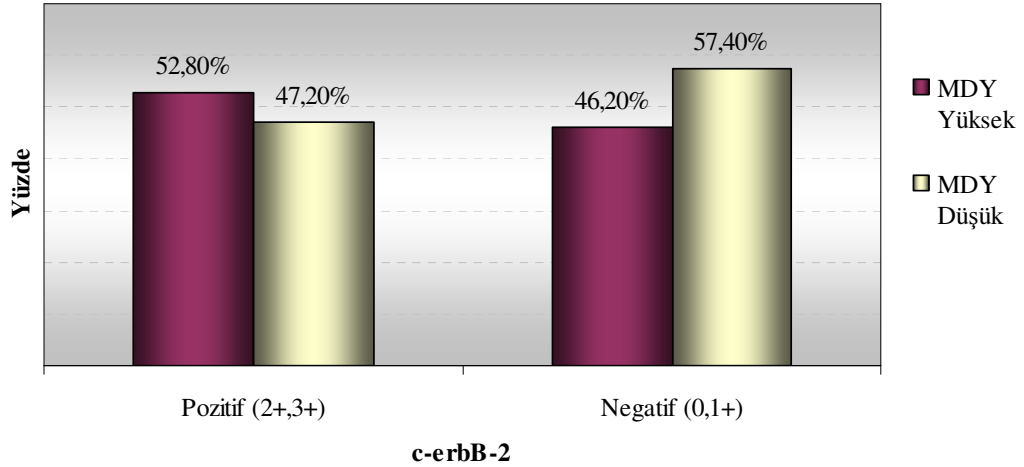
Grafik 8. MDY ile östrojen reseptörü arasındaki ilişki

Progesteron reseptörü MDY ile karşılaştırdığımız diğer bir parametreydi. Progesteron reseptörü pozitif 58 olgunun 25'inde (%43,1) yüksek MDY, 33'ünde ise (%56,9) düşük mikrodamar değerleri hesaplanırken; progesteron reseptörü negatif 42 olgunun 23'ünde yüksek (%54,8), 19'unda ise (%45,2) düşük mikrodamar değerleri sayıldı (Grafik 9). Progesteron reseptörü negatif olan olgularda ortalama 93.56 ± 30.84 mikrodamar sayılırken, pozitif olgularda ise 83.29 ± 26.53 mikrodamar sayıldı. Progesteron reseptörü negatif olgularda daha çok mikrodamar sayılmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlılık arz etmiyordu ($p=0.249$).



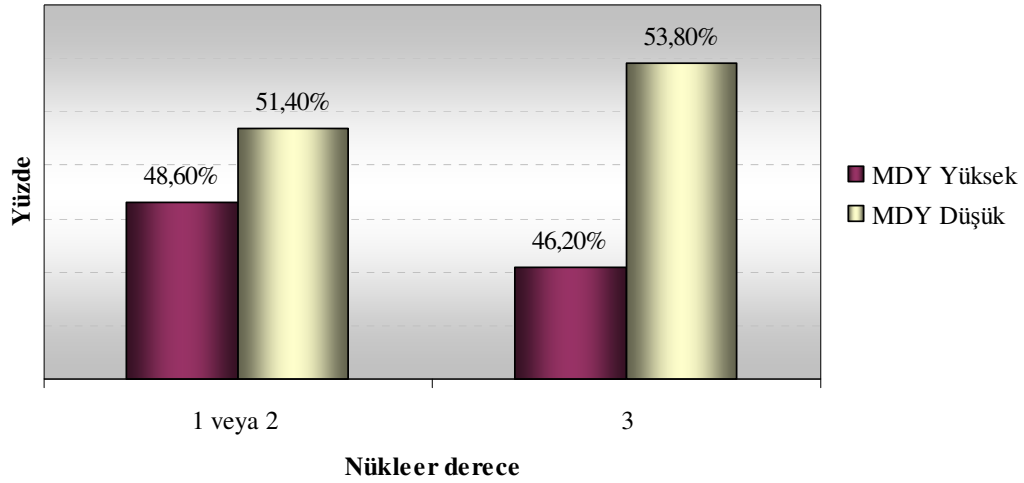
Grafik 9. Progesteron reseptörü ile MDY arasında ilişki

c-erbB-2 ile mikrodamar değerleri karşılaştırıldığında c-erbB-2 pozitif 53 olgunun 28'inde (%52.8) yüksek, 25'inde (%47.2) ise düşük MDY hesaplandı. c-erbB-2 negatif 47 olgunun 27'sinde (%57.4) düşük, 20'sinde ise (%42.6) yüksek mikrodamar değerleri sayıldı (Grafik 10). c-erbB-2 ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.305$).



Grafik 10 c-erbB-2 ile MDY arasındaki ilişki

Nükleer derece ile MDY karşılaştırdığımızda sadece 2 olgunun nükleer derecesi 1 olduğundan dolayı istatistiksel değerlendirmede bu iki olgu nükleer derecesi 2 olan olguların içinde değerlendirildi (91). 64 olgunun 38'inde (%51,4) düşük, 36'sında ise (%48,6) yüksek mikrodamar değerleri sayıldı. Yine nükleer derecesi 3 olan 26 olgunun 14'ünde (%53,8) düşük, 12'sinde (%46,2) yüksek mikrodamar değerleri sayıldı. Nükleer derecesi 2 olan olgularda sayılan ortalama mikrodamar sayısı $86,85 \pm 29,01$ iken, nükleer derecesi 3 olan olgularda bu sayı $89,42 \pm 28,30$ olarak hesaplandı (Tablo 8). Bu verilere göre Nükleer derece ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p=0.827$).



Grafik 11. Nükleer derece ile MDY arasındaki ilişki

Tablo 9. Klinikopatolojik parametreler ve ortalama mikrodamar sayısı

Değişkenler	Ortalama mikrodamar Sayısı	Std. Deviasyon $\pm$
Yaş		
<50 yaş	86,33	25,74
>50 yaş	88,49	31,12
Tümör Çapı		
2-5 cm	71	16,56
2-5 cm	85,25	27,84
5cm	102,88	30,06
Lenf Nodu Tutulumu		
Lenf nodu tutulumu yok	80,64	24,64
1-3 adet lenf nodu tutulumu	79,79	21,92
4-9 adet lenf nodu tutulumu	95,5	33,13
10 ve üzeri lenf nodu tutulumu	106,36	33,08
Östrojen		
Pozitif	87,41	32,21
Negatif	87,61	25,66
Progesteron		
Pozitif	83,29	26,53
Negatif	93,36	30,84
c-erbB-2		
Pozitif(2+,3+)	89.72	31.01
Negatif (0,1+)	85.04	25.83
Histolojik Derece		
1 veya 2	86,9	28,44
3	89.61	30.12
Nükleer Derece		
1 veya 2	86,85	29.01
3	89,42	28.30
Lenfovasküler İnvazyon		
Var	88.34	28.73
Yok	83.78	29.09

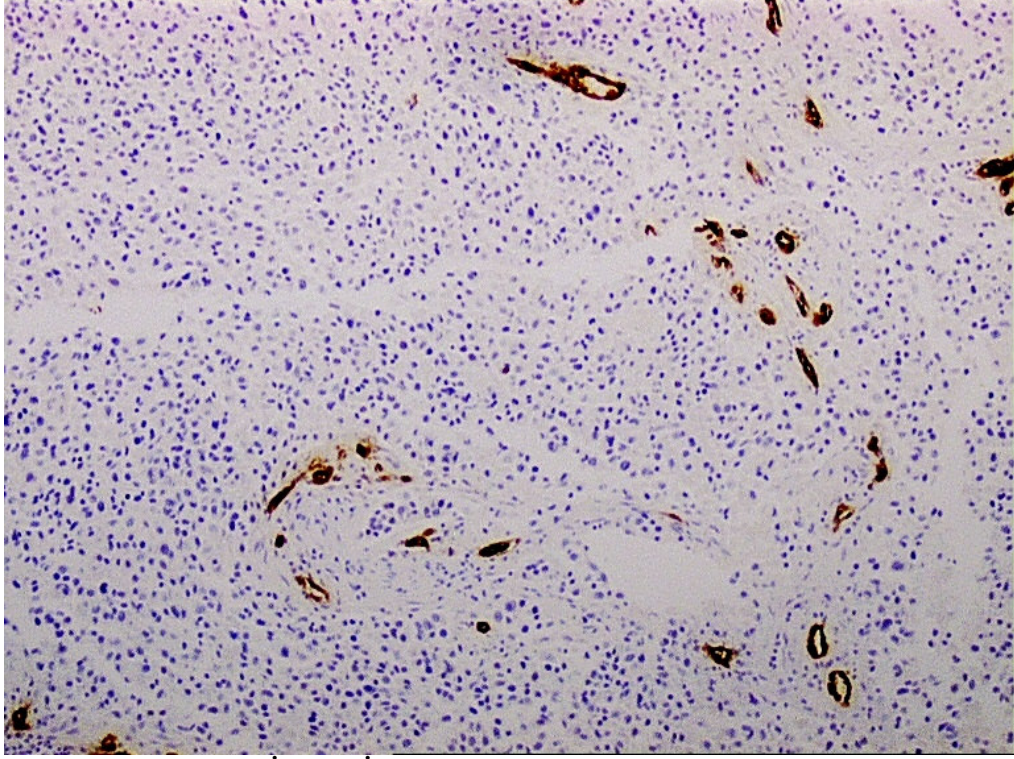
Histolojik derece ile MDY arasındaki ilişki karşılaştırdığımız diğer bir parametreydi. Sadece 2 olgunun histolojik derecesi 1 olduğundan dolayı istatistiksel değerlendirmede bu iki olgu histolojik derecesi 2 olan olguların içinde değerlendirildi. Histolojik derecesi 1 ve 2 olan 77 olgunun 40'ı (%51,9) düşük MDY'na, 37'si ise yüksek MDY'na, Histolojik derecesi 3 olan (az diferansiye) olguların ise 12'si düşük, 11'i ise yüksek mikrodamar yoğunluğuna sahipti. Histolojik derecesi 3 olan olgularda sayılan ortalama mikrodamar sayısı $89,42 \pm 28,30$ iken, histolojik derecesi 2 olan

olgularda sayılan ortalama mikrodamar sayısı ise $86,90 \pm 28,44$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 9). Bu verilerle histolojik derece ile MDY arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p=0.985$).

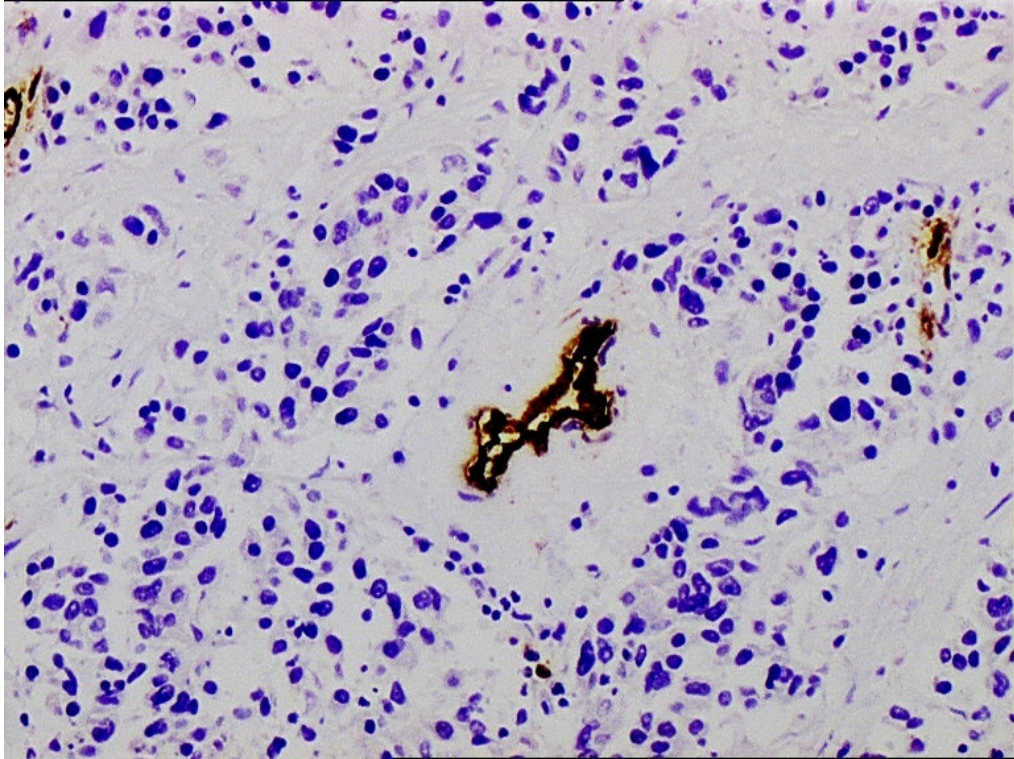
Tablo 10. MDY ve meme kanserli hastaların klinikopatolojik parametreleri

Değişkenler	Hasta Sayısı	MDY		<i>p</i> Değeri
		Yüksek (%)	Düşük (%)	
Yaş				0.573
<50 yaş	45	23 (51,1)	22 (48,9)	
>50 yaş	55	25 (45,5)	30 (54,5)	
Tümör Çapı				0.001*
2–5 cm	15	2 (13,3)	13 (86,7)	
2–5 cm	60	28 (46,7)	32 (53,3)	
5cm	25	18 (72)	7 (28)	
Lenf Nodu Tutulumu				0.177
Lenf nodu tutulumu yok	15	11 (39,3)	17 (60,7)	
1–3 adet lenf tutulumu	60	14 (41,2)	20 (58,8)	
4–9 adet lenf nodu tutulumu		13 (54,2)	11 (45,8)	
10 ve üzeri lenf nodu tutulumu		10 (71,4)	4 (28,6)	
Östrojen				0.712
Pozitif	46	23 (50)	23 (50)	
Negatif	54	25 (46,2)	29 (53,8)	
Progesteron				0.249
Pozitif	58	25 (43,1)	33 (56,9)	
Negatif	42	23 (54,8)	19 (45,2)	
C-erbB–2				0.305
Pozitif(2+,3+)	48	28 (52,8)	20 (47,2)	
Negatif (0,1+)	47	20 (42,6)	27 (57,4)	
Histolojik Derece				0.985
1 veya 2	77	37 (48,1)	40 (51,9)	
3	13	11 (47,8)	12 (52,2)	
Nükleer Derece				0.827
1 veya 2	74	36 (48,6)	38(51,4)	
3	26	12 (46,2)	14(53,8)	
Lenfovasküler İnvazyon				0.169
Var	82	42 (51,2)	40 (48,8)	
Yok	18	6 (66,7)	12 (33,3)	

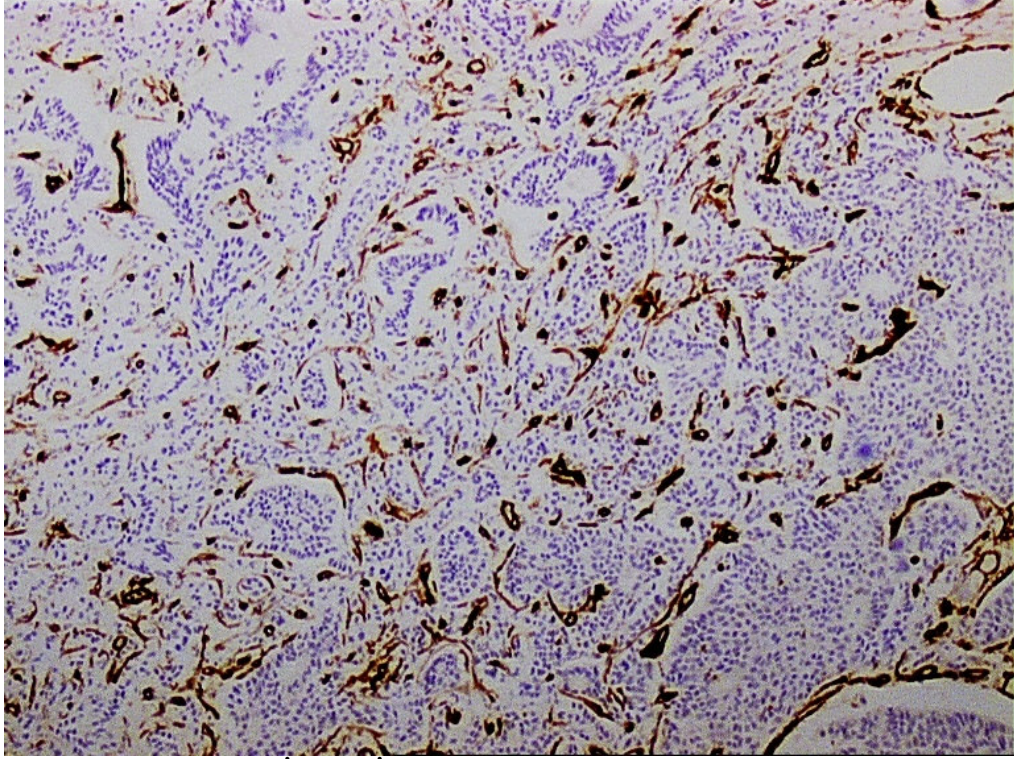
*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki



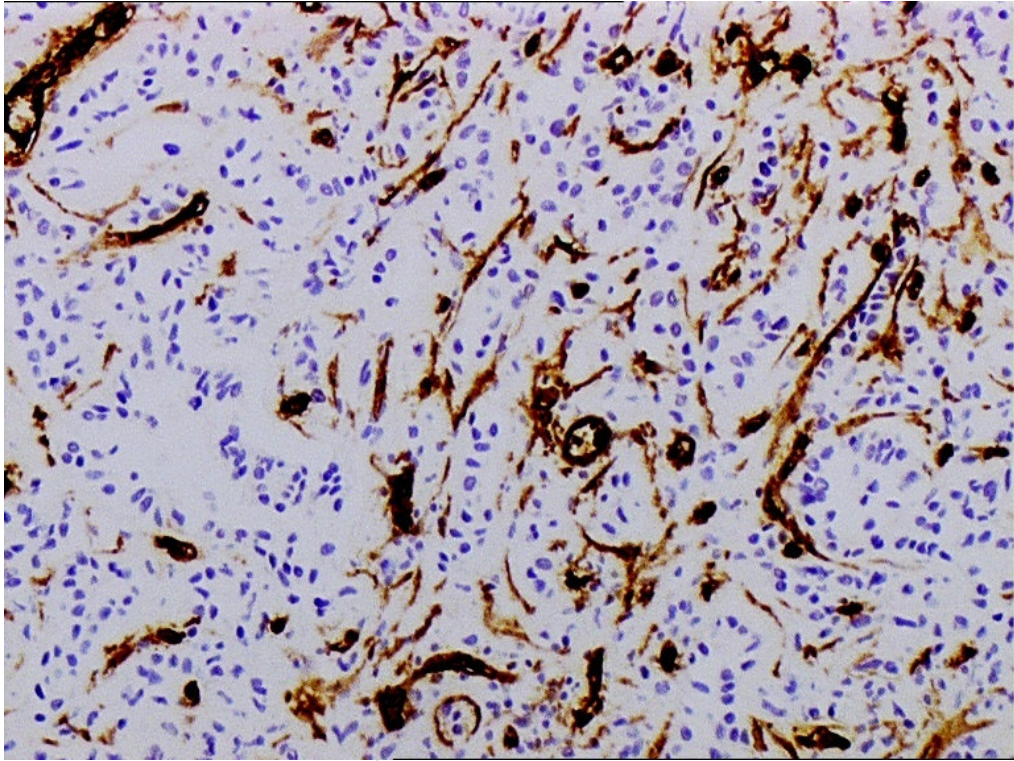
Resim 5. Düşük MDY İzlenen İnvaziv Duktal Karsinom Olgusu (CD 34).



Resim 6. Düşük MDY İzlenen İnvaziv Duktal Karsinom Olgusu (CD34).



Resim 7. Yüksek MDY İzlenen İnvaziv Duktal Karsinom Olgusu (CD 34).



Resim 8. Yüksek MDY izlenen İnvaziv Duktal Karsinom olgusu (CD 34).

TARTIŞMA

Meme kanseri, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %17'sinden sorumludur. Bu sebepten dolayı meme kanserleri ile ilgili etiyolojik ve prognostik çalışmalar önem taşımaktadır. Prognozu belirleyen pek çok etken vardır. Bunların içinde en önemli olanlarından biri, hastalığın yakalanma dönemindeki evresi, yani vücuttaki yayılım derecesidir (14). Meme kanserinde çok sayıda klinik, patolojik özellikleri temel alan, hastanın tedavi ve biyolojik davranışını etkileyen prognostik faktörlerden en önemlileri; tümör çapı, tümör tipi, aksiller lenf nodu metastazı, grade, östrojen ve progesteron reseptör varlığı ve c-erbB-2 onkoproteininin aşırı ekspresyonudur (7, 8).

Anjiogeneze neoplastik sürecin en önemli kompleks olaylarından birisidir çünkü tümör gelişimi ve ilerlemesinde gereklidir. Anjiogeneze, daha önceden mevcut damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesidir (3).

0.5 mm³'den daha küçük bir tümör oksijen ve gıdayı difüzyon ile alabilmekte iken, tümörün büyüklüğü 0.5 mm³'ün üstüne çıkınca tümörün beslenmesi anjiogeneze bağımlı olur. Tümörün büyümesi sırasında mikrodamarlar tümöre besin, oksijen ve büyüme faktörleri sağlamak amacıyla sayıca büyük oranda artış gösterirler. Ancak tümoral anjiogeneze fizyolojik anjiogeneze farklılıklar gösterir, tümoral anjiogeneze uyarıcılar ve inhibe ediciler arasındaki dinamik denge bozulmakta, bu dengenin bozulmasında ise tümör ve endotel hücreleri temel bir rol oynamaktadır (2). Örneğin normal beyinde bir kapiller kan damarı genellikle her bir lümen başına 1-2 endotel hücresi içerirken, beyin tümörlerinde 5-10 endotel hücresi bir lümeni işgal edebilir (3).

Anjiogenezin tümör yayılımındaki rolü kadar metastazı da kolaylaştırdığı yönünde deneysel ve klinik kanıtlar bulunmaktadır. Klinik veriler metastatik özelliğin anjiogenezinin şiddetine bağlı olduğunu göstermektedir (2, 3).

İnsanlarda anjiogeneze inhibitörlerinin tümör tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalara 1988'de başlanmıştır. Son yıllarda anjiogeneze üzerinde yapılan çalışmalar kanser tedavisinde yeni yaklaşımları beraberinde getirmiştir. Anti-anjiogenik ilaçların kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edilmesi çalışmaları ilerlemiştir. Anjiogeneze inhibitörleri matriks yıkılımının engellenmesi, anjiogeneze aktivatörlerinin inhibisyonu veya endotel hücrelerinin doğrudan inhibisyonu gibi farklı mekanizmalar ile etki

göstermektedir. Değişik antianjiogenik ilaçlar geliştirilmekte ve bunlar yakın bir gelecekte klinikte kullanılmaya başlayacaktır (2, 3).

Tümoral anjiogenezi değerlendirmek için ana yol immunohistokimyasal olarak belirlenen mikrodamarları, vasküler sıcak nokta (hot spot) alanlarında saymakla olur. Bu amaçla CD31, CD34 ve faktör VIII gibi panendotelial belirleyiciler kullanılmaktadır. Endoglin (CD105) de neovaskülarizasyonu göstermede kullanılan yeni bir belirleyicidir. Bununla birlikte Chalkey hesaplaması, vasküler derecelendirme veya görüntü analiz sistemi kullanılarak da mikrodamarlar tespit edilebilir (92).

Tümörlerin büyüme metastaz yapma eğiliminin tümör anjiogenezi ile ilişkili olabileceği düşüncesinden hareketle ilk kez melanomlarla ilgili bir çalışma yapılmıştır (5). Daha sonra çeşitli organ tümörlerinde angiogenezin prognostik önemi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda vasküler dansite olarak tespit edilen tümör ilişkili anjiogenezin birçok solid tümörde prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir (4, 5).

Du ve arkadaşları, 59 özefagus ve 80 gastrik karsinoma ait rezeksiyon materyallerinde yaptıkları çalışmada, özefagus ve gastrik karsinomların VEGF ekspresyonu ve MDY ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre VEGF ekspresyonu ve MDY' nun her iki tümör içinde diferansiyasyon derecesi ve lenf nodu metastazıyla yakın korelasyon gösterdiği, ancak invazyon derinliği ile herhangi bir ilişkisi olmadığını saptamışlardır (57).

Czekierdowski ve arkadaşları çalışmalarında malign ve benign endometrial değişikliklerde angiogenezi MDY' nu hesaplayarak karşılaştırmıştır. Çalışmasını toplam 58 olgu üzerinde yapmıştır. Bunların 37'si endometrium kanseri, 14'ü benign hiperplazi, 5'i sekretuar veya proliferatif endometrium, 2'si ise endometrial atrofi izlenen olgulardır. Mikrodamarları belirlemek için CD34 ve CD105/endoglin endotel belirleyicisi kullanmış ve endometrial kanserlerde benign endometrial değişikliklere göre MDY' nu her iki antikorla da anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Endometrial kanserlerde, endometrial hiperplazilerdekilerinin yaklaşık 2 katı kadar fazla mikrodamar saymışlardır. Ayrıca endotel belirleyici olarak kullandıkları CD 34'ün hem küçük (<20µm), hem de geniş (>50 µm) kapillerleri aynı hassasiyette boyadığını, oysaki CD 105'in matür mikrodamarları değil, proliferatif mikrodamarları boyadığından CD34 ile sayılan ortalama MDY' nun CD105 ile sayılandan yaklaşık 3 kat fazla olduğunu

belirtmişlerdir. Bu yüzden de CD 105'in CD 34'e göre daha sensitif ve spesifik bir endotel belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır (58).

McCarty ve arkadaşları 67 meme kanseri olgusunda intratumoral mikrodamar yoğunluğu ile östrojen reseptör, MIB-1, P-53 ve c-erbB-2 ekspresyonunu araştırmıştır. CD 31 ile boyanan mikrodamar sayısını düşük(<50/x400'lük büyütme), orta(25-50/x400'lük büyütme) ve yüksek(>50/ x400'lük büyütme) olarak gruplamıştır. İncelediği olgulardan 45'i inflamatuvar meme karsinomudur. İnflamatuvar meme karsinomu olan olgularda mikrodamar yoğunluğunu daha yüksek tespit etmiş ve bu durumun inflamatuvar olmayan meme karsinomlu olgulardaki mikrodamar yoğunluğuyla kıyaslanırsa istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmıştır (p=0.02; Bonferroni test). Ayrıca östrojen, c-erbB-2, p-53 ve MIB-1 ekspresyonunun inflamatuvar meme karsinomları ile, inflamatuvar meme karsinomu olmayan olgularda anlamlı farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (59).

Vamesu 155 meme karsinomu olgusunda angiogenesis ve tümörün histolojik tipi arasındaki korelasyonu araştırmış ancak mikrodamar yoğunluğu ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak bir anlam izlememiştir (60).

Bizim çalışmamızda tüm meme tümörlerinin histolojik tipi invaziv duktal karsinom olduğu için böyle bir korelasyonu araştıramadık.

Marinho ve arkadaşları yaşları 55,3±14,2 arasında değişim gösteren 45 primer meme karsinomlu olguda hasta yaşı ile mikrodamar yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmış ve istatistiksel olarak angiogenesis ve yaş arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yaşları 50'den küçük hastalarda mikrodamar sayısı 67,8±26,4 iken, 51-70 yaş arasında 52,0±22,8 ve 70 yaşından büyük hastalarda ise mikrodamar sayısını 46,1±14,2 olarak tespit etmişlerdir. 50 yaşından küçük hastalarda diğer yaş grubundaki hastalara göre mikrodamar sayısı anlamlı olarak yüksektir sonucuna varmışlardır. Marinho ve arkadaşları yine bu çalışmada lenf nodu pozitivitesi ile mikrodamar yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmış, lenf nodu pozitif hastalarda belirgin olmayan ve istatistiksel olarak ta anlamlı değerlendirilmeyen yüksek mikrodamar saymışlardır (61).

Biz çalışmamızda hasta yaşı ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Choi ve arkadaşları 1'i papiller, 6'sı lobuler, 22'si duktal olmak üzere toplam 29 invaziv meme karsinomu olgusunda yaptıkları çalışmada, CD 31 ve D2-40 belirleyicileri ile IHK'sal yöntem kullanılarak belirledikleri vasküler yapılarda mikrodamar yoğunluğunu değerlendirmişler, ayrıca mikrodamar yoğunluğu ile VEGF ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. CD31 ve D2-40 ile değerlendirilen mikrodamar yoğunluğunun, tümör çapı, histolojik grade, lenf nodu metastazı ve evre ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak MDY ile östrojen, progesteron reseptör durumu ve c-erbB-2 ekspresyonu ile anlamlı ilişki izlememişlerdir (62).

Valkovi'c ve arkadaşları, 97 invaziv duktal meme karsinomu olgusunda yaptıkları çalışmada tümörle birlikte bulunan makrofajların, VEGF ekspresyonunun ve MDY' nun birbirleriyle arasındaki ilişkiyi ve bunların tümör derecesi, mitotik aktivite indeksi, tümör çapı ve lenf nodu durumuyla korelasyonunu araştırmışlardır. Çalışmalarında MDY ve VEGF ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ve hem MDY hem de VEGF ekspresyonunun tümör çapı ve lenf nodu durumuyla istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (63).

Biz çalışmamızda tümör çapı ile mikrodamar yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izledik. Yani genel olarak tümör çapı arttıkça, tümördeki mikrodamar sayısı da artıyordu. Ayrıca lenf nodu metastazı izlenmeyen olgular ile 10 ve üzeri lenf nodu metastazı izlenen olgulardaki mikrodamar değerleri karşılaştırıldığında sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi.

Ancak tümör çapı ve mikrodamar arasında ters korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Örneğin Tsutsui ve arkadaşları invaziv duktal karsinom tanısı alan yaşları 23-86 arasında değişen ve ortalama 7 yıl takip edilen 252 olguda immunohistokimyasal olarak Faktör VIII ile tespit edilen mikrodamar yoğunluğunun prognostik değerini araştırmıştır. Çalışmada, olgular belirlenen cut-off değerine göre (66,5/x200'lük alan için) yüksek ve düşük mikrodamar yoğunluğu gösterenler olarak ikiye ayrılmıştır. Hastalıksız yaşam süreleri ve genel yaşam süreleri ile mikrodamar yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiş, tümör çapı ile mikrodamar yoğunluğu arasında ise ters bir korelasyon izlemişlerdir. Yani yaptıkları çalışmada tümör çapı arttıkça mikrodamar yoğunluğunun azaldığını tespit etmişlerdir. Ancak mikrodamar yoğunluğu ile lenf nodu, yaş, östrojen reseptör durumu ve nükleer grade arasına anlamlı

bir istatistiksel korelasyon izlenmemiştir. Meme kanserli 252 hastada yapılan bu çalışmada, çok değişkenli analizlerde lenf nodu tutulumu, nükleer grade ve mikrodamar yoğunluğunun hastalıksız sağkalım süresi açısından bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca lenf nodu tutulumu, östrojen reseptör durumu, tümör çapı ve mikrodamar yoğunluğunun da genel yaşam süresi açısından bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (64).

Erdem ve arkadaşları, lenf nodu tutulumu olmayan 47 adet invaziv duktal karsinom tanısı almış olguda hesaplanan mikrodamar yoğunluğunun sadece histolojik grade ve Ki-67 protein ekspresyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Hasta yaşı, tümör çapı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, cerb-B2 overekspresyonu ile anjiogenezis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (65).

Lipponen ve arkadaşları ise kanserli hastalarda, meme lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın, artmış damarlanmanın, tümör diferansiyasyonu ve artmış proliferatif oranla istatistiksel olarak korelasyon içinde olduğunu göstermişlerdir (66).

Jacic-Razumovic ve arkadaşları 96 invaziv duktal karsinom olgusunda yaş, tümör çapı, histolojik grade, aksiler lenf nodu metastazı, östrojen, progesteron reseptör ekspresyonu, hücre siklusunda S- fazındaki hücrelerin yüzdesi, hücre ploidi ve surveyi mm^2 'ye düşen yeni kan damarı sayısı ile kıyaslamışlardır. Anjiogenezi göstermek için faktör VIII monoklonal antikoru kullanmışlardır. Yapılan çalışmada mikrodamar sayısının cut-off değeri 170 olarak hesaplanmıştır. Tümör anjiogenezi ile yaş, aksiller lenf nodu tutulumu, tümör hücrelerinde ploidi, tümör çapı, östrojen ve progesteron ile anlamlı korelasyon elde edilmemiştir. Ancak hücre siklusunda S fazındaki hücre sayısı ile mm^2 'ye düşen mikrodamar sayısı arasında korelasyon izlenmiştir. Ayrıca mm^2 de 170'den daha fazla mikrodamar sayısına sahip olan, 50 yaşından daha genç, hücre siklusundaki S- fazındaki hücre sayısı %4'ün üzerinde olan hastalar ile diploid tümör hücreleri ve progesteron reseptörü negatif hasta grubundaki surveyin, mikrodamar sayısı 170'den daha az olan hasta grubuna göre daha kısa olduğu izlenmiştir (67).

Koukourakis ve arkadaşları lenf düğümü tutulumu olmayan 77 meme kanseri olgusunda, ortalama mikrodamar sayısını 31 (9–106 arasında değişmekte) olarak hesaplamıştır (x200) Hastalar mikrodamar sayısına göre yüksek, orta ve düşük olarak gruplandırılmıştır. Tümör çapı ve histolojik diferansiyasyon ile mikrodamar sayısı

arasında anlamlı bir korelasyon bulmazken, östrojen reseptör ekspresyonu ile mikrodamar sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.0007$). Ayrıca hastalıksız yaşam süresinin tek ve çok değişkenli analizleri sonucu, nükse ilgili tek ölçülebilir ve bağımsız faktörün mikrodamar yoğunluğu olduğu izlenmiştir. Yani intratümoral yüksek damar aktivitesinin lenf nodu tutulumu olmayan meme kanserlerinde erken nüks ile ilgili olduğu gösterilmiştir (68).

Östrojen reseptörü, nükleer reseptör ailesinin üyesidir ve transkripsiyonal düzenleyici fonksiyona sahiptir (69). c-erbB-2 geni ise 1980'lerin başında rat nöroblastomlarında tanımlanan rat neu geninin insandaki analogudur. 17. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. c-erbB-2 geni 185 kD ağırlığında, tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoproteinidir. Büyüme faktörü reseptörü olarak görev yapar (70). c-erbB-2 (HER2/neu) overekspresyonu izlenen meme kanserleri agresiftir ve kötü prognoz izlenir.

Parentes- Vieira ve arkadaşları primer invaziv duktal karsinom tanısı almış 64 olguda, östrojen reseptörü ile mikrodamar yoğunluğunu karşılaştırmışlardır. Östrojen reseptörü negatif olan olgularda ortalama damar sayısı 23.51 ± 0.72 iken, östrojen reseptörü pozitif tümörlerde 40.24 ± 1.54 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (71).

Ayrıca Vameşu, 158 primer meme kanserli hastada tümör angiogenezi ve c-erbB-2 (HER2/neu) overekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmış, mikrodamar yoğunluğu arttıkça c-erbB-2 (HER2/neu) skorunda arttığını izlemiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (72).

Vogl ve arkadaşları ise bunun aksine c-erbB-2 (HER2/neu) ile mikrodamar dansitesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamıştır (73).

Vameşu 2008 yılında primer meme karsinomu tanısı alan 158 olguya ait kor iğne biyopsisinde angiogenezin östrojen ve Cerb-B2 proteini ile ko- ekspresyonunu ile ilişkisini de araştırmış ve yüksek mikrodamar dansitesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde ER +/c-erbB-2 + olan hasta grubunda izlemiştir.(93)

Daha yüksek mikrodamar dansitesinin daha kötü prognoza sahip malign meme karsinomlarında görülmesine ve östrojen reseptörü negatif tümörlerin kötü prognoza işaret etmesine rağmen, vasküler proliferasyon ve östrojen reseptörü ile ilgili çelişkili raporlarda mevcuttur. Örneğin Erdem ve arkadaşları mikrodamar yoğunluğu ile östrojen reseptör pozitifliği veya negatifliği arasında herhangi bir ilişki görmemişlerdir (65).

Bununla birlikte Vamesu meme kanserli 158 hastanın kor iğne biyopsi materyallerinde östrojen pozitif/progesteron negatif olan tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek mikrodamar yoğunluğu tespit etmiştir (74). Ancak Vamesunun çalışması kor iğne biyopsi materyallerinde yapılmıştır ve mikrodamar sayımı yapılırken anjiogenezisin heterojenite gösterdiği akılda tutulmalıdır. Vamesu, kor iğne biyopsisinde tanı alan 158 meme karsinomu olgusunda angiogenezis ve progesteron reseptör düzeyi arasındaki ilişkiyi de araştırmış, progesteron reseptör düzeyi ile yüksek damar yoğunluğu arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (75).

Bizim çalışmamızda MDY ile östrojen, progesteron reseptör ekspresyonu ve c-erbB-2 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Angiogenezis ile ilgili yapılan bu çalışmalara baktığımızda sonuçlar arasında farklılıklar olduğu dikkati çekmiştir. Bu durumu ise birkaç nedene dayandırarak açıklamak mümkündür:

1) Mikrodamarları işaretlemek için kullanılan farklı antikorlar, farklı sonuçların elde edilmesine sebep olmuş olabilir. Değişik çalışmalarda mikrodamar yoğunluğunu değerlendirmek için CD31, CD34, Faktör VIII kullanılmıştır. Bu üç antikorun immunohistokimyasal boyamasını karşılaştıran çeşitli çalışmalar vardır. Örneğin Sitonen ve arkadaşları Faktör VIII ve CD34'ün, CD 31'den daha iyi boyama gösterdiğini tanımlamışlardır (76). Martin ve arkadaşları ise CD 31 ve CD 34 ile Faktör VIII'e göre daha fazla damar saydıklarını göstermişlerdir. Ancak yaptıkları çalışmada bu üç antikor için sensitivite ve boyama güvenilirliğinde farklılık olmasına rağmen, mikrodamar yoğunluğu ve klinik sonuçlar açısından yakın bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (77).

2) Çelişkili sonuçların diğer bir nedeni MDY hesaplama metodu olabilir. Weidner ve arkadaşları MDY' nu hesaplarken küçük büyütme (x40, x100 büyütme) ile tespit edilen en fazla mikrodamar sayısının bulunduğu tümör alanındaki (hot spot)

mikrodamar sayısının x200 büyütmede saymıştır. Weidner ve arkadaşlarının kullandığı bu yöntem mikrodamar sayımı ile ilgili yayınların birçoğunda kullanılmıştır (56).

Bazı otörlerde x200 veya x250' lik büyütmede (78, 79), bazı otörler ise x400'lük büyütmede tek alan saymışlardır (80).

Yüksek büyütmede ve daha küçük alanda MDY' nu saymak genellikle daha düşük MDY değerini ortaya çıkarır. Axellson ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada x400 büyütme ile MDY sayımı yapmanın, x250'lik büyütme ile hesaplamaktan bir üstünlüğü olmadığını tanımlamışlardır (79).

Vermeulen ve arkadaşları da en yoğun vasküler alanlarda hem x200, hem de x400'lük büyütmede biri tecrübeli, diğer üçü tecrübesiz toplam dört araştırmacı tarafından sayım yapmış ve mikroskobik büyütme alanının, lenf nodu tutulumu olmayan meme karsinomlarında MDY' nun prognostik değerini etkilemediğini tespit etmiştir (81).

3) Tümöral alanda mikrodamar dağılımındaki heterojenite iyi bilinmektedir ve çelişkili sonuçların kaynağı olabilir (82). Bosari ve arkadaşları tümörlerin mikrodamar yoğunluğu açısından heterojenite gösterdiğini, tek alanda sayılan en yüksek mikrodamar sayısı ile üç alanda sayılıp ortalama değeri alınan MDY sayısı arasında %20 'lik fark olduğunu belirlemişlerdir. Yani tek alanda sayılan mikrodamar sayısını, ortalama mikrodamar sayısından %20 fazla olduğunu bulmuşlardır (83).

Axellson ve arkadaşları ise maksimum skor ile ortalama MDY değeri arasındaki farkın, eğer tüm tümöral alanın %80'inde hesaplama yapılmışsa % 10 olduğunu, şayet tümörün %49'da damar yoğunluğu hesaplanmışsa aradaki bu farkın %20 olduğunu belirtilmiştir. Yani mikrodamar sayılan alan sayısı arttıkça, MDY heterojenitesi azalmaktadır (79).

Kato ve arkadaşları 1971–1979 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve ortalama 14 yıl takip edilen 109 olguda yaptıkları çalışmada mikrodamarları belirlemek için faktör VIII kullanmışlar ve mikrodamarları saymak için üç yöntem kullanmışlardır.

(a) mm²'deki ortalama mikrodamar sayısını belirlemişler.

(b) mm²'deki santral mikrodamar sayısını belirlemişler.

(c) mm²'deki en yüksek mikrodamar sayısını belirlemişlerdir.

Her üç yöntemle de sayılan mikrodamar sayısı ile kan damarı invazyonu açısından ilişki görülürken, diğer prognostik parametrelerle herhangi bir ilişki görülmemiştir (histolojik derece, tümör çapı, PCNA, p-53, c-erbB-2, mitotik derece). Tek değişkenli analizlerde histolojik derece, tümör çapı, PCNA, p-53, mitotik derece ve peri tümoral lenfatik damar invazyonunun genel yaşam süresi açısından anlamlı şekilde prognostik olduklarını, mm²'de sayılan en yüksek mikrodamar sayısının orta derecede anlamlı, mm²'deki santral mikrodamar sayısının ve c-erbB-2'nin ise anlamsız olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca çok değişkenli analizlerde tümör çapı, ortalama mikrodamar sayısı ve lenf nodu durumunun bağımsız prognostik parametreler olduğu, santral mikrodamar sayısı ve en yüksek mikrodamar sayısının ise bağımlı prognostik parametreler olduğu sonucuna gidilmiştir (84).

Görüldüğü gibi farklı tümör alanları arasında mikrodamar yoğunluğu açısından fazlaca heterojenite olması farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek için her tümör bloğu incelenmeli ve immünohistokimya uygulanmalıdır. Ancak bu yöntemin uygulanması pahalı ve zaman alıcı bir işlemdir. Normal rutin uygulaması içerisinde sürdürülebilirliği oldukça zordur.

4) Mikrodamar olarak kabul edilen hücre tipleri de bu çelişkili sonuçların diğer bir kaynağı olabilir. Yüksek mikrodamar yoğunluğu lümeni olsun ya da olmasın tek endotel hücrelerinin de sayılmasıyla elde edilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak boyanan tek endotel hücreleri yayınlanan çalışmaların çoğunda mikrodamar olarak kabul edilmiştir.

Bizim çalışmamızda tek endotel hücresi veya endotel hücre kümesi, lümeni olup olmamasına bakılmaksızın birer mikrodamar olarak kabul edildi. Dallanma gösteren yapılar tek damar olarak sayıldı. Sayılacak mikrodamar yapılarını belirlerken lümen veya lümen içinde eritrosit varlığı şartı aranmadı.

5) Hastaları MDY'na göre sınıflandırmada değişik cut-off değerleri kullanılmıştır. Söz konusu bu durumun çalışmalar arasındaki sonuçlar arasındaki farklılıkta etkisi olabilir. Çünkü mikrodamar yoğunluğunun cut-off değeri, p değerini etkilediğinden çalışma sonuçlarını da etkilemektedir.

Bazı çalışmalarda tüm hastalara ait ortanca değer cut-off değeri olarak kabul edilirken (85, 86), bazı çalışmalarda da ortalama mikrodamar yoğunluğu cut-off değeri

olarak kullanılmıştır (65, 83). Diğer çalışmalarda da 40/mm² (87, 88), veya x400 büyütme alanı 15 gibi kesin cut-off değerleri kullanılmıştır (89). Toi ve arkadaşları ise ortalama MDY değeri 84/mm² olmasına rağmen, cut-off değeri olarak 100/mm²'yi kullanmışlardır (90).

Biz çalışmamızda ortalama mikrodamar yoğunluğu değerini cut-off değeri olarak kabul edip, bu değerin altında kalanları düşük mikrodamar yoğunluğa sahip, üstünde kalanları da düşük mikrodamar yoğunluğu değerine sahip olanlar diye iki gruba ayırdık.

İnsanlarda anjiogenez inhibitörlerinin tümör tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalara 1988'de başlanmıştır. Değişik antianjiogenik ilaçlar geliştirilmekte ve bunlar yakın bir gelecekte klinikte kullanılmaya başlayacaktır. Anjiogenez inhibitörleri, matriks yıkımının engellenmesi, endotel hücrelerinin direk inhibisyonu, anjiogenez aktivatörlerinin engellenmesi, integrin inhibisyonu ve nonspesifik mekanizmalarla etki göstermektedir. Antianjiogenik aktiviteyi antiproliferatif kemoterapiden ayıran ana hatlar, tedavinin direkt endotel hücrelerine yönelik olması, standart kemoterapötiklerde gözlenen yan etkilerin görülmemesidir. Ayrıca endotel hücrelerinde tümör hücrelerindeki gibi mutasyon izlenmez yani genetik olarak stabildir. Bu yüzden antianjiogenik tedavide majör bir rezistans problemiyle uzun süreli klinik çalışmalarda karşılaşılması (2, 3).

Gasparini ve arkadaşları antiangiogenik ilaçların en önemli kullanım alanlarının prevasküler fazdan vasküler faza geçişi inhibe etmek olduğunu ileri sürmüştür (44). Bu yüzden de antiangiogenik ilaçlar, antimetastatik etkisinden ve mikrometastazların büyümesini inhibe ettiğinden dolayı adjuvan tedavide önemli terapötik rol oynarlar (91).

Bu nedenle MDY' nu tam olarak belirlemek, meme kanserinde angiogenik ilaçların etkisini tahmin etmede ve adjuvan tedavi alacak yüksek riskli hastaları seçmede de çok yararlı olabilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada meme kanserlerinin %47-75'ini oluşturan İnvaziv Duktal Karsinomda vasküler proliferasyonu mikrodamar sayma yöntemi ile belirlemek ve vasküler proliferasyonun prognostik parametrelerle (hasta yaşı, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon, östrojen, progesteron reseptör durumu, c-erbB-2 ekspresyonu) ile olan ilişkisini belirlemek amaçlandı. Olgularda mikrodamarları belirlemek için CD34 endotel belirleyicisi kullanıldı.

Seçilen olguların hepsi kadındı. Yaşları 26–80 arasında (ortalama 52) değişmekte idi. Olguların %15'i <2 cm, %65' 2-5cm, %25'i ise >5 cm tümör çapına sahipti. %23 olguda lenf nodu metastazı izlenmezken, %34'de 1–4 adet metastaz, %24'de 4–9 adet metastaz, %14'de 10 ve 10'dan fazla lenf nodu metastazı izlendi. Bloom-Richordson sisteminin Nottingham modifikasyonuna göre histolojik grade'ler değerlendirildiğinde olguların %2'si grade 1), %75'i grade 2 %23'ü ise grade 3 olarak değerlendirildi. Olguların % 46'sı östrojen reseptörü pozitifken, %54'ü östrojen reseptörü negatifti. % 58'de progesteron reseptör pozitifliği izlenirken, %42'sinde izlenmedi. Olguların % 47'si c-erbB-2 negatif idi. %53'de ise c-erbB-2 pozitif olarak değerlendirildi.

CD34 ile mikrodamar yoğunluğu (MDY) hesaplandığında, x200 büyütmede olgularda en az 31, en çok 185 mikrodamar yoğunluğu sayıldı. Ortalama mikrodamar sayısı 87.52 ± 28.74 olarak hesaplandı.

MDY ile prognostik parametreler karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1) Bu tez çalışmasında tümör çapı ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. (p:0.001). Tümör çapı büyüdükçe istatistiksel olarak anlamlı şekilde MDY'nun arttığı görüldü.

2) MDY ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (p:0.177). Ancak lenf nodu metastazı izlenmeyen olgulardaki MDY değerleri ile 10 ve üzeri lenf

nodu metastazı izlenen olgulardaki MDY değerleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. (Mann- Whitney –U p:0.008)

3) Progesteron reseptörü negatif olgularda progesteron reseptörü pozitif olgulara göre daha çok mikrodamar sayılmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.249).

4) Yapılan istatistiksel analizde hasta yaşı ile MDY arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi (p=0.573).

5) MDY ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p:0.169).

6) Tümörün strojen reseptörü durumu ile mikrodamar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p=0.712).

7) cerb-B2 ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p=0.305).

8) Nükleer derece ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p=0.827).

9) Histolojik derece ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p=0.985).

Bütün bu veriler ışığında MDY’nun angiogenik ilaçların etkisini tahmin etmede ve adjuvan tedavi alacak hastaları seçmede çok yararlı olabileceğinden dolayı daha geniş olgu serilerinde çalışılması gerektiği, ayrıca mikrodamar sayım yöntemi ve mikrodamar saymak için kullanılan belirleyicilerde standardizasyona gidilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Darendeliler E, Ağaoğlu F. Meme kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. İçinde Topuz E, Aydınar A, Dinçer M (yazarlar). Meme Kanseri. İst: Nobel Tıp Kitapevi, 2003: 13–33.
- 2) Konukoğlu D, Turhan S. M. Molecular basis of angiogenesis mechanism and tumor angiogenesis. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 42–48.
- 3) Özuysal S. Tümöral Anjiogenezis. Türk Patoloji Dergisi 2001; 17(3–4): 90–93.
- 4) Weidner N, Carroll P, Flax J, et al: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma.
- 5) Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. Am J Pathol 1986: 133; 419–423.
- 6) Craft P, Harris A: Clinical prognostic significance of tumor angiogenesis. Ann. Oncol. 1994; 5: 305.
- 7) Rosen PP: Rosen's Breast Pathology, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2nd ed; 2001, 1–22, 253–256, 325–364, 627–652.
- 8) Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd edition Stanford: Appleton&Lange, 1999: 1–25, 401–480.
- 9) Osborne MP. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lipman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 3rd.ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2004:3–13.
- 10) Mine Tuğcu Çayırıcı. Memenin İnvaziv Duktal Karsinomlarında Siklin D1 ve P21 WAF'in prognostik faktörler ve tamoksifen direnci ile ilişkisi. Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007
- 11) Laura C. Collins, Stuart J. Schnitt Breast, Chapter 3. In: Histology for Pathologist, ed. Stacey E. Mills, Lippincott Williams and Wilkins, 2007 third ed.: 57–69.

- 12) Moinfar F.(ed) Essantials of Diagnostic Breast Pathology, Germany: Springer, 2007:1–3.
- 13) Snell R. S. Clinical Anatomy For Medical students. Çeviri: Yıldırım M. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1997: 383-384.
- 14) Özdamar SO, Zengeroglu S. Temel patoloji. İçinde: Kuzey GM, editör. Meme kanseri. Ankara-Istanbul: Günes kitabevi; 2007: 723–742.
- 15) Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the Breast. 4th edition. Philedelphia. London: W.B. Saunders, 1995: 22–42.
- 16) Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol. 9; 1977: 71–85.
- 17) Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, KinveDW, eds. Breast Disease. 2nd edition. Philedelphia: J.B Lippincott:, 1991: 1-13.
- 18) Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. Ann. Int Med; 1942: 16–38.
- 19) Güllüoğlu M, İplikçi A:Meme Anatomisi. İçinde Topuz E, Aydın A, Dinçer M (yazarlar). Meme Kanseri. İst: Nobel Tıp Kitapevi, 2003:1–12.
- 20) Sharkley FS, Allred DC, Valente Ph T: Breast, chapter 70. In: Anderson's Pathology eds. Damjanov J, Linder J,Mosby-Year Book, St. Louis,1996 10th ed.: 2354-2385.
- 21) Rosai J: Breast, Chapter 20. In: Ackerman's Surgical Pathology, ed.Rosai J.,St.Louis Mosby, 2004, 9th.ed.: 1763-1839.
- 22) L.carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O.Kelly. Basic Histology. Çeviri: Aytekin Y. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 1998: 444–446.
- 23) TC Sağlık Bakanlığı “Kanser İstatistikleri”. <http://www.saglik.gov.tr/KSDB/BelgeGoster>.(18.09.2008)
- 24) Greenlee RT, Murray T, Bolden s, et al. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J. Clin:50; 2000: 7–33.

- 25) Özgültekin R. Meme kanserleri etiyolojisi ve risk faktörleri İçinde: Meme hastalıkları. Ünal G, Ünal H,(ed). Nobel tıp kitapevleri Ltd., 2001: 233–245.
- 26) Üskent N: Meme kanserinin doğal seyri, gelişimi, risk faktörleri, dünyadaki dağılımı ve epidemiyolojisi. İçinde: Olgular Işığında Meme Kanseri. İzmir. Turgut Yayıncılık ve Tic. A:Ş., 2003:1–15.
- 27) Müslümanoğlu M: Nonpalpabl Şüpheli Meme Lezyonlarının Tanı ve Tedavisi. İçinde Topuz E, Aydın A, Dinçer M (yazarlar). Meme Kanseri. İst: Nobel Tıp Kitapevi, 2003:1–12.
- 28) Tavasoli FA, Deville P. WHO classification of tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Tract, ed.Tavasoli F, Deville P, IARC Pres, Lyon, 2003: 7–112.
- 29) Sak SD: Duktal Karsinoma İn situ (içinde) Cerrahi Meme Patolojisi Günleri. İstanbul 2005: 21–27.
- 30) Canda T. Malign Meme Tümörlerinin Histopatolojisi. İçinde: Olgular Işığında Meme Kanseri. İzmir. Turgut Yayıncılık ve Tic A:Ş., 2003: 57-98.
- 31) Weidner N: Breast In. Modern Surgical Pathology. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM(eds). Philadelphia. Elsevier. 2003: 539–628.
- 32) Moynfar F.(ed) Essentials of Diagnostic Breast Pathology, Germany: Springer, 2007: 192–193.
- 33) Karaveli Ş: İnvaziv Lobuler Karsinom. (içinde) Cerrahi Meme Patolojisi Günler. İstanbul 2005: 70–79.
- 34) Özdemir N: İnvaziv Meme Karsinomları (içinde) Cerrahi Meme Patolojisi Günleri. İstanbul 2005; 53–62.
- 35) Sternberg SS, Atonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. Diagnostic Surgical Pathology. In: Sternberg SS, editor. Infiltrating carcinoma. 3 rd ed. NewYork: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 349–385.
- 36) İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54, Aralık 2006: 65–71.

- 37) Tuzlalı S, Memenin Malign Tümörlerinin Patolojik Özellikleri. İçinde Topuz E, Aydın A, Dinçer M (yazarlar). Meme Kanseri. İst: Nobel Tıp Kitapevi, 2003: 242–261.
- 38) Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factors in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403–410.
- 39) Lester SC. The Breast. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Editor. *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 1120–1149.
- 40) Lash RH, Bauer TW, Medendorp SV. Prognostic significance of the proportion of intraduktal and infiltrating ductal carcinoma in women treated by partial mastectomy. *Surg Pathology* 1990, 3: 47–48.
- 41) Ellis I, 16–17.04.2005, Cerrahi Meme Patolojisi Günleri: Traditional histological prognostic factors in breast cancer. experience of standardisation and quality assurance in the UK, İstanbul, 2005: 63–69.
- 42) Carter CL, Allen C, Henson DE, Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181–185.
- 43) Thor A: a revised staging system for breast cancer. *The Breast Journal*. 2004;10: 15–18.
- 44) Gasparini G, Fox SB, Verderio P, Bonoldi E, Bevilacqua P, Boracchi P, Dante S, Marubini E, Harris AL: Determination of angiogenesis adds information to estrogen receptor status in predicting the efficacy of adjuvant tamoxifen in node-positive breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2. 1996: 1191–1198.
- 45) Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A et al. Prognostic significance of peritumoral lymphatic invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212–1218.
- 46) Millis RR, Hanby AM, Oberman HA, The Breast In Sternberg SS editor. *Diagnostic Surgical Pathology*, Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 1999: 319–379.
- 47) Parker MG. *Nuclear Hormone Receptors*. London: Academic Press, 1991.

- 48) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company. 2005: 87–119.
- 49) Ünüvar Y, Prostat kanserlerinde Mikrodamar Dansitesi ve Proliferasyon Hızının Gleason Skor ve Perinöral İnvazyon İle Karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
- 50) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. Science 1987; 235: 442–447.
- 51) Güçer H, Renal Hücreli (Berrak Hücreli Tip) Karsinomlarında COX–2 Ekspresyonu ve Mikrodamar yoğunluğunun Klinikopatolojik Parametrelerle Karşılaştırılması, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- 52) Weidner N. Tumor angiogenesis: Review of current applications in tumorprognostication. Seminars in Diagnostic Pathology 1993; 10: 302–313.
- 53) Tenderenda M, Rutkowski P, Kupnicka DJ, Kubiak R. Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index. Pathology Oncology Research 2001; 7(2): 129–134.
- 54) Hellwig SM, Damen CA, van Adrichem NPH, Blijham GH, Groenewegen G, Griffioen AW. Endothelial CD34 is suppressed in human malignancies: role of angiogenic factors. Cancer Letters 1997; 120: 203–211.
- 55) Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, Gal R. Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. Pathology Oncology Research 2002; 8(2): 129–132.
- 56) Weidner N, Semple JP, Welch WR and Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. New Engl. J. Med. 1991; 324: 1–8.
- 57) Jin-Rong Du, Ying Jiang, Yan-Mei Zhang, Hong Fu. Vascular endothelial growth factor and microvascular density in esophageal and gastric carcinomas World J Gastroenterol 2003; 9(7): 1604–1606.

- 58) Czekierdowski A, Czekierdowska S, Czuba B, Cnota W, Sodowski K, Kotarski J. Microvessel density assessment in benign and malignant endometrial changes. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Sep;59 Suppl 4: 45–51.
- 59) McCarthy N.J., Yang X, Linnoila I.R, et al., Microvessel Density, Expression of Estrogen Receptor α , MIB-1, P53, and c-erbB-2 in Inflammatory Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 3857–3862.
- 60) Vamesu S. Angiogenesis and tumor histologic type in primary breast cancer patients: an analysis of 155 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol*. 2008; 49(2): 181–188.
- 61) Marinho A, Soares R, Ferro J, Lacerda M, Schmitt FC. Angiogenesis in breast cancer is related to age but not to other prognostic parameters. *Pathol Res Pract*. 1997;193(4): 267–273.
- 62) Choi WW, Lewis MM, Lawson D et al: Angiogenic and lymphangiogenic microvessel density in breast carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and VEGF-family gene expression. *Modern Pathology* 2005; 18: 143–152.
- 63) Valković O, Dobrila F, Melato M, Sasso F, Rizzardi C, Jonjić N. Correlation between vascular endothelial growth factor, angiogenesis, and tumor-associated macrophages in invasive ductal breast carcinoma. *Virchows Arch*. 2002 Jun ;440(6): 583–588.
- 64) Shinichi Tsutsui, Masazumi Kume, Shoichi Era, Prognostic Value of Microvessel Density in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast, *Breast Cancer* 2003; 4: 216–223.
- 65) Erdem Ö, Dursun A, Coşkun U, Günel N. The prognostic value of p53 and c-erbB-2 expression, proliferative activity and angiogenesis in node negative breast carcinoma. *Tumori*, 2005; 91: 46–52.
- 66) Lipponen P, Ji H, Aaltomaa S, Surjanen K: Tumor vascularity and basement membrane structure in breast cancer as related to tumour histology and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 120: 645–650, 1994.
- 67) Jakić-Razumović J, Blazicević V, Uzarević B, Petrovečki M. Prognostic significance of newly formed blood vessels in the tumors of patients with breast cancer. *Lijec Vjesn* 2002 May;124(5): 123–128.

- 68) Koukourakis MI, Manolas C, Minopoulos G, Giatromanolaki A, Sivridis E Angiogenesis relates to estrogen receptor negativity, c-erbB-2 overexpression and early relapse in node-negative ductal carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol*. 2003; Jan;11(1): 29–34.
- 69) Pike A:C, Brzozowski A:M, Hubbard R.E., A structural biologist's view of the oestrogen receptor, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74 (5):261–268.
- 70) Vamesu S Angiogenesis and co-expressed of ER and c-erbB-2 (HER2/neu) protein in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2008, 49(4):469–478.
- 71) JB Parentes-Vieira, PV Lopes-Costa, CG Pires, AR dos Santos, JD Pereira-Filho, BB da Silva. Quantification of angiogenesis in estrogen receptor-positive and negative breast carcinoma *International Seminars in Surgical Oncology* 2007, 4: 22 doi:10.1186/1477-7800-4-22.
- 72) Vamesu S, Angiogenesis and c-erbB-2 (HER2/neu) overexpression status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol*. 2007; 48(2): 121–129.
- 73) Vogl G, Bartel H, Dietze O, Hauser-Kronberger C. HER2 is unlikely to be involved in directly regulating angiogenesis in human breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006 Jun;14(2): 138–45.
- 74) Vamesu S: Angiogenesis and ER/PR Status in Primary Breast Cancer patients: an Analysis of 158 Needle Core Biopsies. *Rom J Morphol Embryol*. 2007, 48: 25–31.
- 75) Vamesu S. Angiogenesis and progesterone receptor status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol*. 2007; 48(3): 267–274.
- 76) Siitonen SM, Haapasalo HK, Rantala IS, Helin HJ, Isola J: Comparison of different immunohistochemical methods in the assessment of angiogenesis: Lack of prognostic value in a group of 77 selected node-negative breast carcinomas. *Mod Pathol* 1995; 8: 745–752.

- 77) Martin L, Green B, Renshaw C, Lowe D, Rudland P, Leinster SJ, Winstanley J: Examining the technique of angiogenesis assessment in invasive breast cancer. *BrJ Cancer* 1997; 6: 1046–1054.
- 78) Obermair A, Kurz C, Czerwenka K, Thoma M, Kaider A, Wagner T, Gitsch G, Sevela P: Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival. *Int J Cancer* 1995; 62: 126–131.
- 79) Axelsson K, Ljung BE, Moore II DH, Thor AD, Chew KL, Edgerton SM, Smith HS, Mayall BH: Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 997–1008.
- 80) Medri L, Nanni O, Volpi A, Scarpi E, Dubini A, Riccobon A, Beccioline A, Bianchi S, Amadori D: Tumor microvessel density and prognosis in node-negative breast cancer. *IntJ Cancer* 2000; 89: 74–80.
- 81) Peter B. Vermeulen, Martha Libura, Jolantha Libura, et al, Influence of investigator experience and microscopic field size on microvessel density in node-negative breast carcinoma, *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 42: 165–172.
- 82) Jitsuiki Y, Hasebe T, Tsuda H, Imoto S, Tsubono Y, Sasaki S, Mukai K: Optimizing microvessel counts according to tumor zone in invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1999; 12: 492–498.
- 83) Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML: Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755–761.
- 84) Takao Kato, Tsunehito Kimura, Nobue Ishii, Akiho Fujii, Kazuko Yamamoto, Shingo Kameoka, Toshio Nishikawa, and Takeshi Kasajima. The methodology of quantitation of microvessel density and prognostic value of neovascularization associated with long-term survival in Japanese patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 53: 19–31.
- 85) De Jong JS, Van Diest PJ, Baak JPA: Hot spot microvessel density and the mitotic activity index are strong additional prognostic indicators in invasive breast cancer. *Histopathology* 2000; 36: 306–312.

- 86) Fridman V, Humblet C, Bonjean K, Boniver J: Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. *Virchows Arch* 2000; 437: 611–617.
- 87) Obermair A, Kurz C, Czerwenka K, Thoma M, Kaider A, Wagner T, Gitsch G, Sevela P: Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival. *Int J Cancer* 1995;62: 126–131.
- 88) Hanahan D, Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86; 353–364.
- 89) Heimann R, Ferguson D, Powers C, Recant WM, Weichselbaum RR, Hellman S: Angiogenesis as a predictor of long-term survival for patients with nodenegative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1764–1769.
- 90) Toi M, Bando H, Kuroi K: The predictive value of angiogenesis for adjuvant therapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7: 311–314.
- 91) Tsutsui S, Inoue, Yasuda K et all. Angiopoietin 2 expression in invasive ductal carcinoma of the breast: its relationship to the VEGF expression and microvessel density. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 98: 261–266.
- 92) Fox Stephen B, Harris A.L Histological quantitation of tumour angiogenesis, *APMIS* 2004;112: 413–30.
- 93) Vamesu S. Angiogenesis and co-expressed of ER and c-erbB–2 (HER2/neu) protein in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2008, 49(4):469–478.