

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLERİNDE STROMAL COX-2 VE TGF β
YOĞUNLUĞUNUN KLASİK PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rabia DEMİRTAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
GRAFİK DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Meme Kanseri ve Meme	3
2.1.1. Memenin anatomisi ve embriyolojisi	3
2.1.2. Memenin fizyolojisi.....	4
2.1.3. Meme kanserinin tanım ve epidemiyolojisi	4
2.1.4. Etiyoloji ve risk faktörleri	4
2.1.5. Patolojik sınıflandırma ve tümör tipleri	5
2.1.6. Meme kanserinde evrelendirme	8
2.1.7. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	10
2.2. Eikozanoidler	13
2.2.1. Eikozanoidlerin biosentezi	14
2.2.2. Prostaglandinlerin metabolizması	15
2.2.3. Prostaglandinlerin farmakolojik ve fizyolojik etkileri	16
2.2.4. Eikozanoidler ve inflamasyon	16
2.2.5. COX-1 ve COX-2'nin Temel Özellikleri	17
2.2.6. COX-1 ve COX-2'nin biyolojik özellikleri ve regülasyonu	18
2.2.7. COX-2 ve karsinogenez	18
2.2.8. COX-2 ve anjiogenez	20
2.2.9. COX-2 ve apoptoz.....	20
2.2.10. COX-2 ve İnflamasyon, immunsupresyon	21
2.2.11. COX-2 ve metastaz.....	21
2.2.12. COX-2 ve meme kanseri	21
2.3. TGF- β	23

2.3.1. TGF- β nin molekül yapısı	23
2.3.2. TGF- β nin antiproliferatif etkisi	23
2.3.3. TGF- β nin proapoptotik etkisi	24
2.3.4. TGF- β nin anti-inflamatuar etkisi	24
2.3.5. TGF- β ve kanser	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışmanın Tipi.....	26
3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi	26
3.3. Çalışmaya Alınma ve Kriterleri	26
3.4. İmmünohistokimyasal Metod.....	26
3.5. İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi	27
3.6. İstatistiksel İncelemeler.....	27
4. BULGULAR.....	28
4. 1. Genel	28
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	57
KAYNAKLAR	59

ONAY

Çalışmanın etik izni Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.07.2014 tarihinde onaylanmış ve B.30.2.ATA.0.01.00/130 sayı numarası ile sıralanmıştır.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji A.B.D. ki uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek veren ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan başta tez Hocam Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ'ye, bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin değerlendirmelerinde yardımcı olan hocalarım Prof. Dr Cemal GÜNDOĞDU ve Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN'a, Doç. Dr. Sare ŞİPAL, Yrd. Doç. Dr. Muhammet ÇALIK, Yrd. Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU'ya ve istatistiksel çalışmalardaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ömer Cevdet BİLGİN'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım ve tüm Patoloji A.B.D. Personeline teşekkürlerimi borç bilirim. Bu süreçte daima benim yanımda olan sevgili eşim Hakan'ı, annem ve kardeşlerimi, canım oğlum, arkadaşım Murat'ı ve tatlılıklarıyla hayatımın mutluluğu ikizlerim Ahmet Ege ve Elif'i sevgiyle anıyorum.

Dr. Rabia DEMİRTAŞ

ÖZET

Meme Kanserlerinde Stromal COX-2 ve TGF- β Yoğunluğunun Klasik Prognostik Parametrelerle Karşılaştırılması

Dünyada her yıl 1 milyon yeni vaka ile meme kanseri, kadınlarda, en sık görülen kanser olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %18'ini oluşturur. Yine bu kanser, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Meme kanseri farklı tedavi seçenekleri birçok farklı histolojik alt tipi ile, heterojen bir gruptan oluşur.

Meme kanseri, memenin yapısında meydana gelen kötü huylu bir gelişim olarak tanımlanmaktadır. Meme dokusunun östrojene uzun süre ve yüksek dozda maruziyeti, çevresel ve genetik faktörlerin meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Bu kanser için yaşam sürecini etkileyen prognostik parametreler ise; lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik grade başta olmak üzere; steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), son yıllarda yapılan çalışmalarda anjiyogenez ve proteazlarında meme karsinomu prognozu üzerine etkilidir.

Son yıllarda prognoz üzerine yapılan detaylı analizlerde, stromal biyoloji yönleri ile korelasyon kurulmaya çalışılmış ve bu ilişkiler hücre dışı matriks (ECM) değişiklikleri, stromal hücre türlerinin ifadesi, stroma genindeki değişiklikler, sinyal basamaklarının hücre biyolojisi değişiklikleri olarak sınıflandırılmıştır. Stromal ilişkiler incelenirken stromal hücrelerde bulunan, COX-2 ve TGF- β üzerinde yoğunlaşmış ve COX-2 ile TGF β nın artan oranlarının, tümöral hücrelerde apoptoz, proliferasyon, immünoşüpresyon, anjiyogenez ve metastaz potansiyeli etkileri saptanarak meme kanserinde prognostik faktörler olabilecekleri düşünülmüştür.

Çalışmamız da, ana tema olarak stromal COX-2 ve TGF- β ekspresyonunun meme karsinomlarında, varlığı kabul edilen klasik prognostik parametreler ile ilişkisini ortaya koymayı hedefledik. Bu esnada adı geçen belirteçlerin glandüler ekspresyonlarının durumu da ikincil hedef olarak belirlendi. İmmunohistokimyasal metotla saptadığımız ekspresyon varlıkları ve derecelerini klasik parametrelerle karşılaştırdığımızda anlamlı bir beraberlik saptayamadık. Sonuçta COX-2 ve TGF- β ekspresyonu bizim çalışmamızda, mevcut prognostik parametrelerin önüne geçemese de; olgu sayısının azlığı ve histolojik tiplerin dağılım sınırlılığı çalışmamızın kısıtlı alanını oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, konunun, geniş serilerde tekrarlanan çalışmalarla tekrar irdelenmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tümör stroması, COX-2, TGF- β

ABSTRACT

Comparison of stromal COX-2 and TGF- β density with prognostik parameters in breast carcinomas

With one million new cases in the world each year, breast cancer is the commonest malignancy in women and comprises 18% of all female cancers. This cancer is the second most frequent cause of the deaths depending on the cancer in the women. Different treatment options of breast cancer consisted of a number of different histologic subtype and a heterogen diseases group.

Breast cancer is defined as a malign development occurring in the sturcture of the breast. It is known that breast tissue exposed to estrogene for long at high dose and environmental and genetical factors increased the risk of breast cancer prognostic parameters affecting survival process for this cancer; the situation of lymf nodes, diameter of tumor, histologic type, histologic grade aspecially, steroid hormone reseptors, (estrogene and progesteron reseptor), onkogenes (HER-2/neu), tumor supressor genes (P53) and proliferation remarkables (Ki 67) had important effect on angiogenesis and proteases and breast carcinome prognoses.

In addition, in detailed analyses carried on prognosis in recent years. The correlation with stromal biology direction was thried to be formed, and these relations have been classified as cell biology changes of signal steps changes in stroma genes, expression of stromal cell types, and extracellular matrix changes. While stromal relationsare examined, we intensified on COX-2 and TGF- β found in stromal cells, and we think that increased rates of COX-2 and TGF- β may be prognostic factors in breast cancer. By detecting metastatic potential effects and angiogenesis, immunosupression, proliferation, apopitoz in tumoral cells.

In our study, as main subject, me aimed to indicate the relationship between stromal COX-2 and TGF- β expression with classic prognostic parameters accepted their existence in breast carcinomas. During this time, the situation of glandular expressions of mentionned remarks were detected as the second goal. We compare expression existences and grades we determined by immunochemical method, we couldnt find a significant relationship. In conclusion, in our study although COX-2 and TGF- β expression cannot pass front of prognostic parameter. The fact that the number of the cases become low, and distribution limitation of histologic types constituted of limited field of our study . When looking from this direction, we suggest that the subject should be investigated along with repeat studies.

Key words; Breast cancer, tumor stroma, COX-2, TGF- β

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2012 WHO Meme Tümörlerinin Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda TNM sınıflaması 2010	8
Tablo 3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları	10
Tablo 4. Meme kanserinin moleküler alt gruplandırması	12
Tablo 5. Luminal alt tiplerinin 4 marker immünopanel ile sınıflandırması	12
Tablo 6. Meme Kanserinde Prognostik ve prediktif parametreler	13
Tablo 7. COX-1 ve COX -2'nin temel özelliklerin karşılaştırılması.....	17
Tablo 8. Noninflamatuvar doku fonksiyonlarında COX-2'nin rolü	18
Tablo 9. Tüm bulgular.....	28
Tablo 10. COX-2 ve TGF-B diğer prognostik parametrelerle korelasyonu	30

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Eikozanoid yolu	15
Şekil 2. Vakalardan HE görünümeler.....	31
Şekil 3. Vakalardan HE görünümeler.....	32
Şekil 4. Vakalardan HE görünümeler.....	33
Şekil 5. +1 COX-2 ve TGF- β immunre aktivitesi	35
Şekil 6. +2 COX-2 ve TGF- β immunreaktivitesi	36
Şekil 7. +3 COX-2 ve TGF- β	36

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. COX-2 pozitifliğinin duktus epitelyum hücrelerinde dağılımı	34
Grafik 2. COX-2 pozitifliğinin stromal hücrelerde dağılımı	34
Grafik 3. TGF- β pozitifliğinin duktus epitel hücrelerinde dağılımı	35
Grafik 4. TGF- β pozitifliğinin stromal hücrelerde dağılımı	35
Grafik 5. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun tümör çapına göre dağılımı	37
Grafik 6. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun lenf nodu sayısına göre dağılımı	37
Grafik 7. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun histolojik grade göre dağılımı	38
Grafik 8. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun nükleer grade göre dağılımı	38
Grafik 9. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun proliferasyon skoruna göre (Ki67) dağılımı	38
Grafik 10. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun lenfovasküler invazyon göre dağılımı	39
Grafik 11. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun ER' ye göre dağılımı	39
Grafik 12. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun PR' ye göre dağılımı	39
Grafik 13. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun HER-2'y e göre dağılımı	40
Grafik 14. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun P53 e göre dağılımı	40

KISALTMALAR DİZİNİ

NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar drug
TGF	: Transforming growth faktör
COX	: Siklooksijenaz
EGF	: Epidermal growth faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
TDLU	: Terminal duktal lobüler unit
AJCC	: Amerikan Joint Commite on Canser
BRCA	: Breast cancer susceptibility protein
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog gen
ATM	: Ataxia telangiectasia mutated
PCNA	: Proliferating cell nüclear antigen
DKİS	: Duktal karsinoma insitu
TSG	: Tümör supresör gen
Tx	: Tromboksan
PG	: Prostaglandin
LT	: Lökotrien
Ras-ERK	: extracellular regulated kinase
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
PI3K	: phosphoinositide-3 kinase
PP	: protein phosphatase
EMT	: epithelial-mesenchymal transdiferentiation
ECM	: Ekstrasellüler matriks
HER-2	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptör 2; neu ve c-ERB B2 olarakta adlandırılır
ER	: Estrojen Reseptör
PR	: Progesteron Reseptör
IHC	: İmmünhistokimya
RT-PCR	: Reverse transcriptase polymerase chain reaction
TSG	: Tümör supresör gen
UICC	: Union International Contre Cancere
AJCC	: Amerikan Joint Commite On Cancer

XI

TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
AMP	: Adenozin monofosfat
PPAR	: Peroksizome Proliferator-Aktivated Reseptör
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
TIEG	: TGF- β inducible early response gene
LVI	: Lenfovasküler invazyon
RT-PCR	: Reverse transkriptase poly merase chain reaktion
LTB-P	: latent TGF- β bağlayan proteinler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser epidemiyolojisi açısından bakıldığında, meme kanserinin kadınların sağlığını etkileyen önemli bir kanser türü olduğu görülmektedir. Meme kanseri kadınlarda sadece en çok görülen kanser değil, aynı zamanda kanserden meydana gelen ölümlerin başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. Avrupa ülkelerinde, her on kadından birine yaşamı boyunca meme kanseri tanısı konulmaktadır (1-2-3).

Meme kanseri klinik davranışı, radyolojik ve patolojik özellikleri ile biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Bu heterojenitenin bilinmesi, her bir olgunun, bu evrimsel spektrum içindeki yerine, ayrı ayrı yerleştirilmesi ihtiyacını doğurur. Bu da ancak bugüne kadar tanımlanmış, morfolojiye dayalı prognostik parametreler ile moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi ile mümkündür (4). Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik grade, histolojik tümör tipi, yaş ve lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir. Öte yandan, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prediktif belirteçlerdir (5-6). Yine son yıllarda prognoz üzerine yapılan detaylı analizlerde, stromal biyoloji yönleri ile korelasyon kurulmaya çalışılmış ve bu ilişkiler hücre dışı matriks (ECM) değişiklikleri, stromal hücre türlerinin ifadesi, stroma genindeki değişiklikler, sinyal basamaklarının hücre biyolojisi değişiklikleri olarak sınıflandırılmıştır.

1990'lı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanser ve meme kanseri insidansının normal gruba göre daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu hastaların ortak özellikleri NSAİİ kullanmalarıdır. NSAİİ ların bilinen etkileri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araziidonik asidin inflamatuvar metabolitlerine dönüşmesini engellemektir. COX-1 fizyolojik süreçlerde rol alarak sürekli şekilde eksprese edilirken, çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun pek çok premalign dokuda ve malign tümörlerde sıklıkla arttığı gösterilmiştir. COX-2 ekspresyonu apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltırken; anjiyogenezi ve hücre proliferasyonunu arttıran etkileri gösterilmiştir (7-8). İlintili çalışmalarda, TGF- β üzerinde yoğunlaşmış ve bu sitokin, pek çok hücre tarafından sentezlenerek, hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstrasellüler matriks oluşumu ve programlanmış hücre ölümü

(apoptozis) gibi hücresel süreçlerde rol almakta olduğu, aynı zamanda, hücre bölünmesini baskılayarak tümör supresif etki yaparken; tümöral dokularda, kontrolsüz proliferasyon, metaplazi, displazi ve aplazi gelişmesi (epitelyal-mezenkimal geçiş= EMT), invazyon ve metastaz gibi olayların gerçekleşmesine aracılık ederek, onkogen gibi davranabildiği gösterilmiştir (9).

Günümüzde yapılan yeni çalışmalarla, meme kanserinin değerlendirilmesinde kullanılan klasik prognostik parametrelere ek olarak yeni prognostik ve prediktif faktörler elde edilmiş; COX-2 ve TGF- β ' nın da, hücrelerde apoptoz, immünosüpresyon, tümör hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz potansiyeli etkileri ile yeni prognostik faktörler olabilecekleri düşünülmüştür (9-10).

Çalışmamızı bu tema üzerine oturarak, COX-2 ve TGF- β ekspresyonunun meme karsinomundaki varlığını immunohistokimyasal olarak araştırıp, elde ettiğimiz sonuçları varlığı kabul edilen klasik parametrelerle karşılaştırmayı amaçladık.

2.1. Meme Kanseri ve Meme

2.1.1. Memenin anatomisi ve embriyolojisi

Memeler göğüsün ön tarafında sağlı sollu yerleşmiş modifiye bir çift ter bezi olup normal pozisyonda 2. ila 6-7.kaburgalar hizasında bulunup ağırlığı yaklaşık 150-200gr kadardır. Erkeklerde ve preadolesan dönemindeki kadınlarda rudimenterdir (11-12).

Memenin kan damarları ve bağ dokusu mezoderm kaynaklı, hücresel elemanları ise ektoderm kaynaklıdır. İlk taslak olarak memeler göğüs ön yüzünde ekstremiteler arasında epidermisin sağda ve solda çizgi şeklinde kalınlaşması ile ortaya çıkar. Sonra epitelyal tomurcuklanmalar meydana gelir ve bu epitel tomurcuklarından ductus lactiferi'ler ortaya çıkar. Son tomurcuklar da küçük kanalcıkları ve alveolleri yapar (12-13).

Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostanın üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. İç sınırı sternumun kenarında, dış sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pectoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır. Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır.Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur. Bunların uzanımlarına ‘‘Duret Crestleri’’ denir. Meme dört tabaka içermektedir. Bunlar; deri, derialtı doku, meme bezi, meme altı gevşek bağ dokusudur (11-12-13-14).

Meme, 15-20 lobdan meydana gelir.Her bir lobun meme başına doğru yönelmiş olan ayrı bir kanalı mevcuttur. Her lob 20-40 lobulus içerir. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa (intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşur) açılırlar . Bir terminal duktusun intralobüler segmenti ile buna açılan asinuslar lobulusu oluşturur. Bu yapı terminal duktal lobüler ünittir (TDLU). Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu oluştururlar. Bunlar da birleşirler ve segmental (laktifer) duktus meydana gelir. Laktifer duktus meme başında genişler, laktifer sinüs olarak isimlendirilir. Laktifer sinüs de ampulla ile meme başından dışarı açılır (11-12-14).

2.1.2. Memenin fizyolojisi

Meme, özel görevi süt üretimi olan modifiye apokrin ter bezidir. Kadınlarda meme fetal gelişimden sonra puberte döneminde ve sonrasında sekretuar, hormonal uyarılara maruz kalır. Tam bir meme gelişimi için birçok hormon gereklidir. Östrojenler meme kanallarının çoğalmasından, progesteron da lobül ve alveollerin gelişmesinden sorumludur. Gebelik süresince doğuma kadar prolaktin düzeyleri sürekli olarak artar. Prolaktin ile birlikte yüksek düzeydeki östrojen ve progesteron etkisiyle memedeki lobuloalveolar gelişim tamamlanır ve süt üretimi sağlanır (14).

2.1.3. Meme kanserinin tanım ve epidemiyolojisi

Kanser epidemiyolojisi açısından bakıldığında, meme kanserinin kadınların sağlığını etkileyen önemli bir kanser türü olduğu görülmüştür. Meme kanseri kadınlarda sadece en çok görülen kanser değil, aynı zamanda kanserden meydana gelen ölümlerin başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. Kanser nedenli ölümlerin içinde beşinci sırayı almaktadır (1-2).

Avrupa ülkelerinde de, her on kadından birine yaşamı boyunca meme kanseri tanısı konulmaktadır. Meme kanseri görülme sıklığı tüm dünyada değişiklikler göstermektedir. Az gelişmiş ülkelerde bu oran daha düşükken, gelişmişlik arttıkça meme kanseri görülme sıklığı da artmaktadır (3-15).

2.1.4. Etiyoloji ve risk faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar meme kanseri etiyojisi ve risk faktörleri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Birçok risk faktörleri tanımlanmış olup bunların çoğu, kadın ve onun reproduktif hayatı, östrojene endojen ve eksojen maruziyetini kapsar. Kadınlarda meme kanseri erkeklerden 100 kat daha sık görülmektedir.

Yaş en önemli risk faktörlerindendir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (16).

Memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığı önemli bir risk faktörü grubunu oluşturur. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır (17-18).

Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkiler. Postmenopozal obezite, aşırı yağlı beslenme, sedanter yaşam, aşırı alkol alımı meme kanseri riskini artırır. NSAİİ kullanımının benign ve malign kolon tümörü gelişimini azalttığı gösterilmiştir (18-19).

Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi, kadının reproduktif yaşamı ile ilişkili olup, intrauterin dönemden postmenapozal döneme kadar östrojene maruziyet en önemli risk faktörüdür. Erken menarş riski arttırır. Menarşta her 2 yıllık gecikme %10 oranında riskte azalmaya yol açar. Gebelik, özellikle erken yaşta ve çok sayıca gebelik riski azaltırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda hiç doğurmayanlara göre risk artmıştır. Emzirmenin de meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Erken menapoz geç olana göre riski azaltır (16-20).

Hereditör risk faktörleri östrojen ilişkili sebepler dışında farklı bir yelpazeyi oluştururlar. Tüm meme kanserlerinin % 5-10 kadarında sorumlu tutulmaktadır. Ailesel meme kanseri sendromlarının başında BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör gen (TSG) mutasyonları yer alır. Bunlardan herhangi birinde mutasyon olması halinde meme ve over kanseri riski artar. Tümör süpresör gen mutasyonu olasılığının yüksek olduğu hastaların özellikleri şunlardır; erken yaşta (<40 yaş) meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, iki taraflı meme kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği, erkek meme kanseri olması gibi. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları varlığında gelişen tümörler, sporadik meme kanserlerinden daha kötü diferansiye tümörler olup prognozlarının kötü olduğu bilinmektedir. Bunların dışında P53, PTEN, ATM gen mutasyonları artmış kanser ve meme kanseri riskinden sorumludur (21-22).

2.1.5. Patolojik sınıflandırma ve tümör tipleri

Tablo 1. 2012 WHO Meme Tümörlerinin Sınıflandırması (23)

Epitelyal Tümörler	
○	Microinvaziv karsinom
●	İnvaziv meme karsinomu
○	Özel tiplendirilmeyen invaziv karsinom (NST)
▪	Pleomorfik karsinom
▪	Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom
▪	Kokyokarsinomatöz özellikli karsinom
▪	Melanositik özellikli karsinom
○	İnvaziv lobüler karsinom
▪	Klasik lobüler karsinom
▪	Solid lobüler karsinom
▪	Alveoler lobüler karsinom
▪	Pleomorfik lobüler karsinom
▪	Tübülobüler karsinom
▪	Mikst lobüler karsinom
○	Tübüler karsinom
○	Kribriform karsinom
○	Mücsinöz karsinom
○	Medüller özellikli karsinom

Tablo 1. (devam)

▪ Medüller karsinom ▪ Atipikal medüller karsinom ▪ Medüller özellikli invaziv karsinom NST ○ Apokrin karsinom ○ Taşlı yüzük hücreli karsinom ○ İnvaziv mikropapiller karsinom ○ Spesifik tiplendirilmeyen metaplastik karsinom ▪ Low-grade adenoskuamöz karsinom ▪ Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom ▪ Skuamöz hücreli karsinom ▪ Spindle hücreli karsinom ▪ Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinoma ▪ Kondroid diferansiasyonlu ▪ Osseöz diferansiasyonlu ▪ Diğer tip mezenkimal diferansiasyonlar ▪ Mikst metaplastik karsinom ▪ Myoepitelyal karsinom ○ Nadir tipler ▪ Nöroendokrin özellikli karsinom ▪ İyi diferansiye nöroendokrin tumor ▪ Az diferansiye nöroendokrin karsinom (küçük hücreli karsinom) ▪ Nöroendokrin karsinom ▪ Sekretuar karsinom ▪ İnvaziv papiller karsinom ▪ Asinik hücreli karsinom ▪ Mukoepidermoid karsinom ▪ Polimorfeöz karsinom ▪ Onkositik karsinom ▪ Lipidden zengin karsinom ▪ Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom ▪ Sebaseöz karsinom ▪ Tükrük bezi / cilt adneksial tip tümörler ▪ Silindroma ▪ Berrak hücreli hidradenom
Epitelyal-myoepitelyal Tümörler
○ Pleomorfik adenom ○ Adenomyoepitelioma ▪ Adenomyoepitelioma ve karsinom birlikte ○ Adenoid kistik karsinom
Prekürsör lezyonlar
○ İn situ duktal karsinom ○ Lobüler neoplazi ▪ İn situ lobüler karsinom ▪ Klasik in situ lobüler karsinoma ▪ Pleomorfik in situ lobüler karsinom ▪ Atipik lobüler hiperplazi
İntraduktal proliferatif lezyonlar
○ Usual duktal hiperplazi ○ Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücreli lezyon ○ Atipik duktal hiperplazi
Papiller lezyonlar
○ İntraduktal papillom ▪ Atipik hiperplazili intraduktal papillom ▪ İn situ duktal karsinomlu intraduktal papillom ▪ İn situ lobüler karsinomlu intraduktal papillom ○ İntraduktal papiller karsinom ○ Enkapsüle papiller karsinom ▪ İnvazyonlu enkapsüle papiller karsinom ○ Solid papiller karsinom ▪ İn situ

Tablo 1. (devam)

▪ İnvaziv
Benign epitelial proliferasyonlar
○ Sklerozan adenozis ○ Apokrin adenozis ○ Mikroglandüler adenozis ○ Radial skar/kompleks sklerozan lezyon ○ Adenomlar ▪ Tubuler adenom ▪ Laktasyon adenomu ▪ Apokrin adenom ▪ Duktal adenom
Mezenkimal Tümörler
○ Nodüler fasiit ○ Myofibroblastom ○ Desmoid tip fibromatozis ○ İnflamatuar myofibroblastik tümör ○ Benign vasküler lezyonlar ▪ Hemanjiom ▪ Anjiyomatozis ▪ Atipik vasküler lezyonlar ○ Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi ○ Granüler hücreli tümör ○ Benign periferik sinir kökü tümörleri ▪ Nörofibrom ▪ Schwannom ○ Lipom ▪ Anjiolipom ○ Liposarkom ○ Anjiosarkom ○ Rhabdomyosarkom ○ Osteosarkom ○ Leiomyom ○ Leiomyosarkom
Fibroepitelial Tümörler
○ Fibroadenom ○ Phyllodes tumor ▪ Benign ▪ Borderline ▪ Malign ▪ Periduktal stromal tümör, low grade ○ Hamartom
Meme başı tümörleri
○ Meme başı adenomu ○ Siringomatöz adenom ○ Meme başının Paget Hastalığı
Malign lenfoma
○ Diffüz büyük B hücreli lenfoma ○ Burkitt lenfoma ○ T hücreli lenfoma ▪ Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif ○ Ekstranodal marjinal-zone B hücreli lenfomanın MALT-tipi ○ Follicüler lenfoma
Metastatik tümörler
Klinik Paternler
○ İnflamatuar karsinom ○ Bilateral meme karsinomu

2.1.6. Meme kanserinde evrelendirme

Günümüzde UICC (Union international Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer) 'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır (24).

Tablo 2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması 2010 (24).

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır.
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mik	Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük boyutu > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var
	Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez
T4a	Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok
T4b	İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom

AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik N sınıflaması

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
N2	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fiks lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fiks veya diğer yapılara fiks olmuş lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzye III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Tablo 2. (devam)

N3a	Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b	Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik N sınıflaması	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
pN0	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi için ek tetkik yapılmadı Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İzole tümör hücresinin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.
pN0 (i-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)
pN0 (mol+)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR)
pN1	Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen, tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük
pN1b	İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen, internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)
pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III)
pN3b	Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
pN3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması	
M0	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok
cM0 (i+)	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri
M1	Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz

Tablo 3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
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 bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M<1/td>

2.1.7. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Yapılan çalışmalarda meme kanserinin tanıdan sonraki seyri ve tedavinin başarısı hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkları belirlemede birçok parametre öne sürülmüş ve bunlardan bir kısmının yaşam süreci ile ilişkisi ortaya konmuştur. Tümör çapı çalışılan ve ilgisi ispatlanan parametrelerden biridir. Meme kanserinde primer tümör ne kadar büyükse prognoz o kadar kötüdür. İki santimetreden küçük tümörlerde uzun süreli sağkalım oranı en yüksektir. Çapın etkisi ispatlanırken, tümörün lokalizasyonunun prognoz üzerinde herhangi bir etkisi ispatlanamamıştır (4-25).

Axiller lenf bezi tutulumu, meme kanserinde kabul edilen en önemli prognostik faktördür. Aksilla negatif olgular prognozu en iyi olan gruptur. Aksilla pozitif olgularda da metastatik lenf bezlerinin sayısı ve lokalizasyonu önem kazanmaktadır. Öte yandan, palpe edilebilir aksiller lenf bezi bulunmayan olguların da %30-40'ında histopatolojik metastaz vardır. Bu nedenle aksiller lenf bezi tutulumunun değerlendirilmesinde cerrahi diseksiyon ve histopatolojik inceleme esastır (26-27). Metastatik lenf bezlerinin sayısı da prognozu olumsuz yönde etkiler. Bir-üç lenf bezi pozitif olan hastalarda nüks oranı,

dört ve dörtten fazla lenf bezi pozitif olan hastalardan daha düşük olup uzun süreli sağkalım olasılığı da daha yüksektir (26-27).

Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir. İyi prognozu olanlar: müsinöz, tübüler, papiller, orta derecede iyi prognozlu olanlar: medüller, invaziv, lobüler, kötü prognozlu olanlar: infiltratif duktal, atipik medüller. Bu histopatolojik alt gruplar içinde infiltratif duktal karsinoma en sık görülmektedir.

Tümörün diferansiyasyon derecesini belirleyen grade sistemleri içinde en çok kullanılan iki tanesi Scarff-Bloom-Richardson ve Fisher sistemleridir. Her ikisinde de hücre dizilimi, nükleer diferansiyasyon derecesi ve mitotik aktivite dikkate alınmaktadır. Grade I ve II olan olgular iyi prognozlu, grade III olanlar ise kötü prognozlu grupta değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı bir prognostik fark olduğu gösterilmiştir (28).

Hastalık seyrini etkileyen bir diğer histopatolojik faktör lenfatik invazyondur ve varlığı kötü prognoz işaretidir (27).

Meme kanserinde hormon reseptörlerinin varlığı ve önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojenin bu mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler. ER pozitif tümörlerde, hormon tedavisine %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedavisine yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (29-30-31).

C-erb B2 onkoproteini: C-erbB-2 insan meme kanserlerinde sık amplifiye edilen bir genidir. C-erbB-2 geninin meme kanserindeki rolü; EGF (Epidermal Growth Factor) 'nin meme epiteli gelişiminde önemli rol oynamasıdır. C-erbB-2 aşırı ekspresyonunun, lokal nüks, metastasız sağ kalım, mitotik indeks ve aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak meme kanserinde diğer prognostik faktörlerle C-erbB-2 ekspresyonu arasında ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle C-erbB-2 geni, meme kanserinde negatif bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (32-33-34).

Moleküler alt gruplandırmada meme kanserinin ER, PR ve HER2/neu ekspresyonlarına bakılarak 4 alt tip olarak değerlendirilmektedir

Tablo 4. Meme kanserinin moleküler alt gruplandırması

Alt Tipler	ER	PR	HER2/neu
Luminal A	+	Ve / veya +	-
Luminal B	+	Ve / veya +	+
HER2/neuTip	-	-	+
Bazal Tip	-	-	-

Ki67, bir proliferasyon indeksidir. Hücredeki Ki67 oranı yükseldikçe proliferasyon indeksi artmakta ve bu da kanserin kötü prognostik özellikte olduğunu göstermektedir. Ki67'nin eklenmesiyle, luminal A ile luminal B sınıfları birbirinden ayrılmaktadır. Prognostik açıdan da ayrımları bu şekilde yapılmaktadır. Buna göre luminal tümörler kendi içinde 3 alt gruba ayrılmaktadır (35-36-37).

Tablo 5. Luminal alt tiplerinin 4 marker immünopanel ile sınıflandırması

Alt Tip	ER	PR	HER2/neu	Ki67
Luminal A	+	Ve / veya +	-	Düşük; <%14
Luminal B	+	Ve / veya +	-	Yüksek; >%14
Luminal-HER2/neu	-	-	+	Yüksek

Moleküler alt gruplandırma meme kanseri için hem prognostik, hem de prediktif faktör olma özelliği göstermektedir. Kendi içinde bakıldığı zaman luminal A tipi, luminal B tipine göre prognostik açıdan daha iyi özelliklere sahiptir. HER2/neu tipi ve bazal tip ise kötü prognoz göstergeleridir. En kötü prognostik değere sahip olanı bazal tip veya triple negatif tiptir (38-34-36).

Tablo 6. Meme Kanserinde Prognostik ve prediktif parametreler (4-25) .

Metastaz Potansiyeli Prediktif Parametreleri
TNM evresi
Aksiller lenf nodu durumu
Histolojik alt tipler
Anjiyogenez belirleyicileri
Hücre proliferasyon belirleyicileri
Onkogen ve büyüme faktörü gen ekspresyonları
Proteaz ekspresyonu
Organ spesifik Metastaz Prediktif Parametreleri
PTHrP ekspresyonu
Vimentin ekspresyonu
Kemik iliği mikrometastazı
L-myc polimorfizmi
Tümör Büyüme Hızı Prediktif Parametreleri
Tümör diferansiyasyonu (Grade)
Östrojen ve Progesteron reseptörleri
<i>HER2/neu, EGFR, mutant p53, Cyclin-D</i>
Proliferasyon belirleyicileri (mitotik indeks, timidin, labeling indeks, S-faz fraksiyonu, Ki-67, PCNA)
Sistemik Tedavi Etkinliği için Prediktif Parametreler
ER ve PR pozitifliği
Cerb-B2 pozitifliği
<i>p53 mutasyonu</i>
<i>BCL-2 ekspresyonu</i>
pgp ekspresyonu (P Glikoprotein)

2.2. Eikozanoidler

Eikozanoidler yirmi karbon atomlu yağ asidlerinden sentezlenen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Eikozanoidler, prekürsör yağ asidlerinden sentezlerinde rol oynayan enzim türüne göre siklooksijenaz ürünleri, lipoksijenaz ürünleri ve 450 monoksijenaz ürünleri şeklinde üç ana gruba ayrılırlar.

Prostanoidler, yani siklooksijenaz ürünü eikozanoidler; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidin prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize eder. Prostaglandinler, karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulundurlar ve buna göre E, F, D,

A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Primer prostaglandinler E ve F gruplarıdır.İki hidroksil grubu içeren PGF'lerin α ve β stereoisomerleri vardır (39-40).

2.2.1. Eikozanoidlerin biosentezi

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların biyosentezi üç basamaklıdır: A) Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması.

B) Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi.

C) Siklik endoperoksidlerden prostanoidlerin oluşması.

A) Serbest yağ asidlerinin oluşması: Fosfolipidlerden araşidonik asid ve diğer yağ asidlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur. Başlıca iki yolak üzerinden olur.i) Fosfolipaz A2 yolağı: ii) Fosfolipaz C yolağı

Hücre membranında serin proteazlar: fosfolipaz A2 ve fosfolipaz C enzimlerini aktive ederler. Glukokortikoid hormonlar ve ilaçlar serin proteazları inhibe eden bir inhibitör proteinin (lipokortin 1, diğer adıyla makrokortin) sentezini artırarak, fosfolipaz A2, ve fosfolipaz C yolağlarını inhibe ederler (39-40).

Eikozanoidlerin biyosentezi sırasında üç prekürsör yağ asidi saturasyon sonucu ikiye çift bağ kaybederler ve sırasıyla dienoik, trienoik ve monoenoik nitelikteki prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar meydana gelir (41).

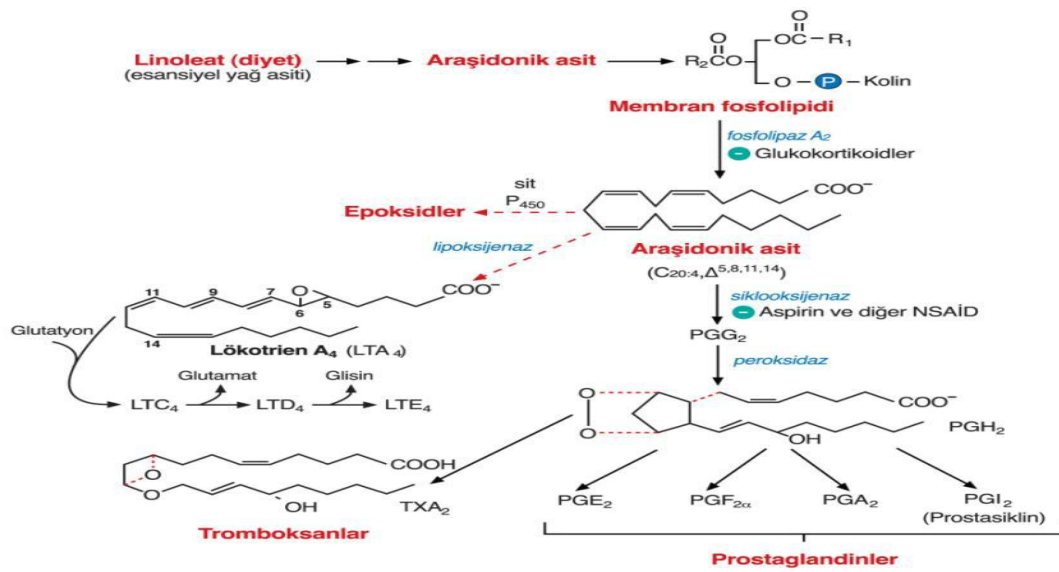
B) serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi: Bu basamakta araşidonik asid ve diğer yağ asidleri siklooksijenaz prostaglandin G- H sentaz enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asid siklik endoperoksidler olan PGG₂, ve sonra PGH₂'ye dönüştürülür. Siklooksijenazın COX-1 ve COX-2 diye iki izoformu tanımlanmıştır. Bu iki izoenzimin %60 yapısal benzerliği vardır. Siklooksijenaz enzimatik reaksiyonu, aspirin ve diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar tarafından inhibe edilir. Vücutta predominant olan form COX-1 fizyolojik uyarılarla aktive olur.COX-1 damar endoteli, mide mukozası,böbrek, kalp ve trombositlerde bulunmaktadır.İkinci izoenzim olan COX-2 inflamatuvar uyarılarla aktive olur.Bu form makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenerek etkinliği artırılır (42).

C). Siklik endoperoksidlerden 3 prostanoid türünün oluşumu:

C1. Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH₂'den PGE₂ oluşturur.

C2. Damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan prostasiklin sentaz enzimi PGH₂'yi stabil-olmayan prostasiklin'e (PGI₂'ye) çevirir.

C3. Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH₂'yi tromboksan A₂'ye (TxA₂'ye) dönüştürür (41-42).



Şekil 1. Eikozanoid yolu (43).

2.2.2. Prostaglandinlerin metabolizması

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmadan salıverilirler. Aspirin ve diğer antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin salıverilmesini azaltırlar. Prostaglandin E ve F'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerdir; akciğerden ilk geçişleri sırasında %95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler. Hormon rolü oynamazlar sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler (42).

2.2.3. Prostaglandinlerin farmakolojik ve fizyolojik etkileri

Genel kural olarak, prostaglandinlerin çoğu diğer bazı otakoidler gibi damar düz kaslarını gevşetirler, diğer yapıların düz kaslarını (barsak ve uterus gibi) ise kasarlar.

1) Kardiyovasküler sistem: PGE'ler ve prostasiklin güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler. Prostasiklinler tüm damar yataklarında vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürürler. PGE2 ve prostasiklinlerin vazodilatör etkileri, esas olarak arteriyoller ve prekapiler sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. Tromboksan A2, bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar (39-40).

2) Üreme sistemi: PGE'ler ve PGF'ler gebelik olsun veya olmasın, uterusu oksitosik etki yaparlar; tonusu artırır ve ritmik kasılmalara neden olurlar (39-40).

3) Gastrointestinal kanal: PGE ve PGI2 paryetal hücrelerde siklik AMP oluşumunu inhibe ederek asid salgısını artırır. Sitoprotektif etkileri, mukus ve HCO-3 salgısının artması, kan akımının artırılması, mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılması ve epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin artırılması ile sağlanır (39-40).

4) Bronşlar: PGE1 ve PGE2 bronş düz kaslarını gevşetirler ve bronkodilatasyon yaparlar. PGF2 α ise bronkokonstriksiyon yapar (40).

5) Kanın şekilli elamanları ve trombozun kontrolü: PGE1, PGD2 ve prostasiklin aynı etkiyi gösterir ve trombositlerin gerek damar endoteline yapışmalarını (adezyonu) ve gerekse birbirlerine yapışmalarını (agregasyonu) önler. Siklik endoperoksidler, PGE2 ve tromboksanA2 ise trombosit agregasyonunu stimüle ederler (39-40).

6) Böbrekler ve idrar oluşumu: PGE2, PGI2, ve PGD2, böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlar ve kan akımının, kortikal nefronlardan jukstaglomerüler nefronlara redistribüsyonuna neden olurlar (39-40).

7) Periferik sinir sistemi: Prostaglandinler, nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarından, asetilkolin salıverilmesini ise genellikle artırır (39-40).

2.2.4. Eikozanoidler ve inflamasyon

Prostaglandinlerin, prostasiklinin ve lökotrienlerin lokal iltihap hallerinde iltihaplı dokuda konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur. PGE'lerin akut iltihaplı

dokuda sentezleri artar, lokal uygulandıklarında damar permeabilitesini artırır, kızarıklık, ödem ve ağrı gibi belirtilere yol açarlar, lökotaktik etki yaparlar (lökositlerin doku içine infiltrasyonuna neden olurlar) ve İltihaplı dokuda salıverilen histamin, serotonin ve bradikinin gibi otakoidlerin etkilerini potansiyalize ederler. PGE₂, proinflatuvar ve hiperalezik etki yönünden en güçlü prostanoiddir. Lökotrienlerden LTB₄ bilinen en güçlü kemotaktik maddedir (42).

2.2.5. COX-1 ve COX-2'nin Temel Özellikleri

COX'un iki farklı; COX-1 ve COX-2 isoformu vardır. Bu iki isoform birçok açıdan birbirinden farklıdır.

Tablo 7. COX-1 ve COX-2'nin temel özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler	COX-1	COX-2
Ekspresyonu	Sürekli	İndüklenebilir
Gen büyüklüğü	22 kb	8.3 kb
Kromozom numarası	9	1
Protein büyüklüğü	Tek bant	Çift bant
Lokalizasyon	Endoplasmik retikulum, çekirdek zarı	Endoplasmik retikulum, çekirdek zarı
mRNA büyüklüğü	2.7 kb	4.5 kb
Hücre ve doku ekspresyonu	Trombositler, böbrek, mide, kolon, pek çok dokuda	Beynin bazı bölgeleri, böbrek, inflamasyonda sinoviyositler, aktive makrofajlar, malign epitelyal hücreler, tümör promotörleri ile stimülasyon sonrası pek çok dokuda

Hemen her dokuda COX-1 sürekli olarak eksprese edilir ve gastrik mukozanın bütünlüğünün sürdürülmesi, böbrek kan akımının düzenlenmesi, trombosit fonksiyonları gibi normal fizyolojik fonksiyonları kontrol eden prostaglandinlerin üretimine aracılık eder. COX-2 ise bazal durumlarda çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır. inflamatuvar sitokinlerle, growth faktörlerle ve endotoksinlerle ekspresyonu, makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitelyal ve endotel hücreleri gibi pek çok hücrelerde 10–80 misli artabilir. Sonuç olarak COX-2 patolojik ve inflamatuvar süreçlerde rol alan, üretimi hızlı indüklenebilen, regülasyonu sıkı olarak düzenlenen bir maddedir. COX-2 ekspresyonunun, vücutta onkogenler, büyüme faktörleri ve tümör

promotörleri tarafından indüklendiği gösterilmiştir. COX-2 bunun dışında bazı noninflamatuvar dokularda da eksprese edilebilir (40-42).

Tablo 8. Noninflamatuvar doku fonksiyonlarında COX-2'nin rolü

Doku	COX-2 Ekspresyonu	Fonksiyonu
Böbrek	Makula Densa Henlenin çıkan kolu	İntravasküler volüm regulasyonu
Beyin	Endotelyal hücreler, Kortikal nöronlar	Nöronlar arası bağlantı, SSS gelişimi, öğrenme hafıza
Gastrointestinal sistem	İntestinal epitelyum ülser gelişimi	Mukozal sıvı salgılanması, bakterilerden temizlenme
Kemik	Osteoblastlar	Osteoblastik diferansiyasyon
Uterus	Embriyo implantasyonu	

2.2.6. COX-1 ve COX-2'nin biyolojik özellikleri ve regülasyonu

70-kDa büyüklüğündeki COX isoformları farklı kromozomlarda (COX-1 geni kromozom 9'da, COX-2 geni kromozom 1'de) yer alan genlerin ürünleridir. COX-1'in homeostatik fonksiyonlarda (gastrik mukoza bütünlüğünün korunması, trombosit fonksiyonları, renal kan akımı düzenlenmesi) bazal olarak transkribe edilen bir ürün olması; COX-2'nin ise patolojik ve inflamatuvar süreçlerde rol alan, hızlı indüklenebilen, regülasyonu sıkı olarak düzenlenen bir madde olmasıyla uyumludur (7).

2.2.7. COX-2 ve karsinogenez

1990'lı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanser insidansının az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu hastaların ortak özellikleri NSAID kullanmalarıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, düzenli aspirin kullanımının özofagus ve mide kanseri insidansını da azalttığı saptanmıştır (44-45). NSAID'ların ortak özellikleri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araşidonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir. COX-1 fizyolojik süreçlerde rol alarak sürekli şekilde eksprese edilirken, COX-2 ekspresyonunun pek çok premalign dokuda ve malign tümörlerde sıklıkla arttığı gösterilmiştir (46).

COX-2 ekspresyonunun arttığı malign ve premalign durumlar

1. Kolorektal adenom ve kanser

2. Gastrik intestinal metaplazi ve kanser
3. Barret özofagusu ve özofagus kanseri
4. Kronik hepatit ve hapatoselüler karsinomu
5. Oral lökoplaki ve baş boyun kanserleri
6. Pankreatik kanser
7. Duktal karsinoma insutu ve meme kanseri
8. Atipik adenomatöz hiperplazi
9. Prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat kanseri
10. Mesane displazisi ve kanseri
11. Endometrial kanser
12. Gliom
13. Deri kanserleri
14. Servikal displazi ve kanser (46)

NSAID'ların tümörlere etkileriyle ilgili en geniş kapsamlı bulgular familyal adenomatöz polipozisli (FAP) insanlar ve FAP'ın deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalardan gelmiştir. FAP genetik olarak iletilen kolorektal kanser sendromudur. İnsanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda NSAID bir ilaç olan sulindakın FAP'lı olgularda kolorektal adenomların büyüklüğünü küçülttüğü, sayısını % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir. Phillips ve arkadaşlarının yaptığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada celecoxib adlı spesifik COX-2 inhibitörünü kullanan FAP'lı hastalarda duodenal polip gelişme sıklığının % 30 azaldığı gösterilmiştir. (47-48) COX-2 overekspresyonu karsinogeneze önem taşıyan pek çok hücresel mekanizmayı etkilemektedir. COX-2 ekspresyonunun apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan; anjiyogenezi ve proliferasyonu arttıran etkileri vardır (46).

COX-2 nin Karsinogenezele ilgili mekanizmaları

Ksenobiyotik Mekanizma: COX, cyclooxygenase ve peroksidaz aktiviteleri olan çift fonksiyonlu bir enzimdir. COX cyclooxygenase aktivitesiyle araşidonik asidi PGG₂'ye oksitler, peroksidaz aktivitesiyle PGG₂'yi PGH₂'ye çevirir. COX-2 yine peroksidaz aktivitesiyle, bazı prokarsinojenleri karsinojenlere çevirebilir. Bunlara ek olarak COX'un araşidonik asidi metabolize etmesiyle bazı mutajenler oluşur. Araşidonik asidin oksidasyon ürünleri, örneğin malondialdehit oldukça reaktiftir. Bu

madde DNA’da hasara yol açabilir. COX–2 ekspresyonu prokarsinojenlerle de indüklenebilir. Örneğin benzoapiren adlı tütün dumanında ve ızgara yapılmış gıdalarda bulunan bir polisiklik aromatik hidrokarbon COX–2 transkripsiyonunu stimule edebilir (8-46-49).

İnvazyon: COX–2 insan kanser hücrelerinde devamlı overeksprese edildiğinde prostaglandin sentezi artmakta ve hücreler daha invaziv hale gelmektedir. Tsujii ve arkadaşları artmış invazivite ile membran metalloproteinaz–2 arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur (50). Bu enzim bazal membranın kollajen matriksini sindirir. Böylece tümör hücrelerinin dokudaki invazivitesi artar. Bir başka çalışmada COX–2 overekspresyonu, artmış CD44 ile ilişkili bulunmuştur (51). Hyalüronat için hücre yüzey reseptörü ve CD44’ün spesifik blokajı tümör hücre invazyonunu belirgin olarak azaltmıştır. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) ’lar COX–2 kaynaklı bazı endojen prostaglandinler tarafından da aktive edilebilen nükleer hormon süperfamilyasına ait transkripsiyon faktörleridir. PPAR γ ’nın hücre siklusunun kontrolünde ve tümör büyümesinin inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. PPAR δ mRNA’sının normal ve tümörlü örneklerde, COX–2 ile beraber upregüle olduğu saptanmıştır (52).

2.2.8. COX-2 ve anjiogenez

Tümörün büyümesinde en önemli faktörlerden birisi kanlanmasıdır. Tümör hücreleri sentezledikleri vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) gibi faktörlerle kendi beslenmelerini kolaylaştırır. Kolon kanser hücrelerinde, COX–2 overekspresyonunun vasküler endotel hücrelerinin kollajen matrikse göç etmelerini sağladığı, bunun da in vitro ortamda kapiller yapıları arttırdığı gözlenmiştir. Buna ek olarak COX–2 nin genetik kaybı veya farmakolojik inhibisyonu VEGF üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Diğer bir çalışmada celecoxib adlı selektif COX–2 selektif inhibitörü korneal damar oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (8-49-53).

2.2.9. COX-2 ve apoptoz

Bir hücre topluluğunun büyüklüğü, hücrelerin proliferasyonu ile ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Apoptozisi pek çok faktör regüle eder. İnsan organizmasında apoptozisi düzenleyen faktörlerden birisi de bcl-2’dir. Genetik olarak

COX-2'yi overeksprese eden farelerin intestinal epitel hücrelerinde COX-2 ile beraber antiapoptotik bir madde olan bcl-2 düzeyi de belirgin bir şekilde artar. COX-2 overekspresyonu transgenik farelerde meme karsinogenezi için yeterli olmaktadır (54).

2.2.10. COX-2 ve İnflamasyon, immunsupresyon

Kronik inflamasyon epitelyal karsinogenez için tanımlanmış bir risk faktörüdür. İnflamasyonda sitokin aracılı artan COX-2 indüksiyonu yükselen prostoglandin sentezinden sorumludur. Kronik inflamasyon ve karsinogenez arasındaki bu mekanizma COX-2 aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. COX-2 indüksiyonu sayesinde prostaglandinler artar. Bu durumun kronik inflamasyonda kanser riskinin artmasının nedenlerinden birisi olduğu düşünülmektedir. Tümörlerin büyümesi immunsupresyonla ilişkilidir. Tümör hücrelerinden salgılanan koloni stimule edici faktörler, monosit ve makrofajlardan prostaglandin E2 (PGE2) sentezini uyarır. PGE2 immun regülatuar lenfokinlerin üretimini, T ve B hücre proliferasyonunu, natural killer cell'lerin sitotoksik aktivitelerini inhibe eder. PGE2 aynı zamanda tümör nekroz faktörünü de inhibe eder, immünsupresif etkisi olan interlökin-10'u aktive eder (46).

2.2.11. COX-2 ve metastaz

Tümör metastazı doku kompartmanlarının dışına ve uzak organlara yayılımı içeren, hücre göçü bulunan kompleks olaylar serisidir. CD44 hücre yüzeyinde olup hyalüranat için reseptördür. COX-2 ekspresyonu, öncelikle artan matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonu ve invazyon ile ilişkilidir. Çünkü CD44 ekstrasellüler matrikste sellüler adhezyona eşlik eder, bu tümör hücresi göçü için gereklidir. Bundan başka COX enzimleri migrasyonun korunması ve endotelyal hücrelerin integrinler aracılığıyla yapışmasında etkilidir (55-56).

2.2.12. COX-2 ve meme kanseri

COX-2 ve meme kanseri arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalardan birinde Ristimaki ve arkadaşları 1576 invaziv meme kanseri spesmeninde COX-2 ekspresyonu durumuna bakmışlar ve %37 spesmeninde COX-2 ekspresyonunun orta ve yüksek eksprese olduğunu göstermişlerdir. Meme karsinomlarında artmış COX2 protein seviyeleri farklı çalışmalarda %17 ile %84 arasında değişmekle birlikte yaklaşık olarak %55 civarında tespit edilmiştir (57-58-59-60-61).

Meme kanserinin yanı sıra DKİS olgularına ait spesmenlerde de COX-2 ekspresyonunda artış gösterilmiştir (55-62). Bir çalışmada da atipik hiperplazi tanısı konmuş hastaların 15 senelik takipleri tutulmuş ve bu hastaların ileride meme kanserine dönmelerinin, COX-2 ekspresyonu ile olan ilişkisine bakılmıştır. Takip edilen hastaların %44'ünde COX-2 orta ve kuvvetli olarak eksprese olmaktadır ve bu grubun ileride meme kanserine dönme riski istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır (63).

Meme karsinogenezinde, COX-2'nin kuvvetli bir biomarker olduğu düşünülmektedir. Mitojenik ve inflamatuvar uyaranlarla artan COX-2 ekspresyonunun birçok protümörojenik etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler; artmış proliferasyon, anjiogenezde artış, apoptotik hücre ölüm mekanizmasına direnç geliştirme, immün baskılanma, invazyon ve metastaza yatkınlığın artmasıdır (64-65-66).

Yapılan çalışmalardan çıkarılan bir diğer sonuç ise, yaşla birlikte COX-2 ekspresyonunda artışın gözlenmesidir. Yaşla birlikte COX-2 ekspresyonunda gözlenen artış, yine yaşla birlikte artan aromataz ekspresyonuna bağlanmıştır (63). CYP19 geni tarafından kodlanan aromataz enzimi, androjenik prokürsörlerden estradiol sentezini katalizlemektedir (67). Aromataz enzimi meme dokusunda bulunan bir enzimdir. Meme kanserinde ise aromataz enzim seviyeleri artmaktadır (68). COX-2 enzimi tarafından üretilen PGE2 nin CYP19 geninin transkripsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (58). Bu sebeple COX-2 ekspresyonundaki artış, aromataz enzimini uyarmakta ve bu da adipoz dokular gibi periferel dokularda östrojen hormonunun üretimini artırarak meme kanseri için protümörojenik bir etkiye neden olmaktadır (67). Anlatılan bu mekanizma, postmenapozal kadınlardaki meme kanseri mekanizmasının oluşması için COX-2 ekspresyonu ile bağlantısını anlatan hipotezlerden bir tanesidir (65).

Bir diğer çalışma ise COX-2 ekspresyonundaki artışın atipik lobüler hiperplazide, atipik duktal hiperplaziye oranla daha yaygın olduğunu göstermiştir (69). Aynı şekilde lobüler meme kanserinde de COX-2 ekspresyonunun yüksek oranlarda arttığı gösterilmiştir (69-70). Bunun etki mekanizması açıklanırken yine COX-2 enziminin sentezini indüklediği PGE2 üzerinde durulmaktadır. Lobüler neoplazi, E-kaderin gibi adezyon moleküllerinin kaybı ile karakterize olmaktadır. COX-2 enziminin katalizleyerek ürettiği PGE2, bir transkripsiyonel baskılayıcı olan Snail

üretimini artırmakta, Snail de E-kaderin genini baskılamakta ve E-kaderin oluşumu yavaşlamakta bu da lobüler meme kanseri oluşumunu tetiklemektedir (71-72).

İnsan meme kanserlerindeki COX-2 over ekspresyonu, artmış tümör boyutu, yüksek tümör "grade"i, artmış mitoz sayısı, hormon reseptör negatifliği ve HER2 neu (human epidermal growth factor receptor 2; also called neu and c-ERBB2) over ekspresyonu gibi kimi parametrelerle uyumluluk göstermektedir. Bu bulgular eşliğinde Ristimaki ve arkadaşları COX-2 protein düzeyleri ile hastalıksız yaşam süresi arasında ters bir ilişki tanımlamıştır (57).

2.3. TGF- β

Pekçok hücre tarafından sentezlenen TGF- β hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstrasellüler matriks oluşumu ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) gibi hücresel süreçlerde rol almaktadır. Son yıllarda TGF- β nın kanser gelişimindeki rolü sıkça araştırılmaktadır TGF- β hem tümör supresif, hem de onkogen gibi davranabilmektedir. TGF- β hücre bölünmesini baskılayarak tümör supresif etki göstermektedir. Tümöral dokularda TGF- β onkogenik özellikler sergilemekte ve kontrolsüz proliferasyon, metaplazi, displazi ve aplazi gelişmesi (epitelyal-mezenkimal geçiş= EMT), invazyon ve metastaz gibi olayların gerçekleşmesine aracılık etmektedir (9).

2.3.1. TGF- β nın molekül yapısı

TGF- β , yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa luk bir homodimerdir. TGF- β hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTB-P (latent TGF- β - bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF- β formunda salgılanır. (65) TGF- β sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ligandın reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. Hücre membranında TGF- β tip I (TbRI) ve TGF- β tip II (TbRII) olmak üzere iki tip reseptör bulunur (73-74-75).

TGF- β nın etkileri

2.3.2. TGF- β nin antiproliferatif etkisi

Normal hücrelerde TGF- β nin başlıca etkisi proliferasyonu baskılaması ve diferansiasyonu hızlandırmasıdır. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerde hücre

siklusunun G1 fazında durmasını sağlayarak proliferasyonu baskılar. Hücre siklusunun ilerlemesi için gerekli olan siklin bağımlı kinazların (CDK) inhibitörleri olan p21 ve p15 proteinlerinin sentezini aktifler. TGF- β aynı zamanda, bir transkripsiyon faktörü olan c-Myc, ve diferansiasyonu inhibe edici faktörler olan Id1, 2 ve 3 genlerinin inaktivasyonunu sağlamaktadır (76).

2.3.3. TGF- β nin proapoptotik etkisi

Bazı hücre tiplerinde TGF- β , henüz tam olarak aydınlatılmamış bir mekanizma ile apoptozu indüklemektedir. TGF- β -Smad yolun etkisi ile TIEG-1 (TGF- β -inducible-early-response gene) geni indüklenir. TIEG-1 apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür (9-76-77).

2.3.4. TGF- β nin anti-inflamatuar etkisi

TGF- β bilinen en güçlü $\square$ immün-supresif moleküllerden biridir. TGF- β immün sistemin efektör T ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflammatuar cevabı baskılamaktadır (78).

2.3.5. TGF- β ve kanser

Kanser oluşumunda TGF- β , bazı durumlarda tümör supresif, bazen de onkogen gibi davranabilmektedir. Herhangi bir nedenle TGF- β yolunda bir duraksama olduğunda hiperplazi gelişir. Hiperplazide hücre çoğalması hala kontrol altındadır. Premalign durumlarda ise hücreler TGF- β nin proapoptotik etkisini kullanırlar. Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF- β nin antiproliferatif ve tümör supresif etkisi ortadan kalkar, TGF β onkojenik özellikler kazanır, kanser hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar, tümör komşu dokulara yayılır (invazyon) ve metastazlar oluşur (79-80). Meme kanseri hücre kültürlerinde TGF- β nin Id1, Id2, ve Id3 genleri üzerindeki baskılayıcı etki yerine indüksiyon yaptığı gösterilmiştir . Hatta, hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda Id1 ve Id3 proteinlerinin akciğer metastazı oluşumu için gerekli oldukları bildirilmiştir (81).

Kanserde TGF- β nin anti-tümöral (ve antiinflammatuar) immün cevabı baskılanır. TGF- β bir onkogen gibi davranmaya başlar. TGF- β nin hücre/hücre etkileşimi üzerindeki kontrol mekanizması bozulur ve TGF- β nin etkisi ile hücre/hücre adhezyon

reseptörü olan "E-cadherin" sentezi baskılanır Hücreler arasında adhezyonun bozulması ile birlikte hücreler hareketlilik kazanır, ve metaplazi, displazi ve anaplaziye öncülük eden epitelyal-mezenkimal geçiş (epithelial-mesenchymal transdiferentiation =EMT) süreci başlatılmış olur. (79-80) Fakat EMT değişimi geçiren kanser hücrelerinde "E-cadherin" ve hücreler arası etkileşimlerinde önemli olan diğer faktörlerin de kaybı söz konusudur. Bu hücrelerde TGF- β Id1 genini aktive ederek, hücre diferansiasyonunu baskılar. Ayrıca, TGF- β Par-6 (hücre/hücre adhezyonu kontrolünde görevli olan faktör) ve SNAIL ve SLUG gibi transkripsiyon faktörleri aracılığı ile progenitör hücrelerin hareket özelliği yüksek olan kanser hücrelerine dönüşümünü sağlar. Kanser hücreleri TGF- β sentezlemeye ve bu büyüme faktörünü kendi avantajları için kullanmaya başlar. Kanser hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu tümöral doku komşu dokuları invaze eder. Damarlara ulaşmış olan kanser hücreleri, başta akciğer ve kemikler olmak üzere, çeşitli organlara yayılır (metastaz oluşumu) (9-79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort bir çalışma olarak planlanmış ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, Aralık 2012 ile Eylül 2014 tarihleri arasında tanı alan, stromal yanıtı belirgin 77 adet meme kanserli olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın amacı meme kanseri sağkalımı ile COX-2 ve TGF- β varlığı/yokluğu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak; hipotezi ise, "COX-2 ve TGF- β ekspresyonunun meme kanserinde kabul edilmiş prognostik parametreler ile karşılaştırılması ve bunlarında birer prognostik parametre olup olamayacağını değerlendirmek " olarak belirlenmiştir.

3.3. Çalışmaya Alınma ve Kriterleri

Meme kanseri tanısı almış, klasik prognostik parametreler kullanılarak raporlanmış olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Metod

İmmünohistokimyasal çalışma, üretici firma protokolü tarafından tariflenen şekilde, Roche Ventana otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana Roche, ABD) kullanılarak uygulandı. Formalinde tespit edilmiş, parafine gömülü tümör dokusuna ait bloklardan, Thermo Shandon Finesse E marka mikrotom cihazı ile, 4 mikronluk kesitler şarjlı lamlara alındı. Dokular, 70 derece etüvde 15 dakika bekledikten sonra sırasıyla şu işlemler gerçekleştirildi. Deparafinizasyon, dehidratasyon, hücre iyileştirilmesi (CC1 Roche Ventana, ABD) ve hidrojen peroksidadla muamele. Belirtilen antikolar (COX2 ve TGF- β ; Nova Castra, Leica, Newcastle, United Kingdom) damlatıldı ve 60 dakika inkübe edildi. Sonra sırasıyla ultraview universal DAB detection kit (Roche Ventana, ABD) içeriğinde bulunan multimer HRP ve DAB solüsyonları sırasıyla damlatılarak inkübasyonları yapıldı. Hematoksilen ile nükleusları boyanarak alkol ve ksilolden geçirilip entellan ile kapatıldı.

3.5. İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi

Arşiv preparatları ve arşiv raporları çıkarılarak tüm histopatolojik ve prognostik parametreler, birbirinden bağımsız iki patolog tarafından, Zeiss Scope A1 ışık mikroskopunda tekrar gözden geçirilerek not edildi. Prognostik parametrelerden olan ER ve PR reaktiviteleri kaydedilirken; %10 ve üzeri bir grup olarak toplanırken; %10 ve altındaki değerler ikinci bir grup olarak ayrıldı (82). Aynı çerçevede p53 ve Ki-67 proliferatif indeks değerlendirmesinde %20 ve üzerindeki değerler bir grup olarak toplanırken; %20 ve altındaki değerler diğer bir grup olarak ayrıldı (83).

COX-2 ve TGF- β immünohistokimyasal reaktiviteleri duktus epiteli ve stromal hücreler için ayrı ayrı değerlendirilip not edildi. Bu amaçla kullanılan semikantitatif ekspresyon ölçeği ise şu şekilde belirlendi:

0 hiç boyanma olmayan;

1+ zayıf boyanma gösteren, yamalı olarak sitoplazmik boyanma görülen;

2+ orta yoğunlukta boyanma gösteren, çoğunlukla sitoplazmik boyanma, fokal olarak plazma membranı yayılımı da gösteren;

3+ kuvvetli immün boyanma gösteren, açık olarak plazma membranı yayılımı gösteren

İstatistiksel çalışmalar için belirli bir cut-off değeri oluşturabilmek amacı ile COX-2 ve TGF- β değerlendirmeleri gruplandırıldı.

0+ ve 1+ gruplar negatif olarak ayrılırken,

2+ ve 3+ gruplar pozitif olarak sınıflandırıldı (57-60-82).

3.6. İstatistiksel İncelemeler

Veriler bilgisayar programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programında yapıldı. COX-2 ve TGF- β ile konvansiyonel prognostik faktörlerin karşılaştırılması ve değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkileri Spearman'ın sıra korelasyon testi ve ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4. 1. Genel

Aralık 2012 ile Eylül 2014 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat olmuş ve operasyon materyalleri Atatürk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş ve raporlanmış olan hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 77'si değerlendirmeye alındı. Olgulara ait arşiv lamları ve immünohistokimyasal çalışma uygulanmış preparatlara ait klinikopatolojik özellikler değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm bulgular

SIRA NO	İSİM	YAŞ	T	N	E	P	HİSTOLOJİK TİP	NÜKLEER GRADE	HİSTOLOJİK GRADE	PERİTÜMÖRAL LENFOSİTİK İNFLTRASYON LENFOVASKÜLER İNVAZYON	METASTATİK LENF NODU SAYISI	HER	p53	ki 67	COX-2 ductus	COX-2 stroma	TGF-B ductus	TGF-B stroma	
1	G.Y	55	2	1	0,90	0,40	DUKTAL	2	2	0	1	3	3	0,70	0,90	2	1	1	1
2	D.Y	62	2	3	0,90	0,90	DUKTAL	2	2	1	1	16	3	0,90	0,20	0	0	1	0
3	Ş.K	66	2	0	0,98	0,98	DUKTAL	3	3	2	1	0	3		0,15	3	1	1	2
4	Y.Y	47	3	1	0,80	0,40	MİKST	2	2	1	0	1	2	0,80	0,85	2	0	2	3
5	S.K	47	2	0	0,10	0,00	DUKTAL	3	3	1	1	0	3	0,85	0,70	2	1	1	2
6	Z.Y	53	2	3	0,50	0,80	DUKTAL	2	2	1	1	11	3	0,40	0,30	2	1	2	2
7	N.K	44	2	2	0,85	0,30	DUKTAL	2	2	1	0	8	3	0,95	0,02	2	3	2	2
8	B.S	51	1	0	0,90	0,95	MİKST	2	2	1	1	0	2	0,15	0,15	3	3	2	2
9	N.S	49	2	1	0,90	0,15	DUKTAL	2	2	1	1	2	3	0,90	0,80	0	1	1	0
10	A.D	66	2	1	0,90	0,80	DUKTAL	2	2	3	1	2	3	0,50	0,40	2	1	1	1
11	N.D	51	2	2	0,80	0,90	LOBULER			2	1	7	3	0,70	0,70	2	0	1	1
12	E.A	66	2	3	0,95	0,15	MİKST	2	2	1	1	15	3	0,10	0,10	3	2	2	2
13	İ.Ö	46	1	2	0,70	0,70	DUKTAL	2	2	1	1	7	3	0,50	0,70				
14	H.K	71	2	1	0,00	0,00	MİKST	2	2	1	1	1	2	0,02	0,15	2	2	1	0
15	N.A	73	2	2	0,80	0,02	DUKTAL	2	3	1	1	9	3	0,85	0,03	1	3	2	3
16	E.Y	62	1	1	0,30	0,15	MİKST	2	2	2	1	1	1	0,15	0,15	3	1	2	2
17	B.S	58	2	1	0,90	0,50	DUKTAL	2	2	1	0	1	3	0,80	0,80	1	1	1	1
18	H.D	41	2	2	0,80	0,80	DUKTAL	2	2	1	1	4	3	0,40	0,40	1	1	1	3
19	A.G	45	2	0	0,90	0,95	DUKTAL	3	3	0	1	0	3	0,80	0,85	1	3	2	3
20	S.S	31	1	3	0,00	0,00	MİKST	2	2	1	1	17	3	0,90	0,60	1	3	2	2
21	R.K	47	2	0	0,05	0,05	MİKST	2	2	3	1	0	0	0,80	0,30	1	2	1	1
22	Y.G	62	2	1	0,01	0,01	DUKTAL	3	3	2	1	1	3	0,01	0,10	1	2	1	1
23	M.O	34	2	1	0,50	0,10	DUKTAL	2	2	3	1	1	3	0,40	0,10	1	3	1	3
24	Ş.Ç	64	1	2	0,95	0,80	DUKTAL	2	2	0	1	8	3	0,80	0,60	1	3	1	2
25	A.K	49	2	0	0,20	0,02	MİKST	2	2	1	0	0	2	0,02	0,02	1	3	1	2
26	S.B	46	3	1	0,95	0,02	DUKTAL	2	2	1	1	1	3	0,03	0,60	1	0	1	0
27	K.Ş	40	1	0	0,03	0,00	DUKTAL	3	3	1	1	0	3	0,03	0,70	1	3	2	3
28	G.A	60	2	1	0,02	0,05	DUKTAL	3	3	1	1	2	3	0,90	0,20	1	2	1	1
29	M.A	60	1	0	1,00	0,00	DUKTAL	3	2	0	0	0	3		0,70	1	2	2	3
30	N.Ö	75	2	0	0,80	0,20	DUKTAL	2	2	1	1	0	3	0,90	0,90	1	1	2	2
31	S.Ç	46	2	1	0,80	0,70	DUKTAL	2	2	0	1	1	3	0,01	0,40	2	2	2	3

Tablo 9. (devam)

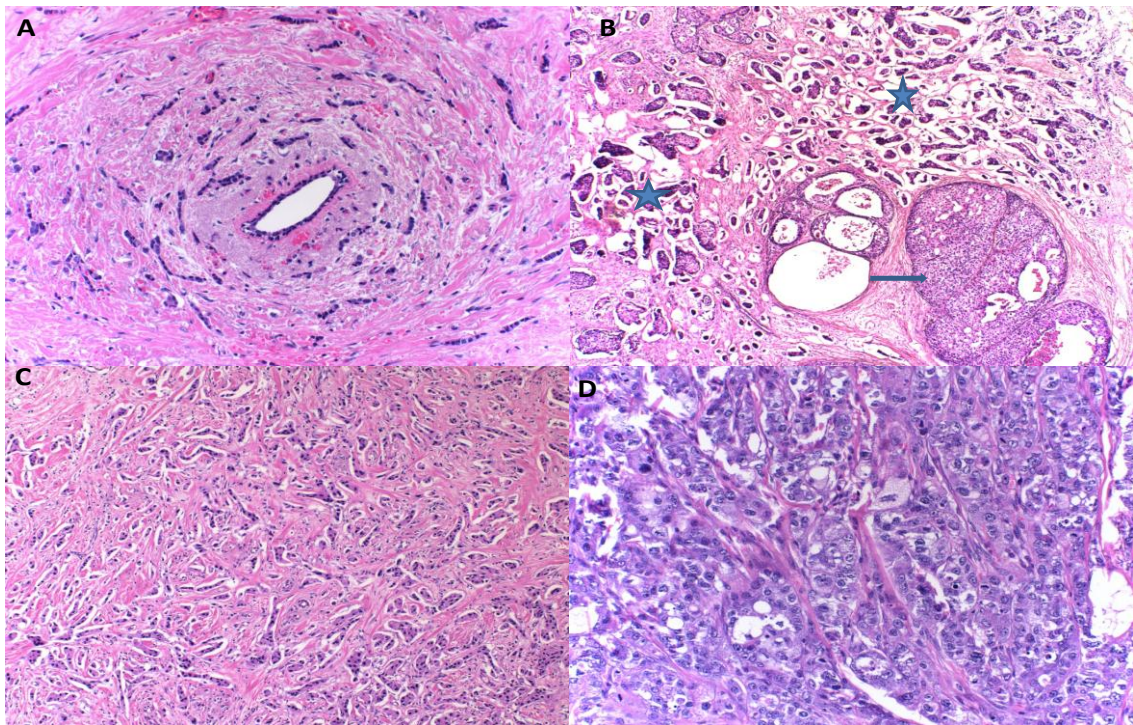
SIRA NO	İSİM	YAŞ	T	N	E	P	HİSTOLOJİK TİP	NÜKLEER GRADE	HİSTOLOJİK GRADE	PERİTÜMÖRAL LENFOSİTİK İNFLTRASYON LENFOVASKÜLER İNVASYON	METASTATİK LENF NODU SAYISI	HER	p53	ki 67	COX-2 ductus	COX-2 stroma	TGF-B ductus	TGF-B stroma	
32	M.T	62	3	3	0,15	0,00	MİKST	3	3	1	1	32	3	0,85	0,60	2	2	0	0
33	H.A	42	3	2	0,70	0,80	DUKTAL	2	2	2	1	5	2		0,40	2	2	2	2
34	F.T	34	3	2	0,60	0,00	DUKTAL	2	2	1	1	6	1	0,02	0,30				
35	A.Ç	67	3		0,00	0,00	ATİPİK MEDULLER			0	1		2		0,80	2	3	1	3
36	G.A	36	2	1	0,02	0,03	DUKTAL	2	2	1	0	2	3	0,40	0,85	2	1	1	2
37	A.E	61	2	1	0,80	0,70	DUKTAL	2	2	1	1	1	3	0,85	0,90	1	0	1	2
38	H.Y	46	2	1	0,80	0,20	MİKST	2	2	3	1	2	0	0,02	0,90	3	2	2	3
39	S.A	48	2	0	0,55	0,65	MİKST	2	2	1	1	0	2	0,35	0,10	3	1	1	3
40	H.K	54	2	1	0,80	0,03	DUKTAL	2	2	1	0	1	3	0,90	0,60	2	2	2	3
41	B.B	31	1	0	0,00	0,00	DUKTAL	2	2	3	1	0	0	0,90	0,90	3	3	1	3
42	Z.L	64	2	0	0,00	0,00	DUKTAL	3	3	3	1	0	1	0,98	0,20	2	3	1	2
43	J.İ	47	2	3	0,35	0,03	DUKTAL	3	3	2	1	14	3		0,80	2	2	1	0
44	B.K	73	2	3	0,00	0,00	DUKTAL	3	3	1	1	14	2	0,02	0,40	2	2	1	2
45	M.A	64	3	3	0,90	0,90	DUKTAL	2	2	0	1	12	1	0,20	0,30	2	1	0	1
46	Ç.Ö	48	2	1	0,90	0,95	DUKTAL	2	2	0	1	2	2	0,20	0,30	2	1	1	2
47	V.G	58	2	1	0,80	0,10	DUKTAL	2	2	0	1	3	3	0,30	0,10	2	1	2	2
48	Z.P	57	2	1	0,00	0,00	DUKTAL	2	2	0	1	1	3	0,05	0,50	2	1	1	1
49	A.S	56	2	3	0,95	0,95	MİKST	2	2	1	1	11	3	0,05	0,50	2	3	2	2
50	Z.Ö	42	2	0	0,75	0,80	DUKTAL	3	3	0	0	0	3	0,05	0,65	3	3	2	3
51	N.Y	33	1	3	0,50	0,50	DUKTAL	3	3	1	1	15	3	0,02	0,10	3	3	1	3
52	G.E	57	2	0	0,95	0,75	MİKST	2	2	1	1	0	2	0,10	0,50	3	3	2	2
53	B.G	51	1	0	0,90	0,02	DUKTAL	2	2	0	1	0	3	0,90	0,40	2	3	1	1
54	N.A	70	2	1	0,05	0,02	DUKTAL	3	3	1	1	1	3						
55	M.K	60	2	1	0,00	0,00	DUKTAL	3	3	3	1	1	3	0,90	0,90	1	2	0	1
56	E.S	62	2	1	0,80	0,90	DUKTAL	2	2	1	1	1	3	0,15	0,15	2	2	1	1
57	Z.K	80	2	1	0,90	0,20	DUKTAL	2	2	2	1	2	2	0,70	0,30	3	2	1	0
58	H.Ş	49	3	2	0,30	0,10	DUKTAL	2	2	1	1	6	0	0,70	0,60	3	3	1	2
59	Ş.E	67	1	0	0,02	0,02	DUKTAL	3	3	1	1	0	3	0,02	0,60	3	2	1	1
60	F.M	39	3	1	0,90	0,90	MİKST	2	2	1	1	1	3		0,30	3	2	2	1
61	Ş.D	48	2	2	0,75	0,45	MİKST (MÜSİNÖZ + LOBÜLER)	2	2	1	1	9	3	0,95	0,10	3	3	2	2
62	K.A	83	2	0	0,95	0,95	MİKST			1	1	0	1						
63	M.S	37	3	3	0,05	0,05	DUKTAL	2	2	0	1	23	3	0,80	0,80	2	3	2	2
64	G.Ş	61	2	3	0,00	0,00	DUKTAL	3	3	2	1	21	3	0,02	0,60	2	3	2	2
65	G.N	48	2	1	0,30	0,40	DUKTAL	2	2	1	1	2	3		0,60	2	1	2	2
66	S.V	75	2	0	0,00	0,00	METAPLASTİK			2	1	0	3	0,90	0,90	2	3	2	3
67	Y.B	64	1	0	0,95	0,80	MİKST	2	2	0	0	0	3	0,05	0,10	2	2	2	3
68	N.K	69	2	0	0,98	0,80	MÜSİNÖZ ADENO	1	1	0	0	0	1	0,02	0,10	0	0	1	1
69	F.P	45	2	0	0,00	0,00	DUKTAL	2	2	0	1	0	2	0,90	0,90	2	2	1	2
70	H.G	43	2	1	0,80	0,05	DUKTAL	2	2	2	0	2	3	0,05	0,20	2	2	1	1
71	M.A	47	3	2	0,95	0,95	LOBULER	2	2	1	1	4	2		0,65	2	2	3	1
72	N.Ç	83	2		0,00	0,00	METAPLASTİK	3	3	1	1		3	0,10	0,70	2	3	1	1
73	N.S.Ü	50	2	1	0,90	0,45	MİKST	2	2	2	1	1	3	0,30	0,60	0	0	1	1
74	E.T	58	2	2	0,85	0,40	DUKTAL	2	2	1	1	4	2	0,85	0,70	2	2	3	3
75	N.K	36	3	1	0,90	0,90	DUKTAL	2	2	0	0	2	2	0,40	0,50	2	3	2	3
76	C.K	84	2		0,70	0,02	DUKTAL	3	3	2	0		3	0,98	0,80	3	1	0	0
77	S.K	44	3	1	0,02	0,00	DUKTAL	3	3	1	1	3	2	0,30	0,80	2	2	1	1

Tablo 10. COX-2 ve TGF-B diğer prognostik parametrelerle korelasyonu

Histopatolojik özellikler	Toplam	COX-2 ductus pozitifliği	COX-2 stroma pozitifliği	p ilk değer ductus 2.stroma	TGF-B ductus pozitifliği	TGF-B stroma pozitifliği	p ilk değer ductus 2.stroma
Histolojik tip;							
İnvaziv duktal kanser	53	44	31		17	31	
İnvaziv lobulerkanser	18	2	1		1	0	
İnvaziv mikst kanser	2	14	13	0.55	11	12	0.55
Diğer	4	3	3	0.16	1	2	0.33
Yaş	Ort 54.54						
50 altı	(aralık 31-	29	23	0.96	16	23	0.16
50 üstü	84)	35	25	0.79	15	21	0.19
Tümör boyutu;							
T1	12	11	10		6	9	
T2	52	40	29	0.95	19	30	0.65
T3	13	12	9	0.16	6	6	0.10
Nükleer grade							
1	1	0	0		0	0	
2	52	35	30	0.23	22	33	0.12
3	20	18	16	0.12	5	10	0.67
Histolojik grade							
1	1	0	0		0	0	
2	52	42	30	0.057	24	34	0.06
3	20	17	17	0.052	5	10	0.71
Lenfovasküler invazyon							
Negatif	13	11	8	0.62	6	10	0.48
Pozitif	64	51	39	0.68	24	34	0.18
Peritümöral lenfositik infiltrasyon							
0	17	15	9		7	10	
1	41	24	19	0.41	15	18	0.15
2	12	10	7	0.76	4	6	0.11
3	7	4	5		1	3	
ER;							
NEGATİF	21	20	18	0.35	5	12	0.2
POZİTİF	56	44	30	0.02	26	34	0.26
PR;							
NEGATİF	33	30	28	0.08	8	19	0.051
POZİTİF	44	35	23	0.01	22	26	0.26
Ki67;							
NEGATİF	18	12	12	0.18	8	12	0.63
POZİTİF	57	39	36	0.44	26	31	0.37
Aksiller durum;							
N0	21	19	16		10	16	
N1	29	22	14		9	12	
N2	12	9	8	0.28	6	8	0.32
N3	12	11	9	0.81	6	8	0.41
HER2/neu;							
(-)	4	4	4		1	3	
(+)	6	3	1		1	2	
(++)	16	15	13	0.22	7	12	0.79
(+++)	51	42	30	0.52	21	28	0.36
P53;							
NEGATİF	24	18	19	0.36	11	14	0.55
POZİTİF	43	27	23	0.48	14	24	0.78

Hastaların ortalama yaşları 31-84 arasında değişmekte olup; ortalama yaş 54.54 olarak belirlendi.

Spesimenlerin 74'ü modifiye radikal mastektomi+aksiler diseksiyon materyali, biri basit mastektomi, biri sağ basit mastektomi+sol lupektomi, bir diğeri lumpektomi materyalleri olup; tanılarına göre; olgular, 53 olgu (%68,8) invaziv duktal karsinom, 2 olgu (% 2,6) invaziv lobüler karsinom, 18 olgu (% 23,4) invaziv duktal ve lobüler (mikst) karsinom, 4 olgu (%5,2) diğerleri olarak sınıflandırıldı (Şekil 2).

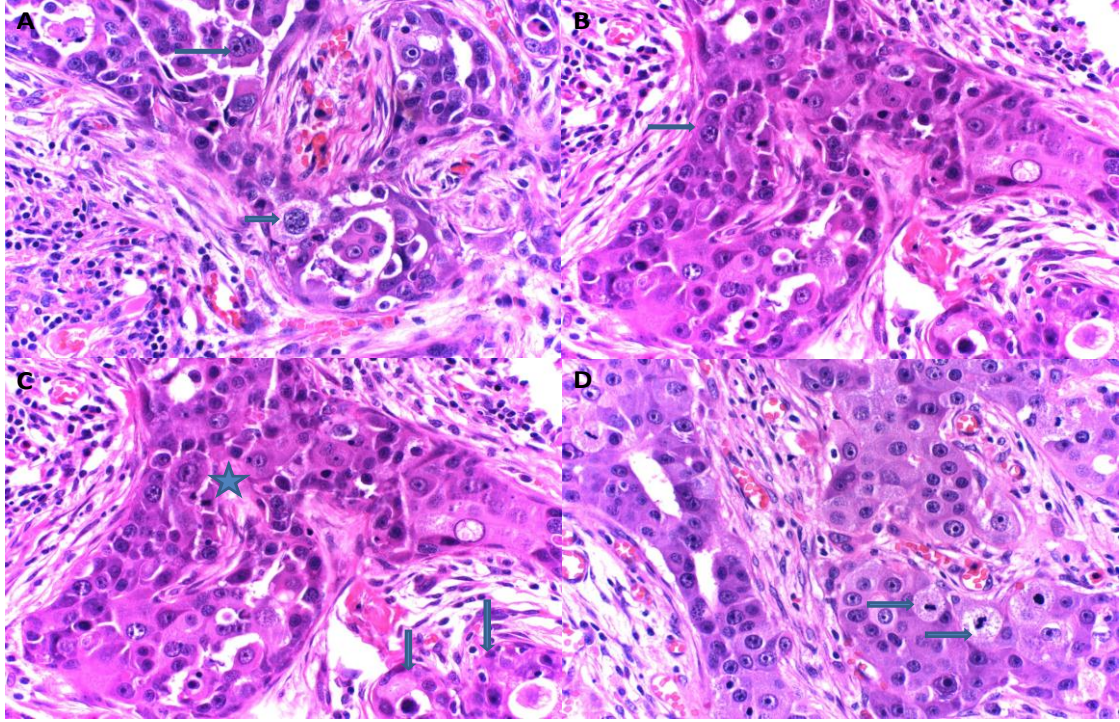


Şekil 2. Vakalardan HE görünüm A) HEX 200 İnfiltratif Lobüler Karsinoma ait «Öküz gözü»Görünümü B) HEX100 İnvaziv Duktal Karsinom İntraduktal komponent (ok) İnfiltratif Dağılan Solid Adalar (yıldız) C) HEX100 İnfiltratif Lobuler Karsinom «Indian File» İnfiltratif Dağılım Paterni D) HEX200 İnvaziv Duktal Karsinom

Tümör nükleer grade 73 hastada değerlendirildi. Bunlardan 1 hasta (%1,4) grade 1, 52 hasta (%71,3) grade 2, 20 hasta (%27,3) grade 3 olarak değerlendirildi (Şekil 2A,2B) Değerlendirilemeyen 1 hasta Atipik Medüller, 1 hasta Müsinöz+Lobuler, 1 hasta Metaplastik, 1 hasta Lobuler karsinom tanı hastalardı. (Şekil 3)

Tümör histolojik grade 73 hastada değerlendirildi. Bunlardan, 1 hasta (%1,4) grade 1, 52 hasta (%70,4) grade 2, 20 hasta (%28,2) grade 3 olarak değerlendirildi (Şekil 2C, 2D). Değerlendirilemeyen 1 hasta Atipik Medüller, 1 hasta

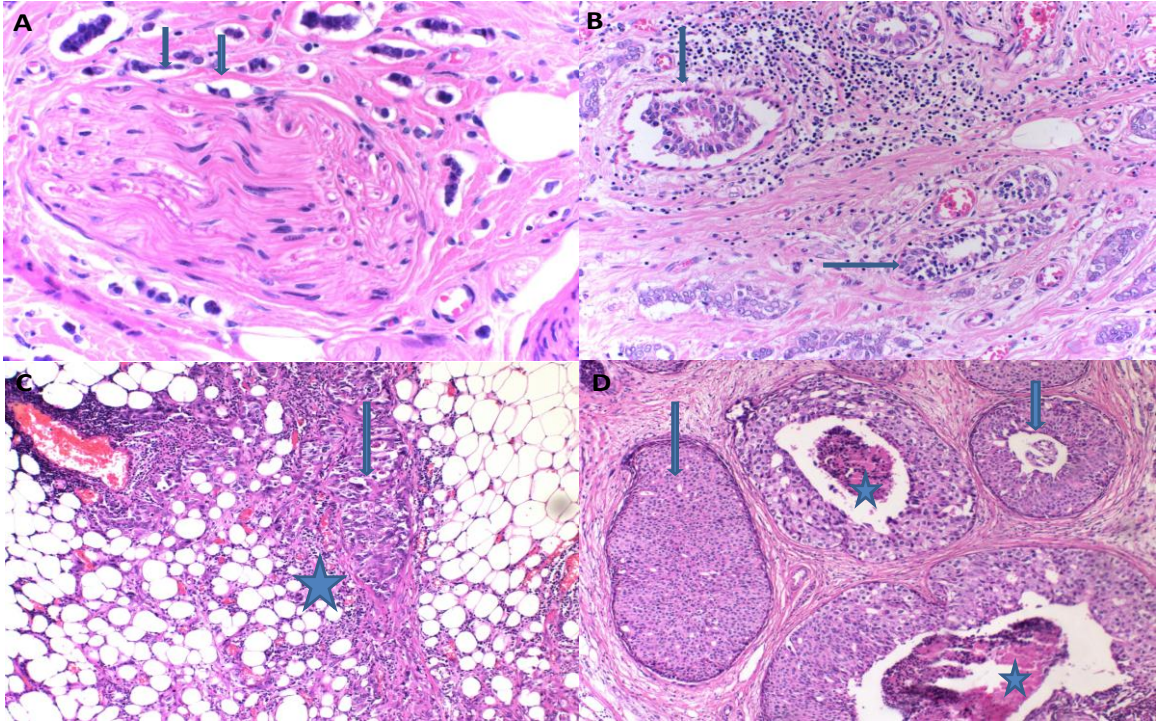
Müsinöz+Lobuler, 1 hasta Metaplastik, 1 hasta Lobuler karsinom tanılı hastalardı. (Şekil 3)



Şekil 3. Vakalardan HE görünüm A) HEX 400 Nükleer Grade: 3 (ok/ Scarff-Bloom-Richardson) B) HEX400 Nükleer Grade: 2 (ok/ Scarff-Bloom-Richardson) C) HEX400 Histolojik Grade: 3 (Tubul Formasyonu (ok) Solid Ada (yıldız)) D) HEX400 Mitotik Figür (ok)

Peritümöral lenfositik infiltrasyon 77 hastada değerlendirildi; 17 vakada bu parametre negatif olarak saptanırken (%22,5), 41 vakada hafif (%53), 12 vakada orta şiddette (%15,5) ve 7 vakada şiddetli (%9) infiltrat olarak olarak izlendi (Şekil 4)

Lenfovasküler invazyon 77 hastadan 13'ünde mevcut iken (%16,8), 64hastada saptanmadı. (%83,2) (Şekil 4).



Şekil 4. Vakalardan HE görünüm A) HEX400 Perinöral İnvazyon (ok) B) HEX200 Lenfovasküler İnvazyon (ok) C) HEX200 Peritümöral Yağ Doku İnvazyonu (ok) Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon (yıldız) D) HEX200 İntraduktal komponent (ok) Komedonekroz (yıldız)

AJCC 2010 TNM klasifikasyonuna göre tümör evresi dağılımı şu şekilde belirlendi: 12 hasta (%15,6) T1, 52 hasta (%67,6) T2, 13 hasta (%16,8) T3 idi. Aynı sınıflamaya göre lenf nodu evresi; 21 hastada (% 28,3) N0, 29 hastada (%39,3) N1, 12 hastada (%16,2) N2, 12 hastada (%16,2) N3 olarak değerlendirildi. Operasyon şekli bir olguda basit mastektomi, bir olguda lumpektomi ve bir diğerinde sağ basit mastektomi+sol lumpektomi olup, materyaller aksiler diseksiyon içermemekte idi.

Östrojen reseptörü 77 hastada değerlendirildi. Bunlardan 21 hastada (%29) (%10'un altı), 56 hastada (%71) (%10 ve üzeri) olarak saptandı (82). Progesteron reseptörü 77 hastada değerlendirildi. Bunlardan 33 hastada %44 (%10'un altı), 44 hastada %56 (%10 ve üzeri) olarak saptandı (82).

HER-2 ekspresyonu 77 hastada değerlendirildi. Bunlardan 4 hastada (%5,1) negatif, 6 hastada (%7,8) 1+, 16 hastada (%20,7) 2+, 51 hastada (%66,2) 3+ olarak saptandı.

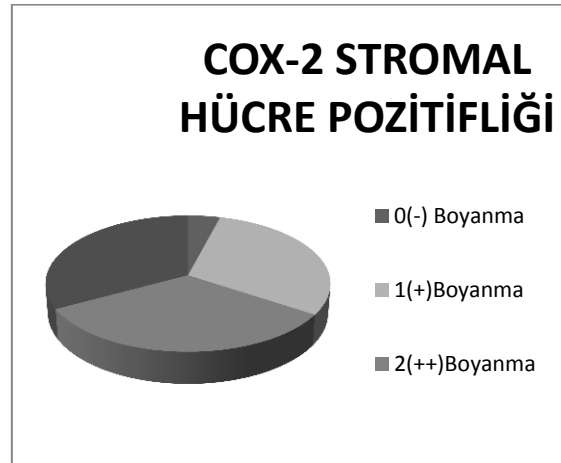
Ki67 ekspresyonu 75 hastada değerlendirildi. Bunlardan 18 hastada %24 (%20'un altı), 57 hastada %76 (%20 ve üzeri) olarak saptandı (83). 2 hastada arşiv preparatları saptanmazken yapılan yeni immünohistokimyasal çalışmada başarılı

boyanma elde edilemedi. P53 ekspresyonu 67 hastada değerlendirildi. Bunlardan 24 hastada %35 (%20'un altı), 43 hastada %6 (%20 ve üzeri) olarak saptandı (57). 10 olguda arşiv preparatları saptanmazken yapılan yeni immünohistokimyasal çalışmada başarılı boyanma elde edilemedi.

COX-2 duktus ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. . Bunlardan 21 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%28,7), 52 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%71,3) idi. COX-2 stroma ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. Bunlardan 25 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%34,3), 48 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%65,7) idi. Dört olguda dokular üzerinde başarılı çalışma elde edilemedi (Grafik 1,2) (Şekil 5C,5D,6C,6D,7C,7D).

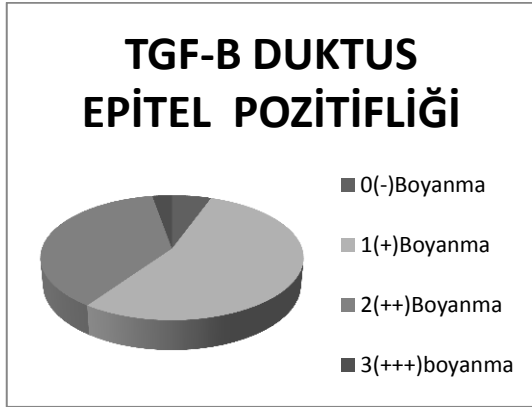


Grafik 1. COX-2 pozitifliğinin duktus epitelyum hücrelerinde dağılımı

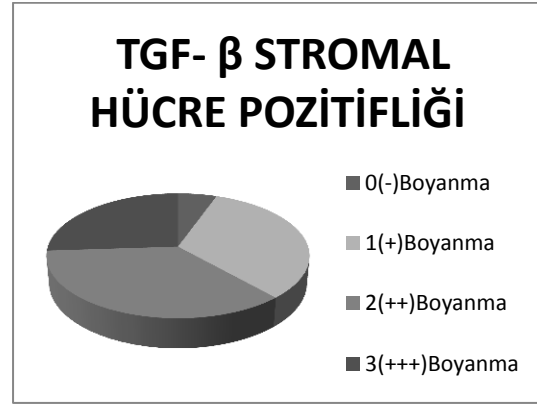


Grafik 2. COX-2 pozitifliğinin stromal hücrelerde dağılımı

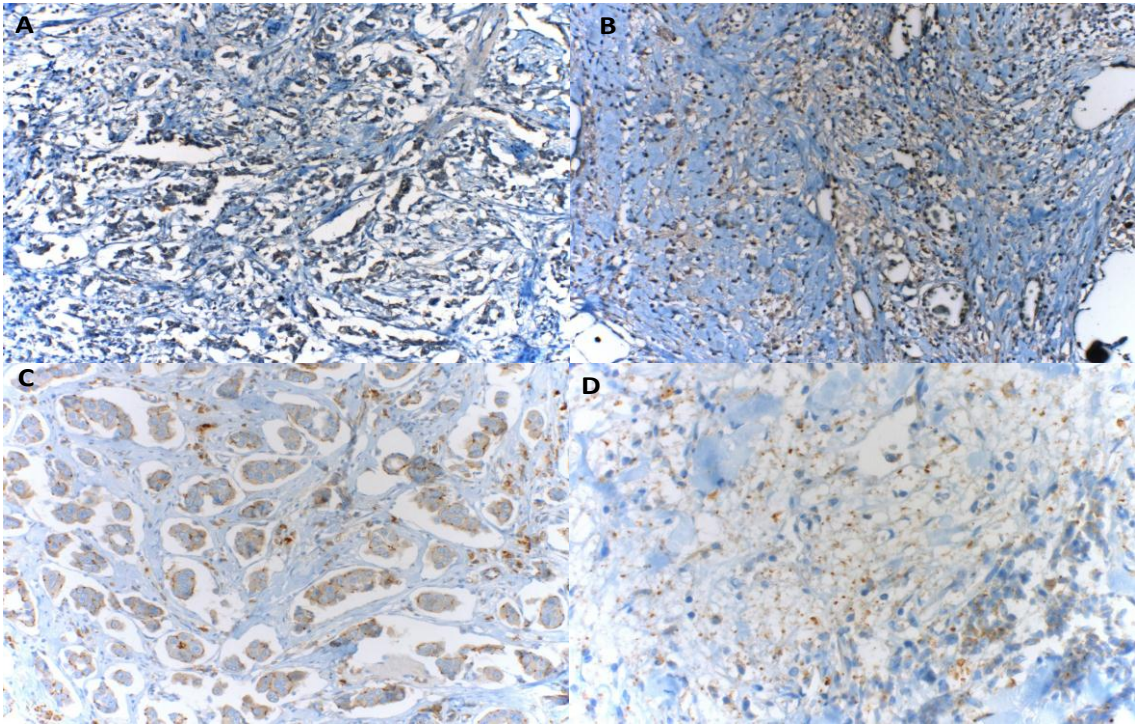
TGF- β duktus ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. Bunlardan 43 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%59), 30 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%41) idi. TGF- β stroma ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. Bunlardan 28 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%38,4), 45 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%61,6) idi. 4 hastada parafin bloklardaki hasarlar sebebi ile immünohistokimya için alınan kesitlerde doku bütünlüğü sağlanamamıştır (Grafik 3,4) (Şekil 5A,5B,6A,6B,7A,7B).



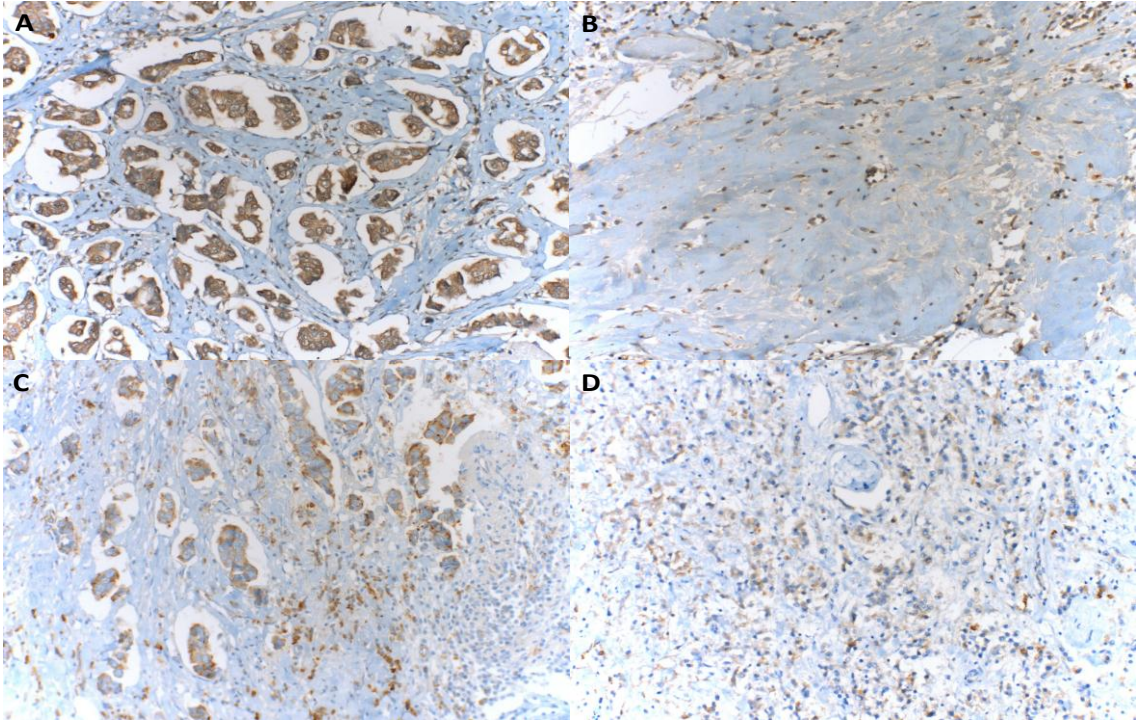
Grafik 3. TGF- β pozitifliğinin duktus epitel hücrelerinde dağılımı



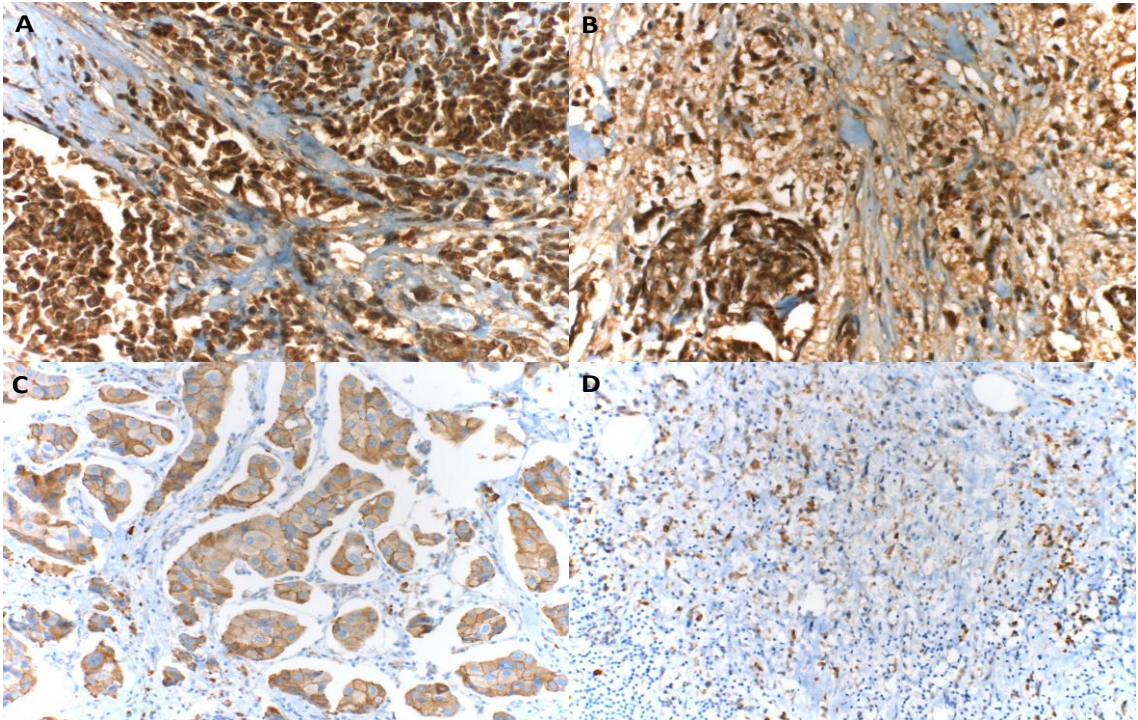
Grafik 4. TGF- β pozitifliğinin stromal hücrelerde dağılımı



Şekil 5. +1 COX-2 ve TGF- β immunreaktivitesi A) Tgf- β X 200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+1) B) Tgf- β x200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+1) C) COX-2 x200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+1) D) COX-2 X200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+1)



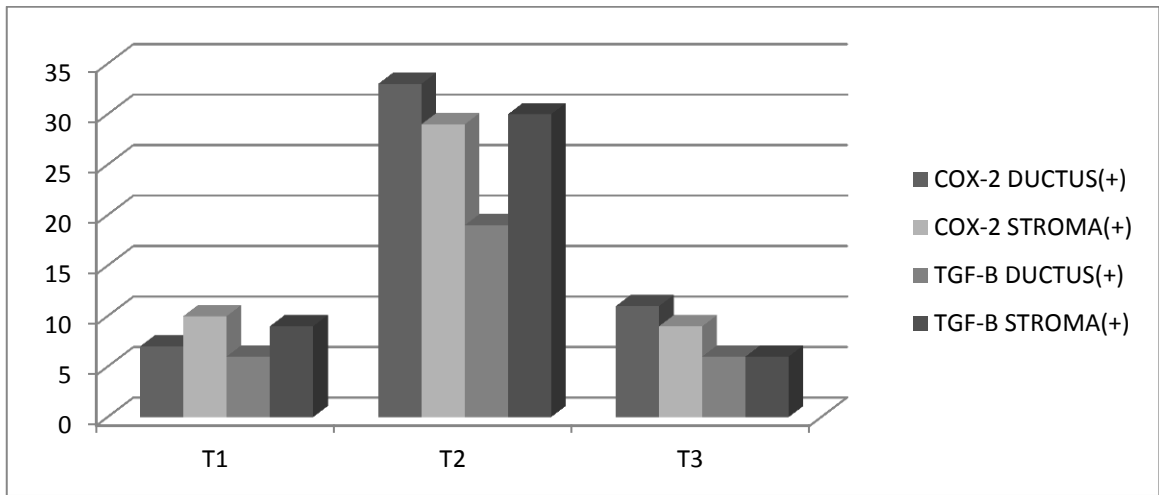
Şekil 6. +2 COX-2 ve TGF- β immunreaktivitesi A) Tgf- β X 200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+2) B) Tgf- β x200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+2) C) COX-2 x200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+2) D) COX-2 X200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+2)



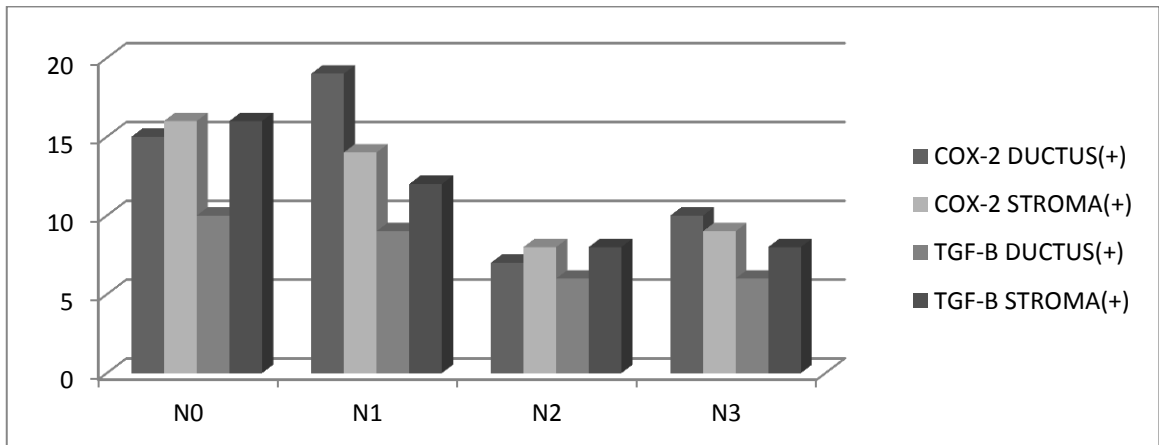
Şekil 7. +3 COX-2 ve TGF- β immunreaktivitesi A) Tgf- β X 200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+3) B) Tgf- β x200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+3) C) COX-2 x200 Gland epitelindeki immunreaktivite (+3) D) COX-2 X200 Stromal hücrelerdeki immunreaktivite (+3)

COX-2 ve TGF- β ekspresyonunun pozitif veya negatif olması (stroma/ gland epiteline) ile konvansiyonel prognostik faktörler olan yaş, tümör çapı, aksilla durumu, tümöre ait nükleer ve histolojik grade,ki67, HER-2 ve p53 arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Yalnızca COX 2 stroma reaktivitesi ile ER ve PR negatifliği arasında anlamlı korelasyonlar kurulmuştur ($p= 0.02$ ve $p=0.01$). Bulunan korelasyon değerleri Tablo 10 da verilmiştir.

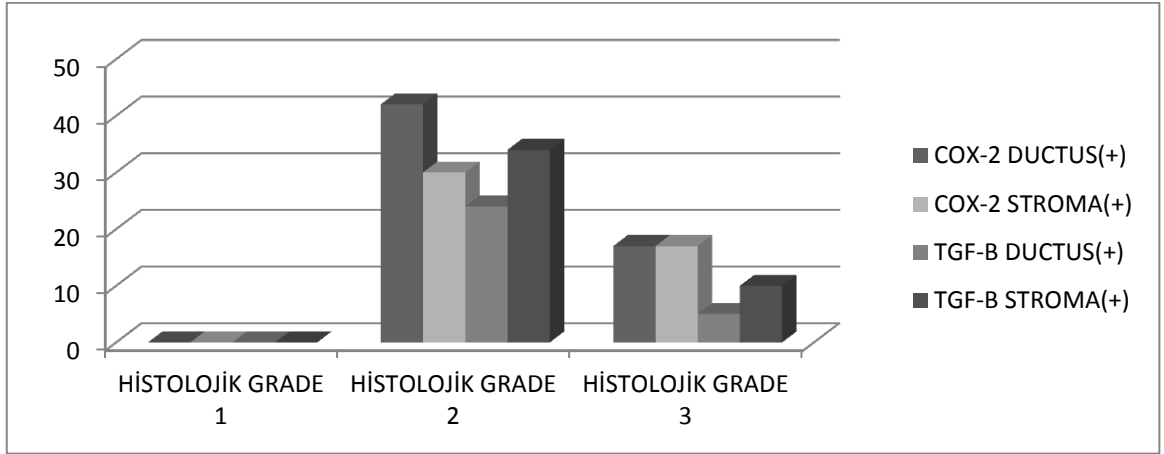
COX-2 ve TGF- β Ekspresyonu ile Konvansiyonel Prognostik Faktörler Arasındaki İlişki grafikleri



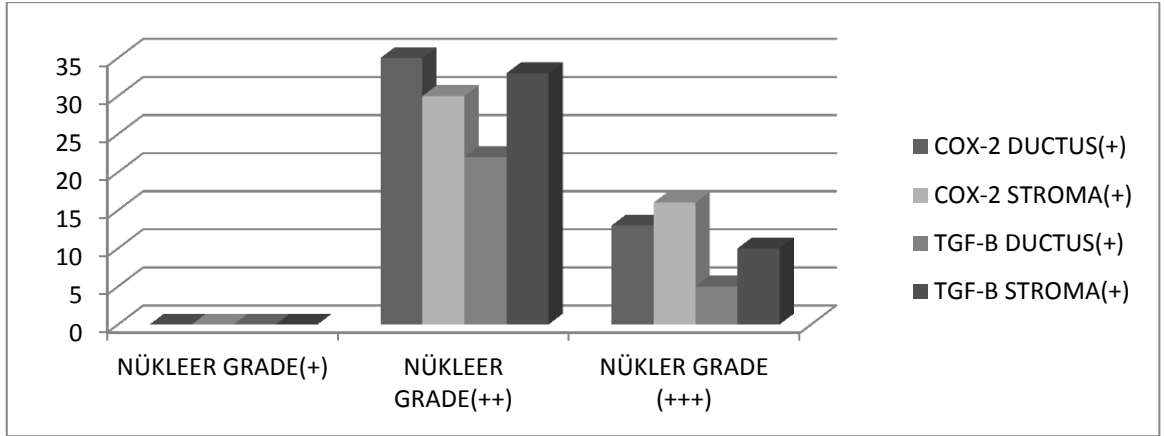
Grafik 5. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun tümör çapına göre dağılımı



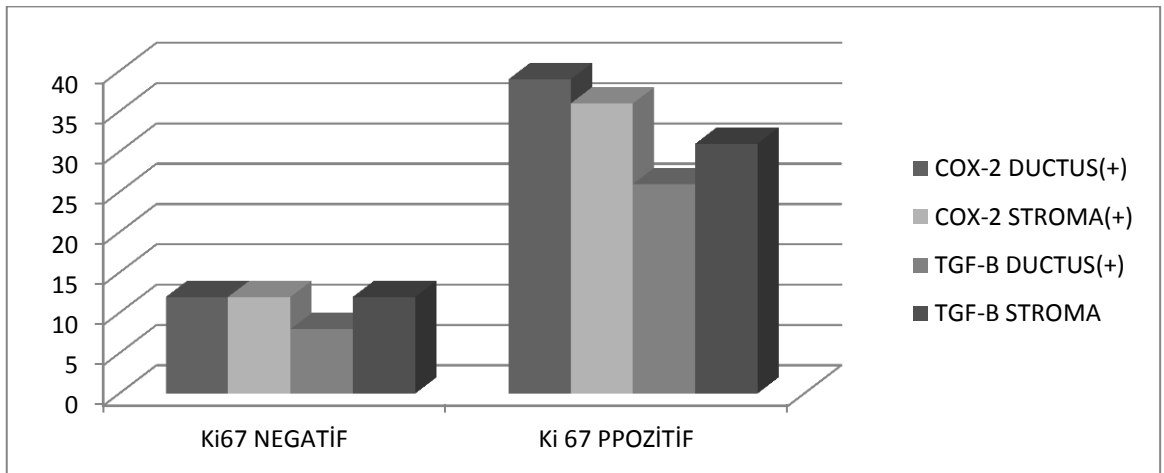
Grafik 6. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun lenf nodu sayısına göre dağılımı



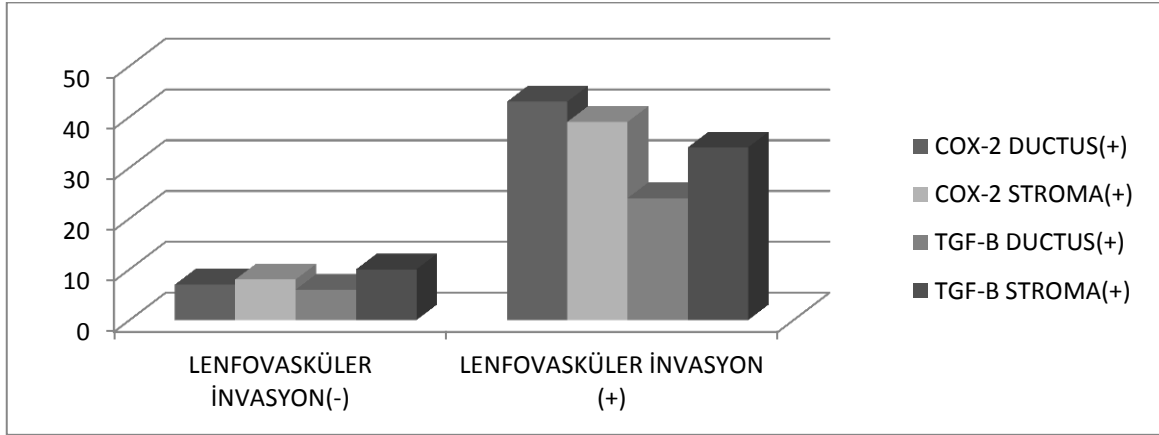
Grafik 7. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun histolojik grade göre dağılımı



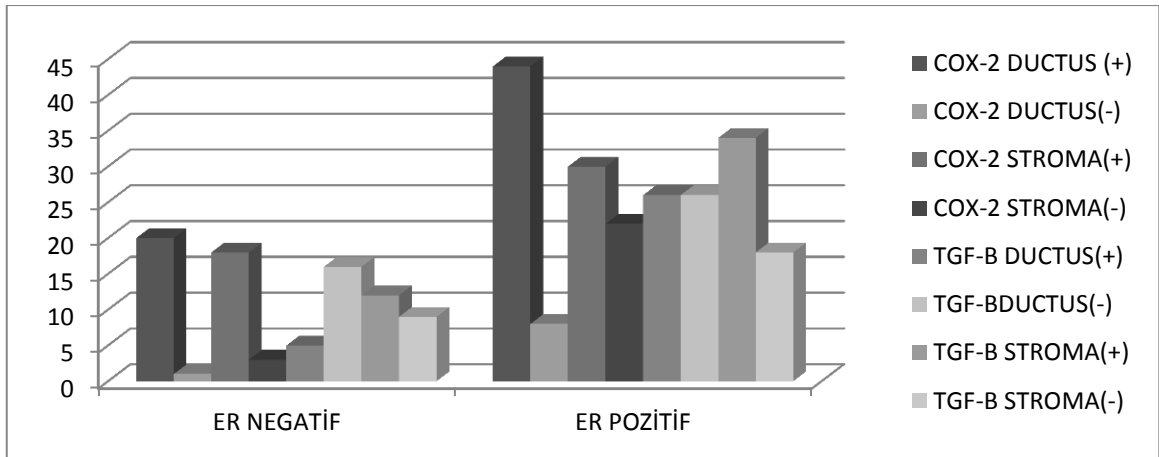
Grafik 8. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun nükleer grade göre dağılımı



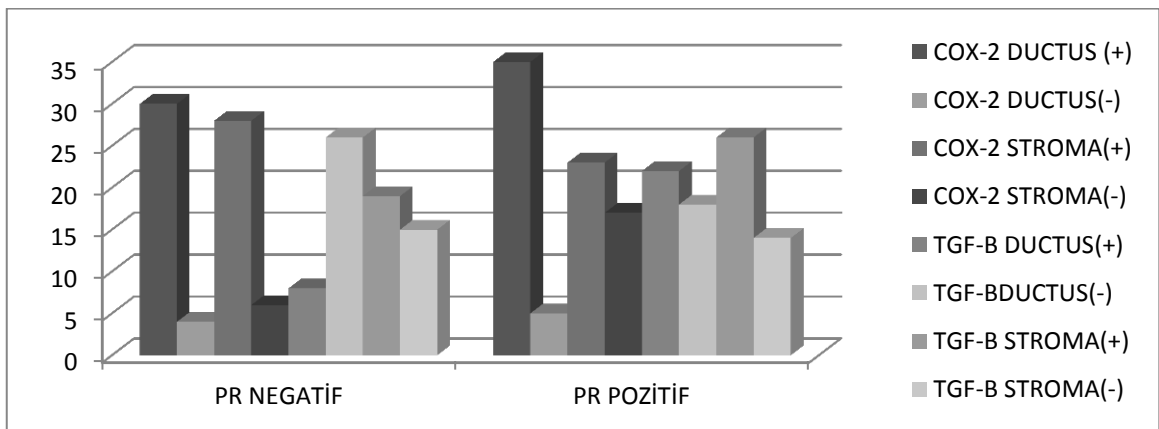
Grafik 9. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun proliferasyon skoruna göre (Ki67) dağılımı



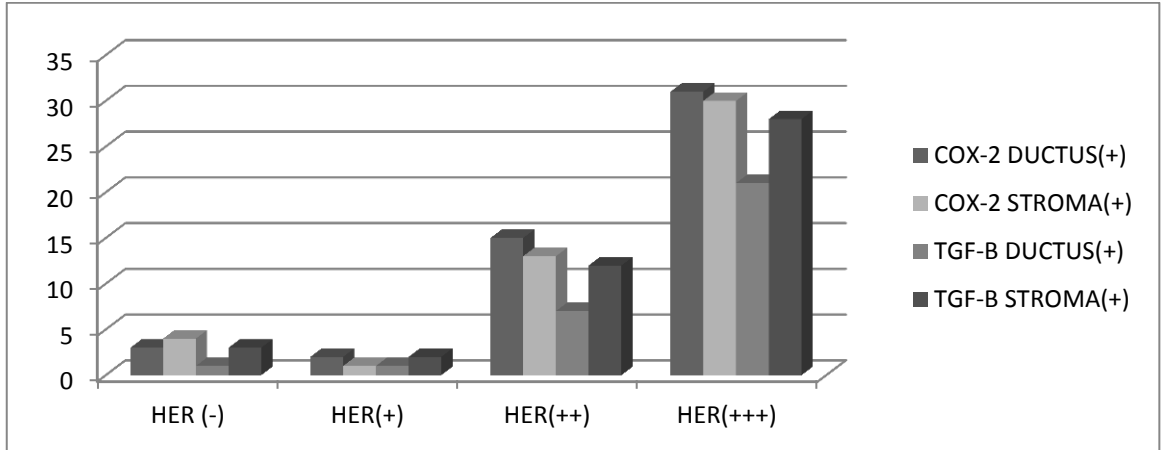
Grafik 10. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun lenfovasküler invazyon göre dağılımı



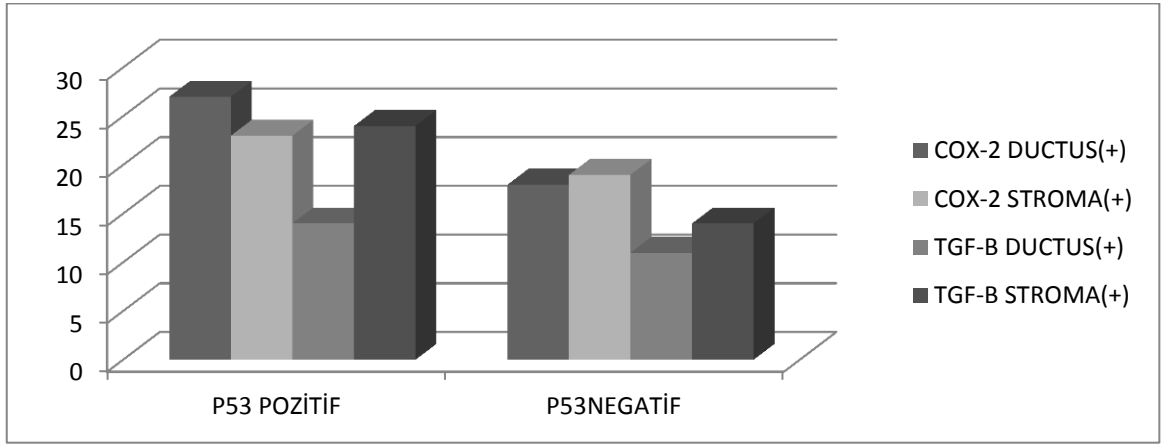
Grafik 11. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun ER' ye göre dağılımı



Grafik 12. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun PR' ye göre dağılımı



Grafik 13. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun HER-2'y e göre dağılımı



Grafik 14. COX 2 ve TGF- β ekspresyonunun P53 e göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Meme kanseri klinik davranışı, radyolojik ve patolojik özellikleri ile biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Bu heterojenitenin bilinmesi, her bir olgunun, bu evrimsel spektrum içindeki yerine, ayrı ayrı yerleştirilmesi ihtiyacını doğurur. Bu da ancak bugüne kadar tanımlanmış, morfolojiye dayalı prognostik parametreler ile morfolojiye dayalı olmayan prognostik parametreler yani moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi ile mümkündür (4).

Meme kanserinde adjuvan tedavi ile mortalite azalmakta, beraberinde bir kısım hastada artan toksisite ile sağkalım faydası daha az olmaktadır. Bu nedenle adjuvan sistemik tedaviden fayda görecektir hastaları belirlerken prognostik faktörleri değerlendirmek önemlidir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlarken, prediktif faktörler, tedaviye yanıt ile ilişkilidir. Prognostik faktörler; büyüme, invazyon, metastaz ile ilişkilidir. Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik grade, histolojik tümör tipi, yaş ve lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir. Öte yandan, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu meme kanserinde hormonal tedaviye cevapla ilişkili en önemli prediktif belirteçlerdir (5-6).

1990'lı yıllarda başlatılan epidemiyolojik çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanser ve meme kanseri insidansının normal gruba göre daha az olduğunu ortaya koymuştur (45). Durum irdelendiğinde; bu hastaların ortak özelliklerinin NSAİİ kullanmaları olduğu saptanırken, COX-2 ekspresyonunun pek çok premalign dokuda ve malign tümörlerde sıklıkla arttığı gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltırken; anjiyogenezi ve hücre proliferasyonunu arttıran etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (7-8). Devam eden çalışmalarda, COX-2 birçok kanserde pozitif bulunmuştur. Kolon kanseri de en çok çalışılan kanserlerden biridir (61). Meme kanserinde yapılan siklooksijenaz sistemi ile ilgili birçok çalışmada, meme dokusunda prostaglandinlerin artmış olduğu gösterilmiştir (57-62-58-59-60-61). Bu çalışmalarda normal meme dokusunda da COX-2 ye bakılmıştır. Benign ve normal meme dokusunda düzeyi oldukça düşük yada negatif iken kanserli dokuda ve kanserli dokuya komşu normal meme dokusunda COX-2 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (84). Bu da kanserli doku ile normal doku arasındaki

parakrin iletişimi göstermektedir. Bu çalışmalarda COX-2 birçok metod ile gösterilmiştir. RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction), IHC, Western blot yöntemleri ile tümör hücrelerinde yüksek oranda pozitif COX-2 düzeyleri saptanmıştır.

COX-2 çalışmaları ile korele şekilde immunmodülatuar bir diğer belirteç olan TGF- β araştırmaların kapsamına alınmış; hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstrasellüler matriks oluşumu ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) gibi hücresel süreçlerde rol almakta olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda da, TGF- β 'nın hem tümör supresif, hem de onkogen gibi davranabildiği, hücre bölünmesini baskılayarak tümör supresif etki gösterdiği, tümöral dokularda onkogenik özellikler sergileyerek, kontrolsüz proliferasyon, metaplazi, displazi ve aplazi gelişmesi, EMT (epitelyal-mezenkimal geçiş), invazyon ve metastaz gibi olayların gerçekleşmesine aracılık ettiği ortaya konmuştur (9).

Tüm bu çalışmalar sonucunda prognostik klasik parametreler ile, öne sürülen bu iki belirteç arasında ilgi kurulmaya çalışılmış ve olumlu ve olumsuz yönleri ile birçok araştırma yapılarak literatüre kazandırılmıştır.

Yaş, meme kanseri sağ kalımı üzerinde bağımsız bir prognostik faktör değildir. Ancak artan yaşla beraber meme kanserine yakalanma riskinde progresif bir artış söz konusu olmaktadır (25-85). Yapılan çalışmalarda da çoğunlukla COX-2 ve yaş ile ilgili korelasyon kurulmaya çalışılmıştır.

Costa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 28-77 yaşları arasında değişen 46 hastada (yaş ortalaması 56) yaş ile COX-2 arasında bir korelasyon saptamadılar. ($p=82$) (59). Denkert ve arkadaşları 28-88 yaş aralığında ortalama yaşları 60 olan çalışma grubunda; 60 yaş altında %49.3, 60 yaş üstünde %50.7 COX-2 pozitifliği tespit ettiler ancak artan yaş ile anlamlı bir korelasyon bulamadılar (60). Ristimaki ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 1576 hastayı, 50 yaşın altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayırmış, her iki grupta da yaş ile COX-2 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır ($p>0.05$) (57). Yine Soslow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaş aralığı 32-90 arasında değişen ortalama 57 yaş olan olguların yaşı ile COX-2 arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$) (61). Yaş ile COX-2 arasında anlamlı ilişki

kurulamayan diğer çalışmalar, Davies ve arkadaşları ,Subbaramariah ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırıldı(53-66).

TGF- β ve yaş korelasyonu kurulmaya çalışılan araştırmalardan, Stefan M. ve arkadaşları 34-86 yaş aralığında ortalaması 60 yaş olan hasta grubu; 50 yaşın altında 12 (%30) pozitiflik, 50 yaş üstünde 28 pozitiflik (%70) şeklinde saptamışlardır (82). Farklı bir çalışmada, Biyun Q. ve arkadaşları yaşları 23-83 arasında değişen, ortalaması 57 yaş olan 344 hastada yaptıkları çalışmada, yaş ile TGF- β arasındaki ilişkiyi anlamsız olarak bulmuşlardır ($p=0.033$) (86). Kong, Feng-Ming ve arkadaşları , Butta A. ve arkadaşları çalışmalarında da aynı şekilde, yaş ve TGF- β arasındaki ilişkiye dair bir anlamlı bir sonuç saptanamamıştır.(87-88)

Çalışmamızda hastaların yaşları 31-84 aralığında olup, ortalama 54.54 idi. Literatürdeki örnekleri göz önüne alındığında yaş cutt off değeri olarak 50 kabul edilerek (57) yapılan COX 2 ekspresyon değerlendirmeleri ile, 50 yaşın altındaki hastalarda: COX-2 duktus ekspresyonu pozitif olan 29 hasta, negatif olan 3 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif olan 23 hasta, negatif olan 9 hasta gösterildi. TGF- β duktus ekspresyonu; 16 hasta da pozitif, 16 hastada negatif idi, TGF- β stroma ekspresyonu 23 hastada pozitif, 9 hastada negatif olarak bulundu. 50 yaşın üzerindeki hastalarda; COX-2 duktus ekspresyonu, pozitif 35, negatif 6 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu, pozitif 25 hasta, negatif 16 hasta gösterildi. TGF- β duktus ekspresyonu 15 hastada pozitif, 26 hasta da negatif iken; TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 21 hasta, negatif 20 hasta bulundu. COX 2 değerlendirmesi, duktuslar için $p= 0.96$, COX 2 stroma için $p= 0.79$; TGF- β değerlendirmesi duktuslar için $p=0.16$, TGF- β stroma için $p=0.19$ saptanmış olup; yaş ile TGF- β ve COX-2 arasında literatür bilgileriyle uyumlu olarak bir korelasyon saptanmadı.

Meme kanserlerinde, tubuler karsinom, invaziv kribriiform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının iyi prognozlu histopatolojik tipleri oluştururken; metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tipleri, ile invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür (4). Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırıcı tarafından kabul edilmektedir. Erken evre meme kanserlerinde nüks oranı tübüler,

medüller, invaziv papiller ve kolloid karsinomlu olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (89-90). Hacene ve Stierer, histolojik tümör tipinin, özellikle nükleer pleomorfizmin survey üzerinde prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir (91-92). Histolojik tip, COX-2 ve TGF- β arasındaki ilişki ile ilgili literatürler irdelendiğinde, sadece Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada duktal tip ile COX-2 arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken diğer çalışmalarda bu korelasyona rastlanamamıştır. Ristimaki ve arkadaşları yaptığı araştırmada histopatolojik tiplerine göre COX-2 pozitifliklerini en anlamlı olarak duktal karsinomda (%39.9) bulurken, buna karşın lobuler karsinomda (%29.5) ve mixt tipte (30.8) oranları elde edilmiştir. ($p=0.001$) (57).

Denkert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 179 duktal karsinomlu hastadan 73 tanesinde %40.8 oranında pozitif COX-2 boyanması saptarken; 106 tanesinde boyanma saptayamadılar (%59.2). Aynı çalışmada lobuler karsinomda 4 hastada (%14.3); diğer histolojik tiplerde de 3 hastada (%21.4) COX-2 pozitifliği tespit edilmiş olup bu değerlerle korele edildiğinde anlamlı bir ilişki görülememiştir ($p=0.012$) (60).

Davies ve arkadaşları vakalarının %85'ini duktal tip, %7'sini lobuler, %8'ini diğer tipler olarak sınıflandırdıkları çalışmada, COX-2 ekspresyonu ile anlamlı bir ilgi bulamamışlardır (53). Half ve arkadaşları 44'ü duktal, 2'si lobuler, 16'sı diğer histolojik tiplerden oluşan çalışmalarında COX-2 boyanma pozitiflikleri ile ilgi kuramamışlardır (84). Costa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu parametreyi değerlendirmemişlerdir (59).

Çalışmamız invaziv duktal karsinom ağırlıklı olgu serisinden oluşmakta olup, dağılım; 53 olgu (%68,8) invaziv duktal karsinom, 2 olgu (% 2,5) invaziv lobüler karsinom, 18 olgu (% 23,3) invaziv duktal ve lobüler (mikst) karsinom, 4 olgu (%5,1) diğerleri şeklinde idi. İnvaziv duktal karsinomlu olgularda COX-2 duktus pozitifliği 44, stroma 31 ve TGF- β duktus pozitifliği 17, stromada 31, İnvaziv lobüler karsinomlu olgulardan COX-2 duktus pozitifliği 2, stromada 1 ve TGF- β duktus pozitifliği 1, stromada 0, İnvaziv duktal ve lobüler (mikst) karsinom COX-2 duktus pozitifliği 14, stroma 13 ve TGF- β duktus pozitifliği 11, stromada 12, diğerleri grubunda ise COX-2 duktus pozitifliği 3, stromada 3 ve TGF- β duktus pozitifliği 1, stromada 2 boyanma pozitifliği tespit edildi. Sonuç; COX-2 duktus için $p=0.55$, COX-2 stoma için $p=0.16$,

TGF- β duktus için $p=0.55$ TGF- β stroma için $p=0.33$ olup; COX-2 ve TGF- β pozitifliği ile histolojik tümör tipleri arasında, literatür ile uyumlu olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

COX-2 ile histolojik grade arasındaki korelasyon ile ilgili çalışmalara göz atıldığında; Ristimaki ve arkadaşlarının COX-2 ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki buldukları gözlenmiştir ($p=0.0001$). Grade 1 olan 183 hastadan 47sinde (%25), grade 2 olan 492 hastadan 181'inde (%36.8), grade 3 olan 284 hastadan 148'inde (%52) pozitif boyanma tespit etmişlerdir (57). Wulfing ve arkadaşları meme kanserli 78 hastada % 40 oranında COX-2 pozitif boyanması elde etmişler ve histolojik grade ile arasında anlamlı bir korelasyon saptamış ancak sağkalım ile aynı anlamlı ilişkiyi kuramamışlardır ($p= 0.013$) (93).

Costa ve arkadaşları 43 hastada değerlendirme yapmış anlamlı bir ilişki bulamamışlardır ($p=0.99$) (59). Yine Denkert ve arkadaşları, histolojik grade 1 olan 56 hastada (%25), grade 2 olan 113 hastada (%52) ve grade 3 olan 47 hastada (%21) pozitiflik tespit edip, bu değerleri yorumladıklarında; COX-2 ile histolojik grade arasındaki anlamlı bir korelasyon tespit edememişlerdir (60). Davies ve arkadaşları yaptığı çalışmada COX-2 ve histolojik grade arasında bir korelasyon bulamamışlardır (53).

Çalışmamızda histolojik grade 73 hastadan, birinde (%1,4) grade 1, 52'sinde (%70,4) grade 2, 20'sinde (%28,2) grade 3 olarak değerlendirildi. Histolojik grade 1'de pozitif boyanma 0, Grade 2; COX-2 duktus pozitifliği 42, COX-2 stroma pozitifliği 30, TGF- β duktus pozitifliği 24, TGF- β stroma pozitifliği 34, Grade 3; COX-2 duktus pozitifliği 17, COX-2 stroma pozitifliği 17, TGF- β duktus pozitifliği 5, TGF- β stroma pozitifliği 10 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda, histolojik grade ilgili parametrelerle karşılaştırıldığında; COX 2 duktus için $p=0.57$, COX 2 stroma için $p=0.052$, TGF- β duktus için $p=0.06$ TGF- β stroma için $p=0.71$ olarak bulundu ve anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p>0.05$).

Lenfovasküler invazyon, meme kanserlerinde, hem kötü prognoz hem de aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili bir parametredir. Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenfatiklerde tümör embolilerinin varlığı yineleme riskinde artış,

kan damarlarında tümör embolilerinin varlığı ise tümör boyutu, histolojik evresi, lenf nodu durumu, uzak metastaz gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Lenf nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametre olarak not edilmiştir (5-6).

COX-2 ile lenfovasküler invazyon arasındaki çalışmalar incelendiğinde sadece bu konuda Denkert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda pozitif bir korelasyon buldukları görülmüştür. Denkert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COX-2 ve lenfovasküler invazyon ile ilgili korelasyonu anlamlı olarak buldular ($p=0.04$). İnvazyonu tespit edilmiş 38 hastadan 22 sinda (%57) pozitif boyanma, invazyon olmayan 183 hastadan 58 tanesinde (%31) pozitif boyanma test ettiler (60).

Davies ve arkadaşları arkadaşları çalışmalarında COX-2 ve lenfovasküler invazyon ile ilgili korelasyon saptamadılar ($p=0.93$) (53).

TGF- β ile ilgili çalışmalarda genellikle nodal tutulum değerlendirilmiş olup lenfovasküler invazyon çalışmalarda değerlendirilmemiştir (82-94)

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon 77 hastadan 13'ünde pozitif (%16,8), 64'ünde negatif (%83,2) olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon negatif hastalarda, COX-2 duktus pozitifliği 11, stroma pozitifliği 8 hastada gösterilirken; TGF- β duktus pozitifliği 6, stroma pozitifliği ise 10 hastada gösterildi. Aynı değerlendirme, lenfovasküler invazyon pozitif hastalarda COX-2 duktus için 51, stroma için 39 hastada gösterilirken; TGF- β duktus pozitifliği 24, stroma pozitifliği 34 hastada saptandı. Sonuçta, çalışmamızda, COX 2 duktus için $p=0.62$, COX 2 stroma için $p=0.68$, TGF- β duktus için $p=0.48$ TGF- β stroma için $p=0.18$ olan değerler literatür ile uyumlu olarak anlamsız yorumlandı.

Tümör çapı, meme kanserinde sağ kalımı göstermesi açısından yararlı bir parametre olarak ortaya konulmaktadır. Calefi, Gaglia ve Hacene'nin çalışmalarında tümör çapını sağ kalım üzerine etkili bir prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (91-95-96). Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır. Büyük tümörlerde daha sık lenf nodu tutulumu, lenfatik yayılım ve tedaviye direnç gözlenir, ancak nüks ve mortalite oranlarını saptamada tümör çapı prognostik önem göstermez (4-5-6-25) .

COX-2 ve tümör çapı arasındaki ilişkiyi literatürde incelediğimizde tam bir birliktelik gözükmemektedir. Denkert ve arkadaşları 221 hastada yaptıkları çalışmada 142 hastanın tümör çapını 2 cm altında bulmuş ve bunlarda COX-2 pozitif boyanmayı 34 hastada %23.9, gözlemlerken tümör çapı 2 cm üstündeki 79 hastadan 46 tanesinde %58 oranında bir boyanma pozitifliği ile tümör çapı 2 cm üstünde ki hastalarda COX-2 pozitifliğini anlamlı tespit etmişlerdir ($p=0.0005$)(60). Ritsumaki ve arkadaşları da Tümör çapı 2 cm den küçük 894 hastadan 288 de pozitif boyanma %32, tümör çapı 2 cm den büyük 530 hastadan 231'inde %45.9 pozitiflik tespit ederek, tümör boyutu ile COX-2 arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. ($p=0.0001$) (57).

TGF- β ve tümör çapı arasındaki ilişkiyi literatürde incelediğimizde yapılan çalışmaların hiçbirinde anlamlı bir ilişki gözükmemektedir. Stefan M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T1 grubunda 16 hastada TGF- β pozitifliği (%40), T2 grubunda 15 hastada (%37), T3 grubunda 7 hastada (%18) ve T4 grubunda 2 hastada (%5) pozitiflik bulmuş ve bu değerler ile lenf nodu ile TGF- β ilişkisini anlamsız olarak ifade etmişlerdir (82).

Bizim çalışmamızda tümör çapı 77 hastada değerlendirildi. AJCC 2010 TNM klasifikasyonuna göre T evresi; 23 hastada (% 30,2) T1, 29 hastada (%38,2) T2, 12 hastada (%15,8) T3, olarak değerlendirildi. T1 grubundaki hastalardan, COX-2 duktus pozitifliği 11, stroma pozitifliği 10 olguda; TGF- β duktus pozitifliği 6, stroma pozitifliği 9 hastada gözlenirken; T2 grubunda, COX-2 duktus pozitifliği 40, stroma pozitifliği 29 olguda; TGF- β duktus pozitifliği 19, stroma pozitifliği 30 vakada gösterildi. T3 grubundaki hastalardan COX-2 duktus pozitifliği 12, stroma pozitifliği ise 9 hastada pozitif iken; TGF- β duktus pozitifliği 6, stroma pozitifliği 6 hastada pozitif olarak belirlendi. Tüm bu verilerle, sonuçlarımız, COX 2 duktus için $p= 0.95$, COX 2 stroma için $p=0.16$, TGF- β duktus için $p=0.65$, TGF- β stroma için $p=0.10$ olarak bulunmuş olup, tümör çapı ile COX-2 ve TGF- β arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı.

Aksiller nodal tutulum, meme kanserinde bilinen en önemli prognostik parametredir. Lenf nodu pozitifliği sistemik tümör metastazı dolayısı ile prognoz hakkında bilgi verir (25). Lenf nodu pozitif hastalar, 10 yıllık sağkalımda, %25-30 azalma gösterirler. Ayrıca tutulan lenf nodunun sayısı da önemlidir. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça hastada sağ kalımda azalma ve sistemik metastaz riski artar. Lenf nodu

tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar (97-98).

Denkert ve arkadaşları çalışmalarında, ortalama 17 adet lenf nodu pozitifliği bulmuşlar evreleme sonucunda; N0 da 17 hastada, N1 22 hastada, N2 de 16 hastada, N3 de 19 hastada COX-2 pozitifliği bulmuşlardır. Sonuçlarla ilgili yapılan istatistiki çalışmalarda, COX-2 lenf nodu korelasyonlarının anlamlı olduğunu saptamışlardır ($p=0.0005$) (60).

Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 1576 hastada lenf nodu ile COX-2 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur ($p=0.0001$). Axiller lenf nodu negatif 983 hastadan 331'i pozitif reaktivite gösterirken (%33); lenf nodu pozitif 530 hastadan 231'i (%43.6) pozitif reaktivite göstermiştir (57).

Costa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenf nodu pozitif 22 hastadan 7 sinde pozitif boyanma, 15 inde negatif boyanma tespit ederken; lenf nodu negatif 20 hastada boyanma sayısını daha az bulduğundan lenf nodu ile COX-2 arasındaki ilişkiyi anlamlı olarak kurmuşlardır ($p=0.03$) (59). Bu çalışmalara karşın Davies ve arkadaşları ile Soslow ve arkadaşlarının çalışmalarında lenf nodu ile COX-2 arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır (53-61).

TGF- β ile ilgili olarak, Kong-Feng-Ming ve arkadaşlarının çalışması ile Cateau ve arkadaşların yaptıkları çalışmalarda, lenf nodu ile TGF- β ilişkisi anlamlı bulunmuştur (87-94). Kong-Feng-Ming, %81 hastada TGF- β pozitifliği bulup, hastaların 12 tanesinde lenf nodu tutulumu tespit etmemiş yine bu grupta TGF- β seviyelerini de düşük bulmuştur. Lenf nodu metastazı ortalama 5.3 olan ikinci grupta TGF- β seviyeleri yüksek bulunmuş ve ameliyat sonrası takip edilerek, hastalarda serum TGF- β seviyelerinin düştüğü görülmüştür. Lenf nodu sayısı daha yüksek üçüncü grupta, ameliyattan sonra bile TGF- β seviyelerinin anlamlı yüksekliği görülmüştür. Tüm bu verilerle bu çalışmada, lenf nodu sayısı ile TGF- β seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulmuştur ($p=0.05$) (87).

Çalışmamızda lenf nodu metastazı 76 hastada değerlendirildi. AJCC 2010 TNM klasifikasyonuna göre lenf nodu evresi; 23 hasta (% 30,2) N0, 29 hasta (%38,2) N1, 12 hasta (%15,8) N2, 12 hastada (%15,8) N3 olarak saptandı. N0 daki hastalardan COX-2 duktus pozitifliği 15, stroma 16; TGF- β duktus pozitifliği 10, stroma 16 olguda pozitif

iken; N1 COX-2 duktus pozitifliği 19, stroma 14, TGF- β duktus pozitifliği 9, stroma 12 olguda pozitif olarak gösterildi. N2 hasta grubunda, COX-2 duktus pozitifliği 7, stroma 8; TGF- β duktus pozitifliği 6, stroma 8 hastada pozitif olarak işaretlenirken; N3 hasta grubunda, COX-2 duktus pozitifliği 10, stroma pozitifliği 9 hastada ve TGF- β duktus boyanma pozitifliği 6, stroma pozitifliği ise 8 hastada saptandı. COX 2 duktus için 0.7, COX 2 stroma için 0.87, TGF- β duktus için 0.50, TGF- β stroma için 0.29 olan p değerleri literatürle uyumsuz şekilde anlamsız olarak gözlendi.

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir. ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörler olarak ortaya çıkmaktadır (4-35-25-31).

Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COX-2 ve ER ile ilgili korelasyonu anlamlı olarak bulunmuştur ($p= 0.0001$). Bu çalışmada ER pozitif olan gruptan 658 tanesinde negatif boyanma (%66), 330 tanesinde pozitif boyanma (%33) saptanırken; ER negatif olduğu gruptan 234 tanesinde (%52) pozitif boyanma, 213 tanesinde negatif boyanma (%47) tespit ettiler. Bu çalışmada, PR pozitif gruptan 537 tanesinde negatif boyanma (%68), 249 tanesinde pozitif boyanma (%31) gözlenirken; PR'nin negatif olduğu gruptan 314 tanesinde (%48) pozitif boyanma, 329 tanesinde negatif boyanma (%51) tespit ettiler (57).

Bu parametreleri korele bulan diğer bir çalışma; Denkert ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup, COX-2 ve ER ile ilgili korelasyonu anlamlı bulunmuştur($p=0.04$). Bu çalışmada, ER pozitif olan 100 hastadan 71 tanesinde negatif boyanma (%71); 29 tanesinde pozitif boyanma (%29) gözlendi. ER negatif olan 58 hastadan 27 tanesinde (%46) pozitif boyanma, 31 tanesinde negatif boyanma (%53) bulundu (60).

Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karşıt sav olarak, COX-2 ve ER ile ilgili korelasyonu anlamsız olarak bulundu($p= 0.46$). Bu çalışmada ER pozitif olduğu 20 olguluk gruptan, 18 tanesinde negatif boyanma, 2 tanesinde pozitif boyanma izlenirken; ER negatif gruptan 23 olguluk grupta 4 tanesinde pozitif boyanma, 19 tanesinde negatif boyanma tespit edilmiştir (59). Davies ve arkadaşlarının yaptığı

çalışma ile Half ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da, COX-2 ve ER ile ilgili korelasyon bulunamadı (53-84).

TGF- β ile ER ve PR arasında yapılan araştırmalara bakıldığında, sadece Mikuzami ve arkadaşları 120 kişilik bir grupta yaptıkları çalışmada anlamlı bir korelasyon bulunduğu görülmüştür (99). Buna karşın Stefan M. ve arkadaşlarının, Kong F.M. ve arkadaşlarının Walker R.A. ve arkadaşlarının Catteau X ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların hiçbirinde korelasyon anlamlı şekilde kurulamamıştır (82-87-100-94).

Çalışmamızda ER değerleri için negatiflik/pozitiflik yönüyle korelasyon testleri yapıldı. Östrojen reseptörü 77 hastada değerlendirildi. Bunlardan 21 hastada (%29) (%10'un altı), 56 hastada (%71) (%10 ve üzeri) olarak değerlendirildi (82) Östrojen reseptörü negatif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 20 hasta, negatif 1 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 18 hasta, negatif 3 hasta izlenirken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 5 hasta, negatif 16 hasta, TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 12 hasta, negatif 9 hasta olarak saptandı. Östrojen reseptörü pozitif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 44 hasta, negatif 8 hasta, COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 30 hasta, negatif 22 hasta; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 26 hasta, negatif 26 hasta, TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 34 hasta negatif 18 hasta olarak gözlemlendi. Tüm bu değerlerden yola çıkarak elde edilen p değerleri COX 2 duktus için 0.35; COX 2 stroma için 0.02iken; TGF- β duktus için 0.20, TGF- β stroma için 0.26 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda PR değerleri için negatiflik/pozitiflik yönüyle korelasyon testleri yapıldı. Progesteron reseptörü 77 hastada değerlendirildi. 33 hastada (%44) (%10'un altı), 44 hastada (%56) (%10 ve üzeri) olarak izlenen değerler kaydedildi (82). Progesteron reseptörü negatif hastalardan COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 30 hasta, COX-2 duktus ekspresyonu negatif 4 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 28 hasta, negatif 6 hasta not edildi. TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 8 hasta, negatif 26 hasta; TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 19 hasta, negatif 15 hasta tesbit edildi. Progesteron reseptörü pozitif hastalardan, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 35 hasta, negatif 5 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 23 hasta, negatif 17 hasta izlenirken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 22 hasta, negatif 18 hasta; TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 26 hasta negatif 14 hasta bulundu. Tüm bu değerlerden yola çıkarak

elde edilen p değerleri COX 2 duktus için 0.08; COX 2 stroma için 0.01iken; TGF- β duktus için 0.05, TGF- β stroma için 0.26 olarak bulunmuştur. Korelasyon değerlerinden anlaşıldığı üzere COX 2 stroma ve ER negatifliği arasında , COX 2 stroma ve PR negatifliği arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur ($p= 0.02$) ($p=0.01$). Bu bulgular, literatür çalışmaları olan, Ristimaki ve arkadaşlarının ile; Denkert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla uyumludur (57-60).

Prognostik belirleyiciler üzerine yapılan çalışmalar grade'leme sistemleri, proliferasyon belirleyicileri, mitoz sayısı gibi parametreleri içermektedir. Mitoz sayısı uzun yıllar prognozu tahmin etmede tek başına kullanılmıştır. Lenf nodu negatif meme tümürlü hastalarda mitoz sayısının düşüklüğü iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir (101).

Ki-67 meme tümör hücre proliferasyonu belirteçlerindendir. Hücre proliferasyon belirleyicileri meme kanserindeki malignitenin derecesini belirlemenin yanı sıra, tedaviye cevabı takip ve prognostik özellikleri saptamak için de kullanılmaktadır (102). 46 çalışmanın metaanalizinde herbir çalışma için ayrı ayrı cut-off (%3.5-34) değerinin üzerinde bulunan Ki-67 değerleri olan hastalarda, lenf nodu tutulumu ile ilişkisiz relaps riski yüksek ve genel sağkalım daha kötü bulunmuştur(103). Literatür değerlendirildiğinde Ki-67 değerlendirme yöntemindeki çeşitlilik ve standardizasyon olmaması nedeniyle kılavuzlarda Ki-67 prognozu değerlendirmek amacıyla rutin olarak önerilmemektedir (5-6-25).

Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COX-2 ve Ki-67 ile ilgili korelasyonu anlamlı olarak bulunmuştur($p= 0.001$). Bu araştırmada, Ki67 nin % 20 sinin altındaki değerler negatif kabul edilmiştir. Ki 67 negatif gruptan 563 tanesinde 0-1 derece boyanma (%67), 277 tanesinde 2-3 boyanma (%33) bulunurken;, Ki67 pozitif grupta, 0-1 boyanma 225 hastada (%46), 2-3 pozitif boyanma ise 264 hastada (%54) tespit edildi(57). Ayrıca Wülfing ve arkadaşları da (93) COX-2 ile Ki-67 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (93).

Bu çalışmalara karşın Denkert ve arkadaşları, Ki 67 negatif 110 hastanın 35 tanesinde pozitif boyanma bulurken; Ki67 pozitif 32 hastadan, sadece 10 tanesine pozitif boyanma tespit etmiş ve bu değerlerle herhangi bir anlamlı korelasyon kuramamışlardır (60).

Çalışmamızda Ki67 değerleri için negatiflik /pozitiflik yönüyle korelasyon testleri yapıldı. Ki 67 ekspresyonu 75 hastada değerlendirildi. Bunlardan 18 hastada (% 24) (%20'un altı), 57 hastada (% 76) (%20 ve üzeri) olarak değerlendirildi (83). Ki 67 ekspresyonu negatif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 12 hasta, negatif 5 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 12 hasta, negatif 5 hasta izlenirken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 8 hasta, negatif 9 hasta; TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 12 hasta negatif 5 hasta kaydedildi. Ki 67 ekspresyonu pozitif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 39 hasta, negatif 18 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 36 hasta, negatif 20 hasta bulunurken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 26 hasta, negatif 31 hasta; TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 31 hasta, negatif 26 hasta olarak kaydedildi. COX 2 duktus için $p=0.18$, COX 2 stroma için $p=0.44$, TGF- β duktus için $p=0.63$, TGF- β stroma için $p=0.37$. olan p değerleri, COX-2 ve TGF- β pozitifliği ve Ki 67 korelasyonlarını anlamsız kıldı.

Meme karsinom gelişiminde süpressör genler içinde en iyi bilineni P53 tür. UV ışık, karsinojenler ve sitostatiklerin DNA'da oluşturdukları hasarı ortadan kaldırmak üzere aktifleşir. Hasar düzeltilemez ise hücre apoptoza yönlendirilir. Meme kanserlerinde 17p'nin kaybı ile malign histopatolojik özellikler arasında yakın ilişki vardır. Meme kanserlerinde aşırı p53' protein üretimi kötü prognoz için bir indikatördür. Meme kanserlerinde yapılan çalışmalar, p53 ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi, yüksek proliferasyon indeksi, aneploidi ayrıca ER ve PR yokluğu arasında yakın ilişki olduğu fikrinde birleşmiştir. Tespiti in situ'dan invaziv karsinomaya geçiş için bir marker olarak kullanılabilir (4-5-6). Allred ve arkadaşları 698 hasta örneği üzerinde çalışmışlar ve pozitif P53 boyamasının beş yıllık hastalıksız intervali azalttığını göstermişlerdir (104). Ayrıca Thor ve arkadaşları P53 (+) olgularda daha kısa bir sağkalım süresi ile karşılaşmışlardır (105). Bu araştırmalar P53 mutasyonlarının gösterilmesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunun göstergeleridir.

P53 ile COX-2 ilgisinin irdelendiği Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COX-2 ve p53 ile ilgili korelasyon anlamlı olarak bulundu($p=0.0001$). Bu çalışmada, p53 negatif gruptan 732 tanesinde, 0-1 derece boyanma (%63), 425 tanesinde 2-3 boyanma (%36) bulunurken; p53 pozitif grupta, 0-1 boyanma 130 hastada (%49), 2-3 pozitif boyanma ise 132 hastada (%50) oranında tespit edildi (57).

Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COX-2 ve p53 ile ilgili korelasyonu anlamsız ($p= 0.82$) olarak bulundu. Burada; p53 negatif 23 hastalık gruptan, 4 tanesinde pozitif boyanma, 19 tanesinde negatif boyanma gözlemlenirken; p53 pozitif gruptaki 11 hastadan, 3 tanesinde pozitif boyanma, 8 tanesinde negatif boyanma tespit etmişlerdir (59).

TGF- β ile ilgili çalışmalarda p53 korelasyonlarda kullanılmamıştır (82-94-99).

Çalışmamızda p53 değerleri için negatiflik/pozitiflik yönüyle korelasyon testleri yapıldı. P53 ekspresyonu 67 hastada değerlendirildi. Bunlardan 24 hastada (%35) (%20'un altı), 43 hastada (% 64) (%20 ve üzeri) olarak değerlendirildi (57). P53 ekspresyonu negatif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 18 hasta, negatif 5 hasta; COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 19 hasta, negatif 4 hasta izlenirken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 11 hasta, negatif 12 hasta, TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 14 hasta, negatif 9 hasta bulundu. P53 ekspresyonu pozitif hastalarda, COX-2 duktus ekspresyonu pozitif 27 hasta, negatif 15 hasta, COX-2 stroma ekspresyonu pozitif 23 hasta, negatif 19 hasta saptanırken; TGF- β duktus ekspresyonu pozitif 14 hasta, negatif 28 hasta, TGF- β stroma ekspresyonu pozitif 24 hasta, negatif 19 hasta bulundu. COX 2 duktus için 0.36, COX 2 stroma için 0.48, TGF- β duktus için 0.55, TGF- β stroma için 0.78 olan p değerlerimiz, COX 2 ve TGF- β ekspresyonuyla p53 arasındaki korelasyon ilişkisini anlamsız kıldı.

HER-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen etkisi ile hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Bu etki boyunca ortaya çıkan onkogenik mutasyonlar devamlı olarak mitozu aktiveleyen sinyallerin taşınmasında rol alırlar. Patolojik prognostik bir parametre ve moleküler belirteç olan HER-2/neu (c-erbB-2) gen durumu aynı zamanda tedavi planlanmasını yönlendirecek verilerden biridir. Meme kanserinde HER-2 pozitifliği; agresif tümör büyümesi, rekürrens riskinde artış, kısa sağkalım ve özellikle lenf nodu pozitifliği olan hastalarda kötü prognoz ile birliktedir (5-25-27).

Ristimaki ve arkadaşları çalışmalarında; COX-2 ve HER2/neu arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır ($p=0.0001$). Bu çalışmada HER2/neu negatif grupta 425 olguda pozitif boyanma (%36), HER2/neu pozitif grupta ise 132 pozitif boyanma (%50.4) tespit etmişlerdir (57).

Denkert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COX-2 dağılımı: HER2/neu negatif 73 olguluk gruptan, 28 pozitif boyanma (%38); HER2/neu pozitif 78 kişilik gruptan, 3 pozitif boyanma şeklinde tespit edilerek anlamlı ilişki kurulamamıştır(60). Davies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif yönde bir bulgu sağlanamamıştır ($p=0.67$)($p= 0.39$) (53-59).

TGF- β ekspresyonu ile HER2/neu arasındaki korelasyona ait çalışmalar literatürde tarandığında bu yöndeki çalışmalarda (Stefan M, Catteau X, Mikuzami, Feng-Ming Kong ve arkadaşları) bu parametrenin kullanılmadığı gözlemlendi (82-87-94-99).

Çalışmamızda HER2/neu 77 hastada değerlendirildi. HER2/neu (–) olan hastalarda COX-2 duktus pozitifliği 4, stroma pozitifliği 4; TGF- β duktus pozitifliği 1, stroma pozitifliği 3 hastada pozitif saptandı. HER2/neu (+) olan hastalarda ise, COX-2 duktus pozitifliği 3, stroma pozitifliği 1 olguda; TGF- β duktus pozitifliği 1, stroma pozitifliği 2 olguda gözlenmiştir. HER2/neu (++) olan hastalarda, COX-2 duktus pozitifliği 15, stroma pozitifliği 13; TGF- β duktus pozitifliği 7, stroma pozitifliği 12 hastada mevcuttur. HER2/neu (+++) olan hastalarda, COX-2 duktus pozitifliği 42, stroma pozitifliği 30; TGF- β duktus pozitifliği 21, stroma pozitifliği 28 olguda tespit edilmiştir. Bu ilişkiye ait p değerleri; COX 2 duktus için 0.57, COX-2 stroma için 0.052, TGF- β duktus için 0.06, TGF- β stroma için 0.71 olarak bulunmuş olup anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hücre Ekstraselüler Matriks (ECM) etkileşimi, ECM'in hücrelere mekanik destek sağlamasının dışında embriyogenez, hücre göçü, yara tamiri ve programlanmış hücre ölümü gibi pek çok fizyolojik olayda önemlidir. Bu fizyolojik olayların yanı sıra, tümör metastazından AIDS'e kadar pek çok patolojik durumda da aynı etkileşimler son derece önemli roller oynarlar. Bu konuda kritik elemanlar fibroblastlardır. Büyüme faktörleri ve kimokinler ile iletişim meydana gelen ECM değişikliği sonucu ortaya çıkan onkogenik sinyaller en nihayetinde proliferasyon ve invazyonla sonuçlanır. Vaskülogenezi başlatan birçok faktörden en önemlilerinden VEGF angiogenezde rol oynarken, FGF-1 ve FGF-2 migrasyon tetikleyicileridir. Stromadan salgılanan anjiopoetin, EGF, IGF, trobospondin, anjiostatin, fibroblast aktive edici protein, COX-2 ve TGF- β da proliferasyon ve invazyonla sonuçlanan bu sürecin suçlu molekülleridir (106).

COX-2 ve TGF- β nin bu etkilerine bakıldığı zaman meme karsinogenezinde, her ikisinde kuvvetli birer biomarker olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce ile bu iki biomarker diğer prognostik parametrelerle birlikte değerlendirilip korelasyonlar bulunmaya çalışılmıştır. Bu konuda en kapsamlı vaka sayısına ulaşan çalışma Ristimaki ve arkadaşlarının yaptığı araştırmadır. Bu araştırmada; ER, PR negatifliği, yüksek tümör çapı, lenf nodu metastazı ve artmış Cerb-B2 ve P53 düzeyi ve artmış proliferatif kapasite, duktal histolojik tip ve tümör çapı ile korelasyon saptanmıştır (57). Denkert ve arkadaşlarına ait çalışmada ise, lenf nodu durumu tümör çapı, vasküler invazyon ve negatif ER durumu ile korelasyon bulunmuştur (60). Diğer çalışmalarda vaka sayısı oldukça sığdır.

Meme kanserli vakalarda kanserli dokuya ait stromada COX-2 ile yapılan çalışma azdır. Çalışmalarda ağırlıklı olarak, normal doku ve meme kanserli dokudaki epitelyal elemanların boyanma karakterleri kıyaslanmıştır. Half ve arkadaşları hem meme kanserli, hemde DCIS li hasta grubunda değerlendirme yapmışlar ve kansere komşu, normal olarak değerlendirilen meme dokusunda COX-2 ekspresyonunu %81 oranında anlamlı pozitif olarak tespit etmişlerdir (84).

TGF- β duktus stroma ekspresyonu arasında ilişkiyle ilgili yayınlara bakıldığında; Cattteau X. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tümör epitelinde normal dokuya göre anlamlı pozitiflik tespit edilirken; stromada da anlamlı boyanma saptanmıştır. Stromadaki bu yüksek TGF- β ekspresyonun SMA ve miyofibroblastların dönüşüm süreciyle ilişkileri incelenmiş ve tedaviden sonra aynı parametrelerin regresyonu gözlemlenmiştir($p=0.02$) ($p=0.001$) (94).

Mikuzami ve arkadaşları normal meme ve meme kanserli iki ayrı grupta yaptıkları çalışmada, meme kanserli olgularda, %38 pozitif boyanma bulmuşlardır. Bu çalışmada da meme kanserli epitel ve stromada anlamlı (%43) pozitif boyanma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, hastalar, 2 yıl gözlem altında tutulmuş, TGF- β ekspresyonu gösteren grubun daha kötü prognoz gösterdiği ortaya konmuştur (99).

Çalışmamız toplam 77 meme kanserli hastanın dokularını içermekte idi. COX-2 duktus ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. 21 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%28,7), 52 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%71,3) sonuç elde edildi. COX-2 stroma ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. 25 hastada

negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%34,3), 48 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%65,7) olarak saptandı . TGF- β duktus ekspresyonu 73 hastada değerlendirildi. 43 hastada negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%59), 30 hastada pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%41) immünreaktivite gözlenirken; TGF- β stroma ekspresyonu 73 hastadan, 28 tanesinde negatif (0 ve 1 pozitif immünreaktivite) (%38,4), 45'inde ise pozitif (2 ve 3 pozitif immünreaktivite) (%61,6) idi. 4 hastada parafin bloklardaki hasarlar sebebi ile immünhistokimya için alınan kesitlerde doku bütünlüğü sağlanamamıştır. Çalışmamızda, hem COX-2 hemde TGF- β için, duktus epitelinde olduğu kadar stromal hücrelerdede yüksek derecelerde pozitif boyanma tespit ettik. Korelasyonlarına baktığımızda COX-2 duktus ile COX 2 stroma ekspresyonu arasında ki ilişki ile TGF- β duktus ve TGF- β stroma ekspresyonu arasında ilişkiyi anlamlı olarak saptayamadık ($p= 0.09$) ($p= 0.15$). Ancak, TGF- β stroma ve COX 2 stroma pozitifliklerinin arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.001$). Bu da her iki biomarkerın bu hastalıktaki pozitif eşleşmelerini göstermeleri açısından önemli bir bulguydu.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda meme kanserinde COX-2, İHC metodu ile 73 hastada çalışılmış olup; COX-2 duktus ekspresyonu; 22 hastada negatif (%30), 52 hastada pozitif (%70) olarak bulunmuştur. Yine COX-2 stroma ekspresyonu 26 hastada negatif (%36), 48 hastada pozitif (%64) olarak bulunmuştur.

2. Değerlendirmelerde, COX-2 ile yaş, lenf nodu, evre, Cerb-B2, LVI, Ki-67, p53, histolojik grade, proliferasyon skoru gibi histopatolojik değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yalnız, COX 2 stroma reaktivitesi ile ER ve PR negatifliği arasında anlamlı korelasyonlar kurulmuştur ($p=0.02$ ve $p=0.01$).

3. Çalışmamızda meme kanserinde TGF- β , İHC metodu ile 73 hastada çalışılmış olup; TGF- β duktus ekspresyonu; 43 hastada negatif (%59), 30 hastada pozitif (%41) idi. Yine TGF- β stroma ekspresyonu; 28 hastada negatif (%38,4), 45 hastada pozitif (%61,6) idi

4. TGF- β ile, yaş, lenf nodu, evre, Cerb-B2, LVI, ER, PR, Ki-67, p53, histolojik grade, proliferasyon skoru gibi histopatolojik değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5. Değerlendirmelerimizde, TGF- β stroma ve COX 2 stroma reaktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.001$). Bu da her iki biomarkerın bu hastalıktaki pozitif eşleşmelerini göstermeleri açısından önemli bir bulgudur.

6. Diğer klasik prognostik parametrelere göre COX-2 ve TGF β immunreaktivitesinin göreceliği, maliyeti, ilaç etkileşimleri, prognostik gösterge gücü değerlendirildiğinde COX-2 ve TGF β ekspresyonu iyi bir prognostik parametre değildir.

Çalışmamız retrospektif, immunohistokimya temelli bir çalışmadır. Immunohistokimyasal değerlendirmenin subjektifliği ve araştırmacılar arası farklılık, yanlış kaynaklarının temelini oluşturabilir. Bu noktada, geniş vaka serilerinin kullanılması sorunun aşılmasına yardımcı olabilir. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı, olgulara ait öykünün, yani, selektif COX-2 inhibitörü veya klasik NSAİİ kullanımının bilinmemesidir.

Analizlerimizde, negatif ve pozitif grupları oluşturabilmek için kullanılan değerler, güncel parametreler ışığında yapılmaya çalışılmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı gibi parametrelerin sınıflandırılmasında belirli cut-off değeri kullanmak yerine, direkt sayısal parametreler tercih edildi. Bu standardizasyonun yapılmamasının literatür farklılığına yol açtığı düşünülebilir.

Araştırmalarımızda, COX 2 stroma pozitif reaktivitesi ile ER ve PR negatif reaktiviteleri arasındaki anlamlı ilgi dışında, bilinen histopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır ($p= 0.02$ ve $p=0.01$). Tümörlü dokuda saptanan, epitelyal ve stromal boyanma oranları, yüksek ve anlamlı olsa da; mevcut çalışmalar ışığında, henüz, COX-2 ve TGF- β immunreaktivitesinin prognostik amaçlı kullanımı çokta uygun gözükmemektedir.

Sonuç olarak; bizim incelemelerimiz ışığında, COX-2 ve TGF- β , meme kanserlerinde, klasik histopatolojik ve prognostik parametrelere göre; göreceliği, maliyeti, prognostik gösterge gücü değerlendirildiğinde iyi bir prognostik parametre olarak bulunamamıştır. Ancak, çalışmamızın yukarıda da ifade edilen kısıtlı yönleri de gözönüne alındığında; sağlıklı klinik bilgilere sahip, geniş olgu serileri ile yapılacak, tekrarlayan çalışmalarla, bu konudaki eksik alan kapatılarak; bu iki biomarker hakkında daha net sonuca varılabilir. Bizim araştırmamız, bu konudaki basamak çalışmalardan biridir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8
- 2 . Parkin Max D., MD, Freddie Bray, J. Ferlay, Paola Pisani: Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108, 2005
- 3 . Boyle P., Ferlay J.: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16:481-8, 2005
4. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 99-102
5. Decker T, Hungermann D, Böcker W. Prognostic and predictive factors of invasive breast cancer: update 2009. *Pathologe* 2009; 30 (1): 49-55.
6. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (3): 309-330.
7. Timothy H L, Bishop-Bailey D, Liu C H, Schaeffers H J,Trifan O C. Cyclooxygenase 1 and 2 enzymes. *The International Journal of Cell Biology and Chemistry* 1999;31: 551-557
8. Masferrer J L, Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.* 2000 60:1306-1311
9. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-21.
10. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-29.
- 11 Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. In: Johnson D,editor. Pectoral Girdle and Upper limb . In: Gatzoulis MA,editor. Thorax . 40 th ed. Spain: Churchill & Livingstone; 2008. p. 791-822,909-38,1534-46,1591- 94. Moore K L . Clinically Oriented Anatomy. 2 nd ed. Chap. 1: The Thorax, Baltimore:, Williams& Wilkins; 1985. p 49-75.

12. Skandalakis JE et al. Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. In: Colborn GL, Weidman TA, Mırlas P, Symbas P, Skandalakis JE, Editors. Thoracic wall and pleurae. In: Skandalakis JE, Colborn GL, Skandalakis PN, Weidman TA, Skandalakis LJ, editors. Breast. Athens: Medical Publications, PMP; Vol:2; 2004. p. 119-53, 155-85.
13. Sinnatamby CS. Last's Anatomy Regional and Applied. 10th ed. Edinburgh, London: Churchill & Livingstone; 1999. P. 10, 174-8, 211-13.
14. Başoğlu M. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histoloji ve Fizyolojisi Anatomy, Embriology, Histology and Physiology of Breast Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2010;3 (3):1-7
15. Miller BA, Fever EJ, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: relevance of early detection. Cancer Causes Control 1991; 2: 67-74.
16. Henderson IC. Risk factors for breast cancer. Cancer 1993; 71: 2127-2140.
17. Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow FB, Clarke C, Erdmann CA, Lee M, Maghadassi M, Peskin – Mentzer R, Quesenberg CP, Sounders- Mason V, Spence L, Suzuki M, Gould M. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. Breast Cancer Res 2003;5 (4): 88-102.
18. Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. Lancet 1995; 346:883-887.
19. Hankin JH. Role of nutrition in women's health. Diet and breast cancer. J Am Diet Assoc 1994; 93: 994.
20. Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. Int J Cancer 2003; 105 (3): 390- 393.
21. Mincey BA. Genetics and the management in women at high risk for breast cancer. Oncologist 2003; 8 (5): 466-473
22. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Ellis Kahn MJ. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. JAMA 1997; 277:997-1003.

23. Laklani S. R. Lakhani, S. R., Ellis. I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition:2012:8-9
24. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
25. Erhan Y. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. Ulusal Cerrahi Dergisi 1995; 11 (5): 322-333.
26. Mitra I, Mac Rae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology ? Sur J Cancer 1991; 27: 1524-83.
27. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970; 131: 79-88.
28. Elston, C. W., and I. O. Ellis. "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. " Histopathology 19. 5 (1991): 403-410.
29. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. Nuclear hormon receptors. London: Academic Press, 1991: 15-38.
30. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Coughnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnoli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 1997; 45: 241-9.
31. Key T J, Pike M C. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 29-43
32. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 244: 707-12.
33. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. Cancer. 2000; 88: 804-13.
34. Bezwoda WR. C-erb-B2 expression to treatment in metastatic breast cancer. Med Oncol. 2000;17:22-8.

35. Rosa FE, Caldeira JR, Felipes J, Bertonha FB, Quevedo FC, Domingues MA, Moraes Neto FA, Rogatto SR. Evaluation of estrogen receptor alpha and beta and progesterone receptor expression and correlation with clinicopathologic factors and proliferative marker Ki-67 in breast cancers. *Hum Pathol* 2008; 39 (5): 720-730
36. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (10): 736-750.
37. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, Jud S, Schrauder M, Loehberg CR, Beckmann MW, Hartmann A, Lux MP. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast* 2009; 18 (2): 135-141.
38. Jarvinen TA, Tanner M, Rantanen V, Barlund M, Borg A, Greinman S. Amplification and deletion of topoisomerase IIa associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:839-47.
39. Colin D. Prostaglandins and Leukotriens: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* 2006; 294 (5548): 1871-1875.
40. Marks, Friedrich, and Gerhard Fürstenberger, eds. Prostaglandins, leukotrienes, and other eicosanoids: From biogenesis to clinical application. John Wiley & Sons, 2008.
41. LS Wolfe Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, and Other Derivatives of Carbon-20 Unsaturated Fatty Acids . *Journal of neurochemistry*, 1982 Volume 38, Issue 1, 1–14
42. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145-182.
43. SMITH, William L. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal*, 1989, 259. 2: 315.

44. Gridley, G., McLaughlin, J. K., Ekbom, A., Klareskog, L., Adami, H-O., Hacker, D. G., Hoover, R., and Fraumeni, J. F., Jr. _incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J. Natl. Cancer Inst.*,85: 307-311, 1993
45. Thun, M J. Aspirin, NSAIDs, and digestive tract cancers. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13: 269-88.
46. Williams CS, Mann M, DuBois RN: The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999, 18:7908-7916.
47. Phillips, R. K. S., et al. "A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. " *Gut* 50. 6 (2002): 857-860.
48. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993; 18: 1313-6
49. Rozic Z G, Chakraborty C, Lala P K. Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis. *Int. J. Cancer*, 93: 497–506, 2001
50. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501
51. Dohadwala, Mariam, et al. "Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent invasion is mediated by CD44. " *Journal of Biological Chemistry* 276. 24 (2001): 20809-20812.
52. Yang, Wan-Lin, and Harold Frucht. "Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. " *Carcinogenesis* 22. 9 (2001): 1379-1383
53. Davies G, Salter J, Hills M, Martin A L, Sacks N, Dowsett M. Correlation between Cyclooxygenase-2 and expression and angiogenesis in human breast cancer. *Clin cancer Res.* 2003;9:2651-2656

54. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2000; 20: 5767-72.
55. Boland GP, Butt IS, Prasad R, Konx WF, Bundred NJ. COX-2 expression is associated with an aggressive phenotype in ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2004; 90 (2): 423-429.
56. Sujii M. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3336-40
57. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, Joensuu H, Isola J. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62 (3): 632-635
58. Brodie AM, Lu Q, Long BJ, Fulton A, Chen T, Macpherson N, DeJong PC, Blankenstein MA, Nortier JW, Slee PH, van de Ven J, van Gorp JM, Elbers JR, Schipper ME, Blijham GH, Thijssen JH. Aromatase and COX-2 expression in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79 (1-5): 41-47.
59. Costa C, Soares R, Reis-Filho J S. Cyclo-oxygenase-2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol* 2002;55: 429–434
60. Denkert C, Winzer KJ, Müller BM, Weichert W, Pest S, Köbel M, Kristiansen G, Reles A, Siegert A, Guski A, Hauptman S. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97 (12): 2978-2987
61. Soslow R A, Dannenber J A, Rush D, Woerner B M, Khan N K, Masferrer J, Koki T A. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic and mammary tumors. *Cancer* 2000;89:2637-45.
62. Shim V, Gauthier ML, Sudilovsky D, Mantei K, Chew KL, Moore DH, Cha I, Tlsty TD, Esserman LJ. Cyclooxygenase-2 expression is related to nuclear grade in ductal carcinoma in situ and is increased in its normal adjacent epithelium. *Cancer Res* 2003; 63 (10): 2347-2350

63. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimaki A, Vierkant RA, Lingle WL, Frost MH, Hartmann LC. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (6): 421-427
64. Singh-Ranger G, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer and implications of COX-2inhibition. *EJSO* 2002; 28: 729-737
65. Singh B, Lucci A. Role of Cyclooxygenase-2 in Breast Cancer. *Journal of Surgical Reserach* 2002;108: 173-179
66. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 1996; 19: 4424-9.
67. Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9 (4): 210-219
68. Bulum SE, Price TM, Aitken J, Mahemdroo MS, Simpson ER. A link between breast cancer and local estrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue aromatase cytochrome P450transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse trasncription. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (6): 1622-1628.
69. Perrone G, Zagami M, Santini D, Vincenzi B, Gullotta G, Morini S, Battista C, Guerriero G, Altomare V, Tonini G, Rabitti C. COX-2 expression in lobular in situ neoplasia of the breast: correlation with histopatoloical grading system according to the Tavassoli classifictaion. *Histopathology* 2007; 51 (1): 33-39.
70. Watanabe O, Shimizu T, Imamura H, Kinoshita J, Utada Y, Okabe T, Kimura K, Hirano A, Yoshimatsu K, Aiba M, et al.: Expression of cyclooxygenase-2 in malignant and benign breast tumors. *Anticancer Res* 2003, 23:3215-3221.
71. Dohadwala M, Yang SC, Luo J, Sharma S, Batra RK, Huang M, Lin Y, Goodglick L, Krysan K, Fishbein MC, Hong L, Lai C, Cameron RB, Gemmill RM, Drabkin HA, Dubinett SM. Cyclooxygenase-2 dependent regulation of E-cadherin: prostaglandin E (2) induces transcriptional repressors ZEB1 and snail in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66 (10): 5338-5345

72. Mann JR, Backlund MG, Buchanan FG. Repression of prostaglandin dehydrogenase by epidermal growth factor and snail increases prostglandin E2 and promotes cancer progression. *Cancer Res* 2006; 66 (13): 6649-6656.
73. Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta- Smad signaling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-73.
74. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
75. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-810.
10. Kang Y, Chen CR, Massague J. A self-enabling TGF-beta response coupled to stress signaling: Smad engages stres response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Mol Cell* 2003; 11: 915-26.
76. Jang CW, Chen CH, Chen CC, Chen JY, Su YH, Chen RH. TGF-beta induces apoptosis through Smad-mediated expression of DAP-kinase. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 51-8.
77. Kim SG, Jong HS, Kim TY, Lee JW, Kim NK, Hong SH, Bang YJ. Transforming growth factor-beta 1 induces apoptosis through Fas ligand-independent activation of the Fas death pathway in human gastric SNU-620 carcinoma cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 420-34.
78. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
79. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-29.
80. Wakefield LM, Romerts AB. TGF-beta signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 22-9.
81. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. *Nature* 2003; 425: 577-84.

82. Stefan M. Gorsch, Vincent A. Memoli, Th6r6se A. Stukel, Leslie I. Gold, and Bradley A. Arrick Immunohistochemical Staining for Transforming Growth Factor/1 Associates with Disease Progression in Human Breast. *CANCER RESEARCH* 52,6949-6952,December 15,1992
83. Ahlin, C., Aaltonen, K., Amini, R. M., Nevanlinna, H., Fjällskog, M. L., & Blomqvist, C. (2007). Ki67 and cyclin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values?. *Histopathology*, 51 (4), 491-498.
84. Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62 (6): 1676-1681
85. Crowe JP, Gordon NH, Shenk PR,et al. Age does not predict breast cancer outcome. *Arch Surg* 1994;129:483-488
86. Qian, Biyun. High miR-21 expression in breast cancer associated with poor disease-free survival in early stage disease and high TGF- β 1. " *Breast cancer research and treatment* 117. 1 (2009): 131-140.
87. Kong, Feng-Ming. Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Annals of surgery* 222. 2 (1995): 155.
88. Butta, Anju, et al. "Induction of transforming growth factor β 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. " *Cancer research* 52. 15 (1992): 4261-4264.
89. Rosen PP, Goshen S, Saigo PE, et al. A longterm follow-up survival in Stage I and Stage II breast carsinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:355-356.
90. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20); 3271-3277.
91. Hacene K, Le Doussal V, Rouesse J,et al. Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 2034-2043.

92. Stierer M, Rosen HR, Weber R, et al. Longterm analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller than one centimeter. *Surg Gynecol Oncol* 1992; 175: 151-160.
93. Wülfing, Pia. Analysis of cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer: high throughput tissue microarray analysis *Journal of cancer research and clinical oncology* 129. 7 (2003): 375-382.
94. Xavier Catteau, Philippe S. Jean C. Myofibroblastic stromal reaction and lymph node status in invasive breast carcinoma: possible role of the TGF- β 1/TGF- β R1 pathway. Catteau et al. *BMC Cancer* 2014, 14:499
95. Caleffi M, Fentiman IS, Birkhead BG. Factors at presentation influencing the prognosis in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:51-56.
96. Gaglia P, Bussone R, Cardarola B, et al. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 849-584.
97. Fischer B, Redmond C, Fischer ER, et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *New Eng J Med* 1985; 312: 674-681.
98. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. *Ann Surg* 1990; 211: 250-259.
99. Mizukami, Y. Nonomura, A. Yamada, T, Kurumaya, H. Hamashi, M., Koyasaki, NTaniya, T., Noguchi, M., Nakamura S., and Matsubara F. Immunohistochemical demonstration of growth factors, TGF-B neu oncogene product in benign and malignant breast tissues. *Anticancer Res.*, 10:1115-1126, 1990
100. Walker, R. A. and Dearing S. J. Transforming growth factor beta 1 ductal carcinoma in situ and invasive carcinomas of the breast. *Eur. j. Cancer*, 28-641-644, 1992
101. Clayton F. Pathological correlates of prognosis in lymph node-negative infiltrating ductal carcinomas: Mitotic count is the best single indicator. *Cancer* 1991; 68:1309-17.

102. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Ferno M. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast- relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37:1514-22
103. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96
104. Allred, D. Craig. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer *Journal of the National Cancer Institute* 85. 3 (1993): 200-206.
105. Thor, Ann D. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 84. 11 (1992): 845-855.
106. Seemayer, Thomas A. Myofibroblasts in the stroma of invasive and metastatic carcinoma A possible host response to neoplasia. *The American journal of surgical pathology* 3. 6 (1979): 525-534.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ERZURUM

MEME KANSERLERİNDE STROMAL COX-2 VE TGF B YOĞUNLUĞUNUN KLASİK
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rabia DEMİRTAŞ

Dekanlık makamının 04.12.2014 Tarih ve 5778 sayılı yazıları ile gönderilen Tıbbi Patoloji anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Rabia DEMİRTAŞ'a ait "Meme Kanserlerinde Stromal Cox-2 ve TGF B Yoğunluğunun Klasik Prognostik Parametrelerle Karşılaştırılması" isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metot, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 04.09.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.12.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.12.2014

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Elif DEMİRCİ

Jüri : Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Jüri : Doç.Dr.Mehmet Eşref KABALAR

Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ERZURUM