



BURSA-2006
T.C ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA
BİR APOPTOZİS GÖSTERGESİ OLAN SERUM KIRILMIŞ SİTOKERATİN
18 DÜZEYLERİNİN, TEDAVİYE YANITLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Esra KARAAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2006



BURSA-2006
T.C ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA
BİR APOPTOZİS GÖSTERGESİ OLAN SERUM KIRILMIŞ SİTOKERATİN
18 DÜZEYLERİNİN, TEDAVİYE YANITLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Esra KARAAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H.Asuman TOKULLUGİL

BURSA-2006

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş	1- 42
A.Meme Kanseri	2-19
A.1. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	2-4
A.2. Meme Kanserinde Etyoloji	4-6
A.3. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	7-10
A.4. Patolojik Anatomi	10-13
A.5. Meme Kanserlerinin Evrelendirilmesi	14-17
A.6. Tümör Belirleyiciler	17-20
B- Apoptozis	20-23
B.1.Apoptozisin Mekanizması	23-32
C.Kanser Oluşumu	33-34
C.1.Kanser Gelişimi	34-37
C.2.İnvazyon Ve Metastaz	37- 38
D- Sitokeratinler	39-41
Gereç ve Yöntem	43-46
Bulgular	47-58
Tartışma ve Sonuç	59-64
Ekler	65
Kaynaklar	66-71
Teşekkür	72
Özgeçmiş	73

ÖZET

Sitokeratin 18, basit epitel hücreleri, intermediate filamanlarının major komponentidir ve basit epitelin tümörlerinden kaynaklanır. CK-18, en fazla meme, prostat, akciğer, kolon ve over kanserlerinden eksprese edilir. CK 18 apoptozis esnasında kaspazlarla kırılarak, proteolitik parçalarına ayrılır. Bir monoklonal antikor olan, M30, CK18'in Asp396'da kırılan parçalarını tanır.

Bu çalışmada malign meme kanserli hastalarda (n:37) serum M30 düzeyleri incelendi. Bu düzeyler ile benign meme hastalıklı (n:35) ve sağlıklı bireylerin (n:34) serum M 30 düzeyleri karşılaştırıldı. Malign meme kanserli hastalardan yalnızca 11'i neoadjuvan kemoterapi almıştı. Kemoterapi tedavisinin öncesinde ve sonrasında saptanan serum M30 düzeyleri karşılaştırılarak kemoterapinin olası etkileri değerlendirildi.

Malign olgular 37 kişiden oluşurken benign ve sağlıklı kontrol grubu toplam 69 kişiden oluşmaktaydı. Serum M30 düzeyleri ELISA metodu ile ölçüldü.

Kemoterapinin apoptozis indüksiyonundaki etkisini değerlendirmek için serum M30 düzeyleri ilk kemoterapiden önce ve 24 ve 48 saat sonra ölçüldü. Hem 24 hemde 48.saatlerde elde edilen M30 düzeylerinin, tedavi öncesi düzeylerden daha yüksek bulunmasına rağmen, sadece 24.saatte elde edilen M30 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştı (p:0,05).

Metastatik meme kanserli hastaların serum M30 düzeyleri, sağlıklı, benign meme hastalığı olan ve primer meme kanserli hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,05). Bununla birlikte primer meme kanserli hastalar ile benign meme hastalığı olanlar ve sağlıklı kişiler arasında serum M30 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron (PgR) reseptörü (-) malign meme kanserli hastaların serum M30 düzeyleri ER ve PgR (+) hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,03, p:0,01).

Kemoterapetik ajanlarla tedavi, apoptozise neden olur. M 30 bir apoptozis markırıdır ve tedavinin başlangıcından sonra düzeyleri hasta serumunda artar. Bu çalışma sonucunda M30 düzeylerinin, tedavinin izlenmesinde , tümör progresyonunun ve rekürrens belirtilerinin erken saptanmasında, klinisyenlere yardımcı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, apoptozis, M30, kırılmış sitokeratin

18

SUMMARY

Cytokeratin 18 (CK 18) is a major component of intermediate filaments of simple epithelial cells and tumors derived from such cells. CK 18 is expressed by most types of carcinomas, including those of the breast, prostate, lung, colon and ovary. During apoptosis cytokeratin 18 is cleaved by caspases. A monoclonal antibody, M30, specifically recognises a fragment of CK18 cleaved at Asp396.

In this study, the M30 levels in serum of patients with malign breast cancer (n:37) were investigated. These levels were compared with serum M30 levels obtained from patients with benign breast disease (n:35) and healthy subjects (n:34). Only eleven of malign breast cancer patients received neo-adjuvant chemotherapy. The possible effect of chemotherapy on serum M30 levels was evaluated by comparing the serum levels obtained before and after chemotherapy.

Malign and nonmalign group (benign and control group altogether) were consisted of 37 and 69 subjects, respectively. Levels of M30 in serum were measured by ELISA method.

Serum M30 levels were determined before and 24 hours and 48 hours after the administration of first chemotherapy to assess the effect of chemotherapy on apoptosis induction (n:11). Although both M30 levels obtained 24 hours and 48 hours after the chemotherapy were higher than the pre-treated levels, only statistically significant difference was detected in M30 levels obtained after 24 hours ($p:0,05$)

Patients with metastatic cancer showed significant higher levels of M30 antigen than healthy, benign breast disease controls and patient with primary breast cancer ($p<0,05$). However no significant difference was found

in serum M30 levels between primary breast cancer and healthy groups and benign breast disease ($p>0.05$).

Oestrogene reseptor (ER) and progesterone (PgR)-negative primary breast cancer patients had significantly higher M30 antigen levels when compared with the ER and PgR positive ones ($p:0,035$, $p:0,014$).

Chemotherapeutical agent treatment induce apoptosis. M30 antigen is a apoptosis marker and increased in patient sera, after the onset of therapy. We conclude that M30 levels may help clinicians in monitoring treatment and providing early indications on recurrence and tumor progression.

Key Words: Breast cancer, Apoptosis, M30, cleaved cytokeratin 18

GİRİŞ

Meme kanseri gelişmiş ülkelerdeki kadınlar arasında sık görülen bir kanser olup, yaşam boyu oluşma riski 1/12 ile 1/20 arasında değişmektedir (1). Tüm dünyada kanser ölümleri içerisinde meme kanseri nedeniyle oluşan ölümler, akciğer, mide, kolon, ve rektum, karaciğer kanserleri nedeniyle oluşan ölümlerden sonra 5. sırada yer almaktadır (2). Amerika birleşik devletlerinde , kadınlarda meme kanseri, deri kanserinden sonra en sık olarak tanı konulan kanser türüdür ve kanser nedeniyle oluşan ölümler içerisinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (3). Türkiye’de 1991 yılında kanser tanısı koyan ve patoloji servisi olan 16 merkezi kapsayan bir çalışmada 1985-1990 yıllarına ait toplam 31,950 kanser olgusu incelenmiştir (4). Bu çalışmada kanserlerin %20’sinin meme kanseri olduğu, 1985-1987 yılları arasında genel kanserler içerisinde ikinci sırada yer alan meme kanserinin, 1988-1990 yılları arasında 1. sıraya yükseldiği saptanmıştır (4). Sağlık bakanlığı 1995 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanserlerin %23,5’ini meme kanserleri oluşturmaktadır ve meme kanseri insidansı 4,8/100.000’dir (5).

Meme kanseri 30 yaşından sonra artmaya başlar, 45-55 yaşlarında diğer bir deyişle menopozda bir duraklama görülür. 55 yaşından sonra ise insidans hızla yükselir (6,7).

Meme kanserinde erken tanı çok önemlidir. Neoadjuvan tedaviye klinik yanıtın değerlendirilmesi problemleri bir konudur. Klinik muayene, mamografi, meme ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), memenin patolojik incelemesi, tümör markırları gibi pek çok yöntemle “tedaviye yanıt” değerlendirilmeye çalışılır. Tedavinin etkinliğini erken dönemde saptamak, hastanın servisi için önemlidir. Bunun saptanması için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Hekimler erken evrede tanı ve tedavi olanağı sağlayacak, tedaviye yanıtı olabilecek en erken zamanda

belirleyebilecek, böylece tedavi protokolünü daha erkenden değiştirmeye olanak sağlayabilecek, yaşam kalitesi ve süresini artıracak araştırmalara gereksinim duymaktadırlar. İşte bu nedenlerle bu araştırmada serum sitokeratin 18 düzeyi ölçülerek, onkologların rutin labaratuvarlarda yukarıda belirtilen amaçlarla kullanılabilmesi, yeni bir parametre olarak önerilebilirliği incelenecek ve değerlendirilecektir.

A. MEME KANSERİ

A.1. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş: Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. Olguların çoğu 50 yaşından sonra görülmektedir. Ancak, kız kardeşi veya annesinde, genç yaşta meme kanseri saptanmışsa, bu kişilerde daha erken yaşta meme kanseri oluşabilmektedir. Genellikle bu 40 yaş civarı olmaktadır (8,9).

Doğurganlık ve Menstruasyon Öyküsü: Meme kanseri riski erken menarş, geç menopoza ile birlikte artmaktadır. Menarşın 12 yaşından önce olması, menopozun 55 yaşından sonra gerçekleşmesi meme kanseri riskini artırır. İlk doğumunu erken yaşta yapanlarda ise meme kanseri riski azalmaktadır (10).

Östrojen Tedavisi: Uzun süreli oral kontraseptif kullanmak meme kanseri riskinde hafif bir artışa neden olur (11). Postmenopozal hormon replasman tedavisi ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bulguları arasında çelişkiler olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmaların analizinde; 5 yıl veya daha uzun süreli hormon replasman tedavisi (HRT) gören kadınlarda göreceli risk 1,35 olarak saptanmıştır. Bu risk artışı tedavinin kesilmesi ile azalmaya başlamakta ve 5 yıl içinde ortadan kalkmaktadır (11).

Yaşam Biçimi: Kilo alımı, şişmanlık, postmenopozal meme kanseri için risk faktörüdür. Aynı durum premenopozal meme kanserinde risk

azaltıcıdır. Meme kanseri, yağ oranı yüksek diet, alkol kullanımı, fiziksel aktivitelerin derecesi ile ilişkilidir.

Meme Hastalığı Öyküsü: Nonproliferatif meme hastalığına göre meme kanseri geliştirme riski, atipik hiperplazide 2.5-5.3 kez, atipik olmayan proliferatif hastalıkta ise 1.6-1.9 kez daha fazladır (12 -15). Fibroadenomu olan ve proliferatif hastalığı olmayan kadınların 22 yıl süreli izlemleri sonucunda meme kanseri oluşma riskinin %40-90 arasında arttığı bulunmuştur (15). Mamogram sonucunda meme dokusunda %75 veya daha fazla dansite artışı olan kadınlarda, dansite artışı olmayanlara göre, meme kanseri riski 5 kat artmaktadır (16). Meme biyopsilerinde çıkan lobüler karsinoma insitu, invazif kanser riskini 7-12 kat artırmaktadır (17).

Ailevi Meme Kanseri Öyküsü: 38 ayrı çalışmanın analizi sonucunda birinci derecede akrabasında meme kanseri olan kişilerin meme kanseri geliştirmesinin riski 2.1'dir (18). Bu risk meme kanseri olan akrabanın yaşı ne kadar küçükse o kadar artmaktadır (19-21). Meme kanseri olgularının %5-10'unda otozomal dominant (OD) bir kalıtım vardır. Kalıtsal meme kanserinde OD kalıttan sorumlu olan Breast cancer-1 (BRCA1) ve Breast cancer-2 (BRCA2) mutasyonlarıdır.

Tablo-I: Meme kanseri risk faktörleri (22).

Yüksek Risk (x4)	Orta Risk(x2-4)	Düşük Risk(x1-2)
Kadın cinsiyet	1.derecede akrabada meme kanseri	Alkol
> 50 yaş	Menarş yaşının <12	HRT
Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupalı	Yüksek sosyoekonomik sınıf	Oral kontraseptif kullanımı
Meme kanseri anamnezi	Geç gebelik	Yağlı, yüksek kalorili diyet
Aile hikayesi	Post menopozal obezite	
Ailesel kanser sendromu	Over veya endometriyum kanseri	
Atipik proliferatif benign meme hastalığı	Atipik olmayan proliferatif meme hastalığı	

A.2. MEME KANSERİNDE ETYOLOJİ

Endokrin Etkenler

1-Reprodüktif Etkenler:

- Erken menstruasyon yaşı, meme dokusunun östrojene maruziyet süresini uzatır. Bu nedenden dolayı erken menarşın meme kanseri riskini arttırdığına inanılmaktadır (23).
- Uzun süren laktasyonların, ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu etki yaptığı varsayılmaktadır (24,25).
- Doğurmamış ya da evlenmemiş kadınlarda meme kanseri görülme olasılığı daha fazladır (26,27).
- İlk doğumunu 35 yaşından sonra yapmış olmak ve geç menopoz da meme kanseri görülme olasılığını arttırmaktadır (26,27).

2-Hormonal Etkenler:

Gebelik ve laktasyonun da meme kanserine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Deneysel olarak farelerde puberteden önce ooforektomi yapılması ile meme kanseri oranının çok düştüğü, buna karşın erkek farelerde kastrasyon sonrası östrojen verilmesi sonucu yüksek oranda meme kanseri oluştuğu saptanmış (28).

Memeye etkili östrojen üç yerden kaynaklanır:

- Sürrenal: Etyolojisinde sürrenal kaynaklı östrojen olan meme kanseri prognozu en iyi olanlardır.
- Over
- Plasenta: Plasenta östrojeni ile oluşan meme kanserinin, en kötü seyreden ve prognozu en ağır olan tip olduğu ileri sürülmektedir (28).

Oral kontraseptif (OKS) kullanım süresinin, meme kanseri riskini artırıp artırmadığıyla ilişkili çalışma sonucuna göre, OKS kullanım süresi ile risk artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (29). Ama 45 yaş altı kadınlarda uzun süreli OKS kullanımının etkisi araştırılmış ve meme kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (30).

- Erkeklik hormonu etkisi: Androjen düzeyinin yüksek olduğu postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı yüksektir.

Genetik Etkenler

- Meme kanseri olan anne, kız ve kızkardeşler arasında meme kanseri görülme olasılığı normal popülasyondan iki kat fazladır.
- Meme kanseri aile hikayesi olanlarda meme kanseri ortaya çıkma yaşı daha erken ve bilateral olma eğilimindedir (26,28).
- Son yıllarda ailevi meme kanseri ile ilgili olduğu düşünülen bazı genler izole edilmiştir (31,32). Bu genlerden birisi olan BRCA-1, 17.kromozomun

uzun bacağına yerleşmiştir. Mutasyon sonucu ailevi meme ve over kanserinde rol oynadığı saptanmıştır. Mutasyona uğramış BRCA-1 genine sahip kadınlarda 70 yıllık yaşam periyodunda meme kanseri olma olasılığı %85 olarak hesaplanmıştır (33). BRCA-2 geni hastalığın erken ortaya çıkmasında ve bilateral olmasında önemlidir.

- Meme kanseri oluşan bir kadında yaşamı boyunca ikinci meme kanseri oluşma riski %25-30'dur. Meme koruyucu cerrahi sonrası kalan meme dokusu risk altındadır. Fakat bu risk karşı memede oluşma riski kadar ve her yıl için %0.5-1'dir (34).

Diyet

Genel eğilim yağdan zengin beslenmenin meme kanseri riskini attırdığı yönündedir (35). Birçok hayvan modellerinde gösterildiği gibi diyetdeki hayvansal yağların %10'dan fazla olması meme kanseri riskini artırmakta, buna karşın diyetdeki yağın %5'in altında olması özellikle yağ içermeyen diyetle beslenme, tümörün büyümesini dahi inhibe edebilmektedir (26-36). Liftten zengin gıdaların barsaktan östrojen absorpsiyonunu engelleyerek meme kanserini önleyebileceği düşünülmektedir (37). Alkol kullanan kadınlarda da meme kanseri daha fazla görülmektedir (26)

Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik açıdan düşük düzeyde bulunan kişi ya da toplumlarda meme kanseri görülme oranı daha azdır. Sosyoekonomik yönden gelişmiş toplumlarda meme kanserinin daha fazla görülme nedenleri arasında, doğurmama, emzirmeme, aşırı yağ tüketimi, alkol tüketimi sayılabilir (26).

A.3. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserli hastaya en uygun tedavinin seçiminde, hastanın prognostik risk faktörlerinin, lokal ve uzak nüks olasılıklarının belirlenmesi çok önemlidir.

Tümöre Ait	Hastaya Ait	Tedaviye ait
<ul style="list-style-type: none">• Tümör büyüklüğü• Aksiler lenf nodülü tutulumu• Histolojik tip• Tümör gradesi• Mitotiks indeks• Lenfovasküler invazyon• ER/PgRR içeriği*• Her-2/neu• P53,bcl-2• BRCA-1, BRCA-2	<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Menopozal durum• Beraber olan hastalıklar• Tedavi tercihi	<ul style="list-style-type: none">• Zamanlama• Süre• Kullanılan ilaçlar• Uygulanan şemalar• Cerrahi tedavi şekli• Farklı tedavi etkileşimleri

*ER: Östrojen reseptörü. ER (+) tümörlerde yaşam süresi daha uzundur.

PgR: Progesteron reseptörü PgR (+) tümörlerde yaşam süresi daha uzundur.

Her-2/neu(c-erB-2): Human epidermal Growth Faktör: Her-2/neu ekspresyonu olan meme karsinomunda sağkalım daha kısadır.

Bcl-2: Bcl-2 (+) hastalarda sağkalım daha uzundur.

P53: Mutant P 53 gen ekspresyonu vardır. Yüksek histolojik grade ve klinik agresiflik ile birlikte.

Primer Tümör Boyutu:

- Uzak metastazı olmayan ve nod negatif hastalarda en güçlü prognoz belirleyicisi tümör büyüklüğüdür.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) konsensus klavuzunda ve St.Galen Konsensus panelinde, lenf nodu (-) hastalar için, tümör çapının 1cm'in altında olması, grade 1, hormon reseptörü (+), 35 yaş üstü

olgular düşük riskli kabul edilirken, tümör çapının 2cm'den büyük olması tek başına yüksek risk faktörü olduğu kabul edilmiştir.

- Tümör büyüklüğü, tümör yinelemesinde ve tümöre bağlı ölümlerde değişmez prognostik faktördür (39,40).

Aksiller Lenf Tutulumu:

- Aksiler lenf nodlarında metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür.
- Lenf nodu tutulumuyla , cerrahiden sonraki tümör yinelemesi ile lenf nodu tutulum sayısı arasında korelasyon bulunmaktadır (41,42).
- Lenf nodu (-) olanlarda 10 yıllık yaşam %70, 5 yıllık nüks oranı %19 iken, lenf nodlarından ≥ 10 (+) olan kişilerde nüks oranı %72-82'dir (27).

Tümör Gradesi:

Düşük tümör gradeli tümörler (grade 1), yüksek gradeli tümörlerden (grade 2,3) daha iyi prognoz gösterir.

Histolojik Tip:

- İnvazif lobuler karsinom, invazif duktal kanserlere göre daha iyi prognozludur.
- Meduller ve tübüler kanserlerde iyi prognoz olmasına rağmen inflamatuvar meme kanserlerinin prognozu kötüdür.
- Az diferansiye histoloji ve yüksek nükleer grade kötü prognostik faktörlerdir.
- Peri-tümöral lenfatik emboli, nod (-) hastalarda rekürrens riskini artırır.
- Kan damar invazyonu, nod (+) hastalarda daha kötü prognozla birlikte olup, tümör rekürrensini artırır.
- Perinöral invazyon bağımsız bir prognostik faktör olup, genellikle lenfatik invazyonu (+) olanlarda görülür (43).

Hormon Reseptör Durumu:

- Meme kanserlerinin üçte birinde östrojen ve progesteron reseptörleri (ER ve PgR) kaybolmuştur. Bu tümörler için kötü prognozu göstermektedir (44).
- İyi diferansiye tümörlerde reseptör seviyesi daha yüksek düzeydedir ve ER (+) tümörlerin prognozu daha iyidir (45)
- ER (+) ve PgR (+) tümörlerde yaşam süresi daha uzundur. (46).

Bcl-2:

İyi prognoz markırı olarak bildirilmiş olup, tamoksifen markırı olarak ta bilinir. Bcl-2 (+) olan tümörlerde ER (+)'dir ve hastaların sağkalımı daha uzundur.

P53:

Hücre siklusunu suprese eden gendir. Meme karsinomlarının %50'sinde mutant P 53 gen ekspresyonu vardır. Yüksek histolojik grade ve klinik agresiflik ile birlikte. Nod (-) hastalarda kullanılan bir prognostik markırdır.

Lenfatik ve Kan Damar İnvazyonu:

Lokal rekürrens ve uzak metastaz için değerli prediktördürler.

Yaş:

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. ESMO konsensus klavuzunda ve St.Galen Konsensus panelinde nod (-) olgular için, 35 yaşında veya daha genç olgularda tek başına risk faktörü kabul edilmektedir. 35 yaşın altındaki olgular kötü prognoza sahiptir.

Mitotik İndeks:

- Tümörlerin proliferatif kapasitesi de prognoz açısından önemlidir.
- Bu kapasite, mitotik indeks, timidin “labeling indeks”, S fazındaki hücre oranı, DNA’daki ploid tayin edilerek belirlenir. Bu faktörler ne kadar yüksekse prognoz o derece daha kötüdür.
- Lizozomal bir enzim olan katepsin D ekstrasellüler matriksi parçalayarak tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırır. Son yıllarda katepsin D’nin de önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (26).

A.4. PATOLOJİK ANATOMİ

Meme kanserleri esas itibari ile adenokarsinomdur. Meme kanserlerinin çoğu meme üst dış kadrından gelişir. Meme kanserinin büyük çoğunluğu meme kanallarını döşeyen epitel örtüsünden (duktal kanserler), diğer kısımda lobüllerin terminal kanallarının epitel hücrelerinden (lobüler kanserler) çıkarlar.

Tablo-III. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması

1-Epitelyal tümörler

1-1 Benign

1.1.1. İntraduktal Papillom

1.1.2. Meme başı adenomu

1.1.3. Adenom

1-2 Malign

1.2.1. Noninvaziv

1.2.1.1. İn situ intraduktal karsinom

1.2.1.2. İn situ lobüler karsinom

1.2.2. Invaziv

1.2.2.1. İnvaziv duktal karsinom

1.2.2.2. İnvazif lobüler karsinom

1.2.2.3. Müsinöz karsinom

1.2.2.4. Papiller karsinom

1.2.2.5. Medüller karsinom

1.2.2.6. Tübüller karsinom

1.2.2.7. Adenoid kistik karsinom

1.2.2.8. Sekretuar karsinom

1.2.2.9. Apokrin karsinom

1.2.2.10. Metaplastik karsinom

1.2.2.11. Diğerleri

2-Mikst konnektif doku ve epitelyal tümörler

2.1. Fibroadenom

2.2. Filloides tümör

2.3. Karsinosarkom

3-Çeşitli tümörler

3.1. Yumuşak doku tümörleri

3.2. Deri tümörleri

3.3. Hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri

4-Meme displazisi/Fibrokistik hastalık

5-Tümöre benzer lezyonlar

5.1. Duktus ektazisi

5.2. İnflamatuar psödötümör

5.3. Hamartom

5.4. Jinekomasti

5.6. Diğerleri

A.4.1.-Memenin Benign Tümörleri

Fibroadenom:

Fibröz ve glandüler hücre hiperplazisi bulunan epitel ve bağ dokusu elemanlarının karışımından oluşan tümörlerdir.

Perikanaliküler Fibroadenom: Çoğunlukla puberte ile 25 yaş arasındaki gençlerde görülür. Kitle 1-2 cm çapında sert kıvamdadır. Ağrısız, hareketli bir kitledir.

İntra Kanaliküler Fibroadenom: Genellikle > 35 yaşındaki kadınlarda görülmektedir. Kıvamı daha yumuşaktır.

İntraduktal Papillom:

Genellikle duktus ve nadiren asini hücrelerinden köken alan bir epitelyal tümördür. Genellikle menopoz dönemlerinde ortaya çıkar. Çok hareketli ve yumuşak kitleye neden olmaktadır.

A.4.2-Memenin Malign Tümörleri

A.4.2.1. Meme Karsinomu

a) Noninvaziv Karsinomlar:

Duktal Karsinom İn-situ (Noninvaziv İntraduktal Kanser): Meme kanallarının içinde büyüyen ve çevre stromaya invazyon yapmayan tümörlerdir. Meme kanserlerinin %2-3'ünü kapsar (26).

Lobüler Kanser İn-situ: Meme kanserlerinin %2-4'ünü kapsar. Klinik ve mamografik bulgu vermezler. %70 hastada multisentrik, %40 hastada bilateraldir (26).

b) İnvaziv Karsinomlar

İnvaziv Duktal Kanser: Meme kanserleri içinde en sık rastlanan (%75) kanser tipidir (26).

İnvaziv Lobüler Kanser: Memenin üst-dış kadranında görülür. Bir memesinde lobüler kanser bulunan kadınların diğer memesinde de lobüler kanser görülme olasılığı %50'den fazladır. Multisentrik ve multifokaldir. Meme kanserlerinin %10'unu oluşturur (26).

İnvaziv Musinöz, Medüller, Papiller ve Tübüler Kanserler: Bu kanserler klinik olarak memede sınırları belirgin bir kitle meydana getirirler. Büyümeleri yavaş, bölgesel lenf bezlerine metastazları geç ve prognozları daha iyidir. İyi diferansiyasyon gösterirler. Meme kanserlerinin %10'unu oluştururlar (26).

c) Paget Kanseri: Klinik olarak kendini meme başı ve areolada medikal tedavi ile iyileşmeyen ekzamatiform lezyon, erozyon veya ülserasyon ile ortaya koyar (26).

d) Meme Sarkomu: Meme tümörlerinin %1'ini oluşturur. Çok erken metastaz yapar. Prognozu genellikle kötüdür.

A.4.3- Memenin Kistik Hastalıkları:

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

A.5. MEME KANSERLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ:

Meme kanserli hastalar, hekime başvurduklarında hastalıklarının yayılımı bakımından farklılıklar gösterirler. Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Sağkalım süresi, tanı konulduğunda, hastalığın yaygınlığı (evre) ile ilişkilidir. Evre sadece sağkalım süresini belirlemek için değil, hastaya uygulanacak tedavi protokolünün belirlenmesi için de çok önemlidir. Günümüzde hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancere) ve American Joint Committee On Cancer'in (AJCC) biçimlendirdiği "tumor-node-metastasis (TNM) staging" sistemi kullanılmaktadır (Tablo IV,V) (47,48). TNM parametreleri sağkalım süresini önceden tespit etmede en güçlü prognostik faktörlerdir.

Tablo-IV. TNM Sınıflandırması

Primer Tümör	
T _x	Primer tümör gözlenmedi
T ₀	Primer tümöre ait bulgu yok
T _{is}	Karsinoma in situ
T _{is} (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
T _{is} (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
	Paget Hastalığı
T ₁	Tümör < 2cm
T ₂	Tümör 2-5 cm arasında
T ₃	Tümör >5 cm
T ₄	Tümörün büyüklüğü ne olursa olsun tümörün toraks duvarına invazyonu, a-Göğüs duvarına fiksasyon var b-Meme derisinde ödem, ülserasyon, satellit cilt nodülleri c-Yukardakilerin ikisi de mevcuttur.
Rejyonel Lenf Bezleri	
N ₀	Palpabl aksiler lenf bezi yok
N ₁	Palpabl, mobil aksiler lenf bezi var. a.Tümör içermediği düşünülüyor b-Tümör içerdiği düşünülüyor.
N ₂	Palpabl, fiske aksiler lenf bezi var
N ₃	İnfraklaviküler lenf bezi metastazı (Aksiler lenf nodülü tutulumu olabilir ya da olmayabilir) veya klinik olarak gözlenen aynı taraf internal meme lenf nodülleri metastazı veya aynı taraf supraklavikular lenf nodülleri tutulumu
Uzak Metastaz	
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Tablo-V: Yukardaki Parametrelere Göre Evreleme

Evre	Tümör	Nod	Metastaz
Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre I	T ₁	N ₀	M ₀
Evre II A	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Evre II B	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Evre III A	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
Evre III B	T ₄	Herhangi bir N	M ₀
	Herhangi bir T	N ₃	M ₀
Evre IV	T*	N*	M ₁

T*: herhangi bir T

N*: Herhangi bir N

Lokal ileri meme kanseri; EvreIII (T₃ ve T₄) tümör ve/veya N₂ ve N₃ lenf nodu metastazı olan hastalığı göstermektedir. Bu hasta grubunda, tedavi sonrasında lokal nüks ve uzak metastaz gelişimi açısından artmış risk vardır. Lokal ileri meme kanseri olgularında sadece cerrahi ile başarılı sonuçlar alınamayınca, cerrahinin yanına radyoterapi (RT) eklenmesi gündeme gelmiştir. Böylece lokal tümör kontrolünün arttığı saptanmıştır (49). Meme kanserinde adjuvan kemoterapi çalışmaları 1955-1970 yılları arasında başlamıştır. **Adjuvan** tedavi; meme kanserli hastanın, ameliyattan sonra kemoterapi almasıdır (50). 1975 yılında NSABP-05 ve Milan çalışmalarında (51,52) adjuvan kemoterapi uygulaması ile olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Adjuvan RT+kemoterapi uygulanan hastalarda, sadece RT uygulanan hastalara göre %20-30 oranında mortalite riskinde azalma olduğu saptanmıştır (53).

Lokal ileri meme kanserli olgularda, uygulanan adjuvan tedavi yaşam sürelerinde beklenen düzelmeyi sağlayamamıştır. 1970'li yıllarda lokal ileri meme kanserli olgularda lokal ve sistemik kontrolün daha iyi sağlanması için ve inoperabl olan olguların, operabl hale getirilmesinde kemoterapi, cerrahi öncesinde (neo-adjuvan) verilmeye başlanmıştır. Bu tedavi şekliyle tümör evresinin düşürülebileceği inoperabl tümörlerin operabl hale getirilebileceği gösterilmiştir (54). Neoadjuvan kemoterapi, lokal ilerlemiş ve inoperabl vakaların tedavisinde kullanılabilir (50).

A.6. TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Tümör belirleyiciler kanda veya vücut sıvılarında, tümörle ilişkili olarak oluşan veya tümör tarafından üretilen maddelerdir. Tümör belirleyiciler;

1. Tanı aşamasında tümör belirleyicisi, tedaviye başlamadan önce doktorun tedaviye yaklaşımına yardımcı olabilir

2. Tümör markırı seviyesi, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye yanıtı konusunda yardımcı olabilir.
3. Tedavi boyunca, tümör markırı seviyesinin takibi, tedaviye yanıt konusunda bilgi verebilir.
4. Tedavi sonrası nüksün belirlenmesinde markırlar önemli rol oynar.

Meme kanserinde en çok kullanılan tümör markırları: CA15-3, MCA, CEA ve sitokeratinlerdir (TPA, TPS, Cyfra 21.1) (55,56,57).

Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3):

Meme dokusunun epitel hücreleri tarafından üretilen yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir antijendir. Günümüzde meme kanserinin yaygınlığını saptamada kullanılmaktadır. Organa veya tümöre özgün değildir. Duyarlılığı %77. Diğer tümör markırlarıyla birlikte kullanıldığında duyarlılığı %12-25 oranında artmaktadır (58).

Karsino Embriyonik Antijen (CEA):

Karsino-embriyonik antijen, glikoprotein yapısında onkofetal tümör markırıdır. Yetişkin insanların serumunda yüksek düzeyde olması malignite bulgusudur. Primer olarak kolorektal kanserlerde kullanılır. Ayrıca, meme, akciğer, pankreas, mide, serviks, mesane, böbrek, tiroid, karaciğer ve over kanserlerinde de yükselmektedir. Erken evre meme kanserinde duyarlılığı düşük olmasına rağmen metastatik meme kanserlerinde %40-50 olguda yükseldiği gösterilmiştir (59).

Mucin-like Carcinoma Associated Antigen (MCA):

MCA bir serum glikoproteinidir. Normal dokuda MCA düzeyleri çok düşük olmasına karşın tümör sitozolünde yüksektir (60). Horgan ve ark.'ın çalışmasında (61), benign meme hastalığı olan hastalarda, MCA seviyesinde

yükselme olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada meme kanserli hastalar arasında evre III ve evre IV olan hastalarda anlamlı bir artış saptanmıştır (61).

Tissue Polypeptide Antigen (TPA):

Tümör hücrelerinin membranında ve epitel hücrelerinde bulunan doku polipeptid antijenidir (62). Serum düzeyindeki yükseklik, hücrelerdeki proliferasyonu gösterir (63). Nicolini ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (64), CEA, TPA, CA15-3 kombinasyonunu değerlendirerek tedavi edilen hasta grubuyla, tümör markırları kullanılmadan tedavi edilen hastalar kıyaslanmıştır. Tümör markırları kullanılarak tedavi edilen grupta, anlamlı düzeyde toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR):

6000 kDA ağırlığında bir peptittir. Birçok çalışma EGFR'nin meme kanserinde prognostik ve prediktif değeri olduğunu ortaya koymuştur (65).

Katepsin D:

52 kDA ağırlığında, asidik lizozomal bir proteaz olan fosfoglikoproteindir. Katepsin D geni meme kanserli hastalarda aşırı ekspresyon gösterir (66).

p53:

p53, tümör baskılayıcı genlerdendir. p53 proteini, transkripsiyon faktörü olarak DNA'nın özgül bölgesine bağlanarak, diğer genleri düzenler. Gen hücreyi DNA hasarına karşı korur ve hasar olduğu zaman hücre çoğalmasını G1/S sınırında durdurarak, DNA onarımını başlatır. Onarımın gerçekleşmediği durumlarda ise apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesini

sağlar. Mutant p53 proteini meme, hemopoetik sistem, baş-boyun, endometrium, akciğer, kolon kanserlerinde belirlenmiştir (67).

Karbonhidrat Antijen 549 (CA 549):

Normal meme ve epitelyal dokularda bulunabilen bir glikoproteindir. Meme, akciğer, prostat, kolon kanseri olan hastaların serum düzeylerinde artış görülmüştür. Tedavi izlemi ve progresyon izlemi için kullanılmaktadır (68).

Laktat Dehidrogenaz (LDH):

Karaciğer metastazı olan olguların %70'inde yüksek düzeyde saptanırken, metastaz olmadığı halde %20-60 olguda yüksek bulunabilmektedir. LDH-5 izoenzimi meme, mide, akciğer ve kolon kanserli olgularda ve karaciğer metastazlarında artmaktadır.

Alkalin Fosfat (ALP):

Meme kanserinin osteolitik lezyonlarında, orta düzeyde yükselme gösterir (68).

B- APOPTOZİS

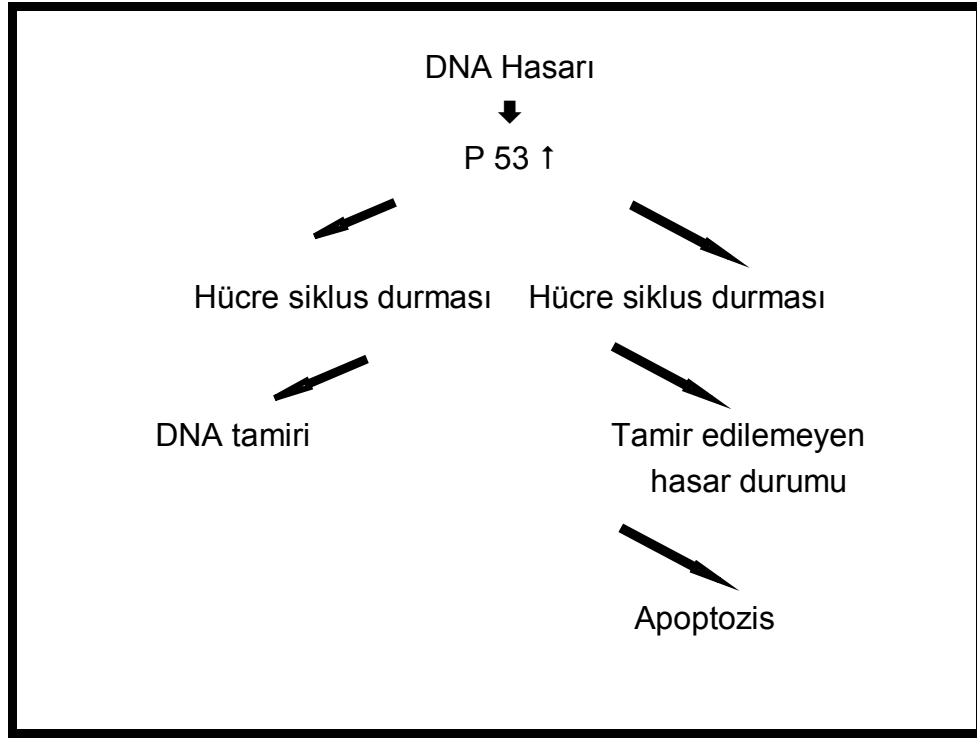
Apoptozis fonksiyonlarını kaybetmiş, fazla üretilmiş, yaşlanmış, düzensiz gelişmiş, veya DNA'sında hasar olan hücrelerin, güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. Apoptozis aynı zamanda programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü, hücre intiharı demektir. Hücre doğar belli bir süre yaşar ve sonra ölür. Buradaki ölüm mekanizması apoptozistir (69).

Kaynaklarda, "Apoptozis" terimi ilk defa Kerr, Wyllie ve Currie adındaki patologlar tarafından 1972 yılında kullanılmış ve canlı dokularda ki hücre azalmalarından sorumlu, özgün bir hücre ölüm şekli olarak tanımlanmıştır (70). 1983 yılında Duke ve ark. tarafından, endonükleazların yol açtığı DNA kırıklarının jel elektroforezinde gösterilmesi ile apoptotik hücre ölümünün ilk biyokimyasal kanıtına ulaşılmıştır (70). Bu tarihten sonra apoptozis ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

- Apoptozis, nekrozdan farklı olarak, fizyolojik şartlar altında da oluşabilen ve genelde doku homeostazisini sağlayan hücre ölüm şeklidir (69).
- Apoptozis, embriyolojik gelişim ve erişkin dokunun gelişiminin sürdürülmesinde, anahtar rolü oynar (71). Hücrenin yaşam çemberi boyunca yapım(mitozis)-yıkım(apoptozis) arasında kontrollü bir denge vardır.
- Bu dengenin, apoptozisin lehine veya aleyhine bozulması, birçok önemli hastalığın patogenezinde rol oynar. Örneğin, bazı viral enfeksiyonlarda apoptozis baskılanır ve kanser gelişimine yol açar. Oto-reaktif lenfositlerin ortamdan uzaklaştırılmaması veya geç uzaklaştırılmaları sonucu, otoimmün hastalıklar oluşur (71).
- Barsak epitel hücrelerinin devamlı yenilenmesi, menstruasyon esnasında uterusun iç duvarındaki hücrelerin öldürülerek uzaklaştırılması, deri keratinositlerinin derinin en üst katmanındaki stratum korneum'u oluşturması, timusta, etkisiz T lenfositlerinin ve kişinin kendi dokularına zarar verecek olanlarının öldürülmesi apoptozise örnektir.
- Apoptozis, organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin yok edilmesinde de görev alır. Örneğin virüsle enfekte hücreler bu yolla ortadan kaldırılır.
- Hasarlı DNA da apoptozis yolu ile ortadan kaldırılır (71). Hücrenin DNA'sında meydana gelen mutasyonlar kanser gelişimine neden

olabilecekleri için bu hasarlı hücrelerin apoptozis yolu ile öldürülmesi büyük önem taşımaktadır (71, 72).

- Apoptozis, doku gelişimi esnasında istenmeyen hücrelerin yok edilmesinde de rol alır. Örneğin böcek ve amfibilerin metamorfozu esnasında larva dokusunun yok edilmesine neden olur. Diğer bir örnek de memelilerde sinir sisteminin gelişimi esnasındaki programlanmış hücre ölümüdür. Fazla sayıda üretilen nöronların %50'den fazlası programlanmış hücre ölümü yoluyla ortadan kaldırılır. Ayrıca akut hücre hasarı durumunda da apoptozis rol almaktadır (71).



Şekil 1: DNA hasarı sonrası apoptozis

Apoptozis hızının bozulduğu diğer bir deyişle yavaşladığı veya arttığı hallerde çeşitli hastalıklar ortaya çıkar. Viral bir enfeksiyon sırasında, normal şartlarda virüsler enfekte ettikleri hücrede, kendi proteinlerini sentezletirler ve hücrenin kendisi için gerekli proteinlerin yapımını da durdururlar. Bu yüzden virüsle enfekte olmuş hücrede apoptozis indüklenir ve hücre ölür. Böylece virüs kendisini de yok etmiş olur. Fakat bazı virüsler örneğin Epstein-Barr

virüsü (EBV) veya insan papilloma virüsü (HPV), enfekte ettikleri hücrenin apoptozise gitmesini baskılayan yollar geliştirmişlerdir. Örneğin EBV, apoptozis sinyalini kontrol eden regülatörlerden biri olan bcl-2'ye benzer moleküller üreterek ve ayrıca enfekte ettiği hücrenin kendi bcl-2 üretimini indükleyen moleküller üreterek apoptozisi durdurmaktadır (73). HPV'de, güçlü bir apoptozis indükleyicisi olan p53'ü etkisizleştirmektedir. Virüslerin bu etkileri sonucunda, bazı hematolojik kanserlerin gelişimine neden oldukları düşünülmektedir (72). Alzheimer, Parkinson, Hutchinson, Amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda, AIDS ve otoimmün hastalıklarda nedeni henüz bilinmeyen bir şekilde apoptozisin rol aldığı düşünülmektedir (73).

Malign hastalıklar, klasik olarak kontrolsüz aşırı hücre proliferasyonunun olduğu hastalıklar olarak bilinir. Oysa aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Zamanı geldiğinde normal olarak apoptozise gidemeyen, beklenenden daha uzun süre yaşayan hücreler, genomlarında biriktirdikleri mutasyonların etkisi ile malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar.

B.1.APOPTOZİSİN MEKANİZMASI

Apoptotik Hücre Ölümünün Aşamaları

B.1.1) Apoptozisin başlatılması

B.1.2) Hücre içi proteazların (kaspazların) aktivasyonu

B.1.3) Hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması

B.1.4) Fagositoz

B.1.1) Apoptozisin Başlatılması (Sinyal Üretici Yollar)

Hücrenin apoptozise gidebilmesi için ilk önce, ilgili genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir sinyalle karşılaşması gerekir. Bu sinyal hücre içinden veya dışından gelebilir (74).

B.1.1.1) Hücre Dışından Kaynaklanan Sinyaller

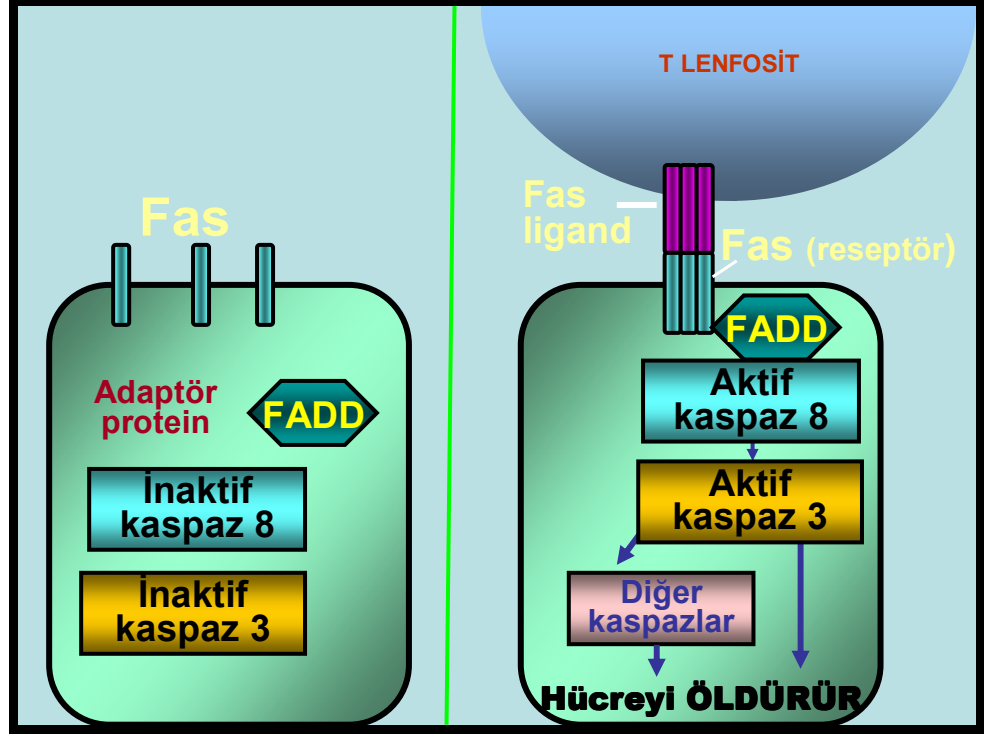
1-Çevresel Yaşam Sinyallerinin ve Büyüme Faktörlerinin Yetersizliği:

Hücreler çevre hücrelerden ve ekstrasellüler matriksden gelen yaşam sinyallerine, büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu sinyaller düzenli bir şekilde ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptozise giderler (74).

2-Ölüm Reseptörlerinin Aktivasyonu (Reseptör-Ligand Etkileşmesi):

Bazı sitokinler hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak ölüm programını harekete geçiren sinyaller üretebilirler (74). Apoptoziste rol alan membran reseptörleri içinde en önemli grup "Tümör Nekrozis Faktör Reseptör (TNFR)" ailesidir. TNRF içinde apoptozis oluşturan reseptörlerden en önemlileri Fas ve TNRF1'dir. Bu reseptörler uyarıldıklarında, hücrenin sitoplazmasında bulunan parçaları, "adaptör proteinlere" bağlanırlar. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları vardır. Bunlar da apoptozis için başlatıcı olan kaspazlara (örn: prokaspaz 8) bağlanırlar (75).

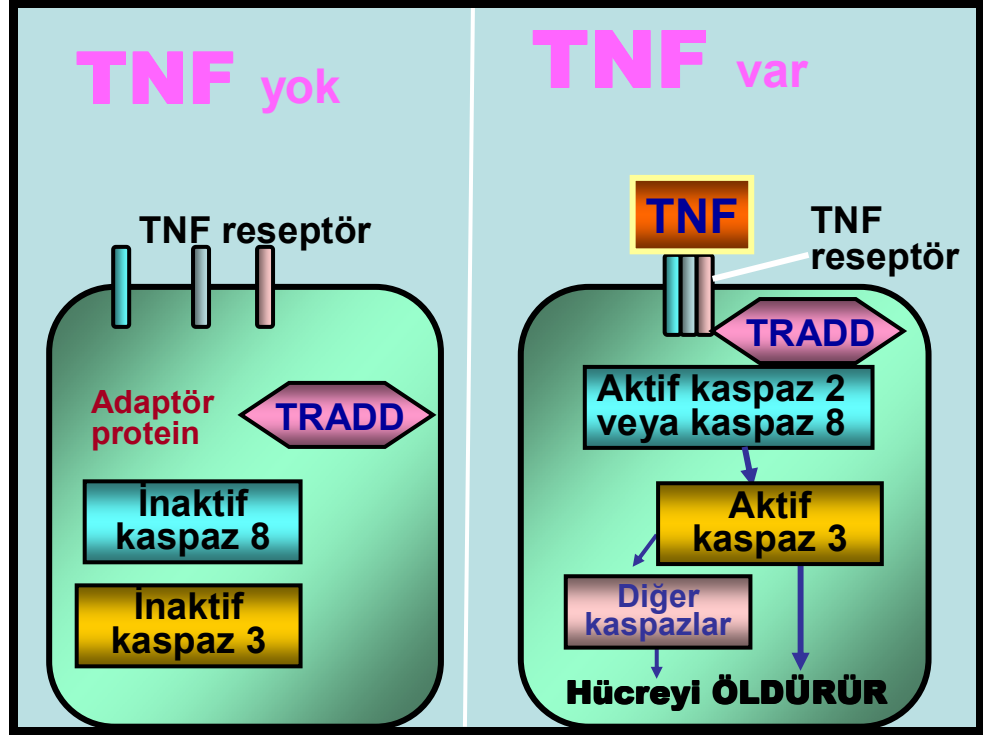
a) Fas-Fas Ligand Aracılı Apoptozis:



Şekil 2: Fas-fas ligand aracılı apoptozis

Bu tip apoptozis hücre yüzey reseptörü Fas aracılığı ile oluşur. Fas ligandın Fas reseptörüne bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası, Fas, FADD'la (Fas adapter protein with a death domain) birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini oluşturur. Bu da prokaspaz 8 in aktifleşmesini sağlar (76).

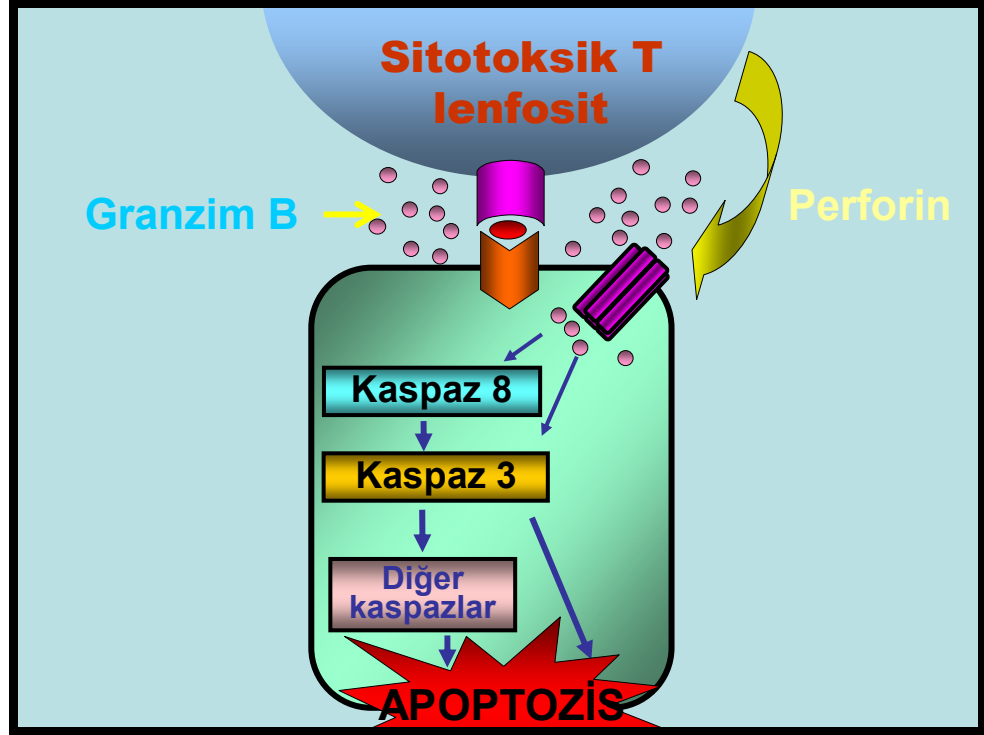
b)“Tumor Necrosis Factor (TNF)” Aracılı Apoptozis:



Şekil 3: Tümör Nekrozis Faktör (TNF) aracılı apoptozis türkçe

Bir sitokin olan TNF'nin, TNF reseptörleri ile birleşmesi (örn TNRF1) sonucunda reseptörün hücre içinde bulunan parçası, TRADD'la birleşerek (TNFR adapter protein with a death domain) etki gösterir. Adaptör protein daha sonra prokaspaz 8'i aktiveleştirerek apoptozise neden olur (74).

c) Sitotoksik T Lenfosit Aracılı Apoptozis :



Şekil 4: Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptozis

Sitotoksik T lenfositler (CTL) infekte olmuş olan konakçı hücrelerin yüzeyinde bulunan yabancı antijenleri tanır. CTL'lerin ana görevi malign ve/veya virus ile infekte olmuş olan hücrelerin öldürülmesidir (74,77). Yabancı antijenleri tanıdıklarında yüzeylerinde Fas ligand oluşur. Hedef hücrelerin Fas reseptörlerine tutunurlar. CTL'ler sitoplazmalarında granzim B (serin proteaz) ve perforin adı verilen ve apoptozis oluşmasını sağlayan proteinler içeren sitoplazmik granüllere sahiptirler (77). Perforin, transmembran por oluşturucu bir proteindir. CTL'ler hedef hücrelerin membranlarında perforin ile porlar oluşturarak, sitoplazmalarına granzim B salgırlar. Granzim B hedef hücrelere girerek kaspazları aktive eder (73).

d) Hücreslerin maruz kaldığı dış etkenler:

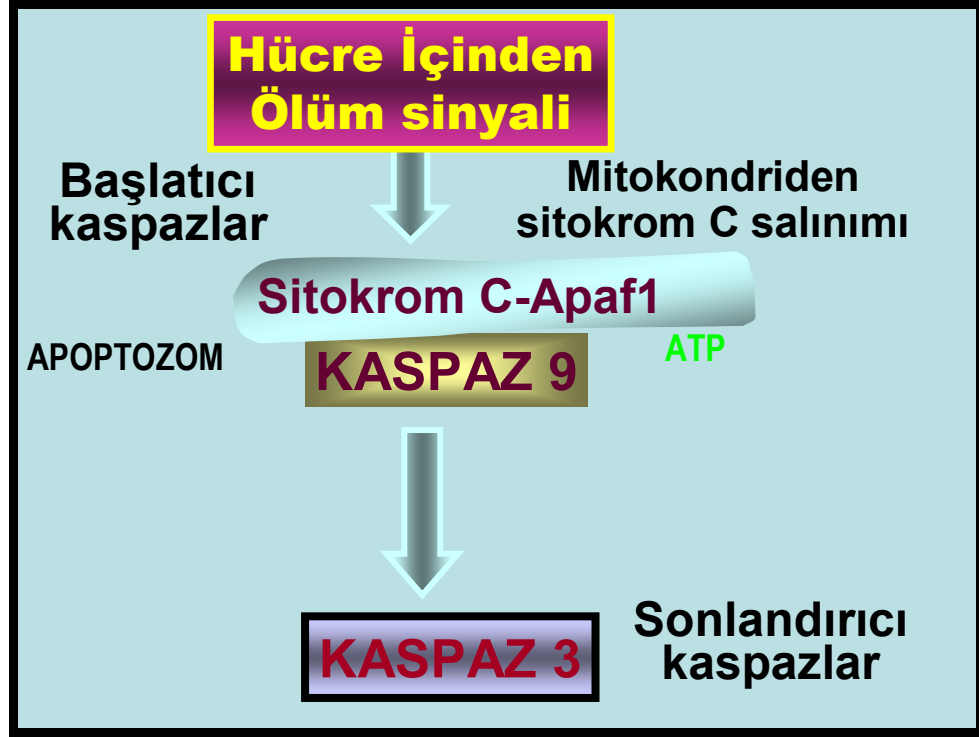
Hipoksi, radyasyon, antikanser ilaçlar, ısı, gamma ve ultraviyole ışınlar gibi etkenler apoptozise neden olabilirler Bu etkenler DNA hasarı oluşturarak apoptozis meydana getirirler (73).

B.1.1.2) Hücre içinden Kaynaklanan Sinyaller :

DNA hasarı, hücre içi pH'da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları, hücre içi Ca^{2+} seviyesinde artış, hücreyi apoptozise götüren merkezi hücre ölüm sinyallerini başlatabilmektedir (78).

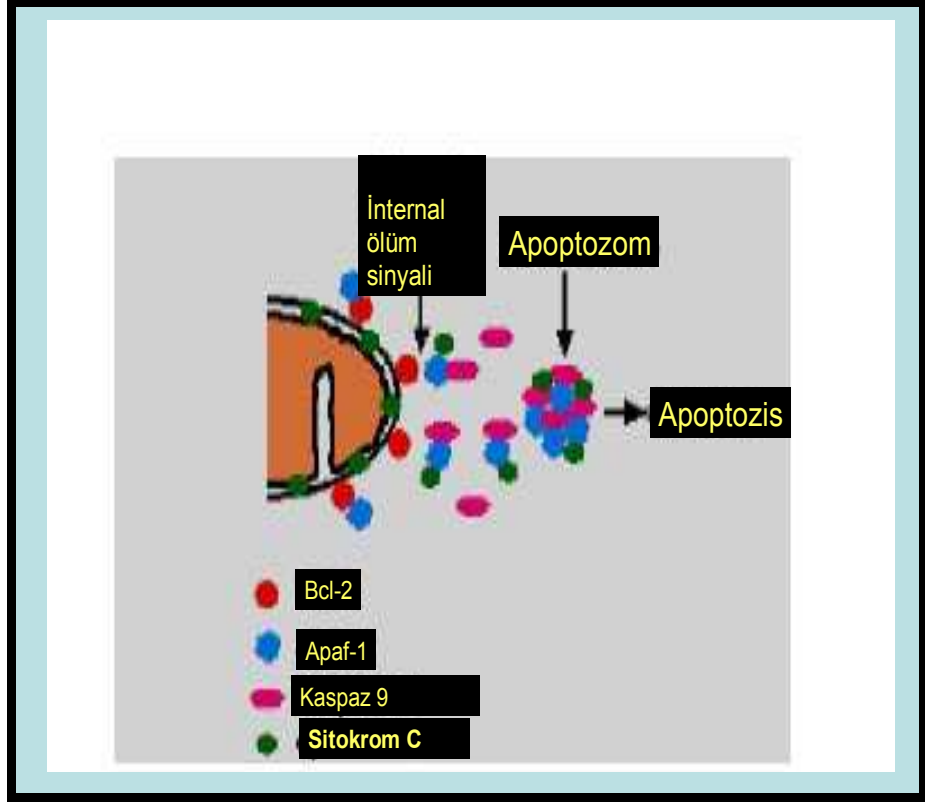
B.1.2) Hücre İçi Proteazların Aktivasyonu

İç ve dış sinyallerle hücre içindeki bir grup proteaz aktive olur. Bu proteazlara kaspaz adı verilmektedir. Ölüm reseptörleri adaptör proteinlerle, iç sinyaller ise mitokondriyle başlatıcı kaspazları aktive ederler (74).



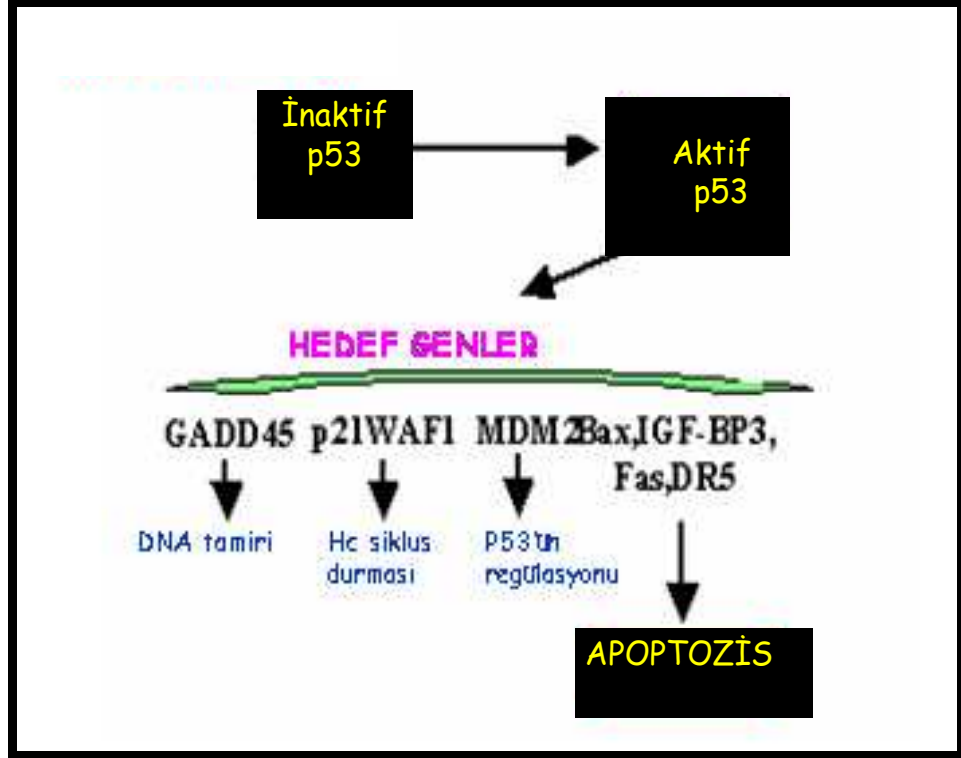
Şekil 5: İç sinyallerle oluşan apoptozis

Sinyaller dış mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olurlar. Mitokondri dış zarının geçirgenliğini bcl-2 gibi bazı proteinler ayarlamaktadır. Bcl-2 proteini antiapoptotiktir. Mitokondri dış membranına ve apoptozis proteaz aktive edici faktör 1 (Apaf 1)'e tutunmuştur. Hücrenin içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller Apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma dış mitokondri zarının geçirgenliğini artırır. Geçirgenliğin artması, mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom C'nin sitozole çıkmasına neden olur. Sitokrom C sitoplazmada Apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşir. Oluşan yapıya apoptozom denir (şekil 5) Apoptozom sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3' ü aktive ederek apoptozise neden olur (78).



Şekil 6: Apoptozom

Hücrede iç veya dış nedenlerle DNA hasarı oluştuğunda aktive olan bazı genler, hücrenin apoptozisine neden olabilir. Bu genlerden en önemlisi p53 genidir. İnsan tümörlerinin %50'den fazlasında mutasyona uğradığı tespit edilen p53 geninin, kanser oluşumunu önlemede kritik rol oynadığı kabul edilmektedir (74,80).



Şekil 7: p53 ve apoptozis ilişkisi

Normalde inaktif durumda bulunan p53 geni, DNA hasarı oluştuğunda aktifleşerek p21 genini harekete geçirir. p21 geni hücrenin, geç G1 fazında kalarak, S fazına geçmesini engeller. Böylece hücre siklusu durdurularak oluşmuş olan, DNA'sı hasarlı hücrenin çoğalması engellenir. p53 geni, DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirse, hücre siklusundaki blok kalkar. Hücre hasarının tamiri başarılı olmazsa p53 geni, bax proteinini (bcl-2 grubu proteinlerden, proapoptotik) aktive ederek mitokondri aracılığı ile hücrenin apoptozise giderek ölmesini sağlar. Böylece DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur (74, 80).

B.1.3) Hücrede Oluşan Biyokimyasal ve Morfolojik Değişiklikler

B.1.3.1) Biyokimyasal Değişiklikler

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olduktan sonra sitoplazmada ve çekirdek içinde hedef proteinleri yıkarlar.

- 1-DNA kırıklarının oluşması
- 2-Hücre iskeletinin yıkılması
- 3-Hücre membran değişiklikleri

B.1.3.2) Morfolojik Değişiklikler

Apoptozis ise hem fizyolojik hem de patolojik şartlarda meydana gelmektedir. Apoptozis morfolojik olarak kendine özgü bir yapı içerir. Apoptoziste hücre küçülür, hücrenin kromatini nükleus membranının çevresinde toplanır (kromatin agregasyonu) ve yoğunlaşır (kromatin kondensasyonu) (71,73,81). Apoptotik hücre membranı intaktır ve üzerinde küçük cepçikler oluşur. Apoptotik hücre küçük cisimciklere (apoptotic bodies) parçalanır. Apoptotik cisimcikler, membran ile kaplıdır, değişen miktarlarda nükleus veya diğer hücre içi yapılar içerirler (71). Apoptotik hücre veya cisimcikler komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edildiklerinden, enflamasyon oluşmaz (73,81). Apoptozisin en özgün yönü, hücre DNA'sının nükleozomlar arası bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya bunun katları boyutunda DNA parçaları oluşturacak şekilde parçalanmasıdır. Apoptotik hücrede görülen önemli değişikliklerden biri de; normalde plazma membranının iç yüzünde bulunan fosfatidilserinin erken evrede membranın dış yüzüne doğru yer değiştirmesidir (phosphatidylserine translocation). Bu değişim, apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınmasını sağlar (81).

B.1.4) Fagositoz

Apoptotik cisimler çevredeki parenkim hücreleri ve fagositler tarafından fagosite edilerek dokudan temizlenirler (73).

C- KANSER OLUŞUMU

Kanser, hücrelerin sürekli olarak çoğalıp, birikmesiyle karakterize bir düzen bozukluğudur. Sürekli çoğalarak aşırı artan hücre sayısı, fizyolojik olarak oluşan hücre kaybıyla dengelenemez. Kanserler, malign (kötü huylu) tümörlerdir; yani benign (iyi huylu) tümörlerin aksine başka dokulara sızma ve yayılma (metastaz) özelliği gösterirler.

- Kanserlerin yaklaşık %80-90'ı çevresel ve/veya kişisel davranış faktörleri nedeniyle meydana gelirler ve önlenilme potansiyeli vardır. Kalıtım yoluyla kanser meydana gelme olasılığı çevresel faktörlere oranla çok daha azdır.

Aşırı kanser hücresi üretim nedenleri:

- x-ışınları, uv (ultraviyole-morötesi) ışınları gibi fiziksel ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi bazı kimyasal ilaçların yanında virüsler de biyolojik olarak normal karaktere sahip bir hücre kültürünü transforme ederek kanser oluşturabilirler.
- Kimyasal karsinojenler, tümörü ya uygulandığı yerde (örn: cilt) veya absorbe edildiği yerde (örn: bağırsak) ya da metabolizmanın durumuna göre karaciğer, böbrek gibi organlarda, bazen de doğrudan alakası olmayan bir yerde meydana getirirler.
- Fakat, karsinojene maruz kalma kanser oluşturmak için tek başına bir sebep değildir. Karsinojenler ancak uygun yer ve zamanda kanser oluşturabilirler.
- Vücuttaki anormal hücrelerin apoptozise gidememesi
- Hücre proliferasyonunu anormal şekilde uyaran genetik bozukluklar
- Tümör süpressör genlerdeki anormallikler
- Tümör anjiogenezi

Her hücre, doğar, çoğalır (proliferasyon), farklılaşır (diferansiasyon) ve ölür (apoptozis). Bütün bu olaylar doğal bir denge halinde sürüp gider. Doku hemostazisi apoptozis/proliferasyon dengesinin, sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır (85,86). Son yıllarda, bu dengenin bozulmasının, bir çok önemli hastalığın patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (85). Örneğin; bu dengenin apoptozisin hızlanmasına yol açacak biçimde bozulması, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açar. Bu dengenin apoptozisin baskılanmasına yol açacak düzeyde bozulması ise karsinogenezde rol oynar.

Kanser hücresinin temel özellikleri şöyledir:

1. Klonal orjin
2. İmmortalite
3. Genetik instabilite
4. Kontakt inhibisyon ve substratuma tutunarak büyüme özelliklerinin kaybı
5. Proliferasyonun büyüme faktörlerinden ve besinlerden bağımsız olarak devamlı artışı
6. Sürekli hücre proliferasyonu
7. Apoptozise direnç
8. Çevre dokulara invazyon yeteneği, metastaz
9. Anjiogenezin başlatılabilmesi

C.1.KANSER GELİŞİMİ

Tümör kitlesinin gelişimi üç ana başlık altında incelenebilir.

- I- Tümör büyümesinin kinetiği,
- II- Tümör anjiogenezi,
- III- Tümör progresyonu ve heterojenite.

Tablo VI: Tümör oluşumu ve metastaz oluşumunu etkileyen faktörler

Başlangıç	Onkogen aktivasyonu
Başlangıç ve ilerleme	Karyotip, genetik, büyüme faktörlerin azalması, süpresör genlerin azalması
Kontrolsüz büyüme	Otokrin büyüme faktörleri ve reseptörlerin artması
Anjiogenez	Büyüme faktörleri olarak bilinen anjiogenetik faktörlerin varlığı
Lokal doku, kan, lenfatik doku invazyonu	Serum kemoatraktanlar, otokrin hareket faktörleri, reseptörler, parçalayıcı reseptörler, proteaz inhibitörlerinin kaybı
Tümör hücrelerinin dolaşıma geçip, ektravaze olması	Endotele yapışma Endotelden geçme Bazal membrana tutunma Bazal membranı parçalama Hareket
Sekonder bölgede koloni oluşturma	Lokal doku büyüme faktörleri, anjiogenetik faktörler, mutasyon, supresör genlerin kaybı
Savunma sisteminden kaçma ve tedaviye dirençli olma	Makrofaj, doğal öldürücü hücreler, aktive T hücrelerine dirençli olma

C.1.1) Tümör büyüme kinetiği

Kanser oluşumundan sonra, kanser hücreleri ilerleyici proliferasyon göstermektedir. Başlangıçta tümörün beslenmesi, organın mikroçevresinden diffüzyonla olmaktadır (84).

Tümörün büyüme hızı, tümörün histolojik tipi ile ilişkili olarak değişebilmektedir. Tümörün büyüme hızının değerlendirilmesinde, tümörün ikiye katlanma süresi ölçülür. Bu süre ortalama 2 aydır (85). Hücre büyüme hızı, radyoterapi ve kemoterapiye cevap açısından oldukça önemlidir. Hızlı proliferen olan tümörler, yavaş proliferen olan tümörlere göre tedaviye daha iyi cevap verirler.

C.1.2) Anjiogenez (Yeni Kan Damarı Oluşumu)

Kanlanma, tümörün büyümesini etkileyen faktörlerden biridir. Tümör dokusundan anjiogenez için farklı stimülatör ve inhibitör moleküller sentezlenir ve böylece çevre konakçı doku tarafından kapiller ağ yapılabilmektedir.

Tümör büyümesinin iki aşaması vardır: avasküler ve vasküler faz.

- Avasküler fazın başlarında, tümörün oksijen ve besin maddesi ihtiyacı, basit difüzyonla karşılanmaktadır. Tümör vaskülarize olmadan 1 mm'ten daha fazla büyüemez. Artmış proliferasyon hızına kompensatuar olarak hücre ölümü de artar. Kan akımı sağlandıktan sonra, hücre ölüm hızı azalır ve tümör hızla büyür.
- Vasküler fazda tümör hacmi oldukça fazla büyür. Anjiogenez tümör büyümesinde gerektiği kadar, tümörün metastaz yapabilmesinde de son derece önemli bir faktördür (86). Anjiogenez, kompleks çok basamaklı ve karmaşık bir olaydır. Öncelikle lokal venül etrafındaki bazal membranın ve ekstrasellüler matriksin yıkımı gerekmektedir. Ardından kapiller endotel hücreleri proliferen olup, konakçı stromasına migrasyon ve penetrasyon gösterirler. Son olarak, yeni bazal membranın oluşumu ile birlikte fonksiyonel kapillerlerde farklılaşma gelişmektedir (87).

Anjiogenez için uyarıcı maddeler gereklidir. Tümör anjiogenezi karmaşık yapıdaki uyarıcı ve baskılayıcılar ailesi tarafından yönetilir. Bunlar

epitel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu düzenlemektedirler. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) en önemli anjiogenez indükleyicileri olup, tümörün progresyonu, metastazı ve prognozunu belirlemede, yeni ve duyarlı markırlar olarak değerlendirilmektedir (88,89).

Primer ve metastatik tümörler, gelişmek için çevredeki konak damar yatağından yeni kan damarları oluşturarak, anjiogenezis yapmak zorundadır. Bu işlem tümörün mikroskopik boyuttan daha büyük boyutlara gelişmesi için şarttır (84).

C.1.3) Tümör progresyonu ve heterojenite

Tümörler zamanla daha agresif ve malign potansiyel kazanabilir. Farklı hücrelerin birbirinden bağımsız olarak uğradıkları mutasyonların değişik fenotiplerde subklonlar oluşturmak üzere birikimi sonucu, moleküler düzeyde progresyon ve heterojenite gelişir.

C.2.İNVAZYON VE METASTAZ

C.2.1) Kanser Metastazlarının Patogenezi

Neoplazm, invaziv hale geldiği zaman ilk geliştiği bölgede vasküler veya lenfatik yolla hızla yayılmaktadır. İnvazyon ve metastaz bası ve yıkım ile normal organ fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu nedenle kanser hastasında metastazın saptanması önemlidir. Kanser hastalarında metastaz gelişmesi hayatı tehdit eden en önemli durumlardan birisidir (90). Benign karsinomadan invaziv karsinomaya geçişte epitelyal bazal membranda organizasyon ve yayılım değişikliği olmaktadır. Bazal membranın devamlılığının kaybı malignitenin ayırıcı karakteridir. İlk tanı anında hastaların %30'unda klinik olarak metastaz saptanırken, %30-40'ında gizli metastaz bulunmaktadır (90).

Anjiogenez ve invazyonun kullandığı gen ekspresyonu ve sinyal transdüksiyon programı aynıdır. Metastatik potansiyel, tümörün lokal mikroçevresi, lokal doku sitokinleri, anjiogenezis yeteneği, doku-tümör etkileşimi ve daha fazla oranda moleküler fenotipten etkilenmektedir (90).

Primer tümörün metastatik yayılımı sırasında; ilk olarak, tümör hücreleri primer bölgeden hareket edip kan ve lenfatik dolaşıma geçmektedirler. Uzak bölgeye ekstraselüler olmadan önce hücrelerin transport sırasında yaşamaları gerekmektedir. Hücrelerin metastatik koloni oluşturmadan önce yeni bir bölgeye ihtiyaçları vardır.

Metastaz oluşumu için gerekli basamaklar birbirine benzerdir. Metastatik kaskad iki ana fazda incelenebilir. Bunlar;

- Ekstraselüler matriksin invazyonu
- Vasküler yayılım ve sekonder odağa yerleşimdir (84).

C.2.1.1) Ekstraselüler Matriksin İnvazyonu

Ekstraselüler matriks, bazal membran ve interstisyel bağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. İnvaziv karsinomaya geçiş sırasında tümör hücreleri epitelyal bazal membrana ve altındaki interstisyel dokuya geçmektedir.

Ekstraselüler matriksin invazyonu dört basamaktan oluşmaktadır.

1. Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması (loosening)
2. Matriks komponentlerine tutunma (attachment)
3. Ekstraselüler matriksin yıkımı (degradasyon)
4. Tümör hücrelerinin göçü (migrasyon)

C.2.1.2) Vasküler Yayılım ve Sekonder Odağa Yerleşim

Tümör hücrelerinin dolaşıma girişi kapiller ve lenfatik kanallar ile olmaktadır. Kapiller ve lenfatik venüllerin duvarları incedir. Tümör hücrelerinin penetrasyonuna fazla direnç gösteremezler. Tümör hücrelerinin normal veni infiltre etmeleri nedeniyle de, tümör hücreleri koparak tek tek veya kümeler halinde ven içine dökülmektedir (84). Dolaşımdaki tümör hücrelerinin çoğu hızla, özellikle 'naturel killer' (doğal öldürücü) hücreleri tarafından yok edilir, bu hücrelerin hepsi metastatik lezyon yapmaz. Yani hergün dolaşıma milyonlarca tümör hücresi geçmektedir ve bunların sadece %0.01'inden azı metastatik fokusu oluşturmaya yetmektedir. Dolayısıyla tespit edilen metastaz saptanmasa bile dolaşımda tümör hücreleri tespit edilebilir.

Metastazların yayılımı primer tümörün histolojik tipine ve anatomik lokalizasyonuna bağlıdır. Buna rağmen birçok kanserin uzak metastazı dolaşımdaki hücrelerin görüldüğü ilk kapiller yatak ve lenfatik ağda olmaktadır (90).

D- SİTOKERATİNLER

- Sitokeratinler (CK), intermediat filament protein ailesine aittirler. Kanser tanısında kullanılırlar.
- CK'ler apoptotik veya proliferasyon halindeki hücrelerden salgılanırlar.
- CK'ler, en yaygın olarak basit ve keratinleşmemiş çok katlı epitelden ve epitel kaynaklı dokulardan salgılanır. Sağlıklı kişilerde, squamöz epitelden CK 1-6 ve 9-17 eksprese olur. CK 7, 8, 18-20 basit epitelden eksprese olur. Malignensilerde sadece CK 8, 18, 19 bol miktarda eksprese olur (96).
- Bilinen 20'den fazla CK vardır ve bunlar tip I ve tip II olarak ayrılır. Tip I, sitokeratin 9-20'i içerir. 40-56 kDa ağırlığında asidik proteinlerden

oluşur. Tip II, sitokeratin 1-8'i içerir. 53-68 kDa ağırlığında, bazik proteinlerden oluşur (91).

- CK-18, embriogenezis esnasında eksprese olan ilk sitokeratindir. Erişkinlerde mesane epitel, ince barsak ve kolon mukozası, hepatositler, ektrin ter bezleri, follop tüpleri, serviks uteri ve endometriumdan salgılanır (92).
- CK-8, CK-19, CK-18 aynı zamanda, endometriozis, karaciğer sirozu, malign tümörler (kolon, meme, over, akciğer, endometriyal ve servikal kanser) gibi proliferasyondaki dokularda da aşırı miktarda salgılanır (93).
- Epitel hücre kanserlerinde terapiye cevabın hızlı değerlendirilmesinde ve rekürrens erken saptanmasında CK protein fragmanları vücut sıvılarında saptanabilir.
- CK'ler tedavinin izlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde tümör progresyonunun ve metastatik formasyonun erken saptanmasında ve semptomatik hastalarda büyüme aktivitesine bağlı bulguların saptanmasında yardımcıdırlar (94).
- CK-18 hızlı büyüyen tümörlerin epitelyal hücrelerinden aşırı derecede salgılanır; artmış düzeyleri proliferasyonla ve hücre turnover ile ilişkilidir. CK-18 konsantrasyonları, tümör kitlesini değil tümör aktivitesini yansıtır.

CK'ler, geleneksel metodlardan önce hastalığın durumu hakkında doğru bilgi veren, basit, noninvazif, ucuz, güvenilir. tümör markırlarıdırlar. Hücre iskeletinde, CK'ler çok düşük çözünürlük gösterirler. Normalde CK'lerin dolaşıma çıkabilmeleri için yıkılmaları gerekmektedir (95). Dolaşımdaki CK parçalarının yarı ömrü, parçanın hacmine bağlıdır ve yaklaşık 10-15 saattir. Çözünür CK parçalarının dolaşıma salınım işlemi tam anlaşılammıştır fakat tahmin edilen yollar şunlardır:

- Ölen hücrelerde CK'lerin proteolitik yıkımı sırasında
- Anormal mitozda

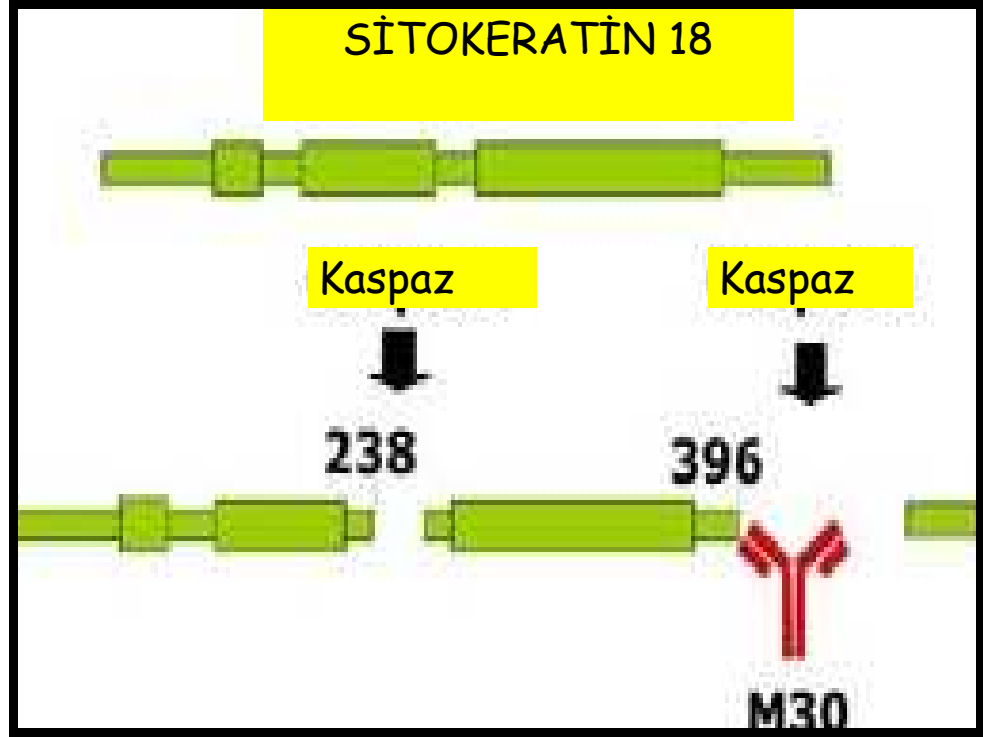
- Proliferasyondaki hücrelerden
- Apoptoziste ve/veya neovaskülarizasyonda

CK'ler, tümör hücrelerinden salındığında, kan, idrar, kist sıvısı, asit, plevral effüzyon ve BOS'ta saptanabilir. Normalde sağlıklı bireylerde CK'lerin, dolaşımdaki düzeyleri düşüktür. Epitel hücresiyle ilişkili kanserlerde anlamlı düzeyde yükseliş gözlenir (96).

Kırılmış CK-18 içeren apoptotik cisimcikler dalakta birikir. Metastatik kanserli hastaların %80'inde apoptotik cisimciklerin dalağın kırmızı pulpasında biriktiği gösterilmiştir (111).

Total CK-18, proliferasyon halindeki hücrelerde bol miktarda üretilir ve nekroz sırasında membran bütünlüğü bozulunca dolaşıma salgılanır. Kırılmış CK-18 sadece apoptozisle ölen hücrelerde, total CK-18'in kaspazlarla kırılması sonucunda oluşur. Apoptozis sırasında oluşan apoptotik cisimcikler, komşu hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Kanser gibi hücre ölümünün ve hücre turnoverının çok yüksek olduğu durumlarda ise apoptozise giden hücrelerin bir kısmı sekonder nekrozise uğrar, böylece hücre içeriğindeki kırılmış CK-18 dolaşıma salınır. Kısaca, Total CK-18, hücreler nekrozisle ölünce dolaşıma salgılanır, kırılmış CK-18 ise apoptozis sırasında oluşur ve hücreler sekonder nekrozise giderken dolaşıma salgılanır (101).

CK proteinlerinin kaspazlarla parçalanması apoptotik cisimciklerin oluşumunu kolaylaştırır ve apoptotik sinyalleri artırır. İnvitro çalışmalarda kırılmış CK-18'in apoptozis esnasında kaspaz sindirimi sonucunda ekstrasellüler alana salındığı gösterilmiştir (97).



Şekil 8: Kırılmış sitokeratin 18

Apoptozis esnasında CK 18, kaspazlarla aspartat 238 ve aspartat 396 noktasında kırılır. M30 monoklonal antikor, özellikle CK-18'in aspartat 396'da kırılan fragmanını(M30 antijen) tanır. Böylece CK'ler apoptotik markır olarak kullanılabilir (98).

CK'ler epitel hücre kanserli hastaların takibinde tümör hücre aktivitesini yansıtırlar. CK'ler, erken karar verme ve daha etkili tedavi için alışlagelmiş metodlardan önce hastalığı saptamada güvenilirdir. CK'ler organ spesifik değildir, kullanımları semptomatik hastaların tedavisi esnasında ve iyileştirme sonrasının değerlendirilmesinde yararlıdır. Meme kanserinde CK'ler rekürrens ve metastazın markırı olarak kullanılabilir. Artmış düzeylerde CK'lerin varlığı meme kanseri olan hastalarda metastatik hastalığın kesin bir göstergesidir. Bununla birlikte CK'lerin markır olarak kullanımının değerlendirilmesi için ek klinik çalışmalar gereklidir (94).

GEREÇ VE YÖNTEM

A-Hastaların Seçimi;

Araştırmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümü klinik ve polikliniğine başvuran, neoadjuvan kemoterapi tedavisi planlanmış primer meme kanserli hastalar ve metastazı yeni saptanmış, son 6 aydır kemoterapi tedavisi almamış metastatik meme kanserli hastalar alındı. Kanserli hasta, ameliyat edildikten hemen sonra kemoterapi alırsa buna adjuvan tedavi denir eğer meme kanserine ameliyattan önce kemoterapi uygulanırsa bunada neo-adjuvan kemoterapi denir. Neoadjuvan kemoterapi, lokal ilerlemiş ve inoperabl vakaların tedavisinde kullanılabilir (53).

Bu çalışmada, meme kanseri, benign meme hastalığı olan (fibrokistik hastalık veya fibroadenom) ve sağlıklı grupta CK-18'in bazal düzeylerinin belirlenmesi ve birbirleriyle kıyaslanması amaçlandı. Bu nedenle; Ali Osman Sönmez Onkoloji hastanesine başvuruldu. Neoadjuvan tedavi almamış, ameliyat için yatmakta olan primer meme kanserli hastalardan ameliyat öncesi bir kez kan alındı (21 kişi). Bu hastanenin polikliniğe başvuran benign meme hastalığı (fibrokistik hastalık veya fibroadenom) olanlar (35 kişi) ve sağlıklı kişiler (34 kişi) çalışmaya dahil edildi. Bunlar ayrıca benign ve sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri (yaş, BMI), rutin biyokimyasal test sonuçları ve patoloji raporları da toplandı.

Yaş: yıl

BMI: kilo/boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı.

ALP ve LDH: Otoanalizörde (Aeroset cihazı, Toshiba firması, Japonya), fotometrik yöntemle bakıldı.

Sedimentasyon: Alifax cihazıyla (Alifax Firması, İtalya), kinetik kapiller fotometrik ölçüm metoduyla saptandı.

PLT: Otoanalizörde (CELL-DYN 3700 cihazı, Abbot firması, A.B.D), elektroimpedans yöntemiyle ölçüldü.

CA 15-3, CA 125, CA 19-9, CEA, AFP: Otoanalizörde (Advia Centour cihazı, Bayer firması, Almanya), kemilüminesans yöntemle ölçüldü.

Östrojen Reseptörü ve Progesteron reseptörüne Streptavidin-Avidin tekniğiyle, immünohistokimyasal boyama yapılarak bakıldı. Bu yöntemde, oestrogen receptor Ab-14 (Clone 1D5+1F11, Neomarkers firması, A.B.D) ve Progesterone Receptor Ab-8 (Clone hPRa2+HPRa 3, Neomarkers firması, A.B.D) kullanıldı.

Gruplar:

- 1.Grup: Neoadjuvan kemoterapi alan primer meme kanserli hastalar (n:11)
- 2.Grup: Neoadjuvan kemoterapi almayan primer meme kanserli hastalar (n:21)
- 3.Grup: Metastatik meme kanserli hastalar (n:5)
- 4.Grup: Benign meme hastalığı olan kişiler (n:35)
- 5.Grup: Sağlıklı kontroller (n:34)

1.grupta ki neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalardan tedavi öncesi 0.saat ve tedavi başlangıcından sonra 24.saatte ve 48.saatte kan alındı. 2.,3.,4.,5. gruptaki hastalardan yalnızca bir kez kan alındı.

Olgu seçiminde kullanılan dışlama kriterleri aşağıda sıralandığı gibi kabul edildi.

- 1- Kemoterapi almış hastalar
- 2- Radyoterapi uygulanmış hastalar
- 3- Otoimmün hastalığı olanlar
- 4- İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar
- 5- Meme dışı malignitesi olan vakalar

Dışlama kriteri bulunmayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden kişilere, etik kurul raporuna uygun olarak, çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alınarak çalışmaya dahil edildi.

B- Tedavide Kullanılan İlaçlar:

FEC ve ya ET protokolü olarak, iki ayrı neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hasta grubu vardı. **FEC Protokolü** : 5 Fluorouracyl 500 mg/m², 1.gün, Epirubicin 100 mg/m², 1.gün, Cyclophosphomide 500 mg/m², 1.gün şeklindeydi. 3 haftada bir kür tekrarlanarak tedaviye devam edildi. **ET Protokolü**: Epirubicin 75 mg/m², Docetaxel 80 mg/m², 1.gün verildi. 3 haftada bir kür tekrarlandı.

C- Serum Toplanması

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalardan CK-18 bakılmak üzere kemoterapi öncesi 5 ml ve kemoterapi sonrası 24 ve 48. saatlerde 5 ml, toplam 15 ml kan örnekleri alındı. Metastatik meme kanserli hastalardan bir kez, 5 ml kan alındı. Ali Osman Sönmez Onkoloji hastanesinde neoadjuvan kemoterapi uygulanmadan, direkt ameliyata alınan primer meme kanserli hastalardan ameliyat öncesi toplam 5 ml kan alındı. Yine onkoloji hastanesi polikliniğine başvuran benign meme hastalığı olan ve sağlıklı bireylerden de 1 tüp toplam 5'er ml kan alındı. Alınan kan örnekleri 10 dakika 3000 rpm 'de santrifüj edildi ve ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

D- Serum Sitokeratin 18 Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum CK-18 düzeyleri, PEVIVA/ALEXIS Human M30-Apoptosense Sandviç tipi ELISA kiti (CH 4415 Lausen, İsviçre) kullanılarak ölçüldü.

E- Test Prensipli

İnsan CK-18'ine karşı fare monoklonal antikoruyla kaplanmış kuyucukların üzerine numune eklenerek serumdaki CK-18 antijenleri ile bağlanma gerçekleştirildi. Bu kuyucukların üzerine, M30 monoklonal antikoruyla konjuge HRP (Horseradish Peroxidase) eklendi. M30 monoklonal antikor serumdaki CK-18Asp396 neoepitopuna karşıdır. Solid faz/Antijen/İşaretili antikor kompleksi oluştu. İnkübasyonu takiben yapılan yıkama işlemi ile bağlı olmayan konjugatlar uzaklaştırıldı. Takiben numunedeki M30 antijen miktarı ile doğru orantılı bir şekilde renk oluşturan TMB (tetramethyl-benzidine) substratı ilave edildi. İnkübasyonu takiben oluşan renk reaksiyonu kuyucukların üzerine eklenen asidik çözelti (1M H₂SO₄) ile durdurularak 450 nm'de absorbansı ölçüldü. Ölçülen absorbans değerleri oluşturulan standart eğri grafiği yardımıyla U/L değerlerine dönüştürüldü. Böylece numunedeki M30 antijen miktarı kantitatif olarak belirlendi.

İstatistiksel Analizler

Araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirildi ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows Ver. 13.0 Statistics paket programından elde edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) gerektiğinde ortanca değer olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov Lilliefors testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Zaman üzerindeki değişimlerin anlamlılığı ise Wilcoxon sıra toplamları testi ile araştırıldı. Ayrıca değişken değerlerin birlikte değişimleri Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm analizlerde 0.05, anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmanın amacına uygun kriterlere sahip olan malign gruptan 37, benign kontrol grubundan 35, sağlıklı kontrol grubundan 34 olmak üzere toplam 106 olgu çalışmaya alındı. Malign gruptaki vakaların 32'sinde primer meme kanseri varken, geri kalan 5 vaka metastatik meme kanseri idi. Benign kontrol grubunu oluşturan vakaların 4'ü fibroadenom tanısı alan hastalar iken geri kalan 31 olgu da fibrokistik hastalık tanısı alan kişilerden oluşmaktaydı (Tablo VII).

Tablo- VII: Malign ve kontrol grubundaki olguların tanıları

TANI	OLGU SAYISI (n)
MALİGN	37
İnvaziv duktal karsinom	29
İnvaziv lobüler karsinom	3
Metastatik meme kanseri	5
BENİGN	35
Fibrokistik hastalık	31
Fibroadenom	4
SAĞLIKLI KONTROL	34

Malign gruptaki olguların yaş ortalaması 51.1 ± 12 yıl, benign kontrol grubunda yaş ortalaması 40.6 ± 8.2 yıl, sağlıklı olgu grubunda yaş ortalaması 47.2 ± 10.6 yıl idi.

Çalışmaya alınan grupların hepsinin cinsiyeti kadındı.

Sigara içme sıklıklarına bakıldığında ise, malign vakalarla, benign ve sağlıklı grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Malign gruptaki olgular aile öykülerinde kanser vakası sorgulandığında hastaların %32'sinde (n=12) cevabın pozitif olduğu gözlemlendi.

A. Grupların Herbir Parametresinin Birbirleriyle Kıyaslanması:

Gruplardaki Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve Alkalin Fosfataz (ALP) Düzeyleri

Sağlıklı grup, benign, metastatik ve primer meme kanserli gruplar arasında Serum LDH ve ALP düzeylerinde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo VIII, tablo IX).

Tablo VIII : Olgularda LDH değerleri

	LDH (IU/L) $\bar{X} \pm SS$	LDH (IU/L) Ortanca	LDH (IU/L) Min-Max	*P değerleri
Sağlıklı (n:34)	187±58	173	112-340	^a 0,578
Benign (n:35)	205±69	176	128-341	
Primer Meme Kanseri (n:32)	191±65	174	108-389	
Metastatik Meme Kanseri (n:5)	274±153	180	152-510	

* Kruskal-Wallis Testi testi p değeri

^a Tüm grupların karşılaştırılması

Tablo IX : Olgularda ALP değerleri

	ALP (IU/L) $\bar{X} \pm SS$	ALP (IU/L) Ortanca	ALP (IU/L) Min-Max	*P değerleri
Sağlıklı (n:34)	78 \pm 29	74	30-166	^a 0,185
Benign (n:35)	86 \pm 23	85	53-170	
Primer Meme Kanseri(n:29)	80,7 \pm 36	76	33-235	
Metastatik Meme Kanseri(n:5)	84,4 \pm 7,9	85	73-95	

* Kruskal-Wallis Testi p değeri

^a Tüm grupların karşılaştırılması

Serum M30 Düzeyleri:

Benign, sağlıklı ve malign olgularda, kemoterapi tedavisi almadan önce ki 0.saatte serum M30 düzeyleri karşılaştırıldığında; metastatik meme kanserli grup ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (Şekil 9,Tablo X, Mann Whitney U testi).

Tablo X: Serum M30 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	Metastatik grup n=5	Primer meme kanserli grup n=32	Benign kontrol n=35	Sağlıklı kontrol n=34	p değeri
M30 (U/L)	*333±184 **350 ***159-607	*182±336 **118 **58-2010	*173±224 **107 ***68-1295	*127± 46 **114 ***71-340	^a 0,011 ^b 0,000 ^c 0,003 ^d 0,002 ^e 0,249 ^f 0,797 ^g 0,455

* $\bar{X} \pm SS$, **ortanca, ***min-mak değerleri

^a Tüm grupların M30 düzeylerinin karşılaştırması (Kruskal-Wallis testi)

^b Metastatik meme kanseri ve sağlıklı grubun karşılaştırılması

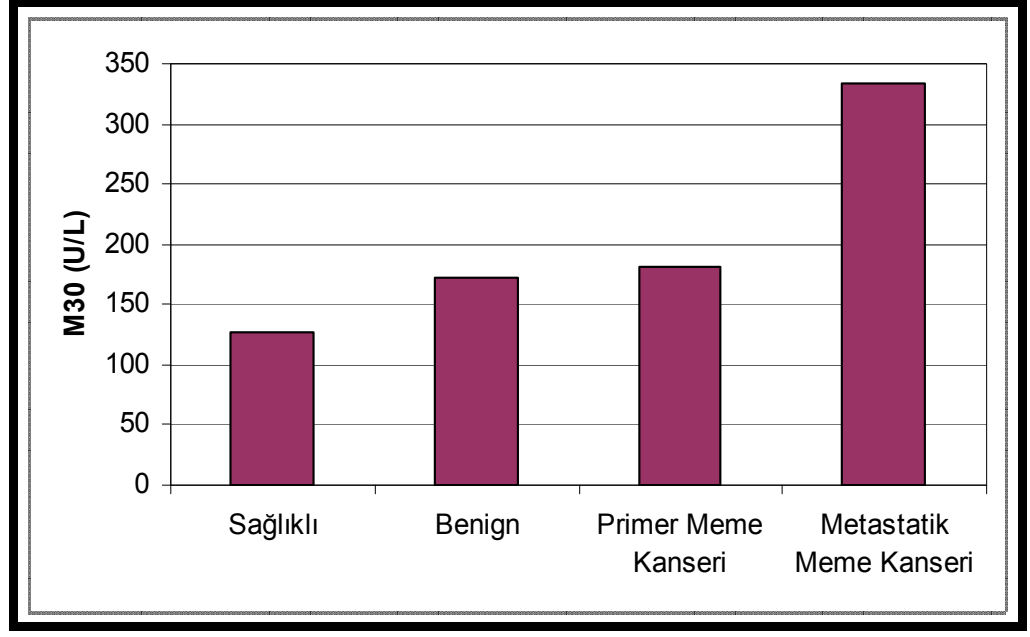
^c Metastatik meme kanseri ve benign grubun karşılaştırılması

^d Metastatik meme kanseri ve primer meme kanserli grubun karşılaştırılması

^e Sağlıklı grubun ve benign grubun karşılaştırılması

^f Primer meme kanserli grup ve sağlıklı grubun karşılaştırılması

^g Primer meme kanserli grup ve benign grubun karşılaştırılması



Şekil 9: Serum M30 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum M30 Değerleri

Malign olgulardan tedavi sonrası serum vermeyi kabul eden 11 kanserli olgunun tedavi öncesi serum M30 değerleri tedavi sonrasındaki 24. saat ve 48. saat serum M30 değerleri ile karşılaştırıldı. 24. saat değerleri ve tedavi öncesindeki, yani başlangıç ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. Tedavi sonrası 48. saat serum M30 düzeyleri ile 0.saat M30 düzeyleri karşılaştırıldığında ise artış saptandı ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Wilcoxon sıra toplamları testi, $p=0,328$). (Tablo XI) (Şekli 10).

Tablo XI : 11 Kanserli olgunun tedavi öncesi (0.saat) ve tedavi sonrası (24. ve 48. saat) serum M30 düzeyleri (U/L)

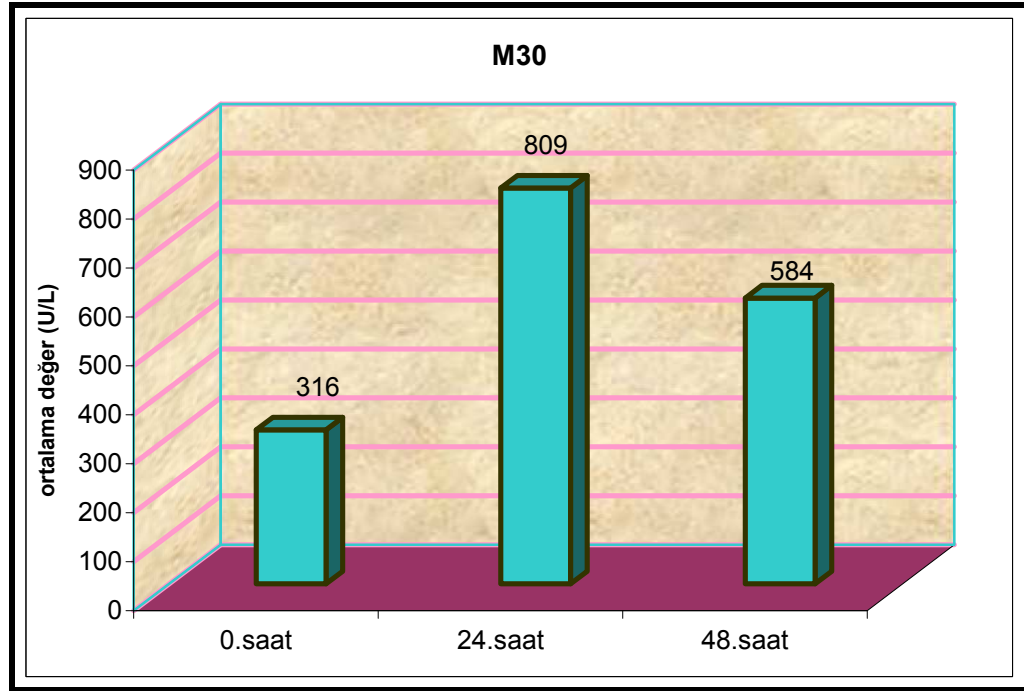
Tanımlayıcı istatistikler	M30 0. saat	M30 24. saat	M30 48. saat	*p değeri
$\bar{X} \pm SS$	316±564	809±1526	584±874	^a 0,05
Ortanca	136	143	150	^b 0,328
min.-mak.	96-2010	98-4986	82-2586	^c 0,374

* Wilcoxon sıra toplamları testi p değerleri

^a M30, 0 - 24.saat karşılaştırması

^b M30, 0 - 48.saat karşılaştırması

^c M30, 24 - 48.saat karşılaştırması



Şekil 10: Serum M30'un tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 24. ve 48. saatlerdeki ortalama değerleri (n:11).

Serum M30 Düzeylerinin Aile Öyküsüne Göre Karşılaştırılması

Malign olgular, ailede kanser öyküsü olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grubun serum M30 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U testi, p=0.936).

Serum M30 Düzeylerinin Menopoz Durumuna Göre Karşılaştırılması

Tüm olgular, premenopoz ve postmenopoz olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grubun serum M30 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Mann Whitney U testi, p=0.171).

Serum M30 Düzeylerinin, Grade, Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörüne (PgR), Göre Karşılaştırılması

Tüm malign olgular, ER, PgR (+) ve (-)'liğine göre ikiye ayrıldı. Gruplarda M30 düzeyleri arasında ki fark incelendi. ER (-) ve PgR (-) olan malign olgularda, ER (+) ve PgR (+) olan malign olgulara göre M30 düzeyleri daha yüksek bulundu (Tablo XII, Mann Whitney U test, p=0,035 ve p:0,014). Hastalığın grade'ine göre serum M30 düzeyleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (Mann Whitney U test, p=0,910).

Tablo XII: Tüm malign olgularda serum M30 düzeyleri ve ER, PgR reseptörleri:

	ER (+) n:14	ER(-) n:8	PgR(+) n:18	PgR(-) n:4
M30				
$\bar{X} \pm SS$	153±39	183±31	148±30	235±51
Min-Max	58±607	86±383	58±607	146±383
P değerleri	0,035		0,014	

Serum M30 Düzeylerinin Evrelere Göre Karşılaştırılması

M30 ve evre arasında ki karşılaştırmada, evresi 1 olan olgu sayısı yetersiz olduğundan, karşılaştırma, ancak evre 2,3,4 hasta grupları arasında yapıldı. Evre 2 ile evre 3 olan malign olguların serum M30 düzeyleri karşılaştırıldı, anlamlı farklılık saptanmadı (Mann Whitney U testi, p:0,172). Evre 2 ile evre 4 olan malign olguların ve ayrıca evre 3 ile evre 4 olan malign olguların serum M30 düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulundu (Tablo XII, Mann Whitney U testi).

Tablo XIII : Serum M30 düzeylerinin (U/L) evrelere göre karşılaştırılması

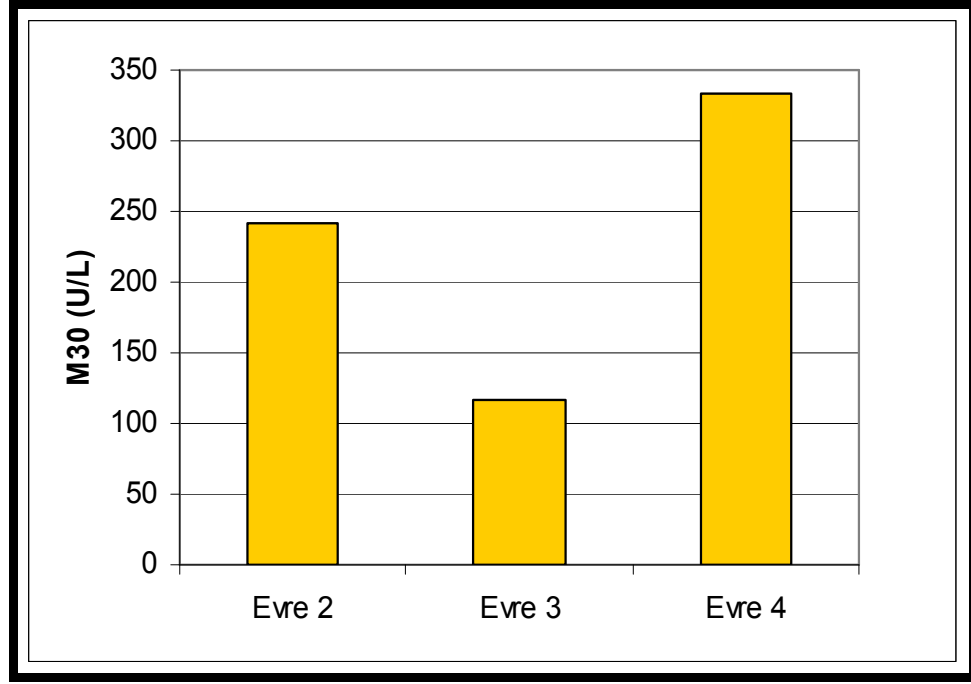
	Tanımlayıcı istatistikler	Evre 2 (n:17)	Evre 3 (n:11)	Evre 4 (n:5)	P değeri
M30(U/L)	$\bar{X} \pm SS$	242±110	117±15	333±82	^a 0,008
	Ortanca	131	113	351	^b 0,172
	min.-mak.	72-2010	59-211	159-607	^c 0,009
					^c 0,008

^a Evre2,3,4, M30 düzeylerinin karşılaştırılması

^b Evre 2 ile 3, M30 düzeylerinin karşılaştırılması

^c Evre 2 ile 4, M30 düzeylerinin karşılaştırılması

^d Evre 3 ile 4, M30 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11: M30'un evrelere göre dağılımı

Gruplar Arası serum M30, ALP, LDH, Trombosit (PLT) Karşılaştırması:

Sağlıklı olgular ve malign olgular (primer meme kanseri ve metastatik meme kanseri) arasında, LDH, ALP, PLT ve M30 düzeyleri incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo XIV-Mann Whitney U testi).

Tablo XIV : Sağlıklı ve malign grupların (primer meme kanseri ve metastatik meme kanseri) serum M30, LDH, ALP, PLT düzeylerinin karşılaştırması

	Tanımlayıcı istatistikler	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)	M30 (U/L)	PLT (K/μL)
Sağlıklı olgularda (n:34)	$\bar{X} \pm SS$ Ortanca min.-mak.	187 \pm 58 173 112 - 340	78 \pm 30 74 30 -235	127 \pm 46 114 71-340	294 \pm 61 295 183-464
Malign olgularda (n:37)	Ortalama\pmSS Ortanca min.-mak.	202 \pm 84 179 108- 510	82 \pm 33 79 30 - 166	202 \pm 322 129 58-2009	296 \pm 88 271 174-627
	P değerleri	0,561	0,422	0,497	0,726

B. Pearson'un Regresyon Analizi:

Serum M30 Düzeyleri ile Yaş-BMI İlişkisi

Tüm olgularda, serum M30 düzeyleri ile yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson'un korelasyon katsayısı, $r=0.045$, $p=0.647$). Gene tüm olgular arasında serum M30 düzeyleri ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson'un korelasyon katsayısı, $r=0.122$, $p=0.212$). Ama sağlıklı kontrol grubunda, M30 düzeyleri ile BMI arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu (Pearson'un korelasyon katsayısı, $r=0,574$, $p<0.001$).

M30 Düzeyleri ile Tedavi Yanıt İlişkisi

Malign olgular tedaviye yanıtlarına göre sınıflandırıldıklarında neoadjuvan kemoterapi verilen primer meme kanserli 11 vakadan 5'i regresyon gösterirken, 4'ünde cevap yok ve 1 'inde ise progresyon vardı. 1 vakanın ise tedaviye yanıtı henüz değerlendirilmemişti.

Vaka sayısı yetersiz olduğundan dolayı, tedaviye yanıtlarına göre tedavi öncesi M30 değer dağılımları arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

PLT, LDH, ALP ve M30 İlişkisi:

Primer meme kanserli olgularda M30 ve LDH, ALP, PLT arasındaki ilişki Pearson'un korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo XIV).

Tümör Markırları, Sedimentasyon ile M30 İlişkisi

Tüm primer meme kanserli olguların, serum M30 düzeyleri ve CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, AFP, sedimentasyon arasındaki ilişki Pearson'un

korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Sadece primer meme kanserli olgularda M30 düzeyleri ve CA 125 arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($r=0,991$, $p<0,001$) (Tablo XIV).

Tablo XV: Primer meme kanserli olgularda korelasyon değerleri.

	M30
YAŞ (n:32)	r: -0,024, p:0,896
BMI (n:32)	r: 0,087, p:0,637
PLT (n:32)	r: 0,108, p:0,557
LDH (n:32)	r: -0,021, p:0,910
ALP(n:32)	r:-0,034, p:0,860
CEA (n:26)	r: -0,115, p:0,577
CA 19-9 (n:23)	r: 0,041, p:0,852
CA125 (n:24)	r: 0,991, p:0,000
CA 15-3 (n:27)	r: 0,104, p:0,604
AFP (n:15)	r: -0,036, p:0,889
SEDİMENTASYON (n:16)	r: 0,109, p:0,686

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanserlerde tedavinin etkinliğini erken dönemde saptamak, hastanın survisi için önemlidir. Bunun saptanması için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Hekimler, tedaviye yanıtı olabilecek en erken zamanda belirleyebilecek, böylece tedavi protokolünü daha erkenden değiştirmeye olanak sağlayabilecek, kanserde, metastaz olduğunda erken dönemde tanı ve tedavi olanağı sağlayacak, böylece yaşam kalitesi ve süresini artıracak markırlara gereksinim duymaktadırlar.

Tümör apoptozisi, çok önemli tanısal değeri olan sirkülasyonda dolaşan, serumda saptanabilen ürünler oluşturur. Biz çalışmamızda apoptotik hücrelerden kaynaklanan bu ürünlerden biri olan M30 antijen (kırılmış CK-18) düzeylerini ELİSA ile ölçtük ve rutin labaratuvarlarda hastaların tedaviye yanıtlarını öngörmede, klinisyenlere yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

CK'ler tümör hücrelerinden salgılanan ve epitel kaynaklı malignitesi olan hastalarda klinik progresyonu değerlendirmek için kullanılabilen serum markırlarıdır. Kırılmış CK-18, sadece apoptozisle ölen hücrelerde, total CK-18'in, apoptozise özgü enzimler (proteazlar) olan kaspazlarla kırılması sonucunda oluşur. Apoptozis sırasında oluşan apoptotik cisimcikler, komşu hücreler ve makrofajlar tarafından yutulur. Kanser gibi hücre ölümünün ve hücre turnoverının çok yüksek olduğu durumlarda ise apoptozise giden hücrelerin bir kısmı sekonder nekrozise uğrar, böylece hücre içeriğindeki kırılmış CK-18 (M30) dolaşıma salınır (101).

Total CK-18, proliferasyon halindeki hücrelerde bol miktarda üretilir ve nekroz sırasında membran bütünlüğü bozulunca dolaşıma salgılanır. Total CK-18, hücreler nekrozisle ölünce dolaşıma salınır, kırılmış CK 18 ise sadece apoptozis sırasında oluşur ve hücreler sekonder nekrozise giderken dolaşıma salınır. M30 ELISA ise yalnızca kaspazlarla Asp396 noktasında

parçalanmış ve serumda çözünmüş olarak bulunan CK18 fragmanını (solubl CK-18) tanır.

Ueno ve ark. (98), meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serumda M30 antijen düzeylerine bakmışlardır. M30 antijeni ortanca düzeylerini; sağlıklılarda 156,2 U/L, primer meme kanserli hastalarda 165,7 U/L, metastatik meme kanserli hastalarda 180,5 U/L bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda aralarında istatistiksel açıdan herhangi bir fark saptanmamasına rağmen, primer meme kanserli hastaların, sağlıklı kontrollere göre, daha yüksek M30 antijen düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak gene bu araştırmacılar metastatik meme kanserli hastalarda, sağlıklı kontrol ve primer meme kanserli hastalara göre, M30 antijen düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda M30 antijen ortanca düzeylerini; sağlıklı grupta 114 U/L, primer meme kanserli hastalarda 118U/L, metastatik meme kanserli hastalarda 350 U/L olarak ölçtük. Bu çalışmadan farklı olarak benign meme hastalığı olan kişilerdeki M30 antijen düzeylerini de değerlendirdik. Ortanca değerini 107 olarak ölçtük ve primer meme kanserli hastaların, benign meme hastalığı olan gruba göre, M30 antijen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ama metastatik meme kanserli hastalarda, benign meme hastalığı olan olgulara göre M30 antijen düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük.

Demiray ve ark. (yayınlanmak üzere kabul edilmiştir, 99) neoadjuvan tedavi alan, lokal ileri meme kanserli hastalar üzerinde kemoterapinin etkinliğiyle ilgili yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, M30 antijen düzeylerinin kemoterapinin başlangıcından 24 ve 48 saat sonra, tedavi öncesi değerine göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Tedaviye cevaplı ve cevapsız hastalar değerlendirildiğinde, cevaplı hastalarda serum M30 antijen düzeylerinde, 24 ve 48.saatte anlamlı bir artış saptanırken, cevapsız hastalarda düzeylerin değişmediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan hasta sayısının yetersiz

olmasından dolayı cevapla (regresyon, stabil, progresyon), M30 geç ilişkisi değerlendirilememiştir. Yine Demiray ve ark. bu çalışmalarında, tedaviye tam cevap ile ER(-)'liği arasında bir ilişki olduğu saptanmış, 24.saatteki M30 antijen düzeylerindeki değişiklik ve ER(-)'liğinin anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur .

Biz alışmamızda neoadjuvan kemoterapi uygulanan 11 hastanın tedavi öncesi serum M30 düzeylerini, 136 U/L (ortalama 316 ± 564 U/L), 24.saatte 143 U/L (ortalama 809 ± 1526 U/L), 48.saatte 150 U/L (ortalama 584 ± 874 U/L) olarak bulduk. Demiray ve ark'ı ise neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarla yaptığı çalışmada, kemoterapi öncesinde M30 düzeylerini 64.9 U/L (ortalama 71 ± 59 U/L), 24.saatte 100,5 U/L (ortalama $120\pm105,4$ U/L), 48.saatteki 86,5 U/L (ortalama 117 ± 114 U/L) olarak bulmuşlardır (99).

Hannun YA ve ark.(100), apoptozis ve kemoteropetik ajanların ilişkisiyle ilgili yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak kemoteropetik ajanların ve diğer anti-kanser tedavilerin apoptozise neden olduğunu göstermişlerdir.

Kramer ve ark.(101), hücre ölüm şeklini değerlendirmede (nekroz, apoptozis) ekstrasellüler alanda total ve kırılmış CK-18'in oranına bakılmasının uygun bir metod olduğunu belirtmiştirler ve insan meme kanseri hücrelerinin sisplatinle tedavisinden 24 ve 48.saat sonra, apoptotik hücrelerin sayısında artış saptamışlardır. Ayrıca kaspazlarla kırılmış CK-18 fragmanlarını tedaviden 24 saat sonra, hücre ekstraktı ve kültür mediumunda arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada hem total CK-18, hemde kırılmış CK-18 'in, endometriyum kanserinde ve benign endometriyal durumlarda ki, periferik ve lokal kan düzeylerine bakmışlar ve total CK-18 ve kırılmış CK-18 düzeylerini, malign tmrl hastaların lokal kanında, benign durumlardakine göre daha yüksek bulmuşlardır. Malign hastaların lokal kanındaki total CK-18 ve kırılmış CK-18 düzeylerinin, periferik kan düzeylerinden daha yüksek

olduğunu saptamışlardır. Böylece total CK-18 ve kırılmış CK-18'in tümör kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır

Biven ve ark.(102), 32 metastatik meme kanserli hastada kemoterapiye tümör cevabı ve CK-18 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, tedavi sırasında serumda kırılmış CK-18 (M30) düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Bu artışı en çok tedaviye cevap veren hastalarda saptamışlardır. Fakat yalnızca apoptozisin değerlendirilmesinin, tedavinin etkinliğini belirlemede yetersiz olacağını ileri sürmüşlerdir (102). Bizde çalışmamızda kemoterapi tedavisinin kırılmış CK-18 düzeylerini arttırdığını bulduk fakat hasta sayımız yetersiz olduğundan dolayı bu artışın tedaviye yanıtla (progresyon, regresyon, stabil hastalık) ilişkisini değerlendiremedik.

Biz çalışmamızda ayrıca tüm malign olgularda menapoz durumu, ER, PgR varlığı ve M30 arasındaki ilişkiyi inceledik. ER (+) ve PgR (+) olan malign olgularda, PgR (-) ve ER (-) olanlara göre M30 düzeylerinin daha düşük olduğunu gördük. Yine postmenopoz ve premenopozlu kişilerde M30 düzeylerinin anlamlı bir değişiklik göstermediğini saptadık. Ueno ve ark. (98), da bizim çalışmamızda olduğu gibi ER (+) hastalarda, ER (-) hastalara göre M30 antijen düzeylerini daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca premenopoz ve postmenopozlu kişilerde M30 düzeyi arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ama bizim çalışmamızdan farklı olarak, PgR (-) ve PgR (+) hastalar arasında anlamlı fark bulamamışlardır.

Colleoni ve ark. (103), ER (-) ve PgR (-) meme kanserli hastalarda, ER(+) ve PgR (+) hastalara göre tedaviye cevapta anlamlı bir farklılık olduğunu ve (-) reseptörlü olanların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir.

Lipponen P ve ark. (104), meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ER (-) meme kanserli hastaların, ER (+) hastalara göre daha yüksek apoptotik indekse sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, aynı

çalışmada tedavi öncesi M30 antijen düzeyleri ve grade arasında istatistiksel açıdan önemli pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda M30 değerleri ve grade arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Grade, M30 ilişkisinin tartışmalı olduğu görülmektedir. Daha geniş vaka serileriyle daha detaylı incelenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

De Jong JS ve ark. (105), metastatik meme kanserinde serum M30 düzeylerinin, kanserin yayıldığı organ sayısı ve performans durumu ile ilişkili olduğunu belirterek, artmış M30 düzeylerinin kanser prognozuyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda metastatik meme kanserli hasta sayısı yetersiz olduğundan böyle bir değerlendirme yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Archer ve ark. (106), yaptıkları bir çalışmada, meme kanserinin tedavisi esnasında seri biyopsilerle, klinik cevap ve apoptozisde ki erken dönem değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Sonuçta kemoterapinin ardından apoptoziste anlamlı artış saptamışlardır. Buna ek olarak Stearns ve ark. (107), yaptıkları çalışmada, cevapla 24 ve 48.saatte kemoterapiyle oluşan apoptozis korele bulunmuştur. Ellis ve ark.(108) nın, meme tümörlerindeki çalışmasında, neoadjuvan tedavi esnasında kemoterapi başlangıcından sonra 24 saat içinde oluşan apoptoziste ölçülebilir bir artış ve buna eşlik eden hücre proliferasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Chang ve ark.(109), meme kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada, apoptozisteki erken değişiklikler (24-48.saate) ve sonuçta ki klinik cevap arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgular hastalarda erken dönemde apoptozisin değerlendirilmesinin, hasta tedavisinin izlenmesinde ve gerekirse yeniden düzenlenmesinde ümit verici bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir.

Wu YXve ark.(110), endometriyum kanserinde erken apoptotik protein olan M30 düzeyine ve bunun prognozla olan ilişkisine bakmışlar, sonuçta M30'un kanserin biyolojik davranışı ve prognozuyla korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Sonuç olarak bu çalışmamızın verileri meme kanserinde kemoterapinin apoptozise neden olduğu ve bu apoptozisin gösterilmesinde diğer bir deyişle kemoterapetiklerin etkinliğinin izlenmesinde M30 antijen düzeylerinin kullanılabilceği sonucunu destekler niteliktedir. Serum M30 antijen düzeyleri apoptozisin saptanması için kolay, noninvaziv bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda, bazı çalışmaların aksine sağlıklı ve primer kanserli grup arasında serum M30 düzeyleri arasında fark saptanmaması M30'un kanser taramasında tümör markırı olarak kullanımı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermekte ve hatta tarama ve tanı testi olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Metastatik hastalardaki M30 düzeylerinin sağlıklı ve primer kanserli gruptakilere göre yüksek saptanması da, meme kanserinde sitokeratinlerin rekürrens ve metastazın markırı olarak kullanılabilceği bilgisini destekler niteliktedir (94).

Yeni ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde, günümüzde altın standart survi takibidir. Sonuçta klinik olarak hayatta kalmanın takibi uzun bir süreç gerektirir ve etkili ikinci bir tedavi için zihni karıştırır. Kırılmış CK18'in artışı, klinik tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde bunun yerini alabilecek markır adaydır. Bunun kullanımı için, CK18'in epitel kaynaklı tümörlerde ölüm tiplerinin saptanmasındaki spesifite ve sensitivitenin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Meme kanserinde apoptozis ve proliferasyonda ki tedaviyle oluşan değişiklikler, kemoterapiye olan cevabı veya direnci saptamada önemlidir. Apoptozisin değerlendirilmesi ve farklı tekniklerle tümör sensitivitesinin erken saptanması bireysel neoadjuvan kemoterapiyi kolaylaştıracak ve başarısını arttıracaktır. İlerideki çalışmalar tedavinin izleminde M30 antijen gibi apoptotik ürünlerin, klinik yararlarını açıklamaya yönelik olmalıdır.

EKLER

AJCC	American Joint Commitee on Cancer
ALP	Alkalen fosfataz
Apaf-1	Apoptozis proteaz aktive edici faktör-1
BRCA-1	Breast cancer-1
BRCA-2	Breast cancer-2
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 15-3	Karbonhidrat antijen 15-3
CA-549	Karbonhidrat antijen 549
CEA	Karsino embriyonik antijen
CK	Sitokeratin
CTL	Sitotoksik T lenfosit
EBV	Ebstein barr virus
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ER	Östrojen reseptörü
ESMO	European Society For Medical Oncology
FADD	Fas adapter protein with a death domain
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
Her-2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HPV	Human papilloma virus
HRP	Horseradish peroxidase
HRT	Hormon replasman tedavisi
LDH	Laktat dehidrogenaz
MCA	Mucin like carsinoma associated antijen
MR	Manyetik rezonans
OD	Otozomal dominant
OKS	Oral kontraseptif
PgR	Progesteron reseptörü
RT	Radyoterapi
SS	Standart sapma
TMB	Tetramethyl benzidine
TNF-R	Tümör, nekrozis faktör reseptör
TNM	Tumor-Node-Metastasis staging sistemi
TPA	Tissue polypeptide antijen
TRADD	TNFR adapter protein with a death domain
UICC	Union İnternational Contre Cancere
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

KAYNAKLAR

1. WHO: Induced abortion dose not increase the risk of breast cancer. WHO Information Fact Sheets, No:240, Geneva, 2000.
2. WHO: Fifty facts from the World Health Report 1998.
3. American Cancer Society : Cancer facts and figures 1999. Atlanta Ga., American Cancer Society,1999
4. Burgut R., Tuncer I., Bozdemir N. Türkiye'de 16 Merkezin Kanser Verilerinin Değerlendirilmesi. TUBİTAK ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Adana 1994.
5. T.C.Sağlık Bakanlığı: Kadınlarda görülen kanser vakalarının görüldüğü organa göre dağılımı, 1995.
6. Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. Cancer 1993;71:2127-140.
7. Anderson DE. Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. Cancer 1985;56:383-87.
8. Malone KE, Daling JR, Thampson JD et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general populations' analyses in women before age 45 years with first degree family history. JAMA 1998;279(12):922-29.
9. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer:implications of risk prediction. Cancer 1994;73(3):643-51.
10. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88(6):365-71.
11. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer:Breast cancer and hormonal contraceptives:collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347(9017):1713-727.
12. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989;81(24):1879-886.
13. Dupont WD, Page DL et al. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312(3):146-51.

14. Carter CL, Carle DK, Micozz MS et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128(3):467-77.
15. Dupont WD, Page DL, Parl FF et al. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331(1):10-5.
16. Byrne L, Scharirer C, Wolfe J et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(21):1622-629.
17. Bodian CA, Perzin KH, Latters R. Lobuler neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78(5):1024-34.
18. Yang Q, Khauny MJ, Rodriguez C et al. Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the cancer prevention study II United States, 1982-1991. *Am J Epidemiol* 1998;147(7):652-59.
19. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. *JAMA* 1993;270(13):1563-568.
20. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993;270(13):1563-568.
21. Pharoad PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71(5):800-9.
22. Üskent N. Meme kanserinin doğal seyri, gelişimi, risk faktörleri, dünyadaki dağılımı ve epidemiyolojisi. İn: Karabece A (eds). *Olgular Işığında Meme Kanseri*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret; 2003. 1-15.
23. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982;29: 13-20.
24. Hoover R, Gray IA, Cole P et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976;295:401-406.
25. Mac Mahon B, Cole P, Lin T. Age of first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43:209-21.
26. Değerli Ü. Meme Kanseri. İn: Değerli Ü. (eds). *Genel Cerrahi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1998. 288-96.

27. Özişik Y., Baltalı E. Meme kanseri. İn: Yasavul Ü (eds). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Ankara: Semih Ofset; 2004. 1426-435.
28. Sayek İ. Meme Hastalıkları. İn: Sayek İ (eds). Temel Cerrahi. 1. Cilt. Ankara: Güneş kitabevi; 1996. 864-72.
29. Collaborative Group on hormonal faktors in breast cancer. Breast cancer and hormonal kontraseptives, Collaborative reanalysis of individual data on 53.297 woman with breast cancer and 100.239 women without breast cancer-from 54 epidemiological studies. Lanset 1996; 47:1713-27.
30. Pike M, Bernstein L, Spicer D. Exogenous hormones and breast cancer risk. İn: Neiderhuber J.(eds). Current Therapy in Oncology. St.Louis: Decker; 1993.
31. Albain KS, Alfred KC, Clarc DM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? J.Natl Cancer Inst Monogr 1994;16:35.
32. Anderson DE. Some characteristics of familial breast cancer. Cancer 1971;28:1500-504.
33. Tannock IF, Hill RP, (eds). The Basic Science of Oncology. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 1992.
34. Haagensen CD. Diseases of Breast. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1986.
35. Rohan TH, Howe GR, Friendenrich CM et.al: Dietary fiber vitamins A, C, and E risk of breast cancer. A cohort study. Cancer Causes Control. 1993; 4: 29-35.
36. Kayhan Ö, Özkan N, Malazgirt Z: Genel Cerrahi. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1996....
37. Scmizu Y, Kato H, Schull WJ: Study on mortality of A bomb surviors. Radit Res. 1990: 121-141
38. Erkişi MK: Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler, in Karabece A (ed): Olgular Işığında Meme Kanseri. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret, 2003,ss 91-98.
39. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: İnternational Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin. Oncol 2001;19:3817-27.

40. ESMO. Minimal Clinical Recommendation for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann.Oncol* 2001;12:1047-8.
41. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24730 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
42. Early breast cancer trialist collaborative Group. Hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.
43. Tolunay Ş. Meme Kanserinde Patolojik ve Prognostik Faktörler. In: Kayıhan E, Kahraman Çetintaş S (eds). *Meme Kanserleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2005. 201.
44. Lapidus RG, Nas SJ, Davidson Ne. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3(1): 85-94.
45. Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, Altman DG. c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 1991;63:434-8.
46. Tuzlalı S, Yavuz E, İlhan R, İplikçi A. Memenin invaziv lobuler karsinomlarında alt tiplerin değerlendirilmesi. *Türk Patol Der* 1994;10(2): 85-7.
47. Silverstein M J. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Br.Med.J* 1998;317:734-39.
48. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
49. Özmen V. Lokal ileri evre meme kanserinde mültidisipliner yaklaşım, inflamatuvar kanser. In:Topuz E (eds). *Meme Kanseri: Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi*. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997; 398-407.
50. Cleator S, Parton M, Dowsett M, et al. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002;9(3):183-95.
51. Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al. 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med* 1975;292:117-22.

52. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer, results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901-6.
53. Dombernowsky P, Brincker H, Hansen M, et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high risk breast cancer patients. Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-B and 82-B. *Acta Oncol.* 1988;27(6A):691-7.
54. Topuz E, Aydın A. Meme kanserinde primer kemoterapi. In: Topuz E (eds). *Meme Kanseri: Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi.* İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997; 384-97.
55. Baines CJ. The Canadian National Breast Screening Study: a perspective on criticism. *Ann Intern Med* 1994; 120(4): 326-34.
56. Sicles EA. Findings at mammographic screening on only one standard projection outcomes analysis. *Radiology*, 1998;208(2): 471-75.
57. Lawrence WF, Liang W, Mandelblatt JS, et al. Serendipity in diagnostic imaging: magnetic resonance imaging of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1792-800.
58. Safi F, Kohler1, Rottinger E, et al. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. *Cancer* 1991;68:574-82.
59. Yasasever V. Tümör belirleyiciler. In: Topuz E (eds). *Meme kanseri: Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi.* İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997;156-70.
60. Bornbardieri E, Gion M, Mione R, et al. A Mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in the tissue and blood of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1989;63:490-95.
61. Horgan PGR, Byrne J, O'Donoghue J, Money E, Grimes H, Given HF. Mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) and presentation with breast cancer. *Ir J Med Sci* 1997;166(4):215-6.
62. Gion M, Mione R, Barioli P, Sartorello P, Capitano G. Tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in primary breast cancer. Evaluation in serum and tumor tissue. *Eur J Clin Chem Biochem* 1994;32(10):779-87.
63. Gion M, Mione R, Becciolini A, Balzi M, Correale M, Piffanelli A, Giovannini G, Sacconi Jotti G, Fontanesi M. Relationship between

cytosol TPS, TPA and cell proliferation. *Int J Biol Markers* 1994; 9(2):109-14.

64. Nicolini A, Carpi A, Michelassi C, Spnelli C, Conte M, Miccoli P, Fini M, Giardino R. "Tumour marker guided" salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: final report of a 7-year study. *Biomed Pharmacoter* 2003;57(10):452-9.
65. Formento JL, Francoual M, Formento P, Etienne MC, Fischel JL, Namer M, Frenay M, Francois E, Milano G. Epidermal growth factor receptor assay validation of a single point method and application to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991;17(3):211-9.
66. Ardavanis A, Scorilas A, Loukeri A, Gerakini F, Pissakas G, Missitzis I, Apotolikas N, Yiotis I. Cathepsin D may help in discriminating node-negative breast cancer patients at risk for local regional recurrence. *Anticancer Res* 1998;18 (4B):2885-90.
67. Pietenpol JA, Vogelstein B. Tumour suppressor genes. No room at the p53 inn. *Nature* 1993;365:17-18.
68. Butch AW, Pappas AA. Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Biochemistry*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994.483-500.
69. Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE (eds). *Fundamental immunology*. Lippincott-Raven Publishers; 1999, 107-138.
70. Wyllie AH, Duvall E. Cell death. In: McGee JO'D, Issacson PGR, Wright N (eds). *Oxford Textbook of Pathology*, vol 1. USA: Oxford University press; 1992, 142-47.
71. Cooper GM. Programmed cell death. Cooper GM (ed) *The Cell*. Chapter 14. 592-596.
72. Perkins AS, Stern DF, Apoptosis. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principle and Practice of Oncology*. Lippincott-Raven; 1997, 96-100.
73. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
74. Hirose Y, Yoshimi N, Suzui M, et al. Expression of bcl-2, bax, and bcl-XL proteins in azoxymethane-induced rat colonic adenocarcinomas. *Mol Carcinog* 1997;19: 25-30.

75. Sanders EJ, Torkkeli PH, French AS. Patterns of cell death during gastrulation in chick and mouse embryos. *Anat Embryol.* 1997; 195: 147-154.
76. Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol* 2002;167:269-71.
77. Aral H. Apoptozis. *Sendrom* 1996; 33-7.
78. Afford S, Randhawa S. Apoptozis. *Mol Pathol* 2000; 53:55-63.
79. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. *J Clin Invest* 2002;109:437-42.
80. Rodenburg RJT, Raats JMH, Puijn GJM, van Venrooij WJ. Cell death: a trigger of autoimmunity? *Bioessays* 2000;22:627-36.35.
81. Behnia M, Robertson KA, Martin WJ. Lung infections: role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease. *Chest* 2000; 117: 1771-1777.
82. Garfinkel L, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: findings in a prospective study. *Cancer Res* 1988;48:6951-5.
83. Özyardımcı N. Primer Bronş Kanseri. In: Özyardımcı N (eds). *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. 2. Cilt.* Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi;1999, 733-46.
84. Fidler J. Invasion and Metastasis. In: DeVita.VT (eds). *Molecular Biology of Cancer. Cancer Principle and Practice of Oncology.* 5nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997, 135-7.
85. Tubiana M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta Oncol* 1989;28:113-21.
86. Desai SB, Libutti SK. Tumor angiogenesis and endothelial cell modulatory factors. *J Immunother* 1999;22:186-211.
87. Jendraschak E, Stage EH. Regulation of angiogenesis by SPARC and angiostatin: implications for tumor cell biology. *Semin Cancer Biol* 1996;7: 139-46.
88. Hastürk S. Akciğer Kanserinin Moleküler Biyolojisi. In: Hastürk S, Yüksel M. (eds). *Akciğer Kanseri.* İstanbul: Bilmedya; 2000, 1-27.
89. Patıroğlu T. Neoplazi. In: Çevikbaş U (eds). *Temel Patoloji.* 5th edition. İstanbul: Nobel; 1999, 260-327.

90. Liotta L, Kohn E. Invasion and Metastases. In: Bast R (ed). Cancer Medicine. 5th edition. London: B. C. Decker Inc; 2000, 122-32.
91. Sundstrom BE, Stigbrand TI. Cytokeratins and tissue polypeptide antigen. *Int J Biol Markers* 1994;9: 102-8.
92. Quinlan RA, Schiller DL, Hatzfeld M, et al. Patterns of expression and organization of cytokeratin intermediate filaments. *Ann NY Acad Sci* 1985; 455: 282-306.
93. Starzinski-Powitz A, Gaetje R, Zeitvogel A, et al. Tracing cellular and molecular mechanisms involved in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 724-9.
94. Barak V., Goike H., Panaretakis W.K, Einarsson R., Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37: 529-540.
95. Rylander L, Ziegler E, Bergman T, et al. Molecular characterization of a tissue-polypeptide-specific-antigen epitope and its relationship to human cytokeratin 18. *Eur J Biochem* 1996; 241:309-14.
96. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24.
97. Ku NO, Omary MB. Effect of mutation and phosphorylation of type I keratins on their caspase-mediated degradation. *J Biol Chem* 2001; 276:26792-8.
98. Ueno T, Toi M, Biven K, Bando H, Ogawa T, Linder S. Measurement of an apoptotic product in the sera of breast cancer patient. *Eur J Cancer* 2003; 39 : 769-74.
99. Demiray M, Ulukaya E, Arslan M. et al, Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer could be predictable by measuring a novel serum apoptosis product, caspase-cleaved cytokeratin 18: a prospective pilot study. *Cancer Invest* 2006; 8:24.
100. Hannan YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood* 1997; 89: 1845-53.
101. G.Kramer, H.Erdal, HJ.Mertens, M.Nap, J.Maurmann, G.Steiner.et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18, *Cancer Res* 2004; 64: 1751-56.

102. K.Biven, H.Erdal, M.Hagg, T.Uneo, R.Zhou, M.Lynch. et al,. A novel assay for discovery and characterization of proapoptotic drugs and for monitoring apoptosis in patient sera, *Apoptosis* 2003; 8: 263-68.
103. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000 ;11:1057-9.
104. Lipponen P, Aaltomaa S, Kosma VM, Syrjanen K. Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Eur J Cancer* 1994;30:2068-73.
105. De Jong JS, van Diest PJ, Baak JP. Number of apoptotic cells as a prognostic marker in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2000;82:368-73.
106. Archer CD, Parton M, Smith IE, et al, Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1035-41.
107. Stearns V, Singh B, Tsangaris T, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:124-33.
108. Ellis PA, Smith IE, McCarthy K, et.al. Preoperative chemotherapy induces apoptosis in early breast cancer *Lancet* 1997;22:349.
109. Chang J, Powles TJ, Allred DC, et al. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1601-2.
110. Wu YX, Wang JH, Wang H. et al. Study on expression of Ki-67, early apoptotic protein M30 in endometrial carcinoma and their correlation with prognosis] 2003;32:314-8.
111. Leers MP, Bjorklund V, Bjorklund B, Jornvall H, Nap M. An immunohistochemical study of the clearance of apoptotic cellular fragments. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1358-65.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemiyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. H. Asuman Tokullugil'e, tezimin hazırlanmasında, sıkça yardımını aldığım, özveriyle vaktini ayıran Doç. Dr. Engin Ulukaya'ya ve uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim, her zaman yardıma hazır olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hasta verilerini toplamamda yardımcı olan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümünden, Prof.Dr.Osman Manavoğlu, Doç.Dr.Türkkan Evrensel, Uz. Dr. Murat Arslan, Uz. Dr. Mutlu Demiray'a ayrıca tüm onkoloji bölümü ekibine, Onkoloji hastanesi hekimlerinden Op.Dr. Erol Aksaz, Op.Dr. Güven Atasoy, Op Dr. Turay Yazıcı'ya, verileri değerlendirmede yardımları için Araş Gör.Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Desteklerini hiç esirgemeyen bölümümüzdeki tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren babama, anneme ayrıca hiçbir zaman güven, sevgi ve desteğini esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarımıza teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi ve Yeri: 16.01.1978 - Akçaabat/Trabzon

İlkokul:1984-1989 Fatih İlköğretim Okulu/Trabzon

Ortaokul:1989-1992 Cumhuriyet Ortaokulu/Trabzon

Lise:1992-1995 Trabzon Lisesi

Üniversite:1995-2001 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Tıp Uzmanlık Eğitimi :2002-2006 UÜTF Biyokimya Anabilim Dalı

Yabancı Dil:İngilizce