

MEME KANSERİ LENF NODU METASTAZINDA SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRLERİ C,D VE C/D ORANININ ÖNEMİ: PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Atilla Soran¹, Belma Koçer², Nuray Yazıhan³, Süleyman Sürmeli², Haluk Ataoğlu³, Bülent Ünal², Ömer Cengiz²

¹Pittsburgh Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji, Pittsburgh, ABD

²Ankara Numune Araştırma ve Eğitim Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Araştırma ve Geliştirme Birimi, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, 31. ESMO Kongresi 2006'da sunulmuştur.

ÖZET

GİRİŞ: Meme kanserinde lenf nodu metastazı önemli prognostik bir faktör olmakla birlikte lenf nodu metastazında VEGF-C and VEGF-D'nin önemi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu prospektif klinik çalışmamızdaki amaç meme kanserli hastaların serum VEGF-C ve VEGF-D düzeylerini belirlemek ve serum VEGF-C, VEGF-D, VEGF-C/D oranı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Seksen meme kanserli hastanın tedavi öncesi ve 20 sağlıklı kadının serumlarında VEGF-C, VEGF-D düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. VEGF-C, D düzeyi, VEGF-C/D oranı ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için nonparametrik Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-C/D oranının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliği "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR: Hastaların ortalama yaşı 50.9 (22-81) idi. Hastaların ortalama serum VEGF-C değeri kontrol grubundan yüksek bulundu ($p=0.033$). Lenf nodu metastazı olan hastaların serumlarında VEGF-D düzeyinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p=0.030$). VEGF-C/D oranı lenf nodu metastazı olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0.040$).

TARTIŞMA: Bizim çalışmamız serum VEGF-C ve VEGF-D nin meme kanserli hastaların lenf nodu yayılımında regülatör rolü oynadığını göstermektedir. VEGF-D düzeyinin azalması ile birlikte daha fazla lymphangiogenik etkisi olduğu bilinen VEGF-C nin reseptörlere bağlanmasının patofizyolojik mekanizama rol oynadığı savunulabilir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, vasküler endotelial büyüme faktörleri, lenf nodu, metastaz

THE IMPORTANCE OF SERUM VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR -C,-D AND -C/D RATIO TO DETERMINE LYMPH NODE METASTASIS IN BREAST CANCER; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

ABSTRACT

OBJECTIVE: Nodal metastasis is recognized as a powerful prognostic marker in breast carcinoma, however conflicting reports exist for the precise involvement of VEGF-C and VEGF-D in lymph node metastasis. The aim of this prospective study was to determine serum VEGF-C, VEGF-D levels and correlation of VEGF-C/D ratio with lymph node metastasis in breast carcinoma.

MATERIAL and METHOD: In this study, serum levels of VEGF-C, VEGF-D were determined by ELISA in patients with pretreated breast carcinoma ($n=80$) and healthy women ($n=20$). Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used as statistical methods for comparisons of the variables, and the discrimination of VEGF-C, VEGF-D and VEGF-C/D ratio was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic curve.

RESULTS: The mean age of the patients was 50.9 (22-81) years. The mean level of VEGF-C was significantly higher in patients than control ($p=0.033$); however, no statistically significant difference was observed for serum VEGF-D levels. VEGF-D was decreased in patients having lymph nodes metastases as compared to patients having negative axillary lymph node ($p=0.030$) metastases. The VEGF-C/D ratio was significantly higher in patients with lymph node metastasis than in patients having negative axillary lymph node ($p=0.040$). **CONCLUSION:** Our study shows that VEGF-C and VEGF-D are regulators in the lymph node metastases in breast cancer. It may be advocated that the reduced level of VEGF-D may allow more lymphangiogenic VEGF-C to bind the receptors.

Key words: breast cancer, vascular endothelial growth factors, lymph node, metastases

Meme kanserinde bölgesel lenf nodları primer tümörün en fazla metastaz yaptığı yerlerdir. Günümüze kadar, bölgesel lenf nodlarına tümör yayılımının sadece afferent lenfatik kanallardan ve doğal lenfatik drenaj yolu ile olduğuna inanılırdı. Son çalışmalarda de nova intratümöral lenfatik kapillerlerin oluşumu ile birlikte primer tümör hücrelerinin lenfanjiogenezisi başlatarak lenfatik yayılımında direkt rol oynadığı gösterilmiştir (1). Bu olayın vasküler endotelial büyüme faktörleri (vascular

endothelial growth factor-VEGF); VEGF-C ve VEGF-D aracılığı ile olduğu saptanmıştır (2).

VEGF-C salınımı çoğunlukla kalp, plasenta, kas, over ve ince barsaktan olur (3). Çeşitli insan tümörlerinde de yüksek VEGF-C düzeyi gösterilmiştir; VEGF-C salınımının lenfatik damar yoğunluğu ve lenf nodu metastazı varlığı ile korele olduğu gösterilmiştir (4-8). VEGF-D ise yapısal ve fonksiyonel olarak VEGF-C'ye benzerlik

gösterir. VEGF-D salınımının LN metastazını artırdığı ve sağkalımı azalttığına dair çalışmalar olsa da (9-11), VEGF-D'nin VEGF ailesinin diğer üyelerine antagonist etki gösterdiğine dair bilgiler de bulunmaktadır (12,13). Meme kanserinde VEGF-C ve VEGF-D salınımı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki tam ortaya konulamamıştır. Literatürde bazı çalışmalar VEGF-C salınımı ile lenf nodu metastazı ve prognoz arasında ilişki saptamışken, diğer bazı çalışmalar ise (14-16) tek başına VEGF-C ve/veya VEGF-D nin varlığının prognozla ilişkisini gösterememiştir. Buna karşılık VEGF-C/D oranı yüksekliğinin tümörögenез ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu rapor edilmiştir (13,17).

Bizim çalışmamızdaki hipotezimiz meme kanseri lenf nodu metastazında VEGF-C ve VEGF-D salınımının regülatör olarak rol aldığı ve lenfanjiogenезi indüklediğidir. Bu hipotezi araştırmak üzere prospektif olarak oluşturduğumuz klinik çalışmamızdaki amaç meme kanserli hastaların serum VEGF-C ve VEGF-D düzeylerini belirlemek ve serum VEGF-C, VEGF-D, VEGF-C/D oranı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

Materyal ve metod

Çalışmaya 2002 ve 2005 yılları arasında opere edilen primer invaziv meme kanseri olan çalışma onam formunu imzalamayı kabul eden 80 hasta dahil edildi. Çalışma için hastane etik kurulundan izin alındı. Kontrol grubu olarak sağlıklı 20 kadın alındı. Hastalarda ve kontrol grubunda serumda ELİZA yöntemi ile VEGF-C ve VEGF-D düzeyleri ölçüldü. Serum örnekleri aç karnına ve hastalardan operasyon veya neoadjuvant tedavi öncesi alınıp, santrifuj edildikten sonra -80°C muhafaza edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların klinikopatolojik değerlendirmelerinde yaş, cinsiyet, menapozal durum, tümörün boyutu (en büyük tümör çapı), operasyon şekli (meme koruyucu, mastektomi), histolojik tipi, nükleer grad, lenf nodu tutulumu, metastatik lenf nodu sayısı (<4, ≥ 4), vasküler damar invazyonu, lenfatik invazyonu, perinöral invazyon, tümörün östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve her 2-neu (cErb 2) pozitifliği, serum CA 15-3 düzeyleri, neoadjuvan, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi, hormonoterapi uygulanıp uygulanmadığı göz önüne alındı. Patolojik tanıları invaziv duktal, lobüler ve miks (invaziv duktal ve lobüler) karsinom olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Diğer patolojik tanıları (sarkom) olan meme kanserli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak alınan ise meme muayenesi normal olup ek bir hastalığı olmayan sağlıklı kadınlardan oluşturuldu.

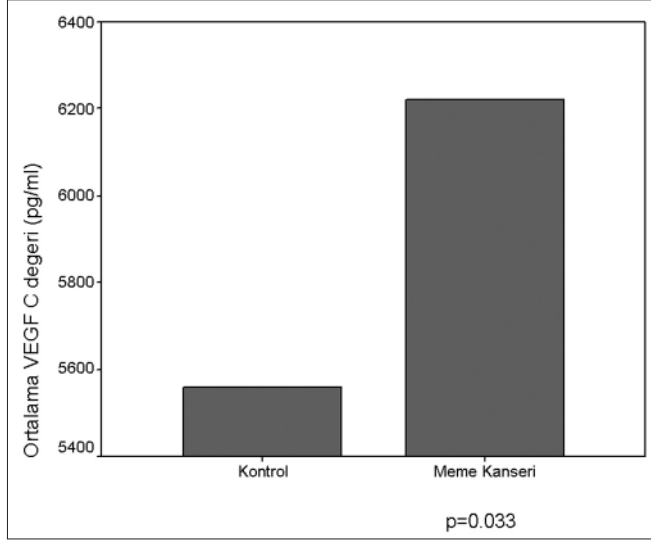
Eliza yöntemi

Kan örnekleri periferik venöz ponksiyonla alındıktan hemen sonra 3000g da 5 dk santrifuj edildi ve -80 °C'de saklandı. VEGF-C düzeyi human VEGF-C "enzyme immunoassay kit (IBL, Fujioka, Japan)" ile, VEGF-D düzeyi ise "Quantikine human VEGF-D immunoassay kit (R&D System, Minneapolis, MN, USA)" ile ölçüldü. Anti-human VEGF-C (13C1) "mouse IgG MoAb recombinant" VEGF-C'ye bağlanmaktadır. "Horseadish peroxidase ile conjugate anti-human VEGF-C (408) Rabbit IgG" ise sekonder antikor olarak kullanılmaktadır. VEGF-C testinin minimum sensitivitesi 46.9 pg/ml, "intra-as-

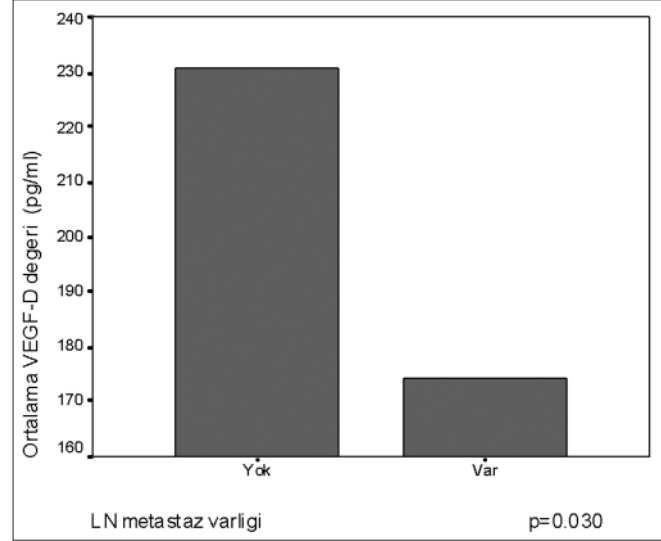
Tablo 1. Meme kanserli hastaların klinikopatolojik karakterleri ve serum VEGF-C, D düzeyleri ve VEGF-C/D oranı ile arasındaki korelasyonlar.

	n (%)	VEGF-C (pg/ml)	VEGF-D (pg/ml)	VEGF-C/D
Yaş				
<50	37 (46.25)	6017.18	173.00	1170.95
≥ 50	43 (53.75)	6398.30	214.44	804.14
		p=0.542	p=0.100	p=0.671
Menapozal durumu				
Pre	39 (48.8)	6030.38	176.17	1293.74
Post	41 (51.3)	6404.34	213.43	669.4
		p=0.060	p=0.380	p=0.380
CA 15-3 *				
Normal	52 (74.3)	6257.46	210.38	1037.46
Artmış	18 (25.7)	6095.27	143.61	1085.11
		p=0.440	p=0.973	p=0.952
Grad *				
I	16 (22.5)	6810.18	205.31	839.88
II	36(50.7)	6209.75	186.63	717.08
III	19(26.8)	6122.67	229.84	1321.32
		p=0.878	p=0.878	p=0.782
Tümör çapı				
<2 cm	32 (40)	6295.87	192.18	771.00
2-5 cm	37 (46.2)	6249.89	221.81	1098.00
> 5cm	11 (13.8)	5913.54	115.00	1441.27
		p=0.899	p=0.738	p=0.753
Lenf nodu metastazı				
Yok	30 (36.3)	6263.06	230.8	837.33
Var	50 (63.8)	6197.17	173.96	1055.66
		P=0.743	p=0.030	p=0.040
Vasküler invazyon				
Yok	48 (60)	6422.33	210.83	893.52
Var	32 (40)	5931.31	169.00	1128.81
		p=0.040	p=0.827	p=0.827
Lenfatik invazyon				
Yok	73 (91.3)	6229.49	204.10	915.64
Var	7 (8.8)	6144.28	103.14	1580.14
		p=0.857	p=0.349	p=0.480
Nöral invazyon				
Yok	71 (88.8)	6206.09	206.29	829.28
Var	9 (11.3)	6347.77	108.33	2113.78
		p=0.837	p=0.272	p=0.217
Östrojen Reseptörü				
Yok	44 (55)	6066.37	191.97	1095.34
Var	36 (45)	6355.97	211.67	825.22
		p=0.520	p=0.794	p=0.717
Progesteron reseptörü				
Yok	48 (60)	6215.89	190.5	870.0
Var	32 (40)	6355.97	224.81	1128.88
		p=0.644	p=0.829	p=0.772
cErb 2				
Yok	45 (56.3)	6053.04	193.44	872.41
Var	35 (43.8)	6439.31	197.62	1103.41
		p=0.380	p=0.782	p=0.638

* Bu parametreler hastaların tümünde çalışılmamıştır.



Şekil 1. Meme kanserli hastalarda ve kontrol grubunda serum VEGF-C düzeyleri.



Şekil 2. Lenf nodu metastaz varlığında serum VEGF-D düzeyleri.

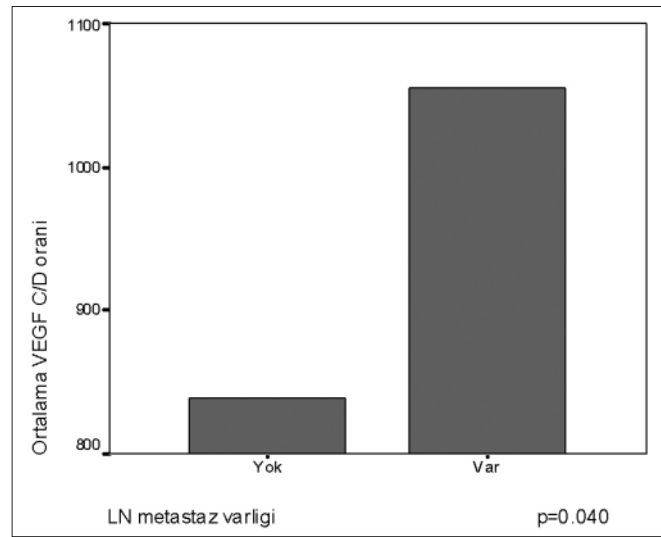
say coefficient" varyasyonu %9.3, "inter-assay coefficient" varyasyonu ise %3.8'dir. VEGF-D Eliza testi serbest VEGF-D düzeyini ölçer. Murine monoklonal antikor, standart VEGF-D olarak kullanılan rekombinant insan VEGF-D'ye bağlanmaktadır. "Horseradish peroxidase" ile konjuge VEGF-D'e bağlanan monoklonal antikor ise sekonder antikor olarak kullanılmaktadır. VEGF-D Eliza kitinin minimum sensitivitesi 4,7 pg/ml, "intra-assay coefficient" varyasyonu %6,2, "inter-assay coefficient" varyasyonu ise %8,0'dir.

Immunohistokimyasal çalışma

Östrojen ve progesterone reseptör ekspresyonları immunohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. %10'un üzerindeki boyanma yüzdesi pozitif olarak kabul edildi. cErb2 ekspresyonu ise Dako-Hercept testi ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre ++ veya +++ sonucu olan hastalar pozitif kabul edildi. ++ pozitif sonucu olan her hastaya FISH testi ile kontrol yapılamamıştır. Bu hastaların cErb2 ekspresyonları çalışma için pozitif olarak kabul edildi.

İstatistik

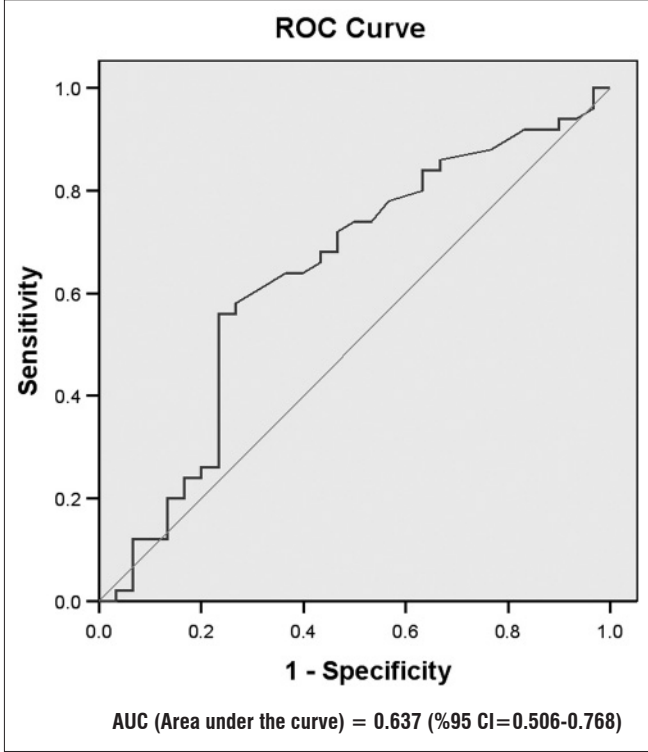
Kontrol grubunda ve meme kanserli hastalarda ölçülen VEGF-C ve VEGF-D düzeyleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. VEGF-C ile VEGF-D düzeyleri arasındaki korelasyon Spearsman's korelasyon ile değerlendirildi. VEGF-C, D düzeyi, C/D oranı ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için nonparametrik test Mann Whitney U testi veya Kruskal-Wallis test uygulandı. VEGF-C, D değerlerinin ve VEGF-C/D oranının metastatik lenf nodu sayısı ile korelasyonu Spearsman's korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-C/VEGF-D oranlarının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliği "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi ile değerlendirildi.



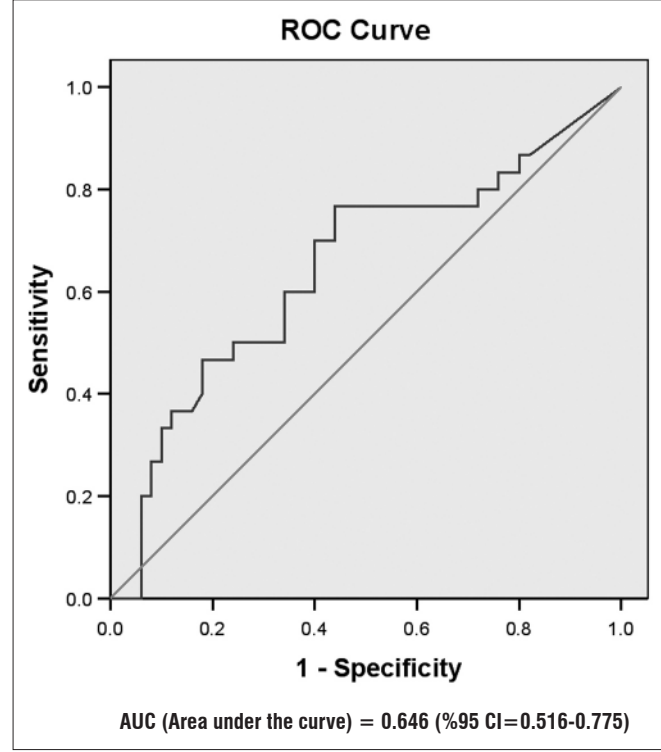
Şekil 3. Lenf nodu metastaz varlığında serum VEGF-C/D oranları.

Sonuçlar

Meme kanserli hastaların klinik ve patolojik parametreleri Tablo 1`de gösterildi. Hastaların ortalama yaşı 50.9 (22-81) idi. Kontrol grubunda ortalama yaş ise 44.2 (25-63) idi. Mastektomi 76 (%95) hastada seçilen cerrahi yöntem oldu. Hastaların 72'si (%90) infiltratif duktal karsinom (IDC), 3'ü (%3.75) infiltratif lobüler karsinom (ILC), 5'inde (%6.25) ise miks tümöre (IDC+ILC) sahipti. Ortalama tümör boyutu 3.2 (0.6-11) cm idi. 3 hastada preoperatif metastaz mevcuttu (2 karaciğer, 1 kemik). Hastaların 9'u (%11.25) neoadjuvant kemoterapi alırken, 71'i (%88.7) adjuvant kemoterapi, 45'l (%56.25) ise adjuvant radyoterapi aldı; 43'ü (%53.75) ise hormonoterapi aldı. Yetmiş hastada CA 15-3 değerleri ölçülebilmüş ve 71 hastada ise tumor gradi belirlenebilmiştir. Diğer parametrelerin tüm hastalardaki değerleri mevcuttur.



Şekil 4. Serum VEGF-C/D oranının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.



Şekil 5. Serum VEGF-D düzeyinin lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.

Meme kanserli hastalarda ortalama VEGF-C değeri 6222.03 ± 1183.03 pg/ml iken, kontrol hastalarında 5559.05 ± 1377.57 pg/ml idi ($p=0.033$) (Şekil 1). Ortalama VEGF-D meme kanserli hastalarda 195.27 ± 270.50 pg/ml, kontrol hastalarda ise 181.80 ± 10.27 pg/ml idi ($p=0.178$). VEGF-C ile VEGF-D düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($p=0.001$, $r=0.362$). Kontrol hastalarında serum VEGF-C ile VEGF-D değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Klinikopatolojik parametrelerin bu serum değerleri ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş, tümör çapı, CA 15-3 düzeyi, ER, PR, cErb2 ekspresyonları, evre, gradi, metastatik lenf nodu sayısı (≤ 4 , >4), operasyon şekli ve uygulanan adjuvant tedavi şeklinin bu serum değerlerinde bir farklılık yaratmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). VEGF-C düzeyi tümör dokusunda damar invazyonu olan hastalarda daha düşük seviyede bulundu ($p=0.040$). Lenf nodu metastazı olan hastaların serumlarında VEGF-D düzeyinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($230.8 - 173.96$ pg/ml) ($p=0.030$) (Şekil 2). VEGF-C/D oranı lenf nodu metastazı olan hastalarda daha yüksek bulundu ($837.3 - 1055.6$) ($p=0.040$) (Şekil 3). VEGF-D değerlerinin ve VEGF-C/D oranının metastatik lenf nodu sayısı ile korelasyonu gösterilemedi. VEGF-D düzeylerinin ve VEGF-C/D oranının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliği ROC eğrisi ile değerlendirildiği zaman düşük bulundu (Şekil 4-5, AUC; 0.646 ve 0.637).

Tartışma

VEGF proteinleri vasküler permeabiliteyi, endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonu ve differensiyasyonu artıran güçlü anjiogenik

sitokinlerdir (18). Tek bir VEGF geninin değişik bölünmeleri ile 6 farklı VEGF izoform oluşmuştur (VEGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF). Hipoksi, aktif onkojenler ve çeşitli sitokinlerde VEGF ekspresyonunu artırır.

Major lenfanjiogenik sitokinler VEGF-C ve VEGF-D'dir. VEGF-C ve VEGF-D benzer yapıya sahiptirler ve aynı reseptörlere bağlanırlar (VEGFR-2 ve VEGFR-3). Yetişkinlerde, VEGFR-2 çoğunlukla vasküler endotel hücrelerde yer alırken, VEGFR-3 ise daha çok lenfatik endotelde bulunur. VEGF-C'nin anjiogenezi uyarabilme özelliği çok azdır. Bununla birlikte, VEGF-C'nin esas etkisi lenfatiklerin oluşumudur. Tümör modellerinde VEGF-C'nin fazla salınımı lenf nodu metastazı gelişimi ile birlikte gitmektedir (19,20). Birçok malign tümörde VEGF-C'nin lenfatik invazyon ve LN metastazı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (4-8). VEGF-D ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında VEGF-D'nin tümör hücrelerinin lenfatikler aracılığı ile metastatik yayılımını arttırdığı da gösterilmiştir. Lenfanjiogenez ve metastazın artmasının yanında, VEGF-D'nin tümörlerin büyüme hızını ve tümör angiogenezini arttırdığı da rapor edilmiştir. Bazı insan çalışmalarında VEGF-D protein ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında bir ilişki saptanmazken (8), bunun aksine bazı çalışmalarda belirgin bir korelasyon gösterilmiştir (21). Literatürde VEGF-C ve VEGF-D benzer yapısal özelliklere sahip olmaları ve aynı reseptörlere bağlanmalarına karşın, VEGF-C ekspresyonunun çeşitli kanserlerde tümör dokusunda arttığı, VEGF-D ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir. Lenfatik invazyonu ve lenf nodu metastazı olan tümörlerde VEGF-C ekspresyonu artmakta ve

VEGF-D ekspresyonu ise azalmaktadır (12,13,17). VEGF-D ekspresyonlarının tümör dokusunda belirgin bir şekilde azaldığı kolorektal kanser (8,12), akciğer karsinomu (17), ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinomda da gösterilmiştir (5,22).

Bu çalışmada amacımız serum VEGF-C ve D düzeylerini belirlemek ve bu düzeylerin lenf nodu metastazı ile ilişkisini ortaya koymaktır. Takip eden çalışmalarda, sentinel lenf nodu uygulanan olgularda serum VEGF-C ve D değerlerine bakılarak bunun non-sentinel lenf nodunda pozitifliği belirlemedeki katkısı araştırılabilir. Çalışmamızda serum VEGF-C ve D değerleri ile yaş, reseptör durumu, tümör boyutu, lenfatik invazyon ve histopatolojik grad ile ilgisi gösterilememiştir. Serum VEGF-D düzeyi lenf nodu metastaz pozitifliğinde azalmış, fakat metastatik lenf nodu sayısı ile ilişkisi bulunamamıştır. Serum VEGF-C düzeyi lenf nodu metastazı varlığında değişmedi. Serum VEGF-C/D oranı ise lenf nodu metastazı varlığında artmış olarak tespit edildi. Yokama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doku VEGF-C/D oranının meme kanseri lenf nodu metastaz varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (13). Tümör dokusunda VEGF-C mRNA düzeyi artarken, VEGF-D mRNA düzeyi ise azalmıştır. Bu çalışmada da VEGF-C mRNA ekspresyonunun LN metastazı varlığı ve lenfatik invazyonla ilişkisi gösterilememiştir. Literatürde diğer kanserlerde de doku VEGF-D düzeyinin azaldığı ve VEGF-D düzeyi düşük olan hastalarda lenf nodu metastazının daha fazla olduğu gösterilmiştir (12,17,22). Serum VEGF-C/D oranının artması ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki VEGF-D'nin rölatif antagonistik etki göstermesine bağlanabilir. VEGF-D düzeyinin azalması, daha güçlü lenfangiojenetik özelliği olan VEGF-C'nin daha fazla VEGFR-3'e bağlanmasına sebep olduğu yönünde düşünebilir.

Lenf nodu metastazını belirlemede biomarker olarak ortaya konulan parametrenin etkinliğini tespit etmek için ROC eğrisi ile değerlendirilmesi gerekir. ROC eğrisi lenf nodu metastazı varlığı gösterebilecek tüm eşik değerleri için duyarlılık ve yalnız pozitiflik

lik oranını (1-spesifite) değerlendirir. Grafik altında kalan alan ise "Area under the curve-AUC" bu testin lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliğini gösterir. AUC'un %70 olması iyi bir belirteç olduğunu, %80 olması ise etkin bir belirteç olduğunu gösterir (23). Bu amaçla çalışmamızda VEGF-D düzeyi ve serum VEGF-C/D oranının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliği ROC eğrisi ile değerlendirildi ve düşük değerde bulundu (AUC sırayla; 0.646 ve 0.637). Ortalama VEGF-C/D oranı lenf nodu metastazı olan hastalarda 1055.6 iken lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 837 olarak bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuçlar bize serum VEGF-C/D oranını belirlemenin lenf nodu metastazını göstermede kuvvetli bir ayrış olmadığını, bununla birlikte lenf nodu metastaz varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Anjiogenezin tersine, lenfanjiogenezin mekanizması ve mediatörleri hakkında tam bir bilgi yoktur. Anjiogenez sırasında rol oynayan mediatörler hakkında detaylı bilgilere sahip olunması ile birlikte antianjiogenetik ajanlar bulunmuş ve antikanser tedavide kullanımına başlanmıştır (24). Benzer şekilde lenfanjiogenezdeki patofizyolojinin açıklanması ve burada rol oynayan mediatörlerin açığa konulması ile bu mediatörlere karşı tedaviler geliştirilebilecek ve tümörlü hastalarda lenfanjiogenez ve lenfatik metastazlar engellenebilecektir. Tümörün progresyonunu yavaşlatan ve buna bağlı olarak hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım uzatabilecek lenfanjiogenezdeki mediatörlere yönelik tedavilerin geliştirilebileceği savunulabilir. Çalışmamızın sonucunda; lenf nodu metastazı varlığının direk olarak serum VEGF-C düzeyinin artması ile değil, serum VEGF-D düzeyinin azalması ve buna bağlı olarak VEGF-C/D oranının artması ile etkili olduğunu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, meme kanseri lenf nodu metastazında VEGF-C ve -D salınımının regülatör olarak rol aldığı düşünülmektedir. Patofizyolojiden sorumlu olanın VEGF-D düzeyinin düşmesi ile birlikte VEGF-C'nin reseptöre bağlanmasının artışının neden olduğu savunulabilir.

Kaynaklar

1. Oliver G and Detmar M. The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. *Genes Dev* 2000; 16:773-83.
2. Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res* 2001; 61:1786-90.
3. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt (VEGFR-3) and KDR (VEGF-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996; 15:290-8.
4. Salven P, Lymboussaki A, Heikkilä P. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *Am J Path* 1998; 153:103-8.
5. O-Charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA. Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 92:556-65.
6. Niki T, Iba S, Tokunou M, Yamada T, Matsuno Y, Hirohashi S. Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C and D, and their relationships to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2431-9.
7. Tsurusaki T, Kanda S, Sakai H. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Br J Cancer* 1999; 80:309-13.
8. George ML, Tutton MG, Janssen F, et al. VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia* 2001; 3:420-7.
9. Duff SE, Jeziorska M, Kumar S, et al. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy. *Br J Cancer* 2003; 89: 426-30.
10. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in breast carcinoma with long-term follow-up. *Clinical Cancer Research* 2003; 9:716-21.
11. Juttner S, Wimann C, Jons T, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-D and its Receptor VEGFR-3: Two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:228-40.

12. Kawakami M, Furuhashi T, Kimura Y, et al. Expression analysis of vascular endothelial growth factors and their relationship to lymph node metastasis in human colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22:229-37.
13. Koyama Y, Kaneko K, Akazawa K, et al. Vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor-D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis. *Clin Breast Cancer* 2003; 4:354-60.
14. Kinoshita J, Kitamura K, Kabashima A, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66:159-64.
15. Yang W, Klos K, Yang Y, Smith TL, Shi D, Yu D. Erb B2 overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C, and D in human breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94:2855-61.
16. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Clinicopathological significance of VEGF-C in breast carcinoma with long-term follow-up. *Mod Pathol* 2003; 16:309-14.
17. Niki T, Iba S, Tokunou M, Yamada T, Matsuno Y, Hirohashi S. Expression of vascular endothelial growth factors A, B, C and D and their relationship to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clin Can Research* 2000; 6:2431-39.
18. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanism of angiogenesis and their use in the inhibition of the tumor and metastasis. *Oncogene* 2000; 19:6122-29.
19. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis of VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7:192-98.
20. Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al. Vascular endothelial growth factor- C mediated lymphangiogenesis promotes tumor metastasis. *EMBO J* 2001; 20:672-82.
21. White JD, Hewett PW, Kosuge D, et al. Vascular endothelial growth factor-D expression is an independent prognostic marker for survival in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62:1669-75.
22. Strauss L, Volland D, Kunkel M, Reichert TE. Dual role of VEGF family members in the pathogenesis of head and neck cancer (HNSCC): possible link between angiogenesis and immune tolerance. *Med Sci Monit* 2005; 11:BR280-292.
23. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiving operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-43.
24. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006; 11:1779-802.

İletişim

Atilla Soran

Tel : 0(412) 641 13 16

E-Posta : asoran@magee.edu