

Metastazı Olan ve Olmayan Meme Kanseri Hastalarında Anti-Endotel Hücre Antikoru Pozitifliği

Anti-Endothelial Antibody Positivity in Metastatic and Non-Metastatic Breast Cancer Patients

Arzu L. Aral,¹ Bilkay Baştürk,¹ Osman Kurukahvecioğlu,² Deniz Yamaç³

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim adresi:

Dr. Arzu L. Aral

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji

Anabilim Dalı, 06560 Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 - 202 46 86

e-posta: arzuaral@gmail.com

©2014 Turkish Journal of Immunology.
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2014.294

Geliş tarihi: 22 Mart 2014

Kabul tarihi: 21 Nisan 2014

Amaç: Bu çalışmada, meme kanseri olan hastalarda anti-endotel hücre antikoru varlığı ve metastazla ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Mayıs 2006 - Mayıs 2007 tarihleri arasında yapılan çalışmaya, invaziv duktal karsinoma tanısı konulan 36 hasta ve 62 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 98 kadın katılımcı dahil edildi. Anti-endotel hücre antikoru varlığının gösterilebilmesi için kullanılan insan göbek kordonu endotel hücreleri ve maymun iskelet kası kesitleri ile hazırlanmış slaytlar, immüno floresan mikroskop ile değerlendirildi.

Bulgular: Kansere hastalarında anti-endotel hücre antikoru pozitifliği, kontrol grubuna kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). Metastazı olan ve olmayan meme kanseri hastaları arasında, anti-endotel hücre antikoru pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Metastazı olan ve olmayan kanser hastaları ve sağlıklı kontroller arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark vardı (sırasıyla, $p < 0.0001$ ve $p < 0.05$).

Sonuç: Meme kanseri gelişiminde ve metastazların oluşumunda endotel hücre hasarı rol oynamaktadır. Çalışma bulgularımıza göre; anti-endotel hücre antikoru varlığının belirlenmesi, meme kanseri sürecinde gelişebilecek endotel disfonksiyonu ile ilişkili komplikasyonların yönetiminde ve bu hastalıklara ilişkin prognoz kontrol edilebilmesinde yardımcı bir belirteç olabilir.

Anahtar sözcükler: Anti-endotel hücre antikoru; meme kanseri; endotel disfonksiyonu; metastaz.

Objectives: This study aims to investigate the anti-endothelial cell antibody presence in breast cancer patients and its relationship with metastasis.

Patients and methods: Between May 2006 and May 2007 a total of 98 female participants including 36 patients who were diagnosed with invasive ductal carcinoma and 62 healthy volunteers were included. Anti-endothelial cell antibody positivity was investigated with immunofluorescence microscope using slides prepared with human umbilical vein endothelial cells and primate skeletal muscle sections.

Results: Anti-endothelial cell antibody positivity was statistically significantly higher in cancer patients compared to the control group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in anti-endothelial cell antibody positivity between metastatic and non-metastatic breast cancer patients ($p > 0.05$). There was a statically significant difference in the antibody positivity among metastatic and non-metastatic cancer patients and healthy controls ($p < 0.0001$ and $p < 0.05$, respectively).

Conclusion: Endothelial cell damage plays a role in the development and metastasis of breast cancer. According to our study results, identifying the presence of anti-endothelial cell antibody in breast cancer patients may be a useful marker in the management of complications associated with endothelial dysfunction and control of disease-associated prognosis.

Key words: Anti-endothelial cell antibody; breast cancer; endothelial dysfunction; metastasis.

Kadınlarda en sık gözlenen kanser türü olan meme kanseri, dünya çapında tüm kanser olgularının %22'sini, kanser nedenli ölümlerin ise %6'sını oluşturmaktadır.^[1] Meme kanserinin insidansı son yıllarda artmakla birlikte,

gerek erken tanı yöntemlerinin kullanılması gerekse adjuvan terapi gibi başarılı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hastalığın mortalitesinin azalmasına neden olmuştur. Tanı konulduğunda özellikle uzak metastazların

bulunmaması durumunda hastalığa ilişkin kür şansı belirgin ölçüde artmaktadır. Bununla birlikte meme kanserine bağlı mortalitenin daha da azaltılabilmesi, hastalığın prognozunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesine bağlı olup gelişebilecek metastazların yanı sıra diğer patolojik ek hastalıkların da öngörülebilmesi ile yakından ilişkilidir.^[2]

Meme kanseri sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalık sürecinde hem tümör dokusunda hem de serumda başta tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) olmak üzere çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin arttığı ve bu artışın kanserin evresi ve prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[3,4] Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri anjiyogenezdir. Bu süreçte özellikle endotel hücrelerinden salgılanan çeşitli peptitler tümör hücrelerinin tutunmalarını, büyümelerini ve yayılmalarını stimüle eder. Anjiyogenez; spesifik büyüme faktörlerine, endotel hücre reseptörlerinin aktivasyonuna ve endotel hücrelerinin çoğalma kapasiteleri ile buna hizmet eden hücre dışı matriks komponentlerine bağlıdır.^[5] Bununla birlikte çeşitli tümör antijenlerine karşı gelişen otoantikolar da kanser patogenezinde ve özellikle erken dönem tanısında önem taşıyan parametrelerdir. Kanser gelişim sürecinde, tümör ile ilişkili çeşitli antijenlerin patogenezinde rol oynadıkları uzun zamandır bilinmektedir. Bu antijenler, kanser türleri arasında farklı olmakla birlikte, mutasyon ya da artmış veya azalmış ekspresyon paternleri ile birliktelik gösterebilir. Meme kanseri ile ilişkili olarak klinikte kullanılan iki antijen CA 15-3 ve CA 27.29 olup, her iki antijenin de tanı ya da tarama amaçlı olarak kullanılması önerilmemektedir.^[6] Dolaşımdaki tümör ile ilişkili antijenleri tespit eden testler, artmış tümör kitlesi ile ilişkili olarak, özellikle metastazı olan hastalarda antijen düzeylerindeki belirgin yükselmeyi tespit edebilmektedir. Bunun yanı sıra günümüzde, tarama amaçlı testlerde kullanımı kabul edilmiş antijenler de dahil olmak üzere, meme kanserinde dolaşımda arttığı bilinen antijenik yapıların istenilen duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaması, tanıda kullanımlarını ciddi bir şekilde kısıtlandırmaktadır.^[7] Kanser proteinleri ile karşılaşmanın ardından hastanın immün sistem hücreleri tarafından üretilen antikolar da erken tanı için bir belirteç olarak kullanılmaya aday olan diğer moleküllerdir. Bu otoantikoların, tümör antijenlerine göre üstünlükleri; antijenlere oranla çok büyük konsantrasyonlarda üretilmeleri ve proteolizin baskılanması nedeni ile yarı ömürlerinin uzun olmasına bağlı olarak dolaşımda uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunabilmeleridir.^[8] Yapılan çalışmalar, meme kanseri olan hastalarda p53, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), BRCA (BRCAst CAnCer gene) ve mucin 1 (MUC-1) gibi tümör antijenlerine karşı gelişen otoantikolar varlığının sağkalım ve tedaviye yanıt ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir.^[1]

Endotel hücre antikoları, endotel hücreleri ile ilişkili antijenik yapılara karşı bir sıra değişik tepki veren antikolarlardan oluşmuş heterojen bir gruptur. Anti-endotel hücre antikoları (AEHA), ilk olarak vaskülitlerde gösterilmiş olmakla birlikte, konnektif doku hasarı ve enflamasyon ile giden ve endotel hücre hasarı ile ilişkili pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.^[9,10] Bu antikolar, özellikle vasküler etkileşimi olan otoimmün hastalığı bulunan bireylerde belirgin şekilde artmaktadır. Endotel-antikolar bağlanması F(ab)₂ bağımlıdır ve farklı teknikler ile tespit edilebilir. *In vitro* çalışmalarda pek çok farklı mekanizma tanımlanmakla birlikte, direkt/indirekt sitotoksizite ve endotel hücre apoptozunun dokuda AEHA ile ilişkili hasar gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir. Bunun yanı sıra AEHA, endotel hücrelerini de aktive ederek lökositlerin adeziv yanıtının artmasına, koagülasyonun aktivasyonuna ve vasküler tromboza neden olabilmektedir. Kollajen tip 2, 4, 7 ile vimentin ve laminin gibi ekstraselüler matrikse ait yapılar da AEHA'nın diğer hedef antijenleri arasında yer almaktadır.^[11] Anti-endotel hücre antikoları ve klinik etkileri ile ilişkili pek çok çalışma yapılmış olmakla beraber, bu antikoların *in vivo* ortamda özellikle vasküler hasar sırasında mı ortaya çıktığı yoksa vasküler hasar gelişimini tetikleyen nedenlerden biri mi olduğu hala tartışma konusudur.^[12] Meme kanserinde gelişen mikrovasküler endotel hücre hasarının, tümör enfarktı ile ilişkili alanlardan sorumlu olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak AEHA'nın metastaz varlığında tespit edilmesi metastaz ile ilişkili prognoz sürecinde önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, meme kanseri olan hastalarda AEHA varlığının araştırılması ve bunun metastazı olan ve olmayan kanserli hastalarla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastalar ve kontroller

Mayıs 2006 - Mayıs 2007 tarihleri arasında yapılan çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde takip edilen ve invaziv duktal karsinoma tanısı konulan 36 hasta ve 62 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 98 kadın katılımcı (ort. yaş 46.7 yıl; dağılım 22-56 yıl) dahil edildi. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Çalışma sırasında hasta grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısı konulup klinik evrelemesi yapıldıktan sonra serum numuneleri alındı. Çalışma grubu evre 1 ve evre 2 hastalardan oluşturuldu. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan ve sistemik metastazı olan evre 4 hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan serum örneklerinde antikolar varlığının gösterilebilmesi için insan göbek kordonu endotel hücreleri (human umbilical vein endothelial cell,

HUVEC) ve maymun iskelet kası kesitleri ile hazırlanmış ticari slaytlar (Katalog no: FB 1960-1005-2) (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) kullanıldı, sonuçlar immüno Floresan mikroskop ile değerlendirildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kandan ayrılan serum örnekleri, çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Hastalar sistemik hastalık yönünden değerlendirildi ve bu amaç ile gerek hasta grubunun gerekse sağlıklı kontrol grubunun; CRP, sedimantasyon hızı, bazofil, eozinofil, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri araştırıldı. Anti-endotel hücre antikoru varlığının kalitatif ve kantitatif olarak saptanmasında her bir biyoçip içinde HUVEC ve maymun düz kas hücreleri içeren slaytlar (Katalog no: FB 1960-1005-2) (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) kullanıldı. Serum örnekleri 1/10 oranında seyreltildikten sonra, her bir kuyuya 25'er µl eklenerek 30 dakika inkübasyon için bekletildi. Slaytlar, Tween 20 içeren fosfat tampon solüsyonu ile yıkandıktan sonra, bağlanmış antikor varlığının saptanması için fluorescein isothiocyanate (FITC) ile işaretli insan immüno globulin G (IgG)'ye karşı hazırlanmış floresan boya ile 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. Süre bitiminde yapılan tekrarlayan yıkamalar sonrasında antikor varlığı floresan mikroskopta değerlendirildi. Sonuçların istatistiksel analizinde Windows için SPSS 15.0 versiyon (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı ve değerlendirmeler ki kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların herhangi bir sistemik hastalığının olmadığı tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun immüno Floresan mikroskop aracılığı ile değerlendirilen AEHA pozitiflikleri ve sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan incelemelerde, meme kanseri hastaları ile bazı sağlıklı gönüllülerde, gerek HUVEC (Şekil 1) gerekse primat düz kas kesitlerinde (Şekil 2) floresan boya ile tutulum saptandı. Gruplar AEHA pozitiflikleri açısından değerlendirildiklerinde, hasta grubundaki olguların 20'sinin AEHA(+), 16'sının ise AEHA(-) oldukları; buna karşılık kontrol grubunda 11 kişinin AEHA(+), 51 kişinin ise AEHA(-) olduğu saptandı (Şekil 3). Hasta grubu metastaz varlığına göre değerlendirildiğinde; metastaz pozitif grupta 11 AEHA(+) ve altı AEHA(-) olgu, buna karşılık metastaz negatif grupta ise dokuz AEHA(+) ve 10 AEHA(-) olgu olduğu tespit edildi (Şekil 4). Hasta ve kontrol grubu arasında AEHA pozitifliği arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Metastazı olan ve olmayan meme kanseri hastalarında AEHA pozitifliği farkı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Metastazı olan meme kanseri hastaları ile kontrol grubu arasındaki antikor pozitifliği yönünden bulunan farkın, metastazı

olmayan kanser hastaları ile kontrol grubu arasındaki farka benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p<0.05$).

TARTIŞMA

Meme kanseri gelişim sürecinde ve metastazların oluşumunda endotel hücre hasarı önemli bir rol oynamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre AEHA, metastaz varlığı ya da yokluğu ile değişmemek ile birlikte, meme kanseri hastalarında anlamlı olarak pozitif bulundu.

İmmüno Floresan mikroskop aracılığı ile otoantikorların tespiti, otoimmün hastalıkların tanısında önemli bir yer tutmaktadır. İmmüno Floresan antikor testi, floresans veren özel boyalı konjuge antikorlar ile spesifik antijenlerin birleşmesi ve floresan mikroskopta incelenmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntem, antikor saptayabilecek özellikte hazırlanmış hücre ve doku örnekleri kullanılarak üretilmekte olup, hata payı, bir antijen havuzu oluşturularak hazırlanan ELISA yöntemine göre oldukça düşüktür. İmmüno Floresan antikor testlerinin bir diğer özelliği de dilüsyonel olarak çalışmaya imkan tanıyor olmasıdır. Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, indirekt immüno Floresans antikor (IFA) yöntemi, otoantikorların tespitinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.^[1]

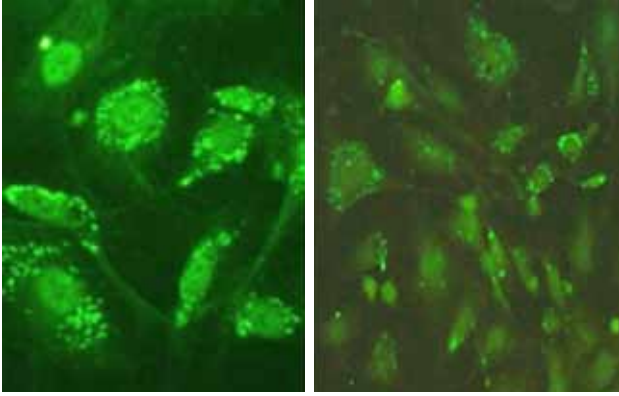
Otoimmün hastalıklar ile kanser olgularının semptom ve bulguları arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Klinikte bazı kanser olguları romatolojik semptomlar ile karşımıza çıktıkları gibi benign romatolojik hastalık sürecinde de kanser gelişim olguları olduğu bildirilmiştir.^[13] Kanser ve romatolojik hastalıkların patogeneğinde ortak olarak; genetik faktörler, tetikleyici dış faktörler, immün sistemin regülasyon bozuklukları ve çeşitli immün-baskılayıcı tedaviler yer almaktadır.^[14] Dış faktörler ile tetiklenen çeşitli patolojik süreçlerin hangi hastalarda romatolojik hastalık, hangi hastalarda ise malignite geliştireceği kişinin sahip olduğu genetik özellikler ile ilişkilidir.^[15] Romatolojik hastalıklar için spesifik özelliğe sahip otoantikor pozitifliğinin

TABLO 1

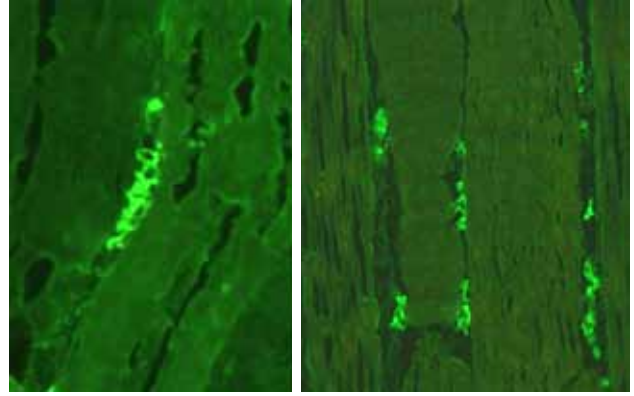
Çalışmaya katılan gönüllülerin hastalık ve metastaz varlığında anti-endotel hücre antikor pozitiflikleri

	AEHA pozitifliği			
	AEHA (-)		AEHA (+)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kontrol grubu	51	82	11	18
Meme kanseri	16	44	20	56
Meme kanseri metastaz (-)	10	52	9	48
Meme kanseri metastaz (+)	6	36	11	64

AEHA: Anti-endotel hücre antikorları.



Şekil 1. Meme kanseri hastalarının serumlarında insan göbek kordonu endotel hücre aracılı gösterilen anti-endotel hücre antikorları pozitifliği (İmmüno Floresan mikroskop; x 40 büyütme).

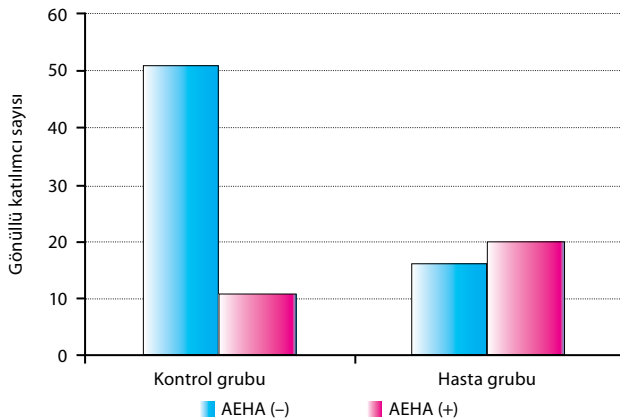


Şekil 2. Meme kanseri hastalarının serumlarında primat iskelet kası aracılı gösterilen anti-endotel hücre antikorları pozitifliği (İmmüno Floresan mikroskop; x 40 büyütme).

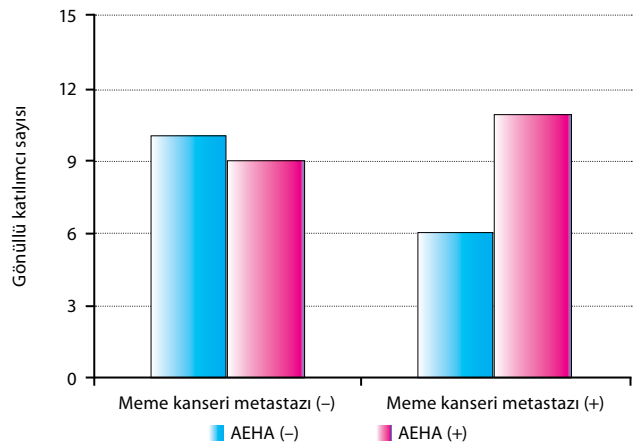
kanser hastalarında da artmış olarak bulunması, bu hastalarda bir immün sistem regülasyon bozukluğuna işaret etmektedir.^[13] Yapılan çalışmalarda malignitesi olan hastalarda; p53, HER-2, BRCA ve MUC1 gibi çeşitli tümör antijenlerine karşı gelişen otoantikorların varlığı gösterilmiştir.^[1] Meme kanserinde özellikle, anti-nükleer antikor (ANA) ve anti düz kas antikorları (ASMA) tespit edilmiş olup bu antikorların varlığı lokal nöksler ile ve metastaz ile yakından ilişkili bulunmuştur.^[16] Bizim çalışmamızda, immüno Floresan yöntem ile değerlendirilen AEHA varlığının, meme kanseri olan olgularda sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterildi.

Anti-endotel hücre antikorlarının hedefi olan anti-jenik yapılar endotel hücrelerinin dış yüzeylerinde yer alır ve böylece dolaşımda bulunan antikorlar tarafından kolaylıkla tanınabilirler.^[17] Anti-endotel hücre antikorları pozitifliğinin, kompleman etkisine veya antikora bağlı endotel hücre sitotoksitesinde etkisi olduğu bildirilmiştir.^[18-20] Endotel yapısına karşı oluşmuş antikor varlığı hem

antijen-antikor birleşmesi ile hem de kompleman sistemi ni aktive ederek o bölgeye immün sistemin enflamatuvar hücrelerinin gelmesine neden olur. Oluşan enflamasyon, doku hasarı gelişimini tetiklemektedir. Çeşitli derecelerde damar duvar hasarı ile birlikte seyreden Wegener granülomatosisi, Takayasu arteriti ve Kawasaki sendromu gibi hastalıklarda AEHA, hastaların serum veya plazma örneklerinde pozitif saptanmaktadır.^[2] Vaskülitin eşlik ettiği otoimmün hastalıklarda; c-ANCA pozitifliği olan hastalarda AEHA saptanmadığı durumlarda vaskülit sıklığının çok az olduğu, buna karşılık AEHA varlığının vaskülit görülme sıklığını belirgin oranda artırdığı bildirilmiştir.^[21] Anti-endotel hücre antikorları titresi ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki, AEHA'nın damar duvar hasarında önemli ölçülerde etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte AEHA pozitifliğinin vasküler hasarın hangi aşamasında ortaya çıktığı ve özellikle kanser sürecinde metastaz gelişiminde görev alan neovaskülarizasyona ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da metastazı olan



Şekil 3. Meme kanseri ve kontrol grubunda anti-endotel hücre antikorları (AEHA) pozitiflik oranları ($p < 0.001$).



Şekil 4. Meme kanseri hastalarında metastaz varlığı ile ilişkili anti-endotel hücre antikorları (AEHA) pozitiflik oranları ($p > 0.05$).

meme kanseri hastalarında AEHA pozitifliği belirgin ölçüde yüksek bulunmakla birlikte, bunun metastazı olmayan hastalarda da pozitif olması ve her iki grup arasında antikoru pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmaması, AEHA varlığının metastaz sürecinden çok hastalığa bağlı gelişen diğer ek hastalıklar ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Anti-endotel hücre antikorumlarının, endotel hücre membranında bulunan antijenlere bağlanması ile nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin sیتoplazmadan çekirdeğe translokasyonunu da içeren bir dizi sinyal yolağı tetiklenmiş olur. Hücre membran yüzeyinde doku faktörü ile birlikte adezyon molekülleri eksprese olmaya başlar. Hücre aktivasyonu, otokrin şekilde etki eden proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentez ve salıverilmesine neden olur. Bu olay, daha ilerleyen aşamalarda, lökositlerin adezyon molekülleri aracılığı ile endotele tutunmalarını güçlendirir.^[22] Anti-endotel hücre antikorumları, endotel hücre lizisini; kompleman aktivasyonu ile olduğu gibi doğal öldürücü hücreler (naturel killer, NK) tarafından yönlendirilen antikora bağımlı hücresel sitotoksiste (ADCC) aracılığı ile de tetiklemektedir. Bunlara ek olarak AEHA, hücre apoptozunu hem kendisi hem de NK aracılığı ile indükleyebilir. Yapılan bazı çalışmalarda, insan endotel hücresi kültürlerinin sistemik skleroz hastalarının serumları ile inkübe edildiklerinde hücrelerin apoptoza uğradıkları gösterilmiştir. Bu sürecin bir anti-fas ligand antikoru ile inhibe edilmesi, gelişen apoptozun fas (CD95) aracılığı ile gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.^[23] Endotel hücre aktivasyonu, sitokinlerin otokrin ya da parakrin etkileri aracılığı ile düzenlenmektedir.^[24] Çeşitli sitokinlere karşı yanıt olarak gelişen endotel hücre aktivasyonu; NF- κ B yolağı ve c-Jun N terminal kinaz-mitojen-aktif protein kinaz aracılığı ile gerçekleşmektedir.^[25,26] Anti-endotel hücre antikorumları, endotel hücre antijenleri için spesifik olmayıp, bu hücreler dışında, yapısal olarak veya sitokin ile indüklenerek eksprese olan kriptomik antiijenler ile adheran molekülleri de tanıyabilmektedir.^[9]

Son yıllarda kanser tanı ve tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak, hastaların yaşam süresi uzamış, ancak bununla orantılı olarak bazı beklenmeyen kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır.^[27,28] Yapılan çalışmalar, meme kanseri hastalarında, özellikle karotis intima-media kalınlığı, CRP, fibrinojen gibi bazı ateroskleroz risk parametrelerinin arttığını göstermektedir.^[29] Kardiyovasküler risk faktörlerinin tetiklediği ortak bir sonuç olarak gelişen endotel disfonksiyonu (ED), endotel üzerine etki eden vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin dengesizliği sonucu ortaya çıkan sistemik bir patolojidir. Endotel disfonksiyonu gelişimi; vazodilatasyonu baskılar, proenflamatuvar bir süreç gelişimine neden olur ve çeşitli protrombotik etkilerin ortaya çıkması-

nı tetikler.^[30] Pek çok hastalık süreci ile birlikte çeşitli çevresel faktörler tarafından da tetiklenen ED, koroner arter hastalıkları ve diğer aterosklerotik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır.^[31] Yapılan çalışmalarda, AEHA varlığı ve ED ile ilişkili çeşitli patolojiler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Sistemik lupus eritematosus hastalarında yapılan bir çalışmada, AEHA varlığının akut iskemik inme gelişimini tetiklediği,^[32] başka bir çalışmada ise böbrek endotel hücrelerine karşı gelişen AEHA'nın glomerüler vasküler geçirgenliği bozarak kronik böbrek hastalıklarında prognozu şiddetlendirdiği gösterilmiştir.^[33] Son yıllarda, meme kanseri ile ED gelişimi arasında da bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Natri ve ark.^[34] Brezilyalı kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ED'nin, kadınlarda aterosklerotik risk faktörlerini tetiklediğini ve kansere bağlı kardiyovasküler ölümlerin en sık nedeni olduğunu bildirmişlerdir. Meme kanserinde gelişen ED sürecinde özellikle proenflamatuvar sitokinler ile gelişen oksidatif stres ve nitrik oksit de görev aldığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikoru olan infliksimab'ın, metastatik meme kanseri olan farelerde endotel bağımlı gevşeme yanıtlarında kısmi bir düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.^[35]

Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda saptadığımız metastazı olan ve olmayan tüm meme kanseri hastalarındaki AEHA pozitifliğinin, hastalık sürecinde gelişen ED ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte meme kanseri tanısı konulmuş hastaların AEHA pozitifliği açısından izleminin, hastalık ile birlikte seyretme olasılığı olan çeşitli damar fonksiyon bozukluklarının takibinde değerli olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın devamı olarak, bundan sonraki dönemde, meme kanseri hastalarının uzun dönem takip süreçlerinde AEHA pozitifliğinin kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ile birlikte değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bunun yanı sıra, yapmayı planladığımız çalışma ile AEHA pozitiflik derecelerinin gelişebilecek kardiyovasküler hastalığın prognozu ile ilişkilendirilebilmesi mümkün olacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tedaviye olumlu yanıt vermiş meme kanserli hastaların uzun süreli izlemi sonucunda; hastaların primer kanserden ölüm oranı ile hastalığa bağlı gelişen ED'nin tetiklediği kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranlarının birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte kullanılacak bir biyobelirtecine, erken tanı ve metastazı gösteren belirteçlerde olduğu gibi, klinik açıdan önem taşıyabileceğini akla getirmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Chapman C, Murray A, Chakrabarti J, Thorpe A, Woolston C, Sahin U, et al. Autoantibodies in breast cancer: their use as an aid to early diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18:868-73.
- Zhong L, Ge K, Zu JC, Zhao LH, Shen WK, Wang JF, et al. Autoantibodies as potential biomarkers for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:R40.
- Hamed EA, Zakhary MM, Maximous DW. Apoptosis, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress: basic interactions in patients with early and metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:999-1009.
- Yu M, Zhou X, Niu L, Lin G, Huang J, Zhou W, et al. Targeting transmembrane TNF- α suppresses breast cancer growth. *Cancer Res* 2013;73:4061-74.
- Güllü İH, Akalın İ. Metastaz biyolojisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2005;4:16-9.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.
- Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26:281-93.
- Pedersen JW, Wandall HH. Autoantibodies as biomarkers in cancer. *Labmedicine* 2011;42:623-8.
- Belizna C, Tervaert JW. Specificity, pathogenecity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:98-109.
- Domiciano DS, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus* 2009;18:1233-8.
- Direskeneli H, D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GR. Autoantibodies against endothelial cells, extracellular matrix, and human collagen type IV in patients with systemic vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:206-10.
- Belizna C, Duijvestijn A, Hamidou M, Tervaert JW. Antiendothelial cell antibodies in vasculitis and connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1545-50.
- Elmacı S, Düzgün N. Otoimmün romatolojik hastalıklar ve kanser. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:601-9.
- Lowitz BB, Casiato DA. Principal of cancer medicine. In: Casiato DA, editor. *Manuel of Clinial Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 5-24.
- Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int* 2001;21:106-11.
- Wasserman J, Glas U, Blomgren H. Autoantibodies in patients with carcinoma of the breast. Correlation with prognosis. *Clin Exp Immunol* 1975;19:417-22.
- Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, Panzeri P, Borghi MO. Is there any pathogenic role for the anti-endothelial cell antibodies (AECA) in autoimmune vasculitis? *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:127-32.
- Levy Y, Gilburd B, George J, Del Papa N, Mallone R, Damianovich M, et al. Characterization of murine monoclonal anti-endothelial cell antibodies (AECA) produced by idiotypic manipulation with human AECA. *Int Immunol* 1998;10:861-8.
- Kaneko K, Savage CO, Pottinger BE, Shah V, Pearson JD, Dillon MJ. Antiendothelial cell antibodies can be cytotoxic to endothelial cells without cytokine pre-stimulation and correlate with ELISA antibody measurement in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1994;98:264-9.
- Fujieda M, Oishi N, Kurashige T. Antibodies to endothelial cells in Kawasaki disease lyse endothelial cells without cytokine pretreatment. *Clin Exp Immunol* 1997;107:120-6.
- Yu F, Zhao MH, Zhang YK, Zhang Y, Wang HY. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with propylthiouracil (PTU)-induced ANCA positive vasculitis are associated with disease activity. *Clin Exp Immunol* 2005;139:569-74.
- Blank M, Krause I, Goldkorn T, Praprotnik S, Livneh A, Langevitz P, et al. Monoclonal anti-endothelial cell antibodies from a patient with Takayasu arteritis activate endothelial cells from large vessels. *Arthritis Rheum* 1999;42:1421-32.
- Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, Sepp N, Gruber J, Wick G. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum* 2000;43:2550-62.
- Carvalho D, Savage CO, Isenberg D, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum* 1999;42:631-40.
- Min W, Pober JS. TNF initiates E-selectin transcription in human endothelial cells through parallel TRAF-NF-kappaB and TRAF-RAC/CDC42-JNK-c-Jun/ATF2 pathways. *J Immunol* 1997;159:3508-18.
- Read MA, Whitley MZ, Gupta S, Pierce JW, Best J, Davis RJ, et al. Tumor necrosis factor α -induced E-selectin expression is activated by the nuclear factor kappa B and the c-JUN N-terminal kinase/p38 mitogen activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 1997;272:2753-61.
- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685-92.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Melichar B, Kalabova H, Ungermann L, Krcmova L, Hyspler R, Kasparova M, et al. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2012;32:4077-84.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-92.
- Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126:753-67.
- Cojocaru IM, Cojocaru M, Butnaru L, Miu G, Tănăsescu R. Study of anti-endothelial cell antibodies in SLE patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2010;48: 173-7.
- Hernandez NM, Casselbrant A, Joshi M, Johansson BR, Sumitran-Holgersson S. Antibodies to kidney endothelial cells contribute to a "leaky" glomerular barrier in patients with chronic kidney diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F884-94.

34. Natri CO, Martins Wde P, Reis FJ, Ferriani RA. Breast cancer and endothelial dysfunction. Rev Assoc Med Bras 2008;54:467-70.
35. Dalaklıoğlu-Tařatargil S, Tařatargil A, Kale Ő, Tanrıöver G,

Dılmaç S, Erin N. Balb-c farelerde metastatik meme karsinomunun neden olduğu endotel disfonksiyonunda tümör nekrozis faktör- α ve NADPH oksidaz'ın rolü. 22. Ulusal Farmakoloji kongresi, 4-7 Kasım 2013, Antalya, Türkiye. [Abstract]