

Kanser geometrisi ve mesane kanserinde fraktallar

Geometry of cancer and fractals in bladder cancer

Dr. Fehmi Narter¹, Dr. Osman Köse²

¹Üsküdar Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

²Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya

ÖZET

Kanser, genomun değişiklikleriyle oluşan karmaşık bir hastalıktır. Gen mutasyonları, proteinlerin etkileşimleri, yolaklar süreci etkiler. Kompleks ağların hiyerarşik ilişkileri matematiksel modellerle irdelenmeye çalışılmaktadır. "Kanserin karmaşıklığının temeli nedir?"'in yanıtının aranması, altta yatan mekanizmaların anlaşılması ve kanser verilerinin analizi bu modellerle araştırılmaktadır. Bilgisayarlı genomik analizlerle kanser araştırılmaya devam edilmektedir. Kanser biyolojik davranışları, geometrisi, fraktal yapılarının incelenmesi, matematiksel modellerinin tedavi alanına yansması (Radyoterapi vs), matematiğin tıpla entegre şekilde bu karmaşık konunun anlaşılabilmesini amaç edinmektedir. Mesane kanseri erkeklerde prostat, akciğer, kalın barsak kanserlerinden sonra dördüncü sıklıktadır. Erkeklerde kanser vakalarının yaklaşık %7'sini oluşturur. Kadınlarda ise en sık görülen dokuzuncu kanserdir, kanser vakalarının %2.5'ini oluşturur. Rekürrens ve progresyon özellikleri sebebiyle önemli, tanısı kolay konulabilen, ancak henüz yaygın kabul görmüş tümör belirleyicisi olmayan bir kanserdir. %75'inin yüzeysel olması ve kolay tedavisinin yanı sıra, ileri evrelerde çok ağır operasyonlar, alternatif yöntemlerle tedavisine çalışılmaktadır. Özellikle rekürrens ve progresyon açısından güçlü belirteç veya metotlara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde hipofiz, larenks, meme, kolon gibi kanser türlerinde yaygın araştırılan kanserlerin fraktal yapısı, bunun sonucunda bulunan fraktal boyut kantitatif olarak bu olanağı sağlayabilir. Literatürde mesane kanserinin mikrovasküler damarlanma yoğunluğu (MVD) ve fraktal boyut (FD) ile analizi çalışmalarına rastlayamıyoruz. Diğer kanserlerde yaygın olarak araştırıldığı üzere, konunun mesane kanseri başta olmak üzere tüm üroonkoloji alanında araştırmacıların gündemine getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: kanser geometrisi, fraktal, mesane kanseri, anjiogenez.

İletişim (✉): fehmিনarter66@gmail.com

Kanserin genetiği ve çevresel faktörler karmaşıklığını oluşturmaktadır. Kanser fizyolojik ölçümleri, mRNA ekspresyonları, tek gen polimorfizmleri (SNP), metilasyon verileri, gen ürünleri ile yolakların eş zamanlı değerlendirilmesiyle elde edilen veriler ENCODE, Kanser Genom Atlas, geniş ölçekli dizileme, İnsan Genom projelerini gündeme getirmiştir. Kanser geometrisi kavramı kanser verileri içindeki saklı yapıyı yansıtır.

Fraktallar düzensiz şekillerdir. Tümörün mimarisi, çekirdek özellikleri, tümörün büyümesi ve anjiogenezine ışık tutabilir. Kanser kaotik bir

ABSTRACT

Cancer geometry can be useful for estimating in diagnosis and prognosis of cancer. Recent studies have shown that fractal geometry, a vocabulary of irregular shapes, can be useful for describing the pathological architecture of tumors and, perhaps more surprisingly, for yielding insights into the mechanisms of tumor growth and angiogenesis that complement those obtained by modern molecular methods. This article outlines the basic methods of fractal geometry and discusses the value and limitations of applying this new tool to cancer research. Bladder cancer that forms in tissues of the bladder. Most bladder cancers are transitional cell carcinomas. There is no tumor marker of bladder cancer. It has recurrence and progression risks, so we need new tools and methods about estimating its progression, regression risks. In our opinion more studies about cancer geometry and fractal dimension of bladder cancer will be useful about this topics.

Key words: geometry of cancer, fractal, bladder cancer, angiogenesis

yapıdır, hücrelerinin düzensiz şekilleri, damarlanması geleneksel Öklid geometrisi (doğru, düzlem, küre gibi) ile tanımlanamaz. Fraktal geometri değişik ölçekteki düzensizlikleri yansıtır, bir ölçünün özelliklerini benzer şekillerin diğer ölçütleri ile ilişkilendirerek açıklar. Çap veya hacimle açıklamaktansa tümörün düzensizliğini fraktallarla açıklamak gerekir. Latince fractus (parçalanmış, kırılmış) kelimesinden türemiştir (1). Kendi kendini tekrar eden sonsuza kadar küçülen şekillerde, kendine benzer bir cismi oluşturan parçalar cismin bütünü gösterir. Düzensiz ayrıntılar giderek küçülen ölçeklerde yinelenir ve tümüyle

soyut nesnelere sonsuza kadar sürebilir; tersine şeklin her bir parçası büyütüldüğünde, cismin bütününe benzemesi olayıdır. Polonya'lı matematikçi B.Mandelbrot 1975'de "Fraktal" ismini vermiştir. Mandelbrot'un 1960'da yazdığı "The Fractal Geometry of Nature" adlı kitabının ilk sayfasında "Bulutlar küre, dağlar koni, kıyıları çember değildir, ışık da doğru boyunca hareket etmez" cümlesi yer alır. Mandelbrot'un "İngiltere'nin kıyısı kaç kilometredir?" sorusunun cevabı, kıyı şeridini ölçecek cihazın hassasiyetine bağlıdır. Örneğin ölçüğü çok büyük bir harita kullanırsak hatalar büyük olacaktır. Uzunluğu bir metre olan cetvel kullanırsak hatamız bir metrenin altında kalan uzunluklarda, daha hassas bir cihaz kullanırsak, hatamız ölçen cihazın ölçemediği uzunlukların altındaki miktarlarda olacaktır. Dolayısıyla kıyı şeridinin uzunluğunu doğru ölçmek için atomik boyutlarda cihaz kullanmamız gerekir. Sonuçta gerçek değeri bulmak olanaksız olacaktır. Mandelbrot, bir birim cinsinden ölçülemez cisimlerin bir düzensizlik derecesine sahip olduğunu belirtmiş, bu düzensizlik derecesini ölçerek ölçek değiştiğinde düzensizlik derecesinin (fraktal boyut) sabit kaldığını bulmuştur. Kendine benzer bir cisim oluşturan parçalar cismin bütününe benzer. Düzensiz ayrıntılar, desenler giderek küçülen ölçeklerde yinelenir ve tümüyle soyut nesnelere sonsuza gidebilir. Her bir parçası büyütüldüğünde, gene cismin bütününe benzer. Fraktal yapı, kar tanesi ve ağaç kabuğunda gözlenebilir. Bu tip doğal fraktallar matematiksel olarak kendine benzer, stokastik (değişken, rastlantısal)'dır, ancak istatistiksel olarak ölçülebilirler. Fraktal cisimler, düzensiz olduklarından Ötölid şekilleri ile ötelenme bakışına sahip değillerdir. Ötelenme bakışına sahip bir cisim kendi çevresinde döndürüldüğünde görünümü aynı kalır. Fraktallar kesirli boyutlara sahip olmalarından geleneksel geometriden farklıdır. Elinizde bir sayfa kâğıdı ve bunun iki boyutlu olduğunu düşünün (aslında kâğıt, kalınlığı olan üç boyutlu nesnedir). Kâğıdı elinizde çok buruşturuyoruz ki, karmaşık hale gelmiş bu iki boyutlu yüzeyi "iki boyutlu" olarak nitelemek imkânsızlaşır. Üç boyutlu olduğunu da söyleyemeyiz, zira bu iki boyutlu bir yüzeydir aslında. Dolayısıyla, buruşma artıkça 2.28....gibi kesirli boyutlara sahip yüzey şekli elde ederiz.

Fraktalların özellikleri

- 1) En küçük ayrıntısı bütünü tüm özelliklerini taşımaktadır (kendine benzerlik).
- 2) Gerçek anlamda çevre uzunlukları ölçülemez. Ölçüm aracınız küçüldükçe, ölçüm işlemi sonsuz sayıda devam ettirilirse, atom seviyelerinde belki gerçekten sonlanabilir.

- 3) Kırıklı, pürüzlü olduklarından her yerde sürekli oldukları halde, hiçbir yerde türevleri alınamaz.
- 4) Boyutları rasyonel sayılardır. Bir iplik yumağı düşünülürse boyutu incelendiği yere göre değişmektedir. Uzaydan inceleniyorsa bir nokta şeklinde düşünülüp '0' boyutlu olduğu, çok yakından bakılıyorsa küre olarak görülüp '3' boyutlu olduğu söylenebilir. Fraktalların boyutları da ne kadar bir alanda bükülüp, kırıldığı ile bağlantılı olarak değişir. Eğer bir fraktal düzlemi kapsıyorsa boyutu 1-2 arasında, bombeli bir biçimdeyse 2-3 arasındadır.
- 5) Fraktallar karmaşık sayı fonksiyonlarında sonsuz ötelemelerle, yani belirlenen kuralı sürekli tekrarlayarak oluşturulur. Ancak doğal fraktallarda sınırlı ötelemeler bulunabilir.

En ünlü fraktal örneklerinden olan Mandelbrot kümeleri karmaşık sayı fonksiyonu ile formüle edilir. Tekrarlayan sonuç aynı fonksiyona yerleştirilerek, ötelemelerle elde edilen bu sayıların karmaşık düzleme yerleştirilmesi ile muhteşem bir resimle karşılaşmışır. Fraktal olduğunu gösterebilmek için ilk olarak boyutunun hesaplanması gerekmektedir. Fraktalların boyutlarını hesaplayabilmek için Hausdorff Boyut Formülü, Kutucuk Sayma Metodu kullanılmaktadır. Bunun için bilgisayar programları geliştirilmiştir.

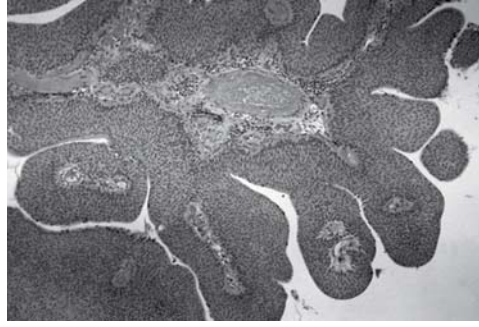
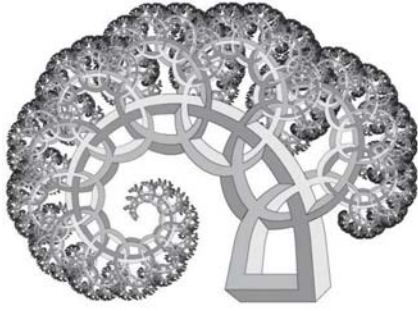
Fraktal yapıların matematiğinde lineer olmayan bir denklemin kendi içinde 'iteratif' (yenileme) sürekli tekrarı bulunur. Aslında doğanın geometrisi de "fraktal geometri"dir. Yerküreyi 6-7 kez dolaşabilecek damarları, bir kaç tenis kortu kadar alan kaplayan alveoller vücutumuza; açıldığında 2 metreyi bulan DNA molekülünü, 100 trilyon hücrenin mikrometrelük çekirdeğin içine paketlenmesinin ardında fraktal kuralları yatmaktadır. Fraktal boyut olarak bir cisim ne kadar büyütülürse büyütülsün, bakış açısı ne kadar değiştirilirse değiştirilsin, hep aynı kalması fraktalların özelliğidir. Fraktal boyut, Öklid geometrisi olmayan belirli bir şeklin karmaşıklığını açıklar. Kendine benzerlik, tamsayı olmayan boyut kavramlarıyla fraktal geometri, özellikle görünürde rastgele özelliklerden oluşan fiziksel sistemlerin incelenmesinde daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Koch kar tanesi, Menger süngeri, Mandelbrot fraktalı, Kantor kümesi, Sierpinski üçgeni en bilinen fraktal modelleridir. Fraktallarının oluşumuna ait bir örnek de Pisagor Ağacı (binary tree) modelidir, doğruların dallanarak ayrılmasından ibarettir ve damarlanmaya benzer.

Bir doğru parçası ve uzunluğunun iki katı olan kendine benzer diğer bir doğru parçası ele alırsak, uzunluğu iki misli almakla esas doğru parçasının iki kopyasını almış oluruz. Bir kare ile onun uzunluğunun ve genişliğinin ikişer katlarından oluşan diğer bir kareyi ele alırsak, esas karenin dört kopyasını elde etmiş oluruz. Bir küp alırsak uzunluğunu, genişliğini ve yüksekliğini katlırsak esas küpün sekiz kopyasını elde etmiş oluruz. Bu modelde boyut "üst"dür. Demek ki kopya sayısını biliyorsak onu ikinin üstel kuvveti olarak ifade ederiz ve bu üst bize boyutu verir.

Normalde bir yüzeyi kaplayacak kutu sayısı kutu boyutu düştükçe sayıca artacaktır. Düzlemsel yüzeylerde kutucukları 1/3 boyutuna indirirsek, kutucuk sayısı için ikinci kuvveti şeklinde artacaktır ($N:3^2$). Kutucuk genişliğine (L) dersek, formül NL^{-2} ($N \propto L^{-2}$) olacaktır. Kutucukların sayısı 1-2 arası bir üslü sayı oranında artar (tam sayı olmayan fraktal boyut $D = \log(8) / \log(1/3) \approx 1.89$ olacaktır).

Diagnostik, prognostik amaçlarla morfometrik olarak, tümörü ve vasküler büyümesini taklit eden istatistiksel büyüme prosesleri fraktal kökenli matematiksel modellemelerini gündeme getirmiştir. Fraktal metodlar tümör morfolojisi ve fonksiyonunda damar kökenli tedavi modellerini, görüntülenebilen tümör izleyicilerinin hareketini belirleyecektir. Kanserin moleküler mekanizmaları hakkındaki inanılmaz bilgi artışımıza rağmen çoğu zaman tanı, halen radyolojik imajların görsel incelenmesine, biyopsi örneklerinin mikroskopik incelenmesine veya dokunun direkt gözlenmesine dayanmaktadır. Yüksek mitoz oranı, yapısal düzensizlikler gibi anormal görünümün uzmanlarca sınıflandırılarak kalitatif değerlendirilmektedir, oysa daha kantitatif bir yaklaşımla bilgisayar analizlerine ihtiyaç vardır. Fraktal boyut ile ilgili patolojik çalışmalara literatürde sık rastlamaktayız (2-5). Bu literatürlerde fraktalların vasküler yapının, tümör/parankim sınırının değerlendirilmesinde, sellüler/nükleer morfolojinin ölçümünde yararlı olabileceği belirtilmiştir.

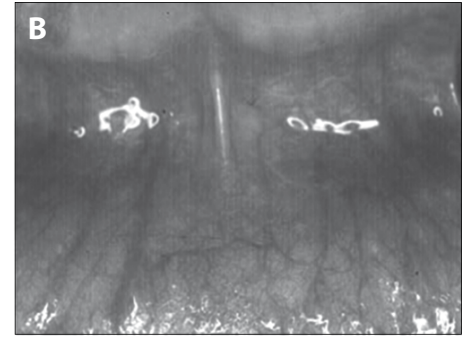
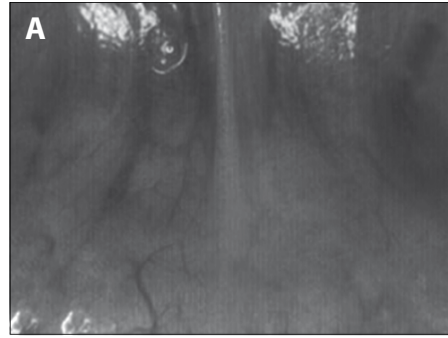
Tümör damarlanması normal damarlanmaya göre daha kaotiktir. Anjiogenezin tümör progresyonundaki önemi, olası tedavi hedefi olabileceğini düşündürmüştür (6). Tümördeki anormal vasküler yapının dağılımı fraktallarla daha gerçekçi değerlendirilebilir. Gözün sağlıklı ve anormal vasküler yapısının fraktal değerlendirilmesine literatürde rastlıyoruz. Bu konuda optik koherans tomografisi (OCT) çok önemli uygulama alanı bulmuştur. Tıbbi görüntüler ile karakterize anjiyografik tetkikler geliştirilmektedir. Optik



Şekil 1. Solda örnek bir fraktal yapı, ortada mesane kanserinin histolojik görünümü, sağda ise mesane kanserinin makroskopik görüntüsü verilmiştir.

mikro-anjiografi (OMAG) dokuda üç boyutlu damarlanmayı gösteren bir metottur. OMAG görüntüleri, spektral alanlı optik koherens tomografi sistemi ile elde edilmiştir (7).

Günümüzde tümörün damarlanması klinikte çok kullanılmamaktadır. Oysa fraktal boyutta vasküler yoğunluk, tümörlerin vasküler büyümelerinin altındaki mekanizmaları yansıtmaktadır (8-10). Tümör dokularındaki damarlarda daha derin ve kıvrımlı, geniş bir eğimin üzerinde çok sayıda ufak eğimlerin olduğu yapılanma gözlenmiştir. Doku preparatlarında gri skala imajlarının Fourier spektrumundan farklı fraktal ölçümleri kullanmıştır. Tümör damarlanmasının fraktal boyutları invazyonu yansıtan büyüme prosesiyle ilişkili bulunmuştur. İnvazyon, şebekenin heterojen dağılımı ve genişlemesiyle olur. En zayıf, uygun yere ve boşluklara genişler. Hücre döngüsünün aktivasyonu ve hücreler arası bağlantının bozulmasıyla, hücre bölünmesindeki frenleme sistemindeki ve dış kontrol sinyallerindeki yetersizlikle oluşan progresyon, anjiogenezdeki uyarılma ve inhibisyon mekanizmaları kompleks dallanmış yapıları oluşturur. Nonlinear olarak düzensiz şekilde etraftaki çevre doku (space) dolar. Yeni yapılan damarlanmanın histomorfolojik özelliklerinden boyutları, şekli, ilişkili paternlerin çeşitliliği ile konfigürasyonu ve yoğunluğunu belirlenir. Gazit, otokrin fonksiyonlarla damar yapılarının normal dokudan düzensiz tümörle şekle geçişini, invazyonunu canlandırmıştır (8). Heterojenitede belirleyici tümör anjiogenezisi ve difüz edebilen sitokinlerin yoğunluğu ilişkilidir ve bu sayede çoğalma, göç, farklılaşma ve endotelial hücrelerin apoptozisi değiştirilebilir (11). Tümör damarlanmasında difüzyonla sınırlı kümeleşme (DLA), sızma paternine nazaran daha sık oluşur. Tümör damarlanmasında anjiogenik faktörlerin gradyantına nazaran sitokinlerin otokrin ve parakrin üretimi daha etkisizdir (12,13). Büyüme uyarısı yaygın olsa da büyümeyi destekleyen matriksin heterojenitesi engeldir. Tümör damarlanmasının fraktal boyutları, vasküler yapıyı belirleyen primer



Şekil 2. Oral mukozada normal ve displazik değişiklikte damarlanma yapısının farklılığı (15).

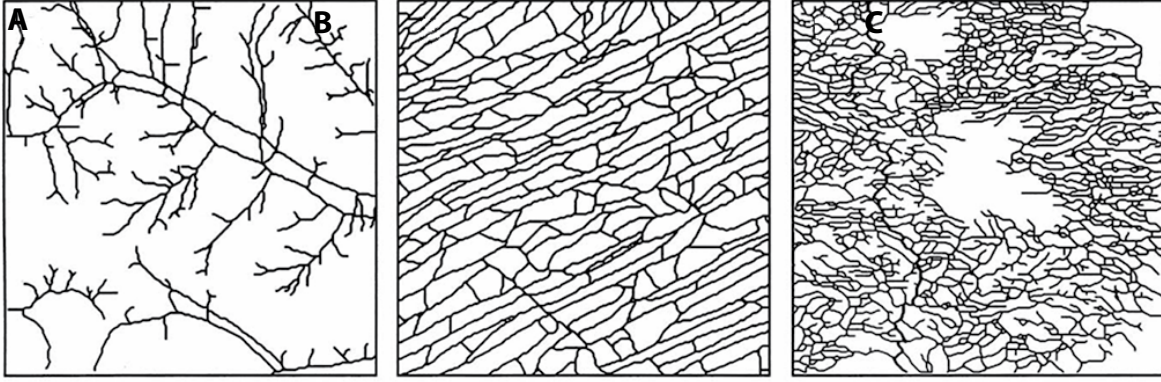
faktörün anjiogenik faktörlerin gradyantından çok altta yatan matrikse bağlı olduğunu göstermiştir. Endotelial hücrelerin etkileşimleri, çevreleyen ekstrasellüler matriks ve stromal hücreler bu yapıda etkindir. Matriks proteinlerinin parçaları (kollajen XVIII'den endostatin) anjiogenez düzenler ve mekanokimyasal ileti hipotezini destekler.

Antianjiogenezde, tümör damarlanmasını hedef alarak tümör büyümesini kontrol altına almak amaçtır. Damar yoğunluğunu morfolojik olarak ölçen basit metotları kullanan yöntemler geliştirilmiştir. Damar regresyonu esnasında oluşan yapısal değişiklikler hakkında daha geniş bilgiye ihtiyacımız vardır. Parsons-Wingter, FGF ve anjiostatinin fraktal boyutta ve vasküler yoğunlukta değişiklik yaptığını göstermiştir (14). J.Baish, farelerde androjen bağımlı (Shionogi) tümörlerinde androjen kesilmesini takiben oluşan regresyonda veya büyümede fraktal boyutlardaki değişiklikleri göstermiştir (8). Bu tümörlerde sadece damar yoğunlukları azalmamış,

düzensizlikler, sızma prosesi gerilemiş ve fonksiyonla beraber normal düzenli bir yapıya dönüş olmuştur. Antianjiogenik tedavinin amacı tümör büyümesini baskılamak, damarlanmayı azaltmaktır. Damarlanmanın düzensiz yapısı tümör hücrelerine ilaçların ulaşımı engellemektedir, antianjiogenik ilaçlarla yapının düzelmesi ilaç ve oksijen gibi kaynakların tümöre ulaşımını arttıracaktır varsayılabilir. İnvazyon sızması tümörün düzensiz damarsal yapısı, damar sayıları ve karşılıklı etkileşim modelleri ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Terapötik antianjiogenezis ve anjiogenezis arasındaki denge önemlidir. Kan damarlarının kantitatif bilgilerinin yanı sıra fonksiyonlarını değerlendiren araçlarımız oldukça kalitatifdir.

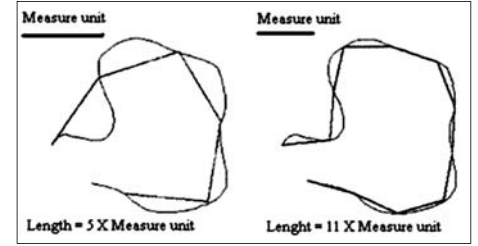
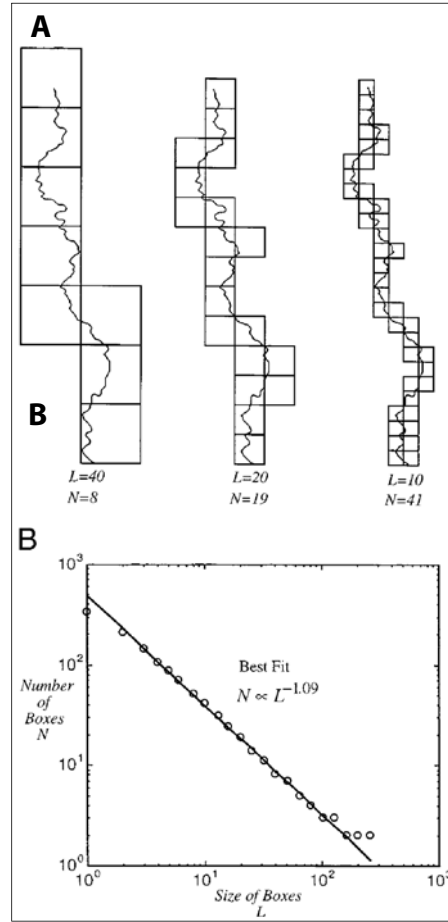
Sağlıklı doku ile tümör dokunun damarsal yapılanması farklıdır. Bunu çoğu zaman mesane kanseri vakalarında TUR-Tm sırasında hepimiz gözlemlemiştir.

Geleneksel matematiksel modellemeler özellikle tümörlerin değişken vasküler paternlerini



Şekil 3. A) Normal damarlanma B) İleri derecede damarlanma C) Tümör damarlanması (9).

değerlendirmede yetersizdir. Fizyolojik fonksiyon modellerinde, kan kaynaklı maddelerin dinamik taşınması (Görüntülenen izleyiciler) ile perkolasyon (suyun seyir defteri) temelli akış modellerine uygun fraktal modellenmiş yapılabılır (16,17). Tümörde heterojen dağılımı izleyicinin düzensiz tutulumunu gösterir. Tümöral dokudan izleyicinin geç boşalması da durağan kan akımının göstergesidir. MR-dinamik imajları bu yolla başarılı sonuçlar vermektedir. Tümörün damarsal yapılanması kan kaynaklı ilaç taşınması ve hipoksi açısından önemlidir. Kemoterapide bu önemli bir etkidir. İyonize radyasyon ise özellikle iyi oksijenize tümörlerde daha etkilidir. Tümörün damarsal yapısı hızla gelişse de, göreceli genişleyen damarlar tümöre ilaç veya oksijen taşınmasını zorlaştırabilir (18,19). Perkolasyon temelli bilgisayar modelleriyle fraktal yapılar kullanılarak tedavi metotları geliştirilmiştir (10). Tümöral dokulara büyük moleküllerin difüzyonunda yolun kısıklığı, heterojenitesi, molekülün büyüklüğü belirleyicidir. Tümörün bir kısmı kan dolaşımına yakınken, kimi kısımlar uzak kalabilmektedir. Oksihemoglobin saturasyonu ile vasküler dansite arasında zayıf bir korelasyon gösterilmiştir (20). Tümörlerde perkolasyon ağı damarlarda düşük oksijen seviyesi ve durağan bir akım gösterir. Daha geniş damar ağı, daha geniş damarlara rağmen kan akımına karşı direncin tümörde daha fazla olması paradokstur (21,22), ancak geometrik olarak perkolasyon ağının etkili bir akıma izin verecek şekilde düzenlenmemiş olmasıyla açıklanabilir. Tümörlerde suboptimal ilaç salınımının ve hipoksinin, morfometri sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-20). Fraktal imaj analizi ve perkolasyon modeliyle yüksek değişkenlikte damarlar arası mesafeler, kan akımına karşı yüksek geometrik direnç, hipoksik doku, tümör kan damarlarına rağmen düşük oksijen saturasyonu, heterojen kan akımı birleşik etkileri ile yeni bir bakış açısı sağlayacaktır. Patologlar hala tümöral doku ile sağlıklı doku arasındaki epitelyal-konnektif doku etkileşimini araştırmaktadır.



Şekil 4. Düzensiz bir şeklin çevresinin ölçülmesi zordur, A) bunun için küçük kutucukların kullanılması gerekir, B) Kutucuk boyu ile sayısı arası ilişki (28).

Tümör sınırının doğası (infiltratif ve invaziv) sadece prognoz açısından değil, tanı (benign/malign) açısından da bilgi sağlayabilir. Landini ve Ripin, epitelyal konnektif doku etkileşimini oral mukozada multifraktal imaj analizleri ile incelenmiş ve patolojik olarak durumu analiz etmişlerdir (23). Lefebvre ve Pohlman yanlış pozitif mamogramları azaltmak amacıyla dijital mamogramları analize eden fraktal metotları kullanmışlardır (24,25). Fraktal boyuttaki artış ile düzensizlik tümör büyümesinde yaygın olarak gözlemlenmiştir.

Smolle, tümör-stroma sınırındaki fraktal boyutun tümör hücre motilitesi, tümör ve stromal proliferasyon, kohezyon, otokrin ve

parakrin büyüme uyarıları, tümör stromal destruksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Tümör damarlanması ve tümör sınırındaki fraktal analizler, hücre ve çekirdek yapılarına da uygulanmaktadır (27).

Fraktal boyut hesaplamalarında: a) Kutu hesaplaması b) Korelasyon c) Sandbox metodu d) Fourier spektrumu e) Diğer metotlar kullanılabilir (29).

Bilgisayarlı fraktal modellemelere örnek olarak; istatistiksel büyüme prosesi (invazyon perkolasyonu), sellüler otomat, Eden growth, DLA (diffusion limited aggregation), verilebilir (28).

“Moleküler metotların tanımlanmasıyla hücresel ve vasküler morfoloji daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Klasik morfolometrik metotların ötesinde fraktal analizler ile bunların kombinasyonu, düzensiz şekillerin ölçümü tümör patolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve zamanla kanserin anlaşılması ile tedavisinde ümit ışığı olacaktır.”

Fraktalları inceleyen fizikçi M. Feigenbaum fraktallar ile karmaşa (kaos) arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Günümüzde, basit diferansiyel denklemlere dökülemeyen olayları fraktal geometrisi ile açıklamaya çalışan yeni bir 'Karmaşa (Kaos) bilimi' gelişmiştir. Kaos, başlangıç şartlarına çok duyarlı deterministik bir sistemde ön görülemeyen davranışın olmasıdır. Yaşamda kaotik davranışlar, kaotik davranışlarda ise fraktallar saptanmıştır. Buna göre nonlinear dünyanın özellikleri; 1) Basit 'kuralların kompleks davranışlara sebep olmasıdır 2) Ufak değişikliklerin büyük etkilere sebep olabilmesidir 3) Düşük tahmin edilebilirlik ve anormal davranışların olmasıdır 4) Bütün parçaların toplamının bütüne eşit olmamasıdır.

Dokudaki hücre yoğunluğu, yani hücrelerin büyüme hızı ve tümöral kitlenin boyutu ile fraktal boyut doğru orantılıdır. Düzensiz, kompleks şekilleri tanımlamaya yarayan fraktal geometri sadece biyolojik yapıları aydınlatmada değil (retinal damar yapısı gibi) özellikle kanserde tümörün düzensiz sınırlarının, çekirdeğinin değerlendirilmesinde de denemiştir. R.Sedivy, displazik servikal epitelyumda atipik çekirdeği fraktal boyutla değerlendirmişler, displazinin artışı ile fraktal boyut artışı arasında ilişkiyi saptamıştır. Kardiyoloji, patoloji, radyoloji, nöroloji, nöroşirurjide fraktal analizler yaygın olarak araştırılmıştır. Castelli ve Losa, meme kanseri ile fraktal boyut arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (30,31). Roy, kolonik mukozada fraktal boyutun malignite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (32). Grizzi, kanser damarlanması ile fraktal boyut arasında ki ilişkiyi ortaya koymuştur (33).

Kutucuk sayma metodu ile fraktal boyutunun hesaplanmasında nükleusun yapısını kapsayan farklı kutucuk ızgaraları (kutucuk uzunluğu ϵ , kutucuk sayısı $N(\epsilon)$) kullanılır. Bir obje fraktal ise; $N(\epsilon) = C \epsilon^{-DF}$ (C: Sabit, DF: Fraktal boyutu) formülüne uyar. Düz bir çizgide kutu genişliği yarıya düşerse, kutu sayısı iki katına çıkar ve boyut "1" olur. Fraktal boyut $DF = \lim_{\epsilon \rightarrow \infty} [\log(N(\epsilon)) / \log(1/\epsilon)]$ ile bulunur. Atipik nükleusun değerlendirilmesinde fraktal boyut (düzensizliğin ölçütü) gerçekçi bir ölçüttür. Günümüz histolojik değerlendirilmesinde çekirdeğin boyutu, pleomorfizmi, boyama yoğunluğu, kromatin yapısı, nükleolus ve/veya vakuollerin görünüşü, mitotik görünüm, bu değişikliklerin mukozal kalınlığa oranı değerlendirilebilmektedir. Nükleolusun yapısı kromatin topaklanması ve lakülaritesinin ölçülmesiyle değerlendirilebilmektedir. Meme dokusundaki düzeni İİAB ile Minkowski spektral boyutta değerlendirmiştir (34). Laküarite dışında epitelyal-konnektif doku sınırının fraktal boyutu da belirleyici olabilir (35). Değişik büyütmelerde olağan şekil tanımlayıcıları (biçim ve şekil faktörü vs) değişse de fraktal boyut değişik ölççeklerde değişmeden tanımlayıcı olabilmektedir. Meme kanserinde sadece çekirdeğin düzensizliği ile değil, hücrenin fonksiyonelliği ile de ilişkisi de gösterilmiştir (36). Hormonal etkilerin dokuda yaptığı değişiklikleri de incelemek bu açıdan önemlidir. Fraktal boyutun cut-off değerlerinin belirlenebilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır. F.Grizzi, hepatosellüler kanserlerde vasküler mimariyi incelemiştir (33). Anjiogenezis öncü damarlardan yeni kapillerlerin filizlendiği veya dallandığı dinamik bir süreci tanımlar. İki boyutlu histolojik kesitlerde damarlanmayı kantitatif gösteren ideal bir metot hala yoktur ve en büyük sorun düzensiz şekillenmedir. Morfoloji uzmanının subjektif olması diğer kısıtlılığıdır. En yaygın kullanılan damar yapılarının histopatolojik indeksi 'micro-vessel density' (MVD)'dir (37). Damarlanmalar fraktalların 4 özelliğini gösterir; 1) Düzensiz şekildedir 2) Tam sayı olmayan fraktal bir boyutu vardır (düzensiz şekillerin boşluk doldurma özelliği) 3) İstatistiksel kendine ve bütüne benzerler (paçalar bütünü yansıtır, eş değildir ama komplekslik özelliklerinde benzerdir) 4) Fraktal ölçümünde ölçüm değerleri ölçüğe bağlıdır. Elektron mikroskopunda fraktal morfolometri ile hücrelerin fraktal boyutları tanımlanabilmiştir.

Tümör damarlanması, tümör boyutunun artışı, metastazi anjiogenezisle ilgilidir. Oksijen, besin ve ilaçların dokuya ulaşması, metabolitlerin eliminasyonu bu damarlanmaya bağlıdır. Tümör damarlanması subjektif, kalitatif

veya mikrovasküler yoğunluk (MVD) ile kantitatif değerlendirilebilir. MVD'nin prognoz (38,39), yaşam süresi (40,41), rekürrens (42) ve metastaz gelişimi ile ilişkisi saptanmıştır (43). MVD metodunun verilerinin endokrin olarak aktivite, malignite, invazivlik ve büyüklük arasındaki ilişki tartışmalı olarak literatürde gösterilmiştir. Literatürdeki tutarsızlıklar; 1) Vaskülariteyi saptamak için kullanılan antikorlardan 2) Görüntüleme tekniklerinden 3) İki boyutlu histolojik kesitlerdeki ölçme metotlarından 4) Sonuçları karşılaştıran geleneksel istatistik metotlarının yetersizliğinden kaynaklanabilir. Anjiogenezisin dinamik, MVD ölçümünün statik yapısına rağmen yayınlarda MVD tümörün büyümesi, rekürrensi, metastazi ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur. MVD tekniğinde (43) seçilen mikrodamarlar sayılır, tümörün en yüksek damarlanan alanları 'hot spot' olarak görülür, tümör davranışı bu alanlarla ilişkilidir (Chakley skoru). Fox, semikantitatif MVD tekniğinde (mm^2 'de kapiller sayısı) (44) küçük büyütmelerde en vaskülarize alan tanımlanır, bu nokta büyük büyütmelerde görülür, en yüksek damarlı 3 alanın ortalama sayısı alınır. Bu tekniğin yeterliliği sıcak noktaların doğru lokalizasyonu, seçilen doku bloğuna bağlıdır. Vasküler antikor immün boyaması için kullanılan en yaygın endotelial işaretleyiciler; Faktör VIII ilişkili antijen (geniş damarlarda iyi sonuç verir) (45), clusters of differentiation 31 (CD31; Mikrodamarlar için sensitif, çok spesifik olmayan) (46), Ulex Europaeus Agglutinin (parafin dokuda tüm mikrodamarları boyayabilir, kısıtlılığı ise neoplastik dokuda golgi aparatını boyayabilir) (47) ve CD34'dür. MVD'nin intrinsek sorunları; 1) Değerlendirmedeki subjektivite 2) Statik yapısı (histolojik slaytlar kompleks dinamik işlemin o anki görüntüsüdür) 3) Tümör damarlanmasının karmaşıklığı (tam olmayan damarlar arası bağlantılar) 4) Ölçüme engel olacak şekilde düzensiz damar şekilleri (boyut ve şekle bağlı Öklid geometrisi kaba sonuç verir).

Sonuç olarak birçok kanser türünde araştırılan fraktal boyut gerek damarlanma, gerekse tümör hücrelerinin çekirdeği boyutunda prognoz ve tedaviye yanıt için bir gösterge yaratma amacıyla mesane kanserinde de araştırılmalıdır.

A.leva neoplastik hipofiz dokusunun mikrovasküler şebekesini öklidyan ve fraktal geometri ile karşılaştırmıştır (48). Tümör damarlanmasının geometrisi kan akımında kaotik bir durum yaratır. Fraktal boyut kullanılarak daha kantitatif saptanabilecektir. 2003'de Vidal 'microvascular structural entropy (MSE)' kavramını ortaya atmıştır (49). Tümör yatağının değerlendirilmesinde mikrodamar yoğunluğu, morfoloji (tortualite, dallanma paterni, mikrodamar çapı), matürasyon, endotelial duvar geçirgenliği önemlidir. Primer küçük hücreli AC Ca, glioblastoma gibi tümörler neovaskülarizasyon olmadan gelişirler ve klinik olarak anjiogenik

olanlardan daha kötü prognozlu durlar (50-53). Bu durum tümör hücrelerinin düşük oksijen tüketimi ile izah edilmeye çalışılmıştır. A.leva, gliomalarda mikrovasküler yapıyı fraktal temelli morfometrik değerlendirmeyi bilgisayar destekli yapmıştır (54).

Moleküler metotların tanımlanmasıyla hücrel ve vasküler morfoloji daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Klasik morfometrik metotların ötesinde fraktal analizler ile bunların kombinasyonu, düzensiz şekillerin ölçümü tümör patolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve zamanla kanserin anlaşılması ile tedavisinde ümit ışığı olacaktır.

Sonuç olarak birçok kanser türünde araştırılan fraktal boyut gerek damarlanma, gerekse tümör hücrelerinin çekirdeği boyutunda prognoz ve tedaviye yanıt için bir gösterge yaratma amacıyla mesane kanserinde de araştırılmalıdır. Literatürde çok az sayıda bulunan ürolojik tümörlerde fraktallar, kanser geometrisi, matematiksel modellemeleri ve damarlanma ile ilişkileri konularındaki çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır. Bu sayede gözlemciye göre değişmeyen, kantitatif, objektif, değişkenlerden etkilenmeyen, klinik olarak anlamlı (valide ve standardize) yeni metotlar tanımlanabilecektir.

Kaynaklar

- Mandelbrot BB. The Fractal Geometry of Nature. New York: W. H. Freeman, 1982.
- Losa GA. Fractals in pathology: are they really useful? Pathologica 1995; 87: 310-7
- Cross SS. Fractals in pathology. J Pathol 1997; 182: 1-8.
- Coffey DS. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. Nat Med 1998; 4: 882-5.
- Landini G. Pathology in geometry, and geometry in pathology. In: C. A. Pickover (ed.) Fractal Horizons, pp. 251-262. New York: St. Martin's Press, 1996.
- Folkman J. Tumor angiogenesis. In: J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel, and L. A. Liotta LA.(eds.), The Molecular Basis of Cancer, pp. 206-232. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
- Reif R, Qin J, An L et al. Quantifying Optical Microangiography Images Obtained from a Spectral Domain Optical Coherence Tomography System. Int. J. of Biomed. Imaging, 2012; doi: 10.1155/2012/509783, 1-11.
- Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N, et al. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. Microcirculation 1997; 4: 395-402.
- Gazit Y, Berk DA, Leunig M, et al. Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. Phys Rev Lett 1995; 75: 2428-31.
- Baish JW, Gazit Y, Berk DA, et al. Role of tumor network architecture in nutrient and drug delivery: an invasion percolationbased network model. Microvasc Res 1996; 51: 327-46.
- Folkman J. Angiogenesis in breast cancer. In: K. I. Bland and E. M. I. Copeland (eds.), The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease, pp. 586-603. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- Gualandris A, Rusnati M, Belleri M, et al. Basic fibroblast growth factor overexpression in endothelial cells: an autocrine mechanism for angiogenesis and angioproliferative diseases. Cell Growth Differ 1996; 7: 147-60.
- Helmlinger G, Endo M, Ferrara N, et al. Autocrine VEGF promotes endothelial network formation which is proliferation-independent, Nature (Lond.) 2000; 405: 139-41.
- Parsons-Wingenter P, Lwai B, Yang MC, et al. A novel assay of angiogenesis in the quail chorioallantoic membrane: stimulation by bFGF and inhibition by angiostatin according to fractal dimension and grid intersection. Microvasc Res 1998; 55: 201-14.
- Felice CD, Latini G, Bianciardi G, et al. Abnormal vascular network complexity: a new phenotypic marker in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Gut 2003; 52(12): 1764-7.
- Baish JW, Smith JH, Hamberg L, et al. Spatio-temporal aspects of transport in tumors: a percolation model. Ann Biomed Eng 1997; 25: S-7.
- Baish JW, Zawilski K, Jain RK. Architectural heterogeneity of tumor vascular networks leads to power-law tracer washout. Ann Biomed Eng 1998; 26: S-58.
- Jain RK. Barriers to drug delivery in solid tumors. Sci Am 1994; 271: 58-65.
- Jain RK. The next frontier of molecular medicine: delivery of therapeutics. Nat Med 1998 4: 655-7.
- Fenton BM, Rofstad EK, Degner FL, et al. Cryospectrophotometric determination of tumor intravascular oxyhemoglobin saturations: dependence on vascular geometry and tumor growth. J Natl Cancer Inst 1988; 80:1612-9.
- Less JR, Skalak TC, Sevick EM et al. Microvascular architecture in mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. Cancer Res 1991; 51:265-73.
- Less JR, Posner MC, Skalak TC, et al. Geometric resistance and microvascular network architecture in human colon carcinoma. Microcirculation 1997; 41: 25-33.
- Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of the epithelial- connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of the mouth. Anal Quant Cytol Histol 1993; 15:144 -9.
- Lefebvre F, Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. Med Phys 1995; 22:381-90.
- Pohlman S, Powell K, Obuchowski NA, et al. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. Med Phys 1996; 23: 1337-45.
- Smolle J. Fractal tumor stromal border in a nonequilibrium growth model. Anal Quant Cytol Histol 1998; 20: 7-13.
- Irinopoulou T, Rigaut JP, Benson MC. Toward objective prognostic grading of prostatic carcinoma using image analysis. Anal Quant Cytol Histol 1993; 15: 341-4.
- Baish JW, Jain RK. Fractals and Cancer. Cancer Research 2000; 60: 3683-8.
- Landini G. Applications of fractal geometry in pathology. In: P. M. Iannaccone and M. Khokha (eds.), Fractal Geometry in Biological Systems, pp. 205-246. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996.
- Castelli C, Losa GA. Ultrastructural complexity of nuclear components during early apoptotic phases in breast cancer cells. Anal Cell Pathol 2001; 23:1-9.
- Losa GA, Castelli C. Nuclear patterns of human breast cancer cells during apoptosis: characterization by fractal dimension and co-occurrence matrix statistics. Cell Tissue Res DOI 10.1007/s0041-005-0030-2,2005.
- Roy HK, Iversen P, Hart J, et al. Down-regulation of SNAIL suppresses MIN mouse tumorigenesis: modulation of apoptosis, proliferation, and fractal dimension. Mol Cancer Ther 2004; 3(9):1159-65.
- Grizzi F, Russo C, Colombo PG, et al. Quantitative evaluation and modelling of two-dimensional neovascular network complexity: the surface fractal dimension. BMC Cancer 2005; 5:1-17.
- Einstein A, Wu H-S, Gil J. Self-affinity and lacunarity of chromatin texture in benign and malignant breast epithelial cell nuclei. Phys Rev Lett 1998; 80:397-400.
- Landini G, Rippin JW. How important is tumour shape? Quantification of the epithelial- connective tissue interface in oral lesions using local connected fractal dimension analysis. J Pathol 1996; 179:210-7.
- Losa GA, Graber R, Baumann G, et al. Steroid hormones modify nuclear heterochromatin structure and plasma membrane enzyme of MCF-7 cells. A combined fractal, electron microscopical and enzymatic analysis. Eur J Histochem 1998; 42:21-9.
- Sharma S, Sharma MC, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognostic perspective and significance of neoangiogenesis. Histopathology 2005; 46: 481-9.
- Weidner N. Intratumoral vascularity as a prognostic factor in cancers of the urogenital tract. Eur J Cancer 1996; 32A: 2506-12.
- Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumour angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992; 84:1875-87.

40. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. Angiogenesis in bladder cancer: Relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1603-12.
41. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:477-81.
42. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:454-66.
43. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:1-8.
44. Fox SB, Leek RD, Weekes MP, et al. Quantification and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis. *J Pathol* 1995; 177: 275-83.
45. Mukai K, Rosai J, Burgdorf WHC. Localisation of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cell using an immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 1980; 4:273-6.
46. Albeda SM, Muller WA, Buck CA, et al. Molecular and cellular properties of PECAM (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991; 14:1059-68.
47. Witt M, Klessen CH. Galactose and fucose binding sites in anterior pituitary cells of the rat: detection by means of biotinylated lectins. *Folia Histochem Cytobiol* 1987; 25:115-8.
48. Di leva A, Grizzi F, Gaetani P, et al. Euclidean and fractal geometry of microvascular networks in normal and neoplastic pituitary tissue. *Neurosurg Rev* 2008; 31:271-81.
49. Di leva A, Grizzi F, Grimaldi GC, et al. Fractal dimension as a quantifier of the microvasculature of normal and adenomatous pituitary tissue. *J Anat* 2007; 211:673-80.
50. Wesseling P, van der Laak JA, de Leeuw H, et al. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. Computer assisted image analysis of whole-tumor sections. *J Neurosurg* 1994; 81:902-9.
51. Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, et al. Non-small-cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neoangiogenesis. *Am J Pathol* 1997; 151, 1417-23.
52. Passalidou E, Trivella M, Singh N, et al. Vascular phenotype in angiogenic and non-angiogenic lung non-small cell carcinomas. *Br J Cancer* 2002; 86:244-9.
53. Ribatti D, Vacca A, Dammacco F. New non-angiogenesis dependent pathways for tumour growth. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1835-41.
54. Di leva A, Grizzi F, Bruner E, et al. Computer-assisted and fractal-based morphometric assessment of microvasculature in histological specimens of gliomas. www.nature.com/scientificreports, 2012; 2: 429 | DOI: 10.1038/srep00429; 1-10.