



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TARAMASINDA DR-70 'İN  
DUYARLILIĞI VE ÖZGÜLLÜĞÜ

DR. SİNA MOKHTARÉ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN : YRD. DOÇ. DR. M. ÜMİT UĞURLU

İSTANBUL 2015

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince beni destekleyen, öğrenim yoluma ışık tutan, yılların bilgi ve tecrübe birikimini benimle hiç düşünmeden paylaşan, benim öğrenimim için gerektiğinde kendini her olumsuzluğa siper eden saygıdeğer hocalarıma;

Alın terimizi, sevdiklerimizden ve normal bir hayattan uzakta geçirdiğimiz günlerimizi, uykusuz gecelerimizi, yıpranmışlıklarımızı, feda ettiklerimizi harmanlayıp, işe yarar bir şeyler ürettiğimize inandığım sevgili ekip arkadaşlarıma;

Beni bu zorlu yolda destekleyen tüm sevdiklerime;

...teşekkür ederim.

13 Aralık 2015

Dr. Sina Mokhtaré

## ÖZET

### Amaç :

Bu çalışmada kan serumu DR-70 ELISA test kiti ile fibrin yıkım ürünleri ölçümünün meme kanserinin saptanmasındaki duyarlılığı ve özgüllüğü ele alındı.

### Materyal ve metod :

Çalışmaya 78 operable evre meme kanseri tanımlı hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey dahil edildi. Preoperatif serum örneklerinde ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan serumunda AMDL DR-70 ELISA testi yardımı ile FDP ölçümü yapıldı. Olguların ve kontrol grubunun demografik özellikleri (yaş, menopozal durum, sigara kullanımı) kaydedildi. Hasta grubunda tümörün histolojik tipi, evresi (TNM), histolojik grade'i, Ki-67 mitotik endeksine göre DR-70 titresinin karşılaştırılması yapıldı. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu DR-70 düzeyleri karşılaştırıldı. AMDL DR-70 testi için hasta ve kontrollerin ayırt edilebileceği cut-off değeri hesaplandı ve testin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerleri ölçüldü.

### Bulgular:

Hasta ve kontrol grubu AMDL DR-70 titrasyon sonuçlarının medyan değerleri 3.85 µg/mL (ÇA 3.18-4.46) ve 0.15 µg/mL (ÇA 0.08-0.48) olup, iki grubun sonuçları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0.0005$ ). DR-70 'in duyarlılığı %93.75, özgüllüğü ise %90 bulundu. DR-70 ölçümü için optimal cut-off değer ise  $\leq 0.89$  µg/mL olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değer %94.8, negatif prediktif değer %85.7, false pozitif oran %5 ve false negatif oranı %14.2 bulundu.

İki grup arasında yaş ve açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.27$ ). TNM evrelendirme sistemine göre T1-4 ve N0-3 ve evre I-III arası gruplara bölünen hasta grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p = 0.154$  ve  $p = 0.491$  ve  $p = 0.655$ ). Histolojik grade 1-3 arası gruplar arasındaki titre sonuçlarında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.884$ ). Tümör biyolojisine göre Luminal A, Luminal B, HER2/neu pozitif ve Triple-Negatif gruplarına ayrılan olguların DR-70 titreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.834$ ). HER2/neu ekspresyonuna göre iki gruba ayrılan olguların titre değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p = 0.834$ ). Ki-67  $\geq 20$  ve Ki-67  $< 20$  oranlarına göre gruplandırılan olguların titre değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p = 0.540$ ). Premenopozal ve postmenopozal gruplara ayrılan hasta ve kontrol grupları DR-70 titreleri arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p = 0.144$  ve  $p = 0.604$ ). Sigara kullanımına göre alt gruplara ayrılan hasta ve kontrol gruplarında, hasta grubundaki olgularda anlamlı fark saptanmazken ( $p = 0.457$ ), kontrol grubu alt grupları arasında anlamlı fark saptandı ( $p = 0.035$ ).

### Sonuç:

AMDL DR-70 ELISA testi ile kanda saptanan fibrin yıkım ürünleri titrasyon sonuçlarının meme kanserli olgularda  $\leq 0.89$  µg/mL cut-off değeri ile %93.75 sensitivite ve %90 spesifite ile saptanabildiği gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler :** meme kanseri, tarama, fibrin yıkım ürünleri, duyarlılık, özgüllük

## **ABSTRACT**

### **Objective :**

The aim of the study was to assess AMDL DR-70 ELISA fibrin degradation products(FDP) test in screening and diagnosis of breast cancer was the aim of this study.

### **Methods :**

A total of 78 patients with diagnosis of breast cancer and healthy control group of 40 individuals were included in this study. Blood samples were drawn preoperatively from patients and from healthy controls to study AMDL DR70 ELISA test. Demographic characteristics (age, menopausal status, smoking) of both groups were recorded. In cancer group DR-70 FDP titration results were compared for histological type, stage(TNM), histologic grade, Ki-67 mitotic index and tumor's biologic specifications. DR-70 FDP titers of cancer and control groups were compared. A cut-off value was set and sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, false negative and false positive rates were calculated.

### **Results :**

Median values of AMDL DR-70 titers ) in patients and control groups were found as 3.85 µg/mL (IQR 3.18-4.46) and 0.15 µg/mL (IQR 0.08-0.48) respectively and the difference was found to be statistically significant ( $p < 0.0005$ ). The sensitivity and specificity of DR-70 titers were 93.75% and 90% respectively and  $\leq 0.89$  µg/mL was found to be the cut-off for this test. Positive predictive value was calculated as 94.8% and negative predictive value was as 85.7%. False positive and false negative values were 5% and 14.2%, respectively.

No statistical difference was found for age between the groups ( $p = 0.27$ ). Patients' DR70 titers were compared within the group for tumor size, nodal status and TNM stage and differences were statistically insignificant ( $p = 0.154$  and  $p = 0.491$  and  $p = 0.655$ , respectively). No significant difference was found for DR70 titers among Luminal A, Luminal B, Her2/neu positive and Triple-Negative tumor groups ( $p = 834$ ). Also no significant difference was found for DR70 titers between total HER2/neu expression positive and negative groups ( $p = 834$ ). Titers for patients with Ki-67  $\geq 20\%$  ve Ki-67  $< 20\%$  were compared and the difference was found to be statistically insignificant ( $p = 540$ ). DR-70 FDP titers showed no significant difference between premenopausal and post-menopausal subgroups in cancer groups ( $p = 0.144$ ) and healthy controls ( $p = 0.604$ ). DR70 titers was not affected by smoking in cancer group ( $p = 0.457$ ) but, in healthy controls smokers had higher titers and this difference was found to be statistically significant ( $p = 0.035$ ).

### **Conclusion :**

AMDL DR-70 ELISA test is effective to diagnose breast cancer with cut-off value of  $\leq 0.89$  µg/mL with 93.75% sensitivity and 90% specificity.

**Keywords :** breast cancer, screening, fibrin degradation products, sensitivity, specificity

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLO VE ŞEKİLLER .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. MEME ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE GELİŞİMİ .....	3
3. MEME KANSERİ .....	16
3.1. GENEL BİLGİ .....	16
3.2. RİSK FAKTÖRLERİ .....	16
3.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA .....	20
3.4. KLİNİK EVRELENDİRME .....	23
3.5. ERKEKTE MEME KANSERİ .....	27
3.6. TÜMÖR DOKUSUNDA SAPTANAN BİYOLOJİK ÖZELLİKLER .....	28
4. MEME KANSERİ TARAMA, TANI VE TAKİBİ .....	31
4.1. GENEL BİLGİ .....	31
4.2. TARAMA .....	31
4.3. TANI YÖNTEMLERİ .....	33
4.4. BİYOLOJİK BELİRTEÇLER .....	37
5. FİBRİNOGENEZ, FİBRİNOLİZ VE FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ .....	39
5.1. GENEL BİLGİ .....	39
5.2. HEMOSTAZ VE KOAGÜLASYONUN MOLEKÜLER TEMELİ .....	39
5.3. FİBRİNOJEN VE FİBRİN .....	43
5.4. FİBRİNOLİZ VE FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ .....	44
5.5. FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİNİN RUTİN KLİNİK KULLANIMI .....	46
6. FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ VE MALİGNİTE İLİŞKİSİ .....	48

6.1. TÜMÖR HÜCRELERİNİN PROTEAZ ETKİLİ ÜRÜNLERİ ....	48
6.2. MALİGN TÜMÖRLERİN PROKOAGÜLAN VE FİBRİNOLİTİK ETKİLERİ .....	48
7. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
7.1. ÇALIŞMA TASARIMI .....	50
7.2. KAN ÖRNEKLEMESİ VE FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ ÖLÇÜMÜ .....	52
7.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	52
7.4. BİRİNCİL VE İKİNCİL ÇIKARIMLAR .....	53
8. BULGULAR .....	54
9. TARTIŞMA .....	71
10. SONUÇLAR .....	75
11. KAYNAKLAR .....	76
12. EKLER .....	87
12.1. HASTA BİLGİLENDİRME FORMU .....	87
12.2. ÇALIŞMAYA KATILIM ONAYI FORMU .....	88
12.3. ETİK KURULU ONAYI .....	89

## TABLO VE ŞEKİLLER

### Tablolar Dizini :

Tablo 1 .....	27
Tablo 2 .....	28
Tablo 3 .....	40
Tablo 4 .....	66
Tablo 5 .....	68

### Şekiller Dizini :

Şekil 1 .....	3
Şekil 2 .....	5
Şekil 3 .....	5
Şekil 4 .....	6
Şekil 5 .....	7
Şekil 6 .....	10
Şekil 7 .....	10
Şekil 8 .....	11
Şekil 9 .....	21
Şekil 10 .....	41
Şekil 11 .....	42
Şekil 12 .....	43
Şekil 13 .....	44
Şekil 14 .....	45
Şekil 15 .....	46
Şekil 16 .....	54
Şekil 17 .....	55
Şekil 18 .....	55
Şekil 19 .....	56
Şekil 20 .....	57
Şekil 21 .....	58
Şekil 22 .....	59
Şekil 23 .....	60
Şekil 24 .....	61
Şekil 25 .....	62
Şekil 26 .....	63
Şekil 27 .....	64
Şekil 28 .....	65
Şekil 29 .....	66
Şekil 30 .....	69
Şekil 31 .....	70

## KISALTMALAR

FDP	Fibrin Degradation Products
FYÜ	Fibrin Yıkım Ürünleri
IQR	Interquartile Range
ÇA	Çeyrekler Açıklığı
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
ROC	Receiver Operating Characteristics
AUC	Area Under Curve
EAA	Eğri Altındaki Alan
GA	Güven Aralığı
CI	Confidence Interval
DD	D-Dimer
PLR	Positive Likelihood Ratio
NLR	Negative Likelihood Ratio
PPD	Pozitif Prediktif Değer
NPD	Negatif Prediktif Değer
OKS	Oral Kontraseptif
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
ACS	American Cancer Society



## 1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya çapında, kadınlar arasında en sık tanı konan yaşamı tehdit edici kanserdir. Az gelişmiş ülkelerde, kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede en üst sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise yine kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır(1). Erkekleri de etkileyen bu kanserin, erkeklerde daha yaygın kanser türleri olması nedeni ile istatistiksel önemi göreceli olarak daha düşüktür.

Mevcut istatistiksel sonuçlar, meme kanserinin bir sağlık sorunu olarak önemini ortaya koymaktadır. Bu sağlık sorunu ile mücadele yolunda, tedavi ve takipteki gelişmeler kadar, etkili ve kapsamlı tarama programlarının önemi de belirginleşmektedir. Günümüzde, meme kanserinin taramasında eldeki araçlar risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve taramanın hedef kitlenin bu kesitine yoğunlaşması, düzenli klinik takip ve araştırma, görüntüleme tekniği olarak da mamografidir(2,3).

Erken evredeki birçok meme kanseri asemptomatiktir. Meme ağrısı veya memede palpe edilen kitle gibi semptomlar görülmez. Çoğunlukla kanserin ilk bulguları hastanın kendisi veya hekimin muayenesince fark edilmeden önce tarama sırasında mamograma yansır.

Eldeki en etkili tarama araçlarının da zayıf yönleri bulunmaktadır. Daha önce taramada altın standart gözü ile bakılan mamografinin meme kanserine bağlı mortalite üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını gösteren kapsamlı ve güvenilir çalışmalar özellikle son yirmibeş yılda daha sık yayınlanmaya başlamıştır(4). Aynı zamanda az gelişmiş ülkelerde düzenli hekim kontrollerine bağlılık oranları eğitim düzeyi ve sosyal imkanlar ile orantılı olarak düşük bulunmuştur(5). Bu dezavantajlar ışığında, tarama araçları daha etkili sonuçlar elde etmek amacıyla kombine şekilde kullanılmıştır.

Tümör biyolojisi ve özellikle tümör anijogenezi üzerinde yapılan araştırmaların sonucunda, malign hücrelerin ekspansiyon ve neoanjiogenez

için proteolitik medyatörler salgıladığını, özellikle neoanjiogenez için tümörlerin prokoagülan ve antikoagülan sistemi kullandığı görülmüştür(6). Bu aracı mekanizmalar sonucunda malignite tanılı hastalarda kandaki fibrin yıkım ürünlerinin artışı ortaya konmuştur(7). Geliştirilen testlerle bu ürünlerin kanser göstergesi olarak kullanılması rutin klinik araştırmalarda yer bulmaya başlamıştır. Özellikle kolorektal ve akciğer malignitelerinde bir kan tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanan fibrin yıkım ürünleri, üriner malignitelerin tespitinde de idrar tümör belirteci olarak ölçülmektedir(8-10).

Bu çalışmadaki amaç, fibrin ve fibrinojen proteolizi sonucu ortaya çıkan ve kanda saptanabilen D ve E fragmentleri gibi en küçük komponentleri veya Y fragmenti ve D-Dimer gibi daha büyük tüm fibrin yıkım ürünlerini etkili biçimde tespit eden AMDL DR-70 FDP ELISA testini(11) kullanarak; meme kanseri tanılı hastalarda fibrin yıkım ürünlerinin tümör belirteci olarak duyarlılık ve özgüllüğünü sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırarak ortaya koymaktır. Elde ettiğimiz sonuçların meme kanseri taramasında ve izleminde daha etkili araçların geliştirilmesinde katkıda bulunmasını ummaktayız.

## 2. MEME ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE GELİŞİMİ

### 2.1. Genel Bilgi

Meme, kadın ve erkek memelilerde bulunan ve dişi cinsiyette biyolojik açıdan fonksiyonel olan bir organdır. İnsanlarda iki simetrik meme bulunurken, diğer memelilerde, çoğunlukla bir gebelikteki ortalama yavru sayısı ile orantılı sayıda meme bulunmaktadır(12). Yenidoğan hayatının ilk aylarında bebeğin beslenme kaynağını oluşturan bu organ, bu reproduktif fonksiyonu dışında seksüel bir duyu organı olarak da fonksiyon göstermektedir ve bu yüzden biyolojik fonksiyonu dışında ruh sağlığı ve psikososyal cinsiyet farkındalığında da önem taşımaktadır.(13)

### 2.2. Meme Anatomisi ve Histolojisi

Meme yuvarlak veya konik şekilli olup, toraks ön duvarında, üstte ve altta ikinci ve yedinci kostalar arasında yerleşiktir. Medialde sternum sınırına, lateralde ön aksiller çizgiye kadar uzanır. Bazen aksiller fossa anterioruna kadar uzanabilen, aksiller proses veya Spence Kuyruğu olarak adlandırılan uzantıya sahip olabilir(14). Meme fonksiyonel glandüler komponent, meme başı ve areola kompleksi ve memeyi şekillendiren, koruyan iskelet olan bağ dokusu ve aralarındaki yağ dokusu katmanlarından oluşmaktadır(15).

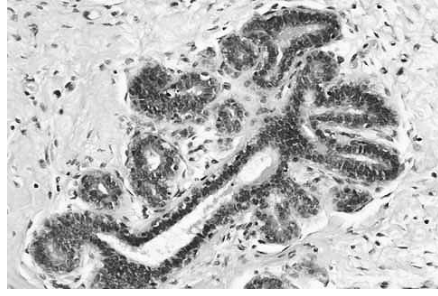


Şekil 1 - Memenin olağan anatomisi.

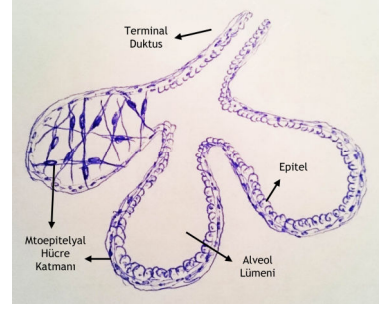
Memenin glandüler komponenti makroskopik olarak onbeş ila yirmi lobdan ve bu lobları oluşturan lobüllerden, ayrıca sekretuar ürünleri meme başına ulaştıran süt kanallarından oluşur. Memenin esas salgı üretim birimi miks tubuloasiner mikroskopik laktiferöz glandlardan oluşur. Bu glandlar bir alveoler boşluğa açılan asiner hücreler ve glandın sekresyonunu terminal duktusa ulaştıran tek katlı küboidal epitel yapısındaki kanaldan oluşur. Terminal duktus ve interlobüler duktuslarla toplanan sekresyon ürünleri o lobu drene eden süt kanalına drene olup, areolaya taşınır. Matürasyonunu tamamlamış memede bir lobülü oluşturan alveolar gland topluluğu ve onları drene eden terminal duktus bir bütün olarak Terminal Duktus Lobüler Ünite(TDLU) olarak adlandırılır(16).

Duktuslar ve süt kanalları meme başına göre radyal yerleşimlidir. Alveoller, tubuller ve süt kanallarında epitel ile bazal membran arasında yerleşik miyoepitelyal hücre katmanı bulunmaktadır. Bu katman oksitosin uyarısı ile kontrakte olup, alveol ve duktuslardaki basıncı artırır ve sekresyon ürünlerinin meme başına doğru hareketini sağlar. Meme başı ve areola kompleksi yüzeyde pigmente keratinize ve esnek çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu epitelin altında yerleşik ve yüzeye açılan ter bezleri ve sebace Montgomery glandları bulunmaktadır(15,16). Bu glandların fonksiyonu areolanın lubrikasyonu ve yenidoğan için olfaktoryal yönelme stimülasyonu sağlayan volatil ajanların salgısıdır(17).

Areola altını bir plak şeklinde dolduran ve süt kanallarını saran, periduktal myoepitelyal katmanla devamlılık gösteren sirküler ve radyal liflerden oluşan bir düz kas katmanı bulunmaktadır. Süt kanalları bu katman içinde genişleyip, laktifer sinüs olarak adlandırılan fusiform genişlemeleri oluştururlar ve çapları tekrar daralıp, meme başına açılırlar(15). Laktifer sinüslerin meme başına açıldığı orifislerde dıştan içe keratinize çok katlı yassı epitelden küboid epitele geçiş izlenir. Laktifer sinüslerde bu küboid epitel iki katman küboid hücreden oluşurken, proksimalinde kalan süt kanalları ve tübüllerde epitel tek katlı olarak devam eder(16,18).



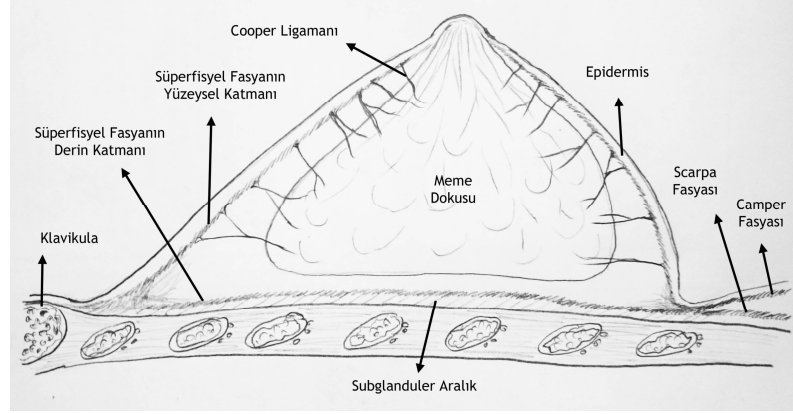
Şekil 2 - TDLU mikroskopisi



Şekil 3 - Alveoler yapı

Memenin cildi, toraksın diğer kısımlarının cildi ile aynı özellikleri taşır. Karın duvarında yüzeyde Camper, derinde ise Scarpa fasyası olarak ayrılan cilt altı süperfisyel fasya, meme sınırları içinde de iki katmana ayrılır. Dışta meme ve onu çevreleyen yağ dokusunu saran, retiküler dermis ile gevşek bağlantıları olan yüzeysel katman bulunmaktadır. Ters yönde ise memenin posterior sınırını oluşturan, M. pectoralis major anterior fasyası ile sık bağlantıları olan derin fasya katmanı bulunmaktadır. Bu katman ile pektoral fasya arasında subglandüler veya retromammaryan aralık olarak adlandırılan, seyrek bağ dokusu içeren sınır katmanı bulunmaktadır(19,20). Süperfisyel fasyanın derin ve yüzeysel katmanları klavikula anteriorunda birleşip, boyun süperfisyel müsküler aponörotik sistem katmanı olarak devam ederler(21).

Süperfisyel fasyanın memeyi saran ve sınırlayan iki katmanı arasında, çoğunlukla anterior-posterior yönde uzanım gösteren, iki fasya katmanını birbirine bağlayan suspensuar Cooper ligamanları bulunmaktadır. Bu ligamanlar birbiri arasında da bağlantılar oluşturup, memeye konik şeklini veren, iç iskelet görevini üstlenen, mamaryan lobları ayıran bir bağ dokusu ağı oluştururlar(15,16,22).

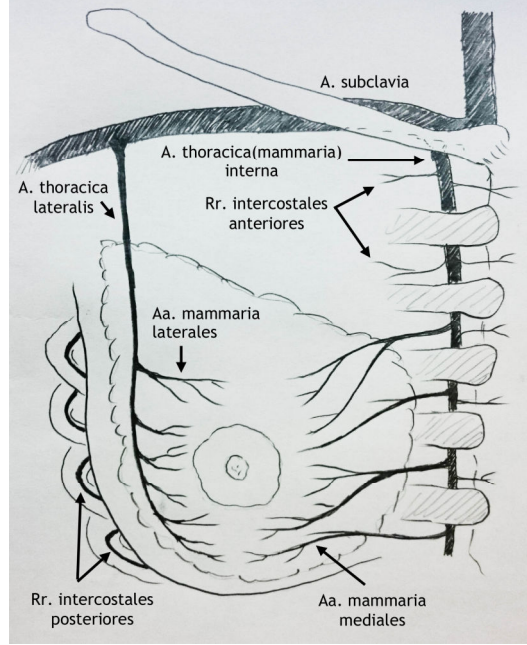


Şekil 4 - Meme dokusunun süperfişyel fasya katmanları arasında yerleşimi.

### 2.2.1. Arteriyel Anatomi

Memenin arteriyel kan akımı temel olarak üç kaynaktan sağlanmaktadır. Birincil kaynak sternumun posterolateralinde vertikal seyirli A. thoracica(mammaria) interna 'dan kaynaklanan ve anterolateral yönde meme dokusunda yayılan perforan arterlerdir. Bu dallar memenin santrali ve medial yarısını besler. A. thoracica interna 'nın ipsilateral epigastrik arterler ile anastomoz yapması ve retrosternal konumu nedeni ile meme cerrahisi sırasında kanama kontrolü en hassas arteriyel kaynak konumundadır(22). Memenin lateral kanlanması A. axillaris 'ten kaynaklanan ve anterior aksiller çizgi boyunca memenin lateralinde toraks duvarı üzerinde seyreden A. thoracica lateralis 'ten ve aynı zamanda eksternal interkostal arterlerin(A. vertebralis) kutanöz dallarından kaynaklanan lateral mamaryan dallar tarafından sağlanır(15,22). Memenin posterior sınırının arteriyel dolaşımına ise internal interkostal arterlerden(A. vertebralis ve A. thoracica interna) kaynaklanan ince dallar katılmaktadır. A. thoracoacromialis 'in M. pectoralis major 'u perfore eden dalları bazen subglandüler aralığı ve süperfişyel fasyanın derin katmanını aşarak, memenin posterior sınırı kanlanmasına katılırlar. Bu arterin dalları aynı zamanda interkostal arterler(A. vertebralis ve A. thoracica interna) ve A. thoracica

lateralis ile anastomozlar oluşturup, mastektomi sırasında hemostaz açısından önem taşırlar(15,22).



Şekil 5 - Memenin arteryel anatomisi(23).

### 2.2.2. Venöz Anatomi

Memenin venöz kanı temel olarak arteryel sistemi takip eden venler aracılığıyla drene olur. Medial mamaryan venler V. thoracica interna 'ya drene olur. Lateral mamaryan venöz sistem ise V. thoracica lateralis aracılığıyla V. axillaris 'e katılır. Memenin posterior sınırının venöz akımı ise interkostal venler aracılığıyla yine V. thoracica interna ve Batson'un vertebral venöz pleksusuna katılır. Batson pleksusuna olan venöz drenaj, meme kanserinin hematogen yolla vertebra, kranium, pelvis ve santral sinir sistemine metastaz yapması için bir yolak oluşturmaktadır(15,22,24).

### 2.2.3. İnnervasyon

Memenin derin ve santral innervasyonu izdüşüme uygun olarak ikinci ila altıncı interkostal sinirler(T2-T6) tarafından sağlanmaktadır. Bu sinirler ayrıca arteryel ve areolar düz kas dokusunun otonomik innervasyonundan sorumludur. Yüzeysel duyu ise, superior segmentlerde N. Supraclavicularis 'in(C3-C4) medial, intermediate ve lateral superfisyal dalları tarafından sağlanır. Inferior, lateral ve areolar duyu da yine izdüşümsel olarak interkostal sinirler(T2-T6) tarafından sağlanmaktadır(15,25).

#### 2.2.4. Meme Lenfatikleri

Meme lenfatikleri, kanser bilimi, evrelendirme ve cerrahi açıdan çok önemli bir tümör yayılım yolağı olması nedeni ile yoğunlukla araştırmalara konu olmuş yapılardır. Buna rağmen, lenf sisteminin vücut gelişimine göre adaptasyon ve varyasyon göstermesi nedeni ile meme lenfatiklerinin anatomik sınırlamaları kesin olarak kaydedilememektedir(15,22).

Meme lenfatikleri drenaj alanlarına göre altı ayrı lenf nodu grubuna ayrılmaktadır :

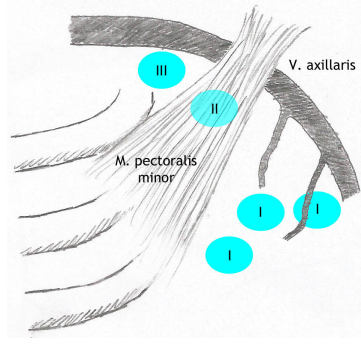
- i. Üst ekstremitte lenf akımının çoğunu alan, aksiller ven çevresindeki lenf nodları(4-6 nod)
- ii. Lateral lenf akımını karşılayan eksternal mamaryan grup(5-6 nod). Bu nodlar M. pectoralis minor inferolateral sınırında, A. Thoracica lateralis anteriorunda, M. pectoralis major lateral sınırı posteriorundaki olukta bulunmaktadır.
- iii. Aksilla posterior sınırında bulunan subskapuler lenf nodları(7 nod). Bu nodlar memeden çok boyun alt kısmı, omuz ve sırt lenfatik akımını karşılar.



- iv. Üç ila dört lenf nodu grubundan oluşan santral lenf nodları. Bu lenfatikler aksiller yağ doku içine yerleşik olup; aksiller grup, eksternal mamaryan grup ve subskapuler lenfatiklerin yanı sıra, doğrudan memeden de lenf akımı alan en büyük aksiller lenf nodu topluluğudur.
- v. Geri kalan aksiller lenfatiklerin lenf akımını toplayan ve altı ila oniki lenf nodu grubundan oluşan subklavikuler lenf nodları. Bu lenfatikler M. pectoralis minor postero-superiorunda bulunmaktadır.
- vi. Meme dokusundan doğrudan lenfatik drenaj alan interpektoral lenf nodları(1-4 nod). Bu lenf nodları M. pectoralis major ve M. pectoralis minor arasında yerleşmiştir. Bu nodları aşan lenf akımı santral ve subklavikuler lenfatiklere yönelmektedir.

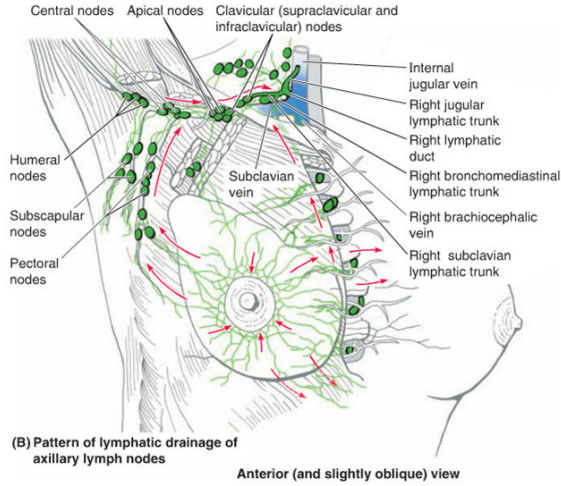
Aksiller lenf nodları cerrahi anatomi açısından ve M. pectoralis minor ile ilişkilerine göre üç ayrı gruba ayrılmıştır(22) :

- Level I : M. pectoralis minor alt sınırının altında veya lateralindeki lenf nodları. Bu gruba aksiller ven grubu, eksternal mamaryan grup ve subskapuler grup dahildir.
- Level II : M. pectoralis minor üzerinde(superfisyel) veya arkasında(derin) bulunan santral ve interpektoral lenf nodu grupları.
- Level III : M. pectoralis minor üst sınırının medialinde veya superiorundaki subklavikuler lenf nodu grubu.



Şekil 6 - Cerrahi disseksiyona göre lenf nodu grupları.

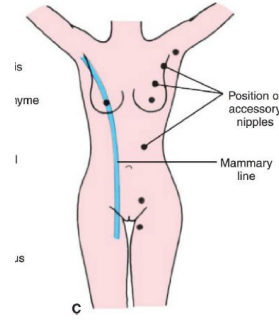
Memenin glandüler lenf akımı interlober lenfatikler aracılığıyla subareolar lenfatik pleksusa ulaşır. Bu lenf akımının %75 'lik bölümü aksiller lenf nodlarına, çoğunlukla da öncelikle eksternal mamaryan lenf nodlarına olmaktadır. Kalan %25 'lik bölümü ise perforan arterler boyunca uzanan medial lenfatik ağ ile doğrudan parasternal yerleşimli internal torasik(mamaryan) lenf nodlarına ve buradan kısa bir yol kat ederek ipsilateral lenfatik duktus aracılığıyla sistemin venöz dolaşımına karışır(15,22,26).



Şekil 7 - Memenin lenfatik drenajı.

### 2.3. Memenin Embriyolojisi

Memenin gelişimi embriyolojik hayatın dört ila yedinci haftasında başlar. Bu dönemde aksilla anteriorundan pubise doğru bilateral olarak uzanan epitelyal meme başı çizgileri meydana gelir ve kısa sürede ortadan kalkıp, torasik bölgede iki tarafta birer kalıntı bırakır. Bu kalıntının olduğu alanda epitelyal kalınlaşma ve alttaki mezenkime doğru sayıları 16 ila 24 olan tomurcuklanmalar başlar. İntrauterin hayatın sonuna doğru, plazental dolaşımın artması ve plazental hormonal kapasitenin artışı ile meme dokusu hormonal etki altında gelişmeye başlar. Yirminci gestasyonel haftadan itibaren başlanarak, meme başının tomurcukları duktuslar halinde kanalize olup, dallanır ve hepsi meme başını temsil eden ortak bir çukura açılmış olurlar. Doğumla beraber, bu çukurun altındaki mezenkimal dokunun proliferasyonu ile meme başı normal anatomik şekline benzer çıkıntılı formuna kavuşur(15,22,27).



Şekil 8 - Embriyolojik meme başı çizgisi.

Duktusların mezenkimal penetrasyonunu takiben, yirminci gestasyonel haftadan sonra, areola altındaki mezenkimal kaynaklı sirküler ve radyal düz kas katmanı ortaya çıkar. Bunun hemen üzerindeki areola ektodermin proliferasyonu ile kalınlaşır ve epidermal sebace Montgomery glandları oluşur(27).

Puberteye kadar meme dokusu bu anatomisini korur. Pubertede ise hormonal uyarı ile duktusların mezenkimal yöndeki uçları gelişip, alveoler yapıya kavuşurlar ve bu alveollerde sekretuar hücreler meydana gelmeye başlar.

Memenin glandüler komponenti aslında modifiye apokrin ter bezleridir. Sekretuar mekanizmanın ter bezlerine benzer olması da bu ortak kökenden kaynaklanmaktadır(22,27).

Memenin ve çevre dokuların embriyolojik gelişimindeki patolojilerden kaynaklanan bazı mamaryan anomaliler tarif edilmiştir(27) :

- a. Politeli :  
Süt çizgisi boyunca, herhangi bir noktada aksesuar meme başı bulunmasıdır. Süt çizgisinin ortadan kalkması sırasında kalan kalıntıların matür hale gelip, meme başı olarak gelişmesidir.
- b. Polimasti :  
Süt çizgisi üzerinde herhangi bir noktada meme başı ve tam bir meme dokusunun gelişmesidir.
- c. Konjenital Çökük Meme Başı :  
Meme duktuslarının doğum öncesi açıldığı meme başı çukurunun altında yetersiz mezenkimal hiperplazi olması ve meme başının dışa dönememesidir. Bu durum, puberte ve sonrasında memenin yağ dokusunda veya glandüler gelişiminde hızlı artış nedeni ile oluşan meme başı çökmesi ile karışabilir.
- d. Ateli :  
Meme başı yoksunluğu. Bilateral veya unilateral olabilir.
- e. Amazi :  
Meme başının varlığına rağmen meme dokusunun bulunmayışıdır. Bilateral veya unilateral olabilir.
- f. Amasti :  
Meme başı ve meme dokusunun her ikisinin olmamasıdır. Bilateral veya unilateral olabilir.
- g. Aksesuar Meme Dokusu :  
Normal pozisyondaki memeye ek olarak, farklı lokalizasyonda cilt altı meme dokusu bulunmasıdır. En sık aksiller aksesuar meme dokusu şeklinde karşımıza çıkar.
- h. Konjenital Asimetrik Meme :

Memenin unilateral hipoplazisinden kaynaklanır. Puberte ve sonrasında meydana gelen meme yağ dokusu asimetrik gelişimi ile, lipom ile veya stromal lezyonlarla karışabilir.

i. Anterior Torasik Hipoplazi :

Meme ve ön toraks duvarında unilateral veya bilateral hipoplazi görülmesidir.

j. Poland Sendromu :

Konjenital unilateral toraks duvarı hipoplazisi(kas, kıkırdak ve kemik), ipsilateral meme hipoplazisi veya amazi/ateli/amasti ve ipsilateral üst ekstremitte deformitesi başta olmak üzere çeşitli hipoplazik anomalileri içeren deformiteler grubudur.

## 2.4. Memenin Gelişimi ve Fizyolojisi

Puberteye kadar iki cinsiyette de meme dokusu aynı gelişimsel evrede kalır. Bu dönemde trofik etkili hormonların veya steroid yapıları hormonların etkisi ile meme dokusu fonksiyonel forma doğru gelişimine başlar. Erkeklerde androjenlerin hakimiyeti ile memenin mezenkimal gelişimi puberteden itibaren ömür boyu baskılanmakta ve meme rudimenter organ olarak kalmaktadır. Hayatın herhangi bir evresinde meydana gelebilecek yetersiz androjenik baskılanma meme dokusunun gelişimi ve jinekomasti ile sonuçlanır. Pubertede obezite veya androjenik inhibisyonun geç başlaması nedeni ile erkeklerde minimal mezenkimal gelişim gözlenebilir(%50)(26,28). Kadınlarda ise Östrojen ve Progesteron başta olmak üzere hormonal uyarı ile meme gelişimi başlar. Büyüme hormonu ve tiroid hormonları da sağlıklı meme gelişimi için gerekli önemli faktörlerdendir(15). Pubertedeki meme boyutu artışı esas olarak interlober adipöz dokunun gelişmesi ile meydana gelir. Tubüller ve süt kanalları uzayıp, gevşek mezenkimal bağ dokusu içinde dallanır ve terminal duktuslarla sonlanan tubuloalveolar glandüler yapının taslağı gelişir. Meme başı ve areola kompleksinin gelişimi ile meme

başı protrüde hale gelip, areolar keratinize çok katlı yassı epitelin pigmentasyonu artar.

Memenin hayat boyu olan gelişim aşamaları için Tanner sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre meme gelişimi puberte öncesi, puberte, yetişkin(reproduktif dönem), gebelik, laktasyon dönemi ve postmenopozal olarak 6 aşamaya ayrılır(22).

Yetişkin kadında, gebeliğe kadar meme dokusu inaktif fazda kalır. Gebelik sürecinde ise Corpus Luteum ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteron indüksiyonu, artmış ptüiter prolaktin uyarısı ve adrenal gonadokortikoidlerin etkisi ile memenin matürasyonu başlar. İnterlobüler duktuslar ve terminal duktuslarda dallanma artar ve asiner hücre artışı ile alveoler glandüler yapı ortaya çıkar. Areola genişler, kalınlaşır ve cilt pigmentasyonu azami düzeye ulaşır. Subareolar alanda, laktifer sinüsleri saran sirküler ve radyal düz kas katmanı hipertrofiye uğrar(16,22,29).

Gebelik sonunda gland epitel hücrelerinde sekretuar veziküller bulunmakta olup, yüksek progesteron seviyeleri nedeni ile süt salgısı gerçekleşmemektedir. Süt sekresyonu gebeliğin sonlanması, prolaktin seviyesinin düşmesi ve adenohipofizer prolaktin uyarısının başlaması ile meydana gelir. Nörohipofizer oksitosinin uyarısı ile de tüm miyoepitelyal katman ve subareolar düz kaslarda kontraksiyon gerçekleşir ve sütün ejeksiyonu meydana gelir(22).

Aktif memenin asiner gland hücrelerindeki süt komponentleri sekresyonu iki mekanizma ile gerçekleşir. Proteinler merokrin, yağlar ise apokrin mekanizma ile sekrete edilirler. Süt proteinleri granüler endoplazmik retikulum tarafından sentezlenip, golgi aparatında modifiye edilirler. Golgiden üzerindeki plazma membranı ile tomurcuklanıp, serbestleşen protein içerikli vezikül apikal membrana doğru hareket eder. Apikal membranla birleşen vezikül, protein içeriğini dücre dışına bırakır. Üretilen lipidler ise sitoplazmada lipid damlacıkları şeklinde birikirler ve apikal membrana yanaşır, lümene doğru tomurcuklanıp, etraflarını çevreleyen bir miktar sitoplazma ve en dışta plazma membranı katmanı ile beraber sekresyonun içinde serbest hale gelirler(16,26).

Menopozda, ovaryan hormonal uyarının gerilemesi ile glandüler yapı atrofiye uğrar. Asiner hücre kaybı ile alveol yerini terminal doktusa bırakır. Stromada fibroblast, kollajen ve elastik lift kaybı izlenir ve memenin iskeleti gevşeyip, şekli değişir(16).

### 3. MEME KANSERİ

#### 3.1. Genel Bilgi

Memenin fonksiyonel duktoglandüler kompartmanından ve destek dokularından kaynaklanan kanser, meme kanseri olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre dünyada kadınlar arasında en yüksek kanser insidansı meme kanserine ait olup, toplam yıllık kanser tanılarının yaklaşık %25 'ini oluşturuyor. Toplamda kansere bağlı ölümlerde dünyada beşinci sıradadır. Kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede ise, az gelişmiş ülkelerde %14.3 ile ilk sırada, gelişmiş ülkelerde ise %15.7 ile ikinci sıradadır(1). Morbidite ve mortalite yanı sıra, tedavi ve rehabilitasyon amacıyla ciddi bir ekonomik yük de yaratan bu hastalığın erken tanısı ve etkili tedavisi her açıdan yüksek önem arz etmektedir.

#### 3.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşumu için risk oluşturan birçok çevresel ve bireysel veya herediter faktör bulunmaktadır(30). Bu risk faktörlerinin mevcudiyetinin belirlenmesi, hastaya göre en uygun tarama ve izlem planını geliştirmek için gereklidir(31). Birden çok tedavi seçenekleri bulunması durumunda yapılacak tercihler de yine bu risk faktörleri temel alınarak belirlenen tedavi protokollerine göre gerçekleşir.

##### 3.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Belki de meme kanseri risk değerlendirmesinde ilk dikkate alınan kriterler yaş ve cinsiyettir(32,33). Erkek meme kanserinin nadir olması ve kadın cinsiyete göre yaklaşık 1/100 oranında görülmesi, bu hastalığın tedavisinin kadınlar üzerinde odaklanmasına neden olmaktadır(32).



Meme kanseri yirmi yaşın altında nadiren görülmektedir. 30 yaş altındaki meme kanseri vakaları ise toplam vakaların %2 'lik bölümünü oluşturmaktadır. 80 yaş üzerindeki kadınlarda meme kanseri görülme olasılığı %10 'dur.

### 3.2.2. Hormonal Riskler

Meme dokusunun endojen östrojene maruziyeti, meme kanseri oluşma riskini arttırmaktadır(34). Aynı şekilde bu maruziyetin herhangi bir şekilde azaltılması, meme kanseri oluşum riskini düşürür. Östrojene maruziyeti temsil eden biyolojik olaylardan biri de menstrüel siklüstür. Yaşam boyu meydana gelen menstrüel siklus sayısı, meme kanseri riski ile orantılıdır. Bu nedenle toplam menstrüel siklus sayısını arttıran erken menarş, nulliparite, laktasyonun olmaması veya kısa bir dönemde olması, geç menopoz gibi etkenler meme kanseri oluşum riskini arttırır. Tam tersi, geç menarş, erken menopoz, multiparite, uzun emzirme dönemleri gibi etkenler de bu riski düşürür. Orta yoğunluktaki egzersizin bazal östrojen düzeyini düşürerek meme kanseri oluşum riskini azalttığı(35), sedanter hayat ve obezitenin(36) ise arttırdığı gösterilmiştir(37,38).

Hormon replasman tedavisi gibi dışarıdan eklenen hormonal yükün de meme kanseri insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Yirminci yüzyıl sonuna kadar bu insidans yükselişi genel olarak hormon replasmanına bağlanıyor iken, son iki dekatta yapılan araştırmalarla, uzun süreli kullanım söz konusu olsa bile, tek başına düşük doz östrojenin kullanımında belirgin artmış risk tespit edilmemiştir. Aksine, progesteronla kombine haldeki preparatları kullananlarda ise, hem meme kanseri insidansında, hem bu kansere bağlı mortalitede, hemde kanserin lenfatik yayılımında artmış risk tespit edilmiştir(39,40).

### 3.2.3. Non-Hormonal Edinilen Riskler

İyonizan radyasyona maruziyet, diğer birçok kanserde olduğu gibi, meme kanseri oluşumu için de bilinen bir risk faktörüdür(41). Bu etkene maruziyetin adolesan çağda, meme dokusunun gelişimi döneminde olması etkiyi şiddetlendirmektedir.

Yağlı gıda tüketimi riski arttırırken alkol, tüketim miktarı ile orantılı olarak kandaki bazal östrojen düzeyini arttırarak, hormonal kaynaklı riske katkıda bulunur(37,38).

#### 3.2.4. Herediter Geçiş ve Genetik Riskler

Ailede meme kanseri hikayesinin olması en önemli risk faktörlerindedir. Ailedeki vaka sayısına oranla risk artmaktadır. Bu risk faktörüne sahip kişilerin ailesinde birden fazla nesilde meme kanseri bulunması herediter geçiş olasılığını güçlendirirken, bunların arasında genç yaşta kanser vakası oluşumu izlendiğinde risk doruk noktasına ulaşır(42,43).

Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi, riski iki katına çıkarır. Aynı derecede iki ayrı akrabada meme kanseri görülmesi ise riski 3 katına çıkarır. Birinci derece erkek akrabalarda meme kanseri tanısı olması riski arttırmakla beraber, bunun için bir oran belirlenememiştir. Meme kanseri tanılı kadınların %15 'inde meme kanseri tanılı akraba bulunmaktadır. Buna göre meme kanseri vakalarının %85 'i sporadik olarak meydana gelmektedir(42).

BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları, meme kanseri ile ilişkileri ortaya konmuş en önemli iki genetik faktördür. BRCA genleri ve bu genlerin protein ürünleri tümör süpresyonunda görev alırlar. BRCA 'nın görevi özetle DNA hasarının onarımını sağlamak, mümkün olmuyorsa da hücreyi apoptoza sevk etmektir. BRCA gen mutasyonu, artmış meme ve over kanseri riski ile sonuçlanır. Her iki gende mutasyon olması yaşam boyu meme kanseri oluşum riskini %50-70 oranına çıkarmaktadır. Tek mutasyon söz konusu olduğunda ise BRCA-1 için bu oran %45 iken, BRCA-2 için %35 'dir. Erkeklerde BRCA-2 mutasyonu, BRCA-1 mutasyonuna göre daha yüksek meme kanseri riski taşımaktadır(22,44-46).

### 3.2.5. Histolojik Risk Faktörleri

Memenin atipisiz proliferatif lezyonları kanser gelişimi açısından düşük risk taşımaktadırlar(47). Yapılan histopatolojik incelemelerde bu proliferasyonun yanı sıra hücrel atipi görülmesi, riski arttırmaktadır(48,49). Tubuloasiner veya duktal birimlerdeki histopatolojik incelemede hücre morfolojisi değişmeden meydana gelen hafif hiperplazi, epitelyal adenozis, apokrin metaplazi veya duktal ektazi gibi değişiklikler kanser gelişme riski taşımamakta olup, benign bulgular sayılmaktadır. Atipisiz yoğun hiperplazi, papillom gelişimi veya sklerozan adenozis görüldüğünde, meme kanseri oluşum riski 1.5 ila 2 katına çıkmıştır. Duktal veya lobüler hiperplazi alanında hücrel atipi izlenmesi, riski 4 ila 5 kata çıkarmaktadır(47,49-51).

Patolojik sınıflandırmada in situ kanser olarak tanımlanan Lobüler Karsinoma İn Situ(LKİS), güncel yaklaşımda invaziv kanser riski artışının histolojik işareti olan atipik intralüminal bir epitelyal TDLU hiperplazisidir ve invaziv kanser prekürsörü olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır(52). LKİS hücreleri TDLU lümenini dolduran üniform nükleusa sahip, yuvarlak homojen büyük nükleuslu hücreler kümesidir. Morfolojik olarak invaziv lobüler karsinom hücrelerine benzerlik gösterirler. Büyük nükleuslu olmalarına rağmen, sitoplazmik müsin birikimi nedeni ile nükleus/sitoplazma oranı normal epitel hücreleri ile aynıdır. Kitle etkisi olmayıp, yapılan mamografik taramada bazen komşu dokuda meydana gelen kalsifikasyon izlenebilir(52). LKİS'e ait görüntüleme bulgusu tanımlanmamıştır. Çoğunlukla insidental olarak, başka bir lezyona yönelik yapılan biyopsi veya rezeksiyon materyalinde tespit edilir. Bir biyopsi, segmenter veya tam mastektomi spesimeninde LKİS saptanması durumunda, her iki memede dahil olmak üzere kalan tüm meme dokusunda 10 yıllık invaziv kanser gelişme riski %7 'dir(53).

### 3.3. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflandırması

#### 3.3.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

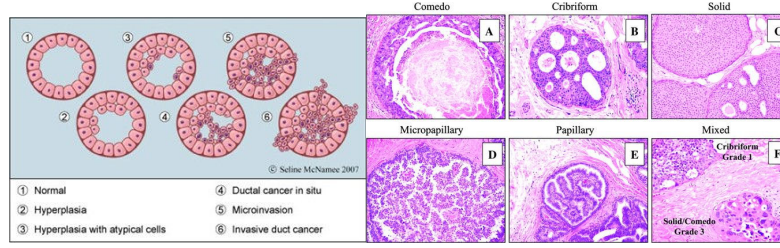
Memenin duktoglandüler biriminin en sık rastlanan prekanseröz lezyonudur. Terminal duktustan, laktifer sinüse kadar duktal ağın her yerini tutabilir. Duktal epitelde hiperplazi ve hücrel atipi izlenir. Erken evrede duktal lümende daralma ve glandüler ve hatta lobüler genişleme izlenirken, ileri evrede duktusun tamamen obstrükte olması, ileri derecede kalınlaşan epitelin apikal yüzeyinde nekroz ve kalsifikasyon görülür(18,54,55). Glandüler dilatasyon ve duktusa geçemeyen sekretuar materyal de zamanla kalsifiye olur. Bu kalsifikasyon odakları sayesinde DKİS lezyonlarının çoğu mamografik olarak saptanabilmektedir(56).

DKİS hücreleri mitoz hızını yansıtan düşük nükleer grade ve yüksek nükleer grade olarak iki gruba ayrılır. Yüksek nükleer grade, daha çok sayıda mitotik aktivite gösteren nükleus varlığına işaret etmektedir. Aynı şekilde “Komedo” nekroz bulunması, hızlı mitotik aktivite ve malignite lehine bir bulgudur ve bu odaklardan invaziv kanser gelişme riski diğerlerine göre daha yüksektir. DKİS odakları hücrelerin duktal lümende yerleşim şeklinde göre solid, papiller, mikropapiller, kribriiform ve mikst olarak sınıflandırılır(18,57,58).

DKİS tanısı sonrası tedavi alan hastalarda %97 ve üzeri uzun dönem sağkalım beklentisi bulunmaktadır ve cerrahi ve radyoterapi ile, gerektiğinde antihormonal tedavi eklenerek, başarılı şekilde tedavi edilebilirler. Yapılan bir çalışma ile DKİS tanısı ile tedavi altına alınan hastaların on yıllık mortalitesi %2 bulunmuştur(59).

İnvaziv kanser gelişimi, DKİS odağının olduğu meme kadranında veya en azından aynı memede meydana gelir(60-62).

DKİS tanısı alan hastalarda, invaziv karsinom gelişme riskinin yüksek veya düşük olduğunu belirleyen faktörler, doku örnekleme ve histopatolojik inceleme ile ölçülen tümör belirteçleridir(61).



Şekil 9 - DKİS tipleri.

### 3.3.2. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv tümörlerin %70 ila %80 'ini oluşturan, en sık karşılaşılan malign meme tümörüdür(63). Tümör çevresinde oluşan desmoplastik reaksiyon tümörü palpe edilebilen sert kitle haline getirirken, mamografik görüntülemesine de katkıda bulunur(64). Tümör dokusu ve hücreleri iyi diferansiye olup, tübül formasyonu içerebildiği gibi, tamamen indiferansiye anaplastik hücre yığından oluşan solid tümörler şeklinde de karşımıza çıkabilirler. Tümör sınırları belirsiz olup, lenfovasküler invazyon odakları izlenebilir(18). Bu özellikler olumsuz sitoloji ve artmış metastaz riski olarak değerlendirilir. Ortalama üçte ikisi östrojen veya progesteron reseptörü(ER ve PR) içerir. Üçte biri ise bir epidermal büyüme faktörü reseptörü olan HER2/neu içerir(18). Bu üç reseptör tümörün antihormonal ve kemoterapötik tedaviye yanıtını belirleyen en önemli kriterlerdir.

#### 3.3.2.1. Medüller Karsinom

Memenin nadir bir invaziv tümörüdür. Meme karsinomlarınının %1 'den daha küçük bölümünü oluşturur(65). Mikroskopik görünümü, meme dokusunda iyi sınırlanmış anaplastik hücre yığınları şeklindedir. Palpasyon ve görüntüleme bulgusu fibroadenom ile karışabilir(66). Memede kısa sürede meydana gelmesi ve hızlı büyümesi ile ön tanıda ayırım yapılabilir. Histopatolojik incelemede tümör dokusuna lenfosit infiltrasyonu izlenir(67). BRCA-1

mutasyonu olan kadınlarda daha sık görülür ama buna rağmen vakaların çoğunda BRCA mutasyonuna rastlanmaz. Hormon reseptörü(ER ve PR) ve HER2/neu overekspresyonu görülmez(triple negatif)(18,63). Genç, afrika ve asya kökenli kadınlarda insidansı daha yüksek bulunmuştur(68).

### 3.3.2.2. Kolloid(Müsinöz) Karsinom

Nadir bir meme karsinomu türüdür(65). Tümör hücreleri tarafından salgılanan bol miktardaki ekstrasellüler müsinöz materyalin meme stromasına taşması ve stromayı disseke etmesi ile mikroskopik tanı konur. Medüller karsinom gibi sağlam dokuya belirgin sınırlarla invaze tümör hücresi yığınları şeklinde görülmekte olup, klinik bulguları fibroadenom ile karışabilir. Yumuşak yapılı, belirgin sınırlı tümörler olarak palpe edilirler. Hormon reseptörü içermelerine karşın, HER2/neu ekspresyonu nadirdir(69).

### 3.3.3. İnvaziv Lobüler Karsinom

Mikroskopik yapısı LKİS'te görülen intraglandüler yuvarlak nükleuslu hücre kümesine benzer. Üçte ikisinde ipsilateral veya kontralateral memede eşlik eden LKİS bulunmaktadır. Tüm meme karsinomlarının %20 'sini oluşturur(63). Tümör hücreleri stromayı tek tek invaze edip, stromal katmanlar içinde sıralı dizilim veya hücre zinciri formasyonu oluştururlar. Bunun e-kadherin sentez yoksunluğundan veya disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir(70).

İnvaziv lobüler tümörlerin çoğu desmoplastik reaksiyon oluşturur ve palpable olup, mamografik görüntülemeye yansıyan bulgulara sahiptir. Küçük bir bölümü ise tamamıyla diffüz bir şekilde meme dokusu içinde yayılır ve desmoplastik reaksiyon oluşturmayıp, geç evreye kadar klinik bulgu vermez(18,71).

İnvaziv lobüler karsinomun metastaz paterni diğer tümörlerden farklıdır. Metastatik odakları çoğunlukla beyin-omurilik sıvısı(BOS), serozal

yüzeyley, gastrointestinal trakt, ovaryum, uterus ve kemik iliğinde görölür. Lobüler karsinom vakalarının %10 ila %20 'lik bölümü multisentrik ve bilateral tümörlerden oluşur. Hemen hemen her zaman hormon reseptörü içeryip, HER2/neu ekspresyonu nadir görölür(71-75).

#### 3.3.4. Tubuler Karsinom

Nadiren palpable tümörler oluşturan, tarama amaçlı görüntülemelerde saptanan bir santimetreden küçük karsinomların %10 'unu oluşturan, diğery karsinom alt tiplerine göre en iyi prognoza sahip meme karsinomudur. Mikroskopik görüntüsü iç içe geçmiş tubuler yumaklardan ibarettir. Lenfatik metastazı nadirdir. Medüller karsinom gibi hormon reseptörüne sahip olup, HER2/neu ekspresyonu nadirdir(76-79).

#### 3.4. Klinik Evrelendirme

Meme kanserinin tedavisinde, histolojik ve immünohistokimyasal tanılar ve ölçümler kadar kanserin yaygınlığını ifade eden ve uygun tedavi protokolü için standardizasyon yaratan bir evrelendirme sistemine ihtiyaç vardır. Bu konuda dünya çapında bir standart haline gelen Union International Cancer Control(UICC) ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi(AJCC) tarafından geliştirilen TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) sınıflandırmasının baz alındığı evrelendirme kullanılır. 50 yıl önce Denoix ve arkadaşları tarafından önerilen bu sınıflandırma sistemi, tıbbi teknoloji ve tekniğın gelişimi ile beraber günümüze kadar dönem dönem güncellenerek, evrimleşmeye devam etmektedir(80,81). TNM sınıflandırmasının her kanser için ayrı modifikasyonları bulunmaktadır(22).

Sınıflandırma öncelikle klinik bulgulara göre yapılır. Detaylı bir fizik muayene ve gerekli görüntülemeler ve diagnostik patolojik örnekleme nin sağladığı bulgularla klinik evrelendirme yapılır ve tedavi protokolüne karar

verilir. Primer tümörün rezeksiyonu ve lenfatik örneklemelerden sonra yapılan patolojik inceleme ile nihai evrelendirme yapılır ve TNM önünde “p” ön eki ile belirtilir. Cerrahi tedaviye kadar hastanın almış olduğu neoadjuvan terapiler evrelendirmede belirtilir ve “y” ön eki ile kaydedilir(82).

#### 3.4.1. T, Tümör

Tümör boyutu ve invaze ettiği komşu yapılara göre T evresi belirlenir(82).

- Tx Primer tümör değerlendirilememiştir.
- T0 Primer tümör izlenememiştir.
- Tis Karsinoma in situ sınıfı. DKİS, LKİS veya Paget.
- T1 İnvaziv tümörün en büyük çapı 2cm ‘nin altındadır.
  - Tmic Çapı 1mm ‘nin altındaki mikroinvaziv kanser.
  - T1a Çapı 1mm ‘den büyük.
  - T1b Çapı 5mm ‘den büyük.
  - T1c Çapı 1cm ile 2cm arasında.
- T2 Tümör çapı 2cm ila 5cm arasındadır.
- T3 Tümör çapı 5cm ‘nin üzerindedir.
- T4 Toraks duvarı veya cilde infiltrate invaziv tümör. \*
  - T4a Toraks duvarı invazyonu. \*\*
  - T4b Cilde infiltrasyon, cilt ödemi, ülserasyon veya satellit cilt nodülleri.
  - T4c T4a ve T4b ‘nin her ikisinin olması.
  - T4d İnflamatuvar Karsinom

\* Sadece dermise yayılım T4 sınıfı sayılmaz.

\*\* Bu sınıfta Pektoral Kaslara yayılım toraks duvarı invazyonu sayılmamakta ve T sınıfını etkilememektedir.

#### 3.4.2. N, Lenfatik yayılım



Lenfatik yayılım 2 aşamada değerlendirilir. Klinik değerlendirme ile yapılan görüntüleme metastaz şüphesi uyandıran morfolojik özelliklere sahip lenf nodları şüpheli olarak kabul edilir. Patolojik örnelemede ise primer tümör ile beraber çıkarılan lenf nodlarında tümör hücreleri görülmesi lenf nodu metastazı olarak kabul edilir ve “p” ön eki ile kaydedilir.

Yapılan sentinel lenf nodu örnekleme veya iğne aspirasyon sitolojisinden çıkan metastaz bulgusu (“f”) son eki ile) klinik bulgu olarak kaydedilir(82).

- Nx Rejyonel lenfatikler değerlendirilemedi. \*
- N0 Rejyonel lenf nodu metastazı izlenmedi.
- N1 İpsilateral Level I ve II aksiller metastatik lenf nodları.
- N2 İpsilateral Level I ve II aksiller metastatik ve konglomere veya çevre dokulara fikse lenf nodları veya intramamaryan metastatik lenf nodları.
  - N2a İpsilateral Level I ve II metastatik lenf nodları
  - N2b Aksiller tutulum olmadan, ipsilateral intramamaryan metastatik lenf nodları.
- N3 İpsilateral infraklavikuler(Level III) lenf nodu metastazı.
  - N3a İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı.
  - N3b İpsilateral intramamaryan ve aksiller lenf nodları metastazı birlikte.
  - N3c İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı.

\* Lenfatikler önceden eksize edilmiş olabilir veya patolojik incelemeye alınmamış olabilir.

### 3.4.3. M, Uzak Metastaz

Uzak organ metastazı temel olarak klinik görüntüleme sonuçları ile değerlendirilir ve kontrendikasyon olmaması halinde tanı histolojik olarak

onaylanır. Bunun için direkt grafiler, ultrasonografi(USG) bilgisayarlı tomografi(BT), manyetik rezonans görüntüleme(MRI), kemik sintigrafisi veya pozitron emisyon sintigrafisi(PET) kullanılır.

Görüntüleme bulgularına yansımaya da, rejyonel olmayan lenfatik örnekleme, kan örnekleme veya kemik iliği örnekleme ile yapılan doğrudan mikroskopik görüntüleme veya moleküler inceleme ile tümör metastazı saptanabilir. Metastaz lehine semptom ve klinik bulgu olmaması şartı ile; saptanan bu metastazın boyutu 0.2mm 'nin altında ise cM0(i+), 0.2mm'nin üzerinde ise M1 olarak kabul edilir(82).

M0 Metastaz lehine klinik ve radyolojik bulgu yok.

M1 Metastaz lehine klinik ve radyolojik bulgular veya histolojik yöntemlerle 0.2mm üzerinde metastaz saptanması.

### 3.4.4. Evrelendirme

T, N ve M değerleri kullanılarak, kanserin evrelendirmesi yapılır.

Tablo 1 - TNM değerlerine göre meme kanserinin evrelendirilmesi(82).

Evre	T	N	M
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I <sub>A</sub>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I <sub>B</sub>	T <sub>0-1</sub>	N <sub>1mi</sub>	M <sub>0</sub>
II <sub>A</sub>	T <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II <sub>B</sub>	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III <sub>A</sub>	T <sub>0</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III <sub>B</sub>	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III <sub>C</sub>	T <sub>0-4</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV	T <sub>0-4</sub>	N <sub>0-3</sub>	M <sub>1</sub>

### 3.5. Erkeklerde Meme Kanseri

Tüm meme kanseri vakalarında %1 'den daha düşük bir paya sahiptir(83-85). Erkeklerde meme kanseri şüphesinin daha düşük olması ve bu hastalıkta kadınlara yoğunlaşmış olması nedeni ile yaklaşık yarısı Evre II veya üstünde tanı almaktadır(86). Yaklaşık yarısının tanı anında aksiller lenf nodu

metastazı bulunmaktadır. Evreye göre sağkalım oranları kadınlarla hemen hemen aynı orandadır. Fakat, tanı konma yaşı kadınlara göre daha ileri olması ve buna bağlı olarak komorbidite olasılığının daha yüksek olması nedeni ile genel sağkalım oranı kadın meme kanserine göre daha düşüktür(87-89). Hormonal ve non-hormonal riskler ve bunların kanser gelişimine yansıma oranları kadın cinsiyete benzer düzeydedir(88-90).

Erkek meme kanseri BRCA-2 mutasyonu ile ilişkili olup, BRCA-1 mutasyonundan nadiren etkilenir. Erkeklerde androjen hakimiyeti nedeni ile hormonal risk faktörleri daha çok ekzojen östrojen veya östrojen dominansı ve jinekomastiye sebep olan sendromlardan kaynaklanır(91,92).

### 3.6. Tümör Dokusunda Saptanan Biyolojik Özellikler

Örneklenen tümör için prognostik ve prediktif değeri olan biyolojik özellikler mevcuttur. En önemli özellikler Östrojen Reseptörü(ER) varlığı, Progesteron Reseptörü(PR) varlığı ve HER2/neu gen overekspresyonudur(18,93). Bu üç kriterin varlığına göre tümörler dört ana gruba ayrılır :

Tablo 2 - Biyolojik özelliklerine göre tümör tipleri (28,94,95).

Tip	Özellikler	İşaret
<b>Luminal A</b>	- Düşük grade - Yoğun ER - Tüm meme kanserlerinin %50 'sini oluşturur.	ER + PR + HER2 -
<b>Luminal B</b>	- Yüksek grade - Düşük ER - Tüm meme kanserlerinin %10 'unu oluşturur.	ER + PR +/- HER2 +/-
<b>HER2</b>	- Yüksek grade - p53 mutasyonu - Tüm meme kanserlerinin %5 ila %10 'unu oluşturur.	ER - PR - HER2 +
<b>Bazal</b>	- Yoğun proliferasyon - "Triple Negatif" olarak da bilinir. - BRCA-1 mutasyonu ile ilişkili - Siyah ırkta ve premenopozal dönemde daha sık görülür. - Tüm meme kanserlerinin %30 'unu oluşturur.	ER - PR - HER2 -

Klasik sınıflandırmaya ek olarak yakın zamanda tanımlanan, ER negatif olup Androjen Reseptör(AR) pozitif tümörler(96) ve lenfosit infiltrasyonu gösteren ve çoğunlukla triple-negatif olan Claudin-Low grubu tümörler de bulunmaktadır(97).

### 3.6.1. Östrojen Reseptörü (ER)

İki tür östrojen reseptörü bulunmaktadır. Biri kanser fizyopatolojisinde doğrudan rolü olan intrasellüler reseptör formu, diğeri ise G-proteine bağlı bir transmembran proteini olan GPER 'dir. GPER 'in kanser fizyopatolojisindeki rolü tam olarak belirlenmemiş olup, halen araştırılma evresindedir ve rutin klinik kullanımı bulunmamaktadır(98,99). Bu yüzden günümüzde klinik tanı ve tedavide kısaca ER olarak kısaltılan intranükleer östrojen reseptörü kullanılmaktadır.

ER 'nin iki alt türü bulunmaktadır(100). Alfa alt türü meme, endometrium, ovaryan stroma, hipotalamus ve erkekte testiküler efferent duktuslarda bulunur(101,102). Beta alt türü ise ovaryan granuloza hücreleri, beyin, kemik, böbrek, kalp, akciğer, intestinal mukoza ve endotel hücrelerinde bulunur(103). Meme tümör biyopsi materyalinde yapılan immünohistokimyasal boyamalarla ER pozitifliği saptanması, tamoksifen gibi antihormonal ilaçların tedavide kullanılabileceği anlamına gelmektedir(104,105).

### 3.6.2. Progesteron Reseptörü

Meme dokusu ve meme tümörlerinde saptanabilen bir diğere reseptör progesteron reseptörüdür(PR). Bu intrasellüler reseptör aracılığıyla progesteron pubertede memenin tubuloalveoler gelişimi kontrolü ve gebelikteki meme gelişimi ve süt üretiminin baskılanmasında rol alır(106,107).

Fizyolojik koşullarda, hormon bağlamamış PR varlığında yeni reseptör üretimi baskılanır. Progesteronun reseptöre bağlanması ile bu inhibisyon

ortadan kalkar ve yeni reseptör üretimi tetiklenir. PR içeren tümör varlığında antiprogesteron tedavi veya progesteron reseptör modülatörü kullanımı tedaviye katkıda bulunabilir(108).

### 3.6.3. HER2/neu

Epitelyal büyüme faktörü reseptörü ailesine mensup bir membran reseptörüdür. Ligand bağlanmasını takiben oluşan tirozin kinaz aracılı hücre aktivasyonu ile, hücre proliferasyonu ve tümörün invazyon aktivitesinde artış görülür(109). HER2/neu pozitif tümörler daha az diferansiye, daha yoğun proliferasyona ve düşük hormon reseptör oranına sahip olma eğilimindedir. Aynı zamanda invaziv ve metastatik kapasiteleri yüksek bulunur. Örneklenen tümör dokusuna uygulanan immünohistokimyasal boyama ile HER2/neu ekspresyon oranı belirlenebilir(110,111).

Bu tümörlere yönelik tedavide, HER2/neu ya yönelik oluşturulan rekombinant monoklonal bir antikor olan Trastuzumab kullanılabilir. Reseptör pozitif kanser hastalarına uygulanan adjuvan terapide, trastuzumab ile kombine halde uygulanan kemoterapinin meme kanseri nüksü riskini %40 ila %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir(112). Bu belirgin fark nedeni ile her tümör örnekleme için HER2/neu oranı ölçümü uygulanması gerekmektedir.

## 4. MEME KANSERİ TARAMA, TANI VE TAKİBİ

### 4.1. Genel Bilgi

Meme kanserinin etkin tedavisi için olabildiğince erken aşamada, mümkünse prekanseröz lezyon aşamasında tanı alması tercih edilir. Risk faktörlerine sahip bireylerde veya tedavi almış olan kişilerde yeni tümörlerin oluşum bulgularını saptamak üzere daha sık, daha hassas tarama ve takip protokolleri gereklidir. Bu protokollerin etkinliği için sürecin hem organizatör, hem de uygulayıcısı olan hekimin tecrübe ve bilgi birikimi yanı sıra, bunları hastaya yansıtabilecek yeterli teknik donanıma ihtiyaç vardır(3).

### 4.2. Tarama

Meme kanseri taraması için farklı protokoller bulunmaktadır. Bu protokoller sağlık organizasyonları/örgütleri arasında, ülkeden ülkeye, kıtadan kıtaya tarama yöntemi, başlama yaşı ve sıklığı açısından değişiklikler gösterebilir. Genelde yirmili yaşlarda bireylerin kendi yapacakları meme muayenelerine başlanır. Bu muayenede dikkat edilecek semptomların ve aranacak bulguların ne olduğu ile ilgili bilgiler, halk sağlığından sorumlu resmi kişi ve kurumlarca hasta ve toplum eğitim araçları vasıtası ile topluma sunulur(113).

Taramada bir sonraki aşama ise meme kanseri taramasında altın standart olan Mamografik görüntülemedir(2,114). Farklı protokollerde mamografik taramaya başlama yaşı ve uygulama sıklığı değişebilir. Meme kanseri açısından herediter, genetik, sitolojik, hormonal veya non-hormonal risk sahibi kişilerde mamografik taramaya daha erken başlanır ve görüntüleme ve hasta takibi daha sık olmalıdır. Yüksek risk sahibi kişilerde USG veya MRI yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir(115-118). Ailesinde meme kanseri hikayesi bulunan kişilerde, ailedeki en genç yaşta

saptanan kanser vakasından beş ila on yıl önceden tarama yöntemlerine başvurması önerilir(ACS). BRCA mutasyonu saptanmış kişilerin ise 25 yaşından itibaren MRI ile, 30 yaşından itibaren de mamografi ile taramaya alınması önerilir(ACS)(115,119,120).

Amerikan Kanser Topluluğu(*American Cancer Society*) tarafından yayınlanan rehberde kişilerin kendi yapacakları meme muayenelerinin kendi tercihlerine bağlı olarak 20 yaşından itibaren başlanması önerilir. 40 yaşından itibaren ise sağlık merkezine meme muayenesi ve danışma için yıllık başvuru önerilir. Mamografik taramanın ise yine 40 yaşından itibaren yıllık olarak uygulanması önerilir(121).

ABD Koruyucu Hizmetler Çalışma Kolu(*United States Preventive Services Task Force, USPSTF*) tarafından yayınlanan bir diğer protokolda ise; kişinin kendi kendini muayene etmesinin tarama programına belirgin yararı olmadığı ve gerekli olmadığı belirtilmektedir. Semptomsuz kişilerde rutin klinik muayenenin de rutin mamografik görüntülemeye üstün bir yarar sağlamadığı ve bu protokolda gerekli olmadığı ifade edilmektedir. USPSTF protokolünde mamografik tarama için 50 yaşından itibaren iki yılda bir kez mamografi uygulanması önerilir(122).

Bazı tarama protokollerinde yaş için üst sınır belirlenmiştir. Ortalama yaşam beklenti süreleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Bir sınır belirlenmediği müddetçe, geleceğe yönelik asgari beş yıllık yaşam beklentisi olan her kişiye yönelik meme kanseri taramasına devam edilir(28).

Avrupa meme kanseri tarama ve tanı rehberinde kişilerin kendi kendilerine meme muayenesi yapmaya başlama yaşı 20, sıklığı ise aylık olarak belirlenmiştir. 20 yaşından itibaren iki yılda bir, 40 yaşından itibaren ise yıllık klinik muayene için sağlık merkezlerine başvuru önerilir. Semptomsuz kişilerde mamografik görüntülemenin ise 50 ila 69 yaş arasında iki yılda bir uygulanması önerilir(123,124).

Türkiye ulusal meme kanseri tarama programı T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı tarafından önerilmekte ve Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi(KETEM)



tarafından uygulanmaktadır. Buna göre 20 yaşından itibaren kişilerin kendi kendine meme muayenesi uygulaması için eğitim verilir. Semptomsuz kişilere 40 ila 69 yaşlar arasında iki yılda bir mamografik görüntüleme uygulanır. Patolojik bulgu saptanan kişiler önerilerle, ileri tetkik ve tedavi uygulanmak üzere Genel Cerrahi uzmanına yönlendirilir. Bu programın denetimi yerel sağlık hizmetlerini sunan birimler ve KETEM tarafından uygulanır(125,126).

### 4.3. Tanı Yöntemleri

Tarama yöntemleri ile saptanan patolojik veya şüpheli bulguların ileri tetkiki için ek tanı yöntemlerine başvurulur. Aynı zamanda hormonal, non-hormonal, herediter veya saptanmış genetik ve sitolojik risk faktörlerine sahip ileri kanser riski altındaki kişilerin daha etkin takibi için rutin tarama yöntemlerine ek olarak diğer tanı yöntemleri kullanılır.

#### 4.3.1. Fizik Muayene

Tanı, tarama ve takipteki başarının temeli düzenli klinik fizik muayene ile atılır. Doğru fizik muayene meme kanserinin erken tanısına katkıda bulunmakla beraber, görüntüleme yöntemlerinin gereksiz kullanımının da önüne geçer. Aynı zamanda meme kanserinin klinik evrelendirmesi için önemli bulgular sunar. İyi bir meme muayenesinde meme dokusu ve meme sınırları yanı sıra, meme patolojilerinden kaynaklanan aksiller, subklavian ve supraklavian lenfadenopatilerin olup olmadığı kontrol edilmelidir(127,128).

#### 4.3.2. Mamografi

Düşük enerjili X ışınları kullanılarak, meme dokusuna uygulanan direkt grafilere ibaret ve meme kanseri taraması için altın standart olan

görüntüleme yöntemidir. 40 ila 74 yaş arası kadınlar üzerinde yapılan inceleme ile mamografinin meme kanseri mortalitesinde %15 ila %20 oranında düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir(129-132).

Meme içindeki bağ dokusu, glandüler ve adipöz dokuya kıyasla göreceli yüksek dansiteye sahiptir. Bu bağ dokusu iskeletindeki anatomik patern değişiklikleri, veya memenin benign ve malign lezyonlarının neden olduğu mikro ve makrokalsifikasyonları gösterir. Malign lezyonların çevre bağ dokusu liflerini infiltre ederek kendine doğru çekmesi veya mikrokalsifikasyon içermesi sık rastlanan bulgulardır(133-137).

Mamografinin temeli 1913 yılında, Alman cerrah Dr. Albert Salomon'un mastektomi spesimenlerine uyguladığı direkt grafilerdeki bulguları patolojik bulgularla kıyaslaması ile atılmıştır(138). Teknolojinin gelişmesi ile artık günümüzde büyük röntgen cihazları ve film tabakası kullanımı yerine hastanın anatomisine uyabilen daha küçük modern dijital mamografi cihazları kullanılmaktadır(139,140). Rutin olarak kraniokaudal(CC) ve mediolateral oblik(MLO) görüntüleme uygulanır. Bu görüntüler rutin taramada da kullanılabildiği gibi, stereotaktik meme biyopsileri gibi yöntemlere yardımcı olmak amacıyla da kullanılır(141).

Mamogramda saptanan bulgular uyandırdıkları malignite şüphesi düzeyine göre BIRADS sisteminde sınıflandırılırlar(142).

BIRADS 0	Yetersiz. Ek görüntülemeye gereksinim vardır.
BIRADS 1	Olağan meme görüntüleme bulguları.
BIRADS 2	Benign görüntüleme bulguları.
BIRADS 3	Muhtemel benign bulgular.
BIRADS 4	Malignite açısından şüpheli bulgular.
BIRADS 5	Muhtemel malign bulgular.
BIRADS 6	Biyopsi ile malignite saptanmış lezyon.

Günümüzde, rutin mamografik görüntülemeye ek olarak, sağlıklı görüntülemenin yapılamadığı ama lezyon şüphesi olan dens meme dokusuna yönelik veya meme dokusunda saptanan rejyonel dansite artışlarına yönelik

dijital meme tomosentezi(DMT) uygulanabilir. Bu prosedür, farklı açılardan uygulanan mamogramlarla üç boyutlu ve ince kesitli bir görüntü ile şüpheli alanların daha başarılı incelenmesini sağlar. Daha keskin bir lokalizasyonun yanı sıra, daha düşük yanlış pozitif sonuç oranı sağlar. Aynı mamografi seansında uygulanabilir ve ek görüntüleme seansı ihtiyacını düşürür(143,144).

#### 4.3.3. Biyopsi

Histopatolojik tanı, benign ve malign lezyonların kesin ayırımı ve uygulanacak onkolojik veya cerrahi tedavinin boyutu ve türü için önemli bilgiler sunar. Biyopsi basitçe palpe edilen lezyona yönelik insizyonel ve eksizyonel biyopsi olarak uygulanabilir iken, sınırları palpe edilemeyen veya derin lezyonlarda radyolojik işaretleme sonrası cerrahi eksizyon uygulanabilir.

Günümüzde biyopsilerin çoğu ince iğne aspirasyon biyopsisi veya kalın iğne biyopsisi olarak uygulanır. Bu yöntem minimal invaziv olması, minimal çevre doku hasarına ve hastada daha az anksiyeteye neden olduğu için insizyonel biyopsiye tercih edilir. Lezyon ve iğnenin lokalizasyonu için ultrasonografi veya mamografi kullanılır. İnce iğne ile aspirasyon materyalinin patolojik yorumu sadece malignite veya şüphesini ortaya koyabilir ve doğru yorum için tecrübeli bir sitologa ihtiyaç duyar. Kalın iğne ile aspirasyon materyali ise doku tanısı sunar iken, tümör dokusundaki östrojen ve progesteron reseptör oranı ve HER2/neu ekspresyonu hakkında bilgi verir(145-150).

Sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) ise primer lezyonuna yönelik cerrahi girişimle aynı seansta veya farklı seansta aksiller lenf noduna tümöral yayılımın saptanması ve tümörün evrelendirmesi için kullanılır(18,28,58).

#### 4.3.4. Ultrasonografi (USG)

Meme görüntülemesinde mamografiden sonra en çok kullanılan yöntemdir. İlk kez 1940 yılında Dr. George Ludwig tarafından insan vücuduna uygulanmıştır. Dokuya verilen 2MHz üzeri frekansa sahip ses dalgalarının değişik mesafe ve dansitedeki dokulardan farklı sürede ve oranda geri yansması ile dokunun anlık iki boyutlu sonografik görüntüsü elde edilir(151). Görüntülemeyi yapan doktor, doku üzerindeki ultrasonografi probunu hareket ettirerek, farklı alanlardaki iki boyutlu görüntülerle incelenen dokunun üç boyutlu yapısını algılamaya çalışır. Uygun vakalarda mamografi ile kombine edilerek kullanılan ultrasonografi sayesinde duyarlılık ve kanser tespiti oranında artış saptanmıştır(152-154). Yüksek dansiteli memeye sahip veya 30 yaş altında olup, radyasyona maruz kalması tercih edilmeyen hastalarda, ayrıca mamografi ile BIRADS-0 sınıfında bulgular saptanan hastalarda tercih edilecek bir sonraki görüntüleme yöntemi ultrasonografidir(155,156).

Tanısal fonksiyonu yanı sıra, canlı ve hareketli bir doku görüntüsü sunan dinamik bir yöntem olması sayesinde iğne biyopsilerinde tercih edilen standart yardımcı görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Doppler inceleme imkanı sayesinde doku veya tümörün vaskülarizasyonu hakkında da bilgi verir(157-159).

#### 4.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik alan ve radyo dalgaları kullanılarak, dokuların görüntülemesini sağlar(160). İyonizan radyasyon kullanılmadığı için güvenlidir ama, göreceli yüksek maliyeti ve çekim sürelerinin uzunluğu nedeni ile meme görüntülemesine yönelik dar bir endikasyon aralığı bulunmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre en büyük avantajı, intravenöz kontrast madde kullanımı ile vaskülaritesi yüksek lezyonları yüksek duyarlılıkla saptamasıdır(161,162). Benign ve malign lezyonların ayırımında başarılı olmaması nedeni ile özgüllüğü düşüktür ve yanlış pozitif oranı yüksektir(163-168). ACS tarafından, yaşam boyu meme kanseri gelişme riski

%20 'den büyük olan veya BRCA mutasyonu saptanan kişilere yönelik mamografi ile taramaya ek olarak yıllık MRI önerilmektedir(169).

#### 4.4. Tarama, Tanı ve Takipte Kullanılan Biyolojik Belirteçler

Fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı ve kanser şüphesinin olduğu hastalarda ya da, risk altındaki kişilerin daha etkili taraması için, en önemlisi ise tedavi almış olan veya almakta olan hastaların izlenmesi için örneklenen kanda ölçülebilen belirteçler, takip ve taramanın duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmakta, kanserin prognozu hakkında fikir vermektedir.

##### 4.4.1. Kanser Antijeni 15-3

Kanser antijeni 15-3(CA 15-3), tümör hücrelerinden kana yayılan büyük bir membran glikoproteininin epitopuna eşdeğer antijen kodudur. Bu glikoprotein MUC1 geni tarafından kodlanmaktadır. CA 15-3 düzeyi primer olarak meme kanserinin tedavi sonrası takibinde kullanılır(170-173). Akciğer, gastrointestinal, over ve endometrium kanserleri veya siroz, tüberküloz, sarkoidoz ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi durumlarda da kandaki değeri yükselebildiği için, meme kanserine karşı olan özgüllüğü düşüktür(174).

CA 15-3 düzeyi özellikle metastatik ileri evre tümörlerde belirgin şekilde yükselir. Bu tip hastalar üzerinde yapılan ölçümlerle CA 15-3 ölçümü duyarlılığı %54-87 arası, özgüllüğü ise %96 bulunmuştur. Bu yüzden ileri evre veya metastatik meme kanseri hastalarının takibinde değerli bir araçtır. Yapılan çalışmalarla CA 15-3 düzeyinin tümör boyutu ve lenfatik yayılımı ile orantılı olarak arttığını göstermiştir. Aynı evredeki hastalarda daha düşük CA 15-3 seviyesine sahip olanlarda prognoz daha iyi bulunmuştur(173-176).

Aktif kemoterapi altındaki hastalarda, CA 15-3 artışı tedavi başarısızlığının olası göstergesi olabilir ve muayene ve görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir(175,177,178).

#### 4.4.2. Kanser Antijeni 27-29

Yine MUC1 geni tarafından kodlanan membran glikoprotein parçasının antijenik ölçümünü yapan kanser antijeni 27-29(CA 27-29) da meme kanserli hastaların kanında ölçülebilen bir tümör hücre belirteçidir. Meme kanseri yanı sıra, birkaç benign ve malign hastalıkta da yükselebildiği için, tek başına meme kanseri için düşük bir özgüllüğe sahiptir. Bilinen ileri evre meme kanserinin takibinde ise, düzeyindeki değişiklikler hastalığın izlemi için kullanılabilir(174,179).

Hücrel belirteç olarak CA 27-29 ölçümü %57 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahiptir. Özgüllüğü CA 15-3 ölçümüne göre belirgin olmamakla beraber daha yüksek bulunmuştur(180).

## 5. FİBRİNOGENEZ, FİBRİNOLİZ VE FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ

### 5.1. Genel Bilgi

Dokunun travma, yabancı cisim, enfektif ajan veya tümöral infiltrasyona karşı verdiği cevabın bir parçası da; patojenin uyandırdığı immün yanıt veya doku hasarını takiben trombüs oluşumu ve bu sayede patojen materyalin sınırlandırılması ve fikse edilmesidir. Enfektif ajana olan immün sistem aracılı tromboz yanıtının örneği, ağır septisemiye bağlı dissemine intravasküler koagülasyonda yaygın biçimde görülmektedir(181).

Tümör hücrelerinin ve hücre kümelerinin hematojen yolla yayılması da yine immün yanıtı uyararak, koagülasyon basamaklarını gerek intrinsik yolla, gerekse dokuya invazyon sırasında ekstrinsik yolla uyararak, santral veya periferik trombüs oluşumuna neden olur. Bu yolda neden olduğu tromboemboliler semptomsuz seyredebildiği gibi, dissemine intravasküler koagülasyona kadar ilerleyebilen ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanabilen mortal tablolarla da sonuçlanabilir(182). İleri evredeki kanser hastalarında mortalitenin enfeksiyondan sonraki ikinci nedeni tromboembolidir(183,184). Tümörlerin bu sistemik trombotik etkileri yanında lokal trombotik ve trombolitik etkileri de bulunmaktadır.

### 5.2. Hemostaz ve Koagülasyonun Moleküler Temeli

Esas görevi oluşan kanamaları durdurmak ve kanı intravasküler alan içinde tutmak olan hemostaz mekanizmaları üç ana başlık altında değerlendirilir: 1) Vazokonstriksiyon 2) Platelet tıkaçı oluşumu 3) Koagülasyon. İlk 2 mekanizmanın görevi sırasıyla kan kaybını minimuma indirmek ve kan kaybına karşı geçici bir ön bariyer oluşturmaktır. Koagülasyonla sonuçlanan yolakların görevi ise kanamaya karşı daha kalıcı ve matür, kontrollü bir bariyer oluşturmak, öncelikli olarak damar, daha sonra ise ekstravasküler

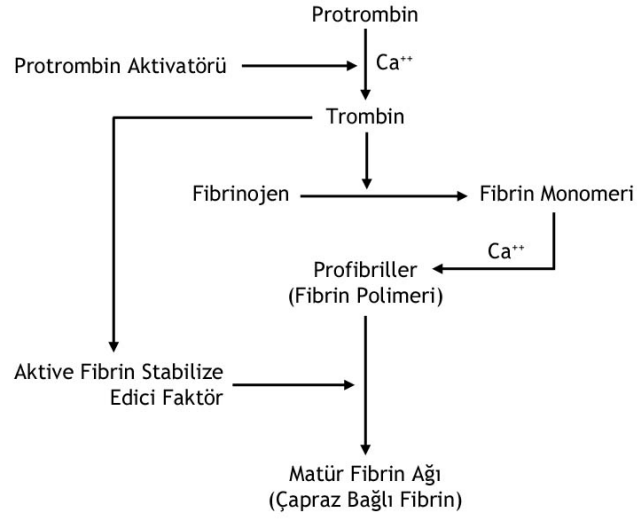
doku defektinin onarımını başlatmaktadır(58). Koagülasyon mekanizması kanda ve dokuda bulunan faktörler ve enzimler aracılığıyla işlevini yerine getirir :

Tablo 3 - Koagülasyon faktörleri(29).

Faktör	Eşanlam
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku Faktörü, Doku Tromboplastini
Faktör IV	Kalsiyum
Faktör V	Proakselerin, Labil Faktör, Ac-Globulin(Ac-G)
Faktör VII	Serum Protrombin Dönüşüm Hızlandırıcısı(SPCA), Prokonvertin, Stabil Faktör
Faktör VIII	Antihemofilik Faktör A(AHF-A), Antihemofilik Globulin(AHG)
Faktör IX	Antihemofilik Faktör B(AHF-B), Plazma Tromboplastin Komponenti, Christmas Faktörü
Faktör X	Stuart-Power Faktörü
Faktör XI	Antihemofilik Faktör C(AHF-C), Plazma Tromboplastin Öncülü(PTA)
Faktör XII	Hageman Faktörü
Faktör XIII	Fibrin Stabilize edici Faktör
Prekallikrein	Fletcher Faktörü
Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen(HMWK)	Fitzgerald Faktörü
Von Willebrand Faktörü	
Platelet	

Bu faktörlerden biri veya birlerinde eksiklik veya fonksiyon bozukluğu olduğunda, koagülasyon bozukluğu ve kanama diyatezi ile prezente olan hastalıklar meydana gelmektedir. Bu faktörler çeşitli reaksiyonlarla aktive veya inaktive olurlar ve birbirilerinin aktivasyonunda rol alırlar. Nihai amaçları ise, kanda diffüze halde bulunan Fibrinojen(F-I)'in Fibrin'e dönüşerek, polimerize olup, birbirine kenetlenmiş matür fibrin lifi ağından oluşan, ekstrasellüler matrikse sıkıca tutunan bir bariyer haline gelmesidir. Bunun yolu da Protrombin(F-II)'i Trombin'e dönüştürecek mekanizmayı çalıştırmaktır(185).

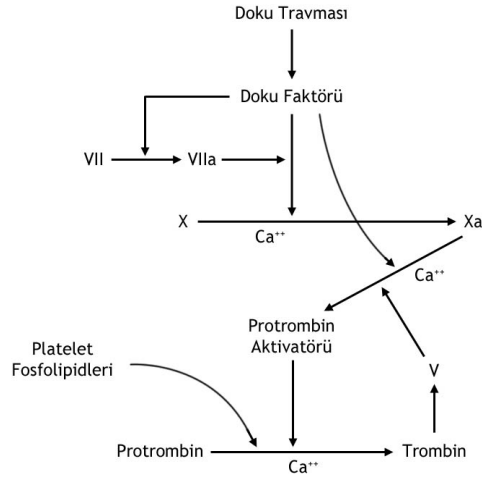




Şekil 10 - Koagülasyon basamaklarının hedefi olan son reaksiyonlar ve fibrin oluşumu(29).

### 5.2.1. Ekstrinsik Yol

Damar hasarı sonucunda, endotel bütünlüğü bozularak, kan subendotelyal doku ile temasa geçer. Travmatize dokudan salınan ve çoğunlukla plazma membranı kaynaklı lipoprotein ve fosfolipidler içeren Doku Tromboplastini(Doku Faktörü), F-VII ile birleşerek, F-X'u aktive(F-Xa) eder. F-Xa ise Kalsiyum(F-IV) ve F-V varlığında hızlanmış olan bir reaksiyon ile Protrombin Aktivatörünü aktive eder ve yine bu reaksiyonun kendisini pozitif feedback şeklinde hızlandıran trombin oluşumunu tetikler(186).

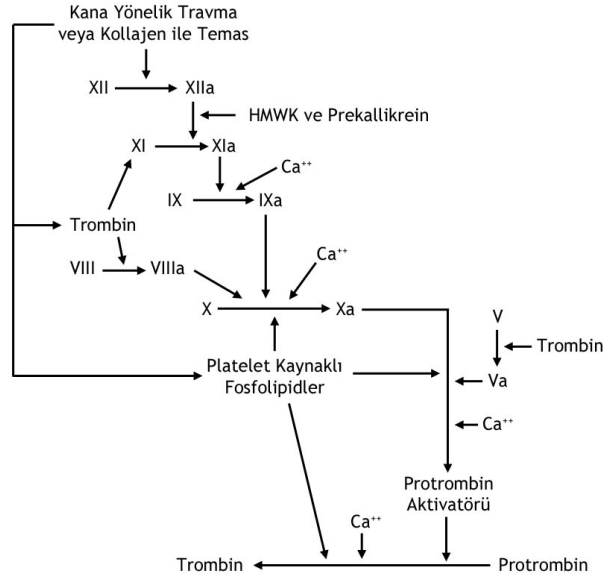


Şekil 11 - Ekstrinsik yol.(29)

### 5.2.2. İntrinsik Yol

Kanın doğrudan aldığı travma veya ekstravasküler dokudaki kollajen ile teması sonucunda, kanda bulunan protein yapılı Hageman Faktörü(F-XII) aktive olmaktadır. Hageman Faktörünün aktivasyonu ile ardışık olarak F-XI, F-IX, F-VIII ve F-X da aktive olarak, Protrombin Aktivatörü aracılığıyla Fibrin oluşumunu başlatacak olan Trombin'in oluşmasını sağlar(185,186).

Kana yönelen direkt travmanın bir diğer sonucu da, platelet hasarıdır. Bunun sonucunda açığa çıkan platelet kaynaklı fosfolipidler F-Xa oluşumunu, platelet kaynaklı Protrombin Aktivatörü ise doğrudan Trombin oluşumuna neden olmaktadır. Böylece platelet kaynaklı ürünlerle intrinsik yolun ilk dört adımı bypass edilmektedir(185,186).

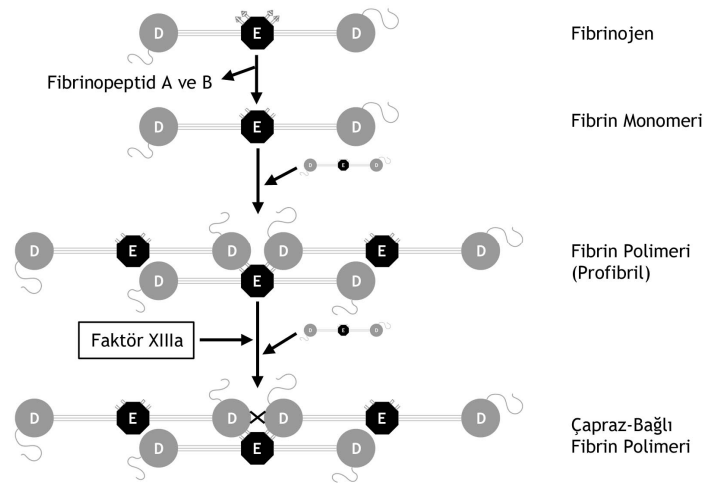


Şekil 12 - İntrinsik yol(29).

Buna göre, kanda yeterli sayıda sağlıklı ve matür platelet varlığında, intrinsik yol hızlanmaktadır. Yine de intrinsik yol, toplamda ekstrinsik yola göre daha yavaş aktive olmakta ama daha kararlıdır(187,188).

### 5.3. Fibrinojen ve Fibrin

Fibrinojen, plazmada 100-700 mg/dL arası konsantrasyonda bulunan büyük(340 kDa) bir glikoproteindir. Karaciğer tarafından sentezlenen bu molekül plazmada non polimerize hali ile bulunmaktadır. Eser miktarda fibrinojen ekstravasküler alanda bulunmakta olup, düşük konsantrasyonu nedeni ile ekstravasküler sıvılarda koagülasyona neden olmaz. Damar geçirgenliğinin patolojik düzeyde artması ile ekstravasküler alandaki fibrinojen konsantrasyonu artar ve ekstravasküler sıvı komponentlerinde de zayıf bir koagülasyon meydana gelebilir(29).



Şekil 13 - Fibrin polimeri oluşumu ve yıkımı(189).

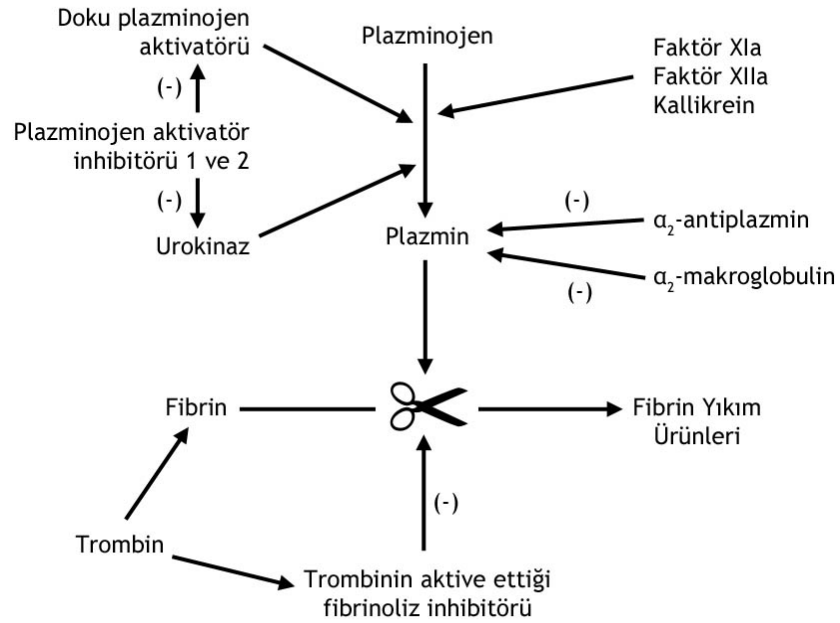
Fibrinojen molekülü dimerik ve trinodüler yapıdadır. İki yanında D komponenti, ortada ise E komponenti olup, bu komponentler birbirine disülfid bağlarla kenetlenmiş 3 ileri sarmal peptid zincir ile ardışık olarak bağlıdır. Ortadaki E komponentine bağlı Fibrinopeptid A ve B molekülleri polimerizasyonda işlev görürler(190).

Koagülasyon kaskadının ürünü olarak ortaya çıkan Trombin, fibrinojenin ortasındaki E komponentinden fibrinopeptid A ve B'yi ayırarak, fibrin monomerini meydana getirir(191). Bu fibrin monomeri fibrinojen molekülünün %98'ini içerir. Fibrin monomeri ortasındaki her E komponenti, başka iki monomerin D komponentlerini bağlayarak, iki fibrin çapındaki profibrilleri meydana getirir. Bu hali ile fibrin profibrilleri yeterince güçlü ve stabil bir fibrin ağı oluşturacak güçte değildir ve proteaz etkiden kolayca etkilenir. Yine trombin tarafından aktive edilmiş bir transglutaminaz olan F-XIIIa sayesinde, profibril zincirindeki D komponentleri arasında peptid bağlar oluşur ve fibrin profibrilleri birbirine yan yana kenetlenerek, proteaz etkisine daha dayanıklı, daha sık bir fibrin ağı haline gelir(189).

#### 5.4. Fibrinoliz ve Fibrin Yıkım Ürünleri

Koagülasyon sisteminin fonksiyonu antikoagülan faktörlerce fizyolojik sınırlarda tutulup, düzenlenmektedir. Hemostazın sağlanması için bir yandan fibrinogenez ve fibrin polimerizasyonu meydana gelirken, diğer yandan fibrinolitik sistem tarafından fibrin ağı yıkılmakta, ortadan kaldırılmaktadır. Bu iki sistem arasındaki denge sağlıklı hemostaz için gereklidir(192).

Fibrinolizin esas enzimi olan plazmin, kanda inaktif plazminojen şeklinde bulunmaktadır ve aktivasyonu ile plazmin meydana gelmektedir. Bu reaksiyon birkaç enzim tarafından indüklenir. En önemli aktivatörlerden biri kanda başta olmak üzere birçok doku sıvısında bulunan urokinaz(uPA), diğeri ise endotel kaynaklı doku plazminojen aktivatörü(tPA)'dür. Her ikisine etki eden inhibitör mekanizmalar bulunmaktadır. Plazminojen aynı zamanda kallikrein, F-XIa ve F-XIIa tarafından da aktive edilir(189).

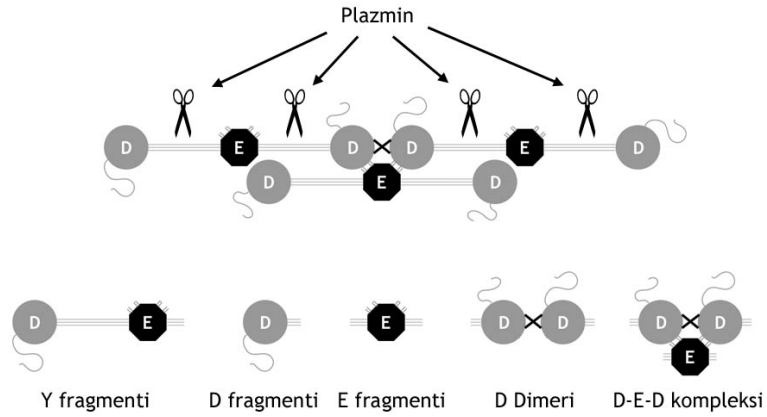


Şekil 14 - Fibrinin plazmin aracılığıyla yıkımı(189).

Plazmin, tripsin benzeri bir serin proteaz olup, fibrin yıkımı yanı sıra, ekstrasellüler matriks yıkımı, kompleman sistem aktivasyonu veya ovulasyon gibi birçok mekanizmada çoğunlukla enzimlerin proteolitik aktivasyonu formunda olan rolleri vardır(193-196). Kanda serbest halde

bulunan plazmin, hızlı bir reaksiyonla kandaki  $\alpha$ 2-antiplazmin tarafından inhibe edilir. Ortamda fibrin polimeri bulunması halinde, plazmin fibrine bağlanır ve geçici olarak  $\alpha$ 2-antiplazmin etkisinden korunur, fibrinolitik fonksiyonunu gerçekleştirir. Plazmin sadece fibrin polimeri değil, fibrin monomeri ve hatta fibrinojen üzerinde de proteolitik etkiye sahiptir. Bu yüzden fibrinogenez mekanizmasının birçok basamağında inhibitör, yıkıcı ve dengeleyici bir faktör olarak görev yapar(192,197).

Plazmin, fibrin polimerinde D ve E komponentlerini bağlayan ileri sarmal peptid zincirdeki lizin kalıntısına bağlanır ve bu peptid zincire entegre olurken, zinciri kırar ve serbest, plazmada çözünür fibrin fragmentleri meydana getirir(197). Fibrin ağından büyük dallı polimer parçaları kopabildiği gibi, yapıtaşlarına da ayrılmaktadır. Fibrin monomeri komponentlerinden oluşan ve fibrinolizde ortaya çıkan en küçük fibrin yıkım ürünleri D Fragmenti, E Fragmenti, Y Fragmenti(D+E), D-E-D Kompleksi ve çapraz peptid bağ ile birbirine bağlı kalmış D Dimerleridir(189,198).



Şekil 15 - Fibrin yıkım ürünleri oluşumu.(189,198-201)

### 5.5. Fibrin Yıkım Ürünlerinin Rutin Klinik Kullanımı

Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri son yıllara kadar vücutta yaygın koagülasyon ve tromboemboli ile ortaya çıkan dissemine intravasküler

koagülasyon, pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu gibi tabloların ayırıcı tanısı için kullanılmıştır(202-204).

Klinikte en bilinen ve yaygın olarak ölçülen fibrin yıkım ürünü D-Dimer(DD) 'dir. 1970'li yıllarda yapılan araştırmalar sonucu geliştirilen DD testleri yirminci yüzyılın son dekadından itibaren rutin kullanıma girmiştir(205).

DD 'nin diğer fibrin yıkım ürünlerinden farkı, fibrinojenin değil, matür fibrin proteolizi ile meydana gelmiş koagülasyondan sonraki fibrinolize özgül olmasıdır(205). Trombin etkisi ile oluşan fibrin profibrillerinde F-XIIIa etkisi ile D komponentleri arasında çapraz bağlar oluşur ve matür fibrin ağı, dolayısıyla da DD 'nin iskeleti oluşmuş olur. Matür fibrinin proteolizi ile DD meydana gelirken, fibrinojenin proteolizi ile meydana gelmiş fragmentlerde DD bulunmaz(206).

Rutin kullanımda olan çeşitli DD ölçüm kitlerinin duyarlılığı %93-95 iken, trombotik hastalığı saptamadaki özgüllükleri ortalama %50 'dir(207).

## 6. FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ VE MALİGNİTE İLİŞKİSİ

### 6.1. Tümör Hücrelerinin Proteaz Etkili Ürünleri

Tümör hücrelerinin dokuya yayılımını sağlayan büyüme faktörleri, esasen ekstrasellüler matriks tarafından sağlanmaktadır. Ekstrasellüler matriks proteoglikan ve glikozaminoglikanlar gibi negatif yüklü bileşenler içerir. Bu negatif yükler sayesinde ekstrasellüler matriks pozitif yüklü sitokin ve büyüme faktörlerini bağlar ve bu faktörler için bir rezervuar görevi görür(208). Malign tümör hücreleri stromal invazyonlarını kolaylaştıran metaloproteinazlar salgırlar. Endopeptidaz yapılı bu enzimler ekstrasellüler matriksi yıkarak, bağlı haldeki sitokinler ve büyüme faktörlerini serbest ve aktif hale getirirler. Sitokinler sayesinde, lizise uğrayan stromaya invaze olan tümörün sınırlarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkarken, büyüme faktörleri sayesinde tümör angiogenezi hız kazanmış olur ve tümör ekspansiyonu ivme kazanır. Aynı büyüme faktörlerinden etkilenen stromal fibroblastlar ise kollajen üretimi yönünde stimüle olurlar(209,210). Tümör hücrelerinden doğrudan salgılanan birçok lokal ve sistemik etkili enzim arasında plazminojen aktivatörü, plazmin ve trombin gibi fibrinogenez ve fibrinolizi doğrudan başlatan ürünler de bulunmaktadır(6).

Tümörün dokuda ekspansiyonu sırasında meydana gelen inflamasyon, neoanjiyogenez, lokal prokoagülan ve fibrinolitik reaksiyonların ürünleri lokal olarak saptanabildiği gibi, bir kısmı sistemik dolaşıma katılarak, kan ürünlerinden izole edilebilmektedir.

### 6.2. Malign Tümörlerin Prokoagülan ve Fibrinolitik etkileri

Koagülan ve antikoagülan mekanizmalar fizyolojik koşullarda hassas bir denge içinde ideal hemostatik durum ve ideal koagülabilité değerlerinde bulunurlar(192). Malign tümörlerin progresleri sırasında prokoagülan ve fibrinolitik faktörler salgıladıkları gösterilmiştir. Tümörün progresyonu



sırasında ekstrinsik yolu aktive etmesi ve fibrinolitik kaskadı aktive etmesinin tümörün büyümesi, dokuya invazyonu ve yaptığı metastazlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Lokal trombin salgısı, fibrinogenez ve fibrin lizisinin tümörün yayılımı ve disseminasyonunda rolü bulunmaktadır(211,212). Malign hücrelerden yüksek miktarda plazminojen aktivatörü salgılanmakta ve lokal fibrinolizisin kaynağını oluşturmaktadır. Bu plazminojen aktivatörü salgısının kanser için prognostik değeri olduğu görülmektedir(6).

Lokal fibrinolizis ile ortaya çıkan fibrin yıkım ürünlerinin anjiogenez, kemoatraksiyon ve antienflamatuar aktiviteleri bulunmaktadır. Malignite tanılı hastaların plazmasında fibrin yıkım ürünlerinin arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur(213-216) Taş ve arkadaşlarının (217) 2014'te düzenlediği bir çalışmada, 123 meme kanserli hasta grubunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda, kanser grubunda aPTT, PTA, INR ve D-Dimer oranları istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir farkla yüksek bulunmuştur( $p<0.0001$ ). Blackwell ve arkadaşlarının (218) 2000 yılında düzenlediği bir diğer çalışmada ise 102 invaziv meme karsinomu, 9 DKİS ve 20 benign meme tümörü tanılı hastanın serum D-Dimer düzeyleri karşılaştırılmış ve yapılan multivaryant analizde invaziv karsinom grubunda D-Dimer düzeyi ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur( $p=0.0001$ ). Aynı zamanda TNM kanser evrelerine göre alt gruplara ayrılan kanser grubunda, D-Dimer düzeyi kanser evresi ile korelasyonda bulunmuş, alt gruplar arasındaki ölçüm sonuçlarında ileri derecede anlamlı fark saptanmıştır( $p=0.003$ ).

## 7. GEREÇ VE YÖNTEM

### 7.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kuruluna yapılan başvuruya istinaden Etik kurul onayı alındı. Serum ölçümlerinde gerekli AMDL DR-70 ELISA kitlerini temin eden Pharmaline Sağlık Hizmetleri Ticaret Limited Şirketi tarafından, çalışmadaki ölçümler için kullanılacak kitlerin ücretsiz temin edileceği teahhüdü verildi. Çalışmanın bunun dışında kalan her türlü iletişim, taşıma ve teknik ekipman gibi maliyetleri çalışmanın yürütücüleri tarafından karşılandı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları S. B. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğine başvuran kadınlar arasından seçildi. Hasta grubunun tamamının kadın olması nedeni ile kontrol grubu da eşdeğer yaş ve eşdeğer ortalama demografik özelliklere sahip, kontrol amacı ile hastaneye başvuran ve herhangi bir nedenle kan serumu üzerinden tetkik uygulanmış ve serum örneği çalışma şartlarına uygun olan, hastalık saptanmayan kadınlar arasından seçildi.

Hasta grubuna alınmak üzere hastalarda aranan şartlar aşağıdaki şekilde belirlendi :

- 1- Yeni tanı konmuş meme kanseri bulunması.
- 2- Kanserinin tanısının histopatolojik olarak kesinleşmiş olması.
- 3- 18 yaşından büyük olması.
- 4- Aydınlatılmış onamı kabul etmesi ve çalışmaya katılmak için gönüllü olması.

Hasta grubundan çıkarılma kriterleri ise aşağıdaki şekilde belirlendi :

- 1- Meme kanserinin uzak metastaza sahip olduğunun veya meme harici malignite taşıdığıının saptanması.
- 2- Daha önce saptanmış meme kanseri hikayesinin bulunması veya tedavi sonrası nüks meme kanseri tanısının olması.
- 3- Neoadjuvan kemoradyoterapi hikayesinin olması.
- 4- Çalışmaya alınma aşamasından itibaren son iki hafta içinde cerrahi müdahale veya travma hikayesinin olması.
- 5- Süregelen bakteriyel, viral veya mikotik enfeksiyonun saptanması.
- 6- Çalışmaya alınma aşamasından itibaren son üç ay içerisinde arteriyel veya venöz tromboemboli tanısı almış olması.
- 7- Süregelen antikoagülan tedavi veya K vitamini kullanımının olması.
- 8- Çalışmaya alınma aşamasından itibaren son üç ay içinde kimyasal veya biyolojik ajanlarla zehirlenme veya maruz kalma tanısının olması.
- 9- Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanım hikayesinin olmaması.

Tüm meme kanserli hastalar ameliyat edilebilir evrede tümöre sahip idi. Preoperatif klinik ve radyolojik evrelendirme yapıldı. Hastalardan alınacak kan örnekleri hastanın ameliyat için hastaneye yatışından sonra, herhangi bir medikasyon uygulanmadan ve rutin ameliyat öncesi tetkikler kapsamında çalışmacılar tarafından hastanın venöz kanından örneklendi. Hastaların demografik bilgileri, uygulanan cerrahi tekniğin detayları, rutin olarak uygulanan nihai histopatolojik inceleme sonuçları; tümör boyutu, tümör tipi, histolojik derecesi, aksiller lenf nodu metastazı durumu, hormon reseptörü ve HER2/neu ekspresyonu durumu ve Ki-67 düzeyi kaydedildi. Tümör evrelendirmesi AJCC 2010 TNM sınıflandırmasına göre uygulandı(219).

Kontrol grubuna dahil edilecek bireylerde aranan şartlar aşağıdaki şekilde belirlendi :

- 1- Herhangi bir malignite tanısı, maligniteye bağlı cerrahi veya adjuvan kemoterapi ve radyoterapi hikayesinin olmaması.
- 2- Süregelen bakteriyel, viral veya mikotik enfeksiyonun saptanmaması.
- 3- Sistemik hastalık tanısının olmaması.
- 4- Çalışmaya alınma aşamasından itibaren son üç ay içerisinde arteriyel veya venöz tromboemboli tanısı almış olmaması.
- 5- Süregelen antikoagülan tedavi veya K vitamini kullanımının olması.
- 6- Çalışmaya alınma aşamasından itibaren son üç ay içinde kimyasal veya biyolojik ajanlarla zehirlenme veya maruz kalma tanısının olmaması.
- 7- Aydınlatılmış onamı kabul etmesi ve çalışmaya katılmak için gönüllü olması.
- 8- Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanım hikayesinin olmaması.

## 7.2. Kan Örnekleme ve Fibrin Yıkım Ürünleri Ölçümü

Venöz kan örnekleri serum ayrıştırma tüplerine alınarak, örneklemeden itibaren otuz dakika içinde santrifüj ile ayrıştırıldı ve serum örnekleri kapaklı mikrosantrifüj tüpleri içinde -20°C 'da ölçüme kadar muhafaza edildi. DR-70 ölçümü için, enzim bağlı immünosorbent ölçümü(ELISA) test kiti olan AMDL DR-70 ELISA test kiti kullanıldı. Serumdaki fibrin yıkım ürünlerini tespit etmek için tavşan kanından elde edilen Anti-DR-70 poliklonal antikolar kullanıldı. İmmünosandeviğin diğer tarafı bayır turpu peroksidazı ile konjuge poliklonal insan fibrinojen antikoru ile tamamlandı. Serumdaki fibrin yıkım ürünlerinin derişim ölçümü 450 nanometrede spektrofotometrik absorbands ölçümü ile gerçekleştirildi. DR-70 kitinin ölçüm üst limiti olan 10 mg/L 'yi aşan örnekler için örnek iki veya dört kez dilüe edilerek, ölçüm sonrası sonuç hesaplandı.(11)

## 7.3. İstatistiksel Analiz

Ölçümlerden toplanan verilerin ortanca ve dağılım aralığı belirlendi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki fibrin yıkım ürünleri ölçüm sonuçları farkı Wilcoxon-Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile analiz edildi. Fibrin yıkım ürünü derişiminin optimal sınır değeri, duyarlılık, özgüllük ve eğri altındaki alanı(AUC) receiver operating characteristic(ROC) eğri analizi kullanılarak hesaplandı ve Youden Endeksi(duyarlılık+özgüllük-1) ile optimize edildi.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 7.4. Birincil ve İkincil Çıkarımlar

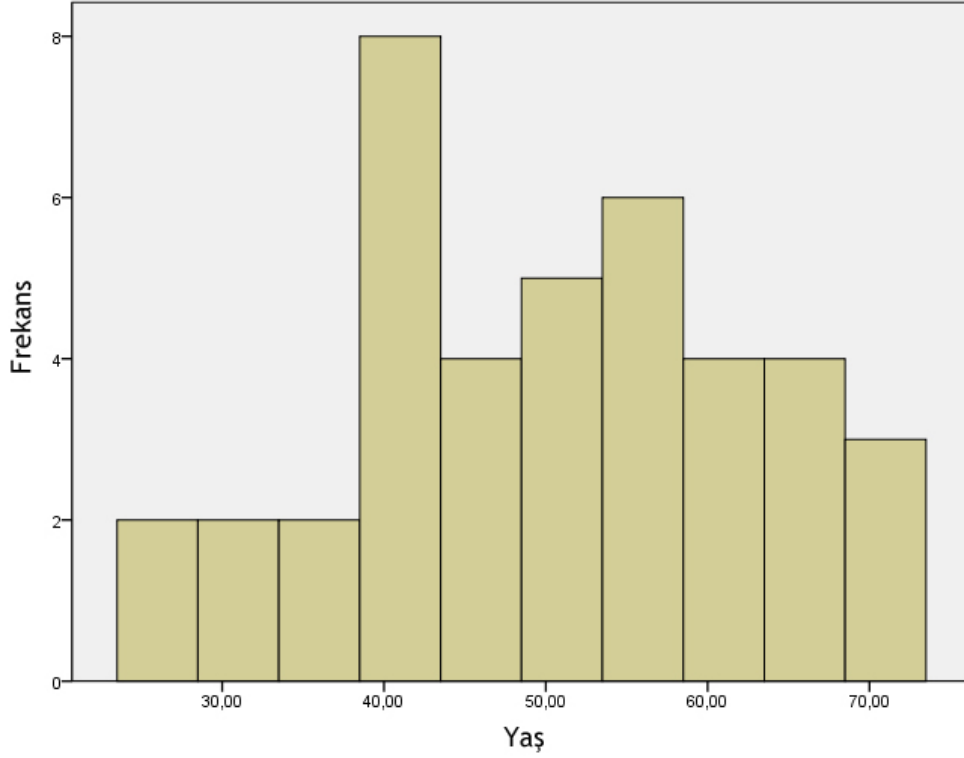
Bu çalışmada birincil çıkarım, fibrin yıkım ürünlerinin(FYÜ) tüm alt komponentlerini, yani D ve E fragmentleri yanı sıra, Y ve D-Dimer gibi daha büyük kompleks fragmentleri de ölçebilen bir test olan AMDL DR-70 testinin meme kanseri varlığını saptamadaki duyarlılığını ve özgüllüğünü ölçmek ve kanser evresi ve tümör özellikleri ile korelasyonunu değerlendirmek oldu.

FYÜ'nin meme kanseri için rutin klinik kullanımda olmaması nedeni ile, bu teste ait sınır(cut-off) değerleri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın ikincil bir çıkarımı da, yine hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ölçüm sonuçlarının kıyaslanması ve analizi ile bu test için bir sınır değeri belirlemek oldu.

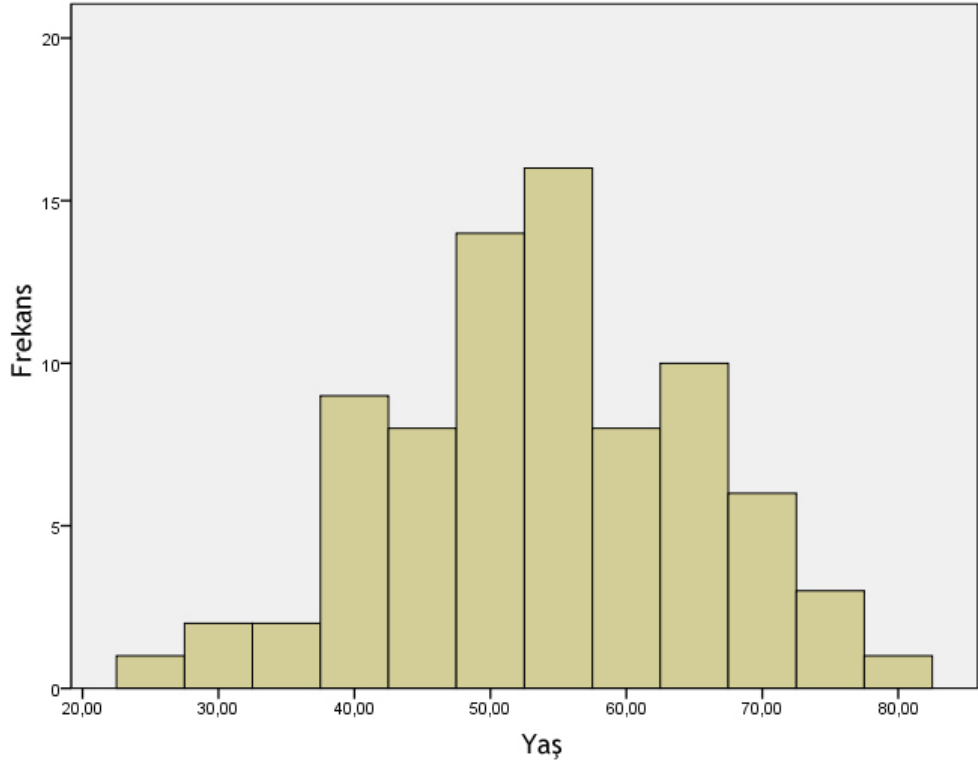
## 8. BULGULAR

### 8.1. Çalışma grupları

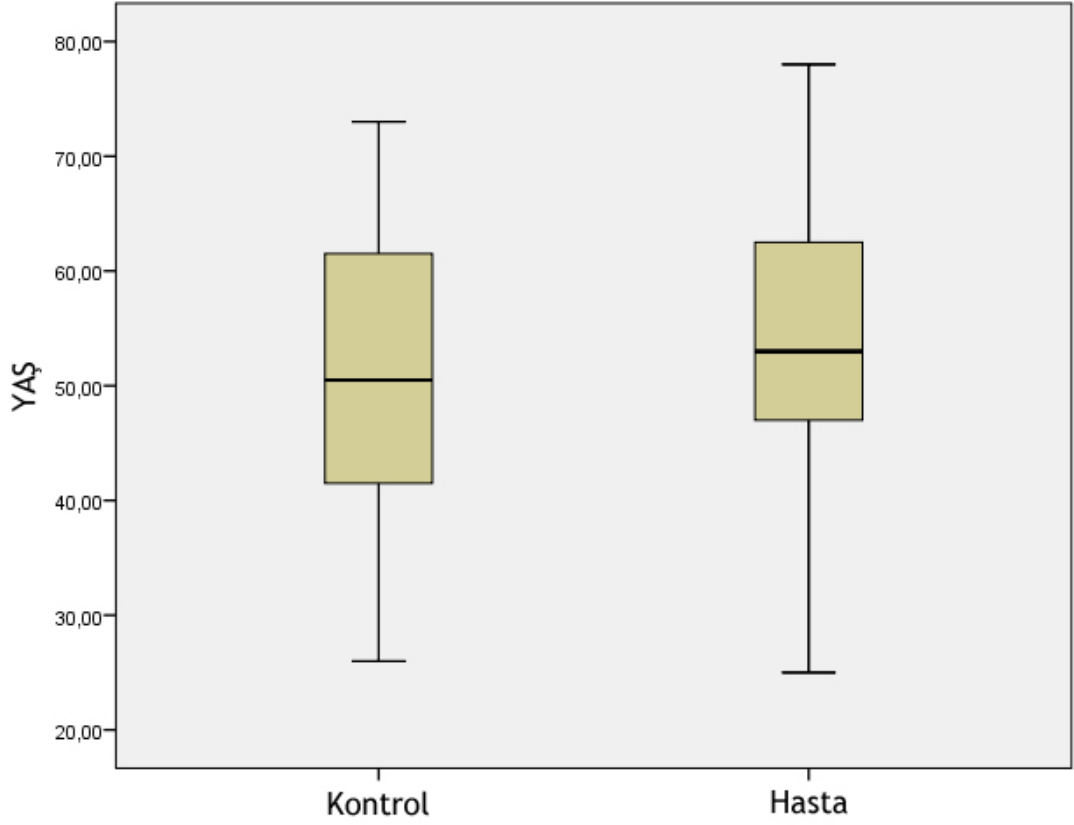
DR-70 ölçümü için iki çalışma grubu düzenlendi. Hasta grubuna ameliyat edilebilir evrede meme kanseri tanısına sahip 78 pre-op hasta seçildi. Kontrol grubunda ise sağlıklı 40 birey yer aldı. Yaş ortalaması hasta grubunda  $54 \pm 11.2$  iken, kontrol grubunda bu rakam  $50.7 \pm 12.6$  olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.27$ ).



Şekil 16 - Kontrol grubu yaş dağılımı. ( $50.7 \pm 12.6$ )



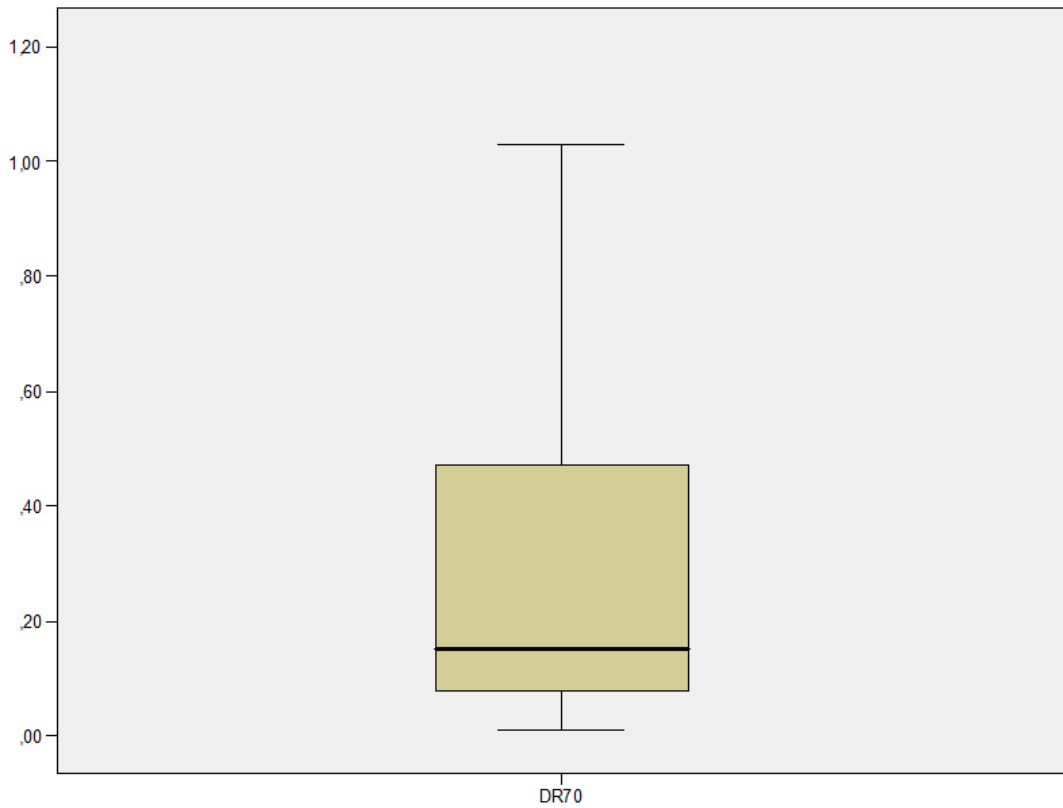
Şekil 17 - Hasta grubu yaş dağılımı ( $54 \pm 11.2$ )



Şekil 18 - Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı ( $p=0.27$ ).

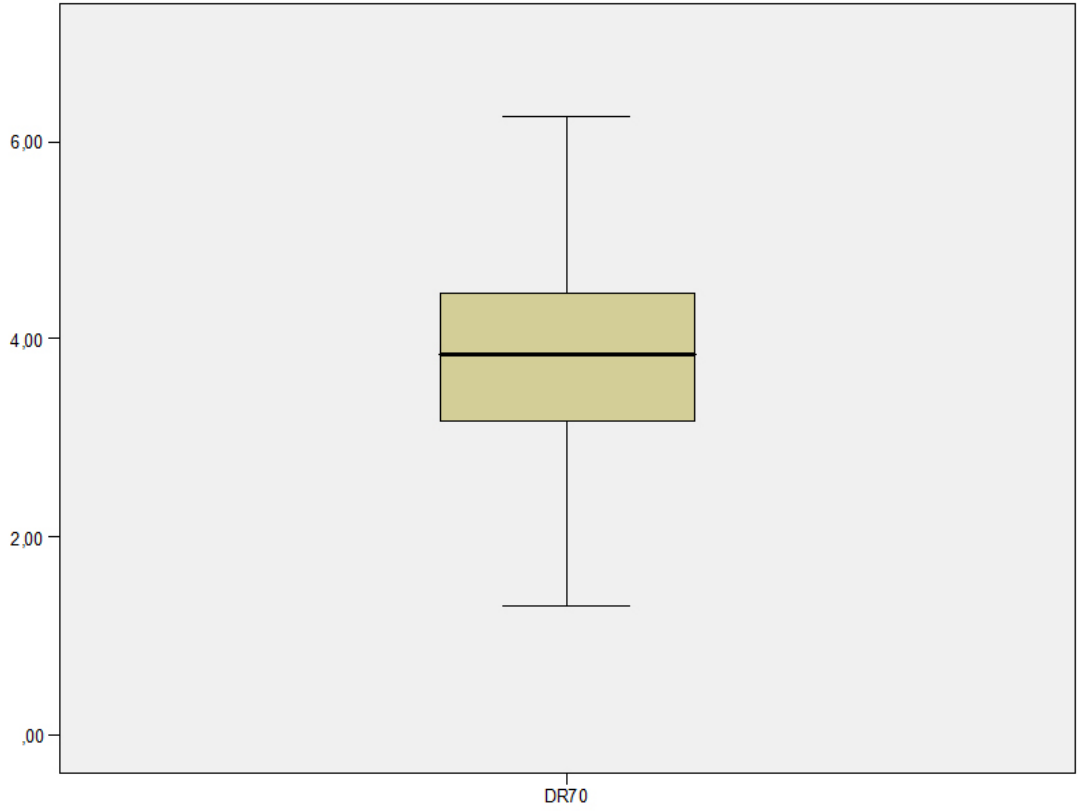
Hasta grubunda, TNM sınıflandırmasına(219) göre hastalar evre IA(n=23, %30), IIA(n=23, %30), IIB(n=20, %25), IIIA(n=7, %9) ve IIIB(n=5, %6) olarak dağılım gösterdi. Yine bu gruptan 60(%77) hastada ER pozitif, 8(%10) hastada HER2/neu pozitif ve 10(%13) hasta triple-negatif bulundu.

## 8.2. DR-70 ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi



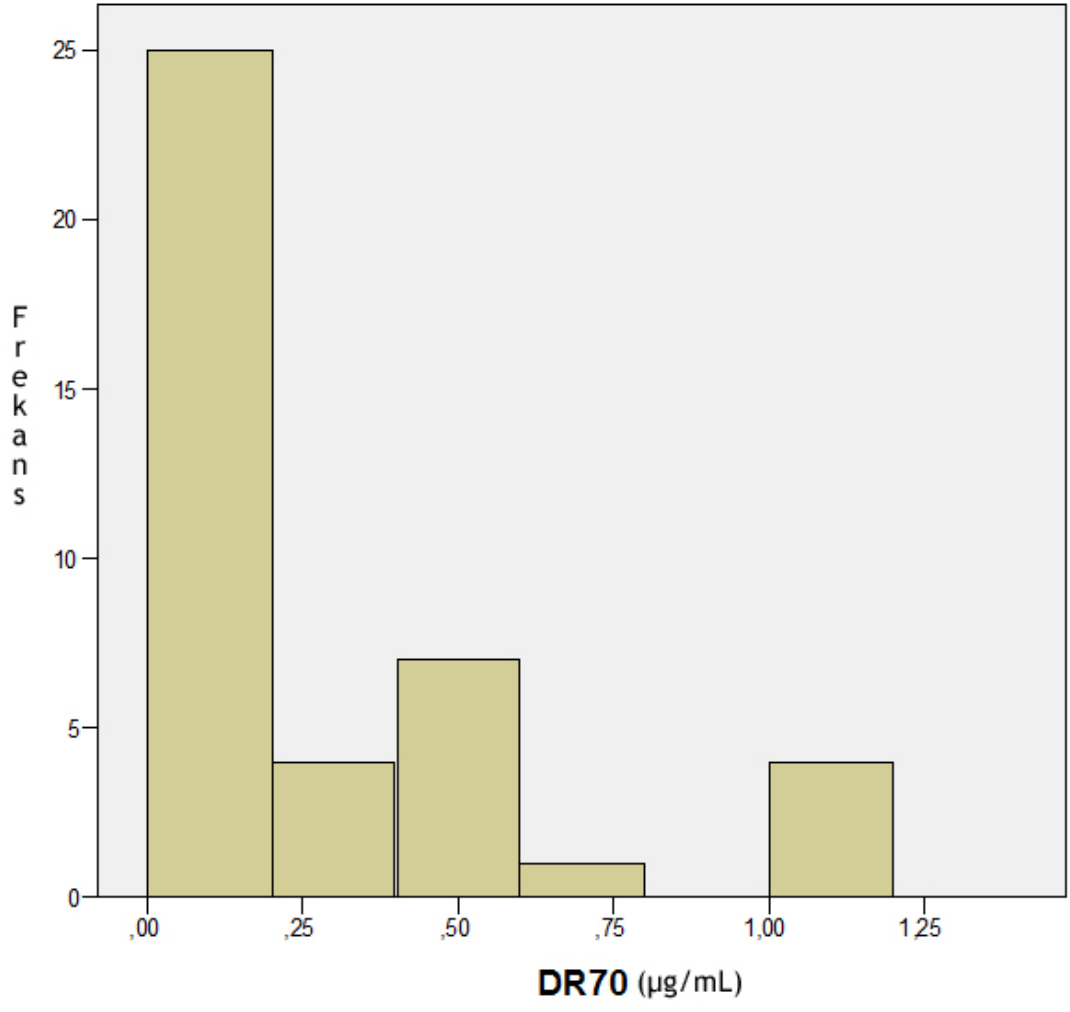
Şekil 19 - Kontrol grubu DR-70 titresi ( $0.29 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ ).



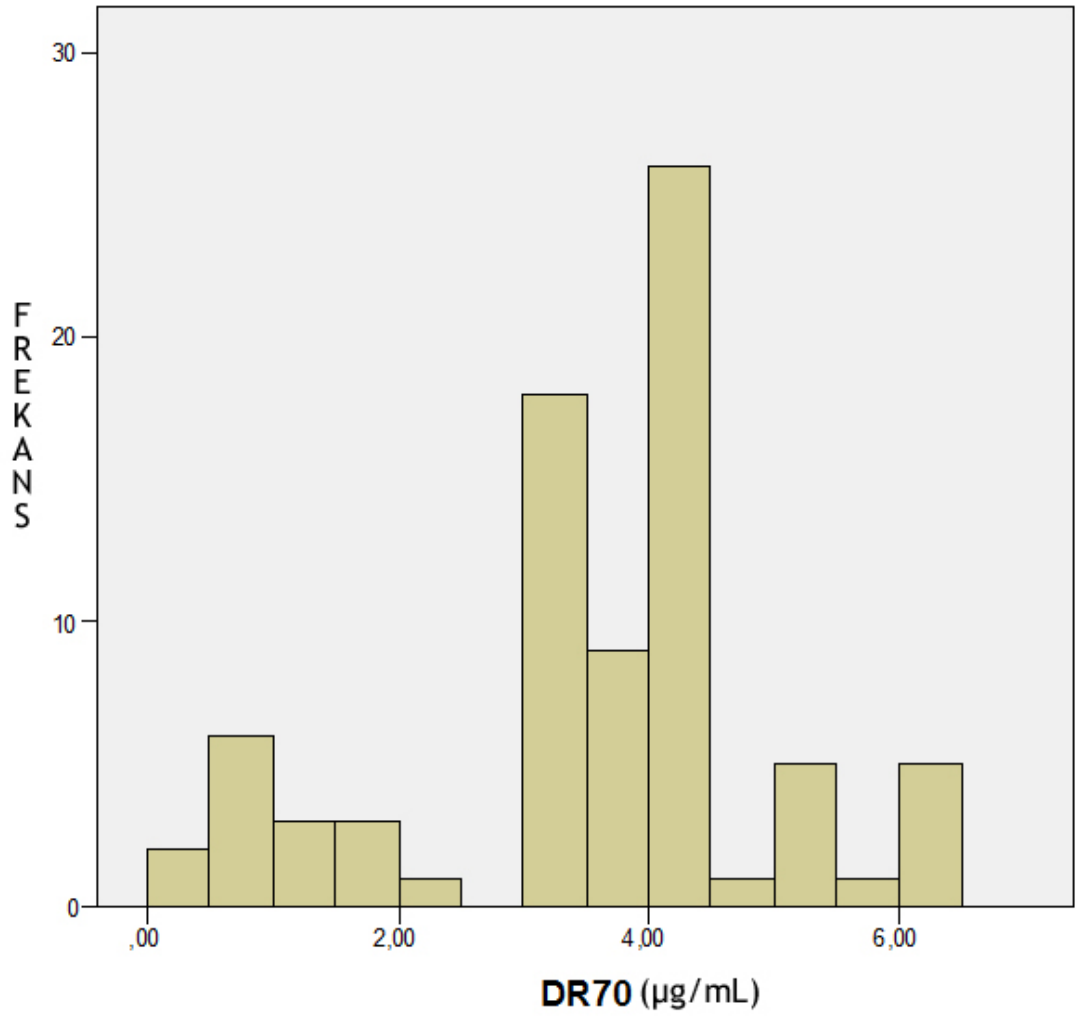


Şekil 20 - Hasta grubu DR-70 titresi ( $3.63 \pm 1.49 \mu\text{g/mL}$ ).

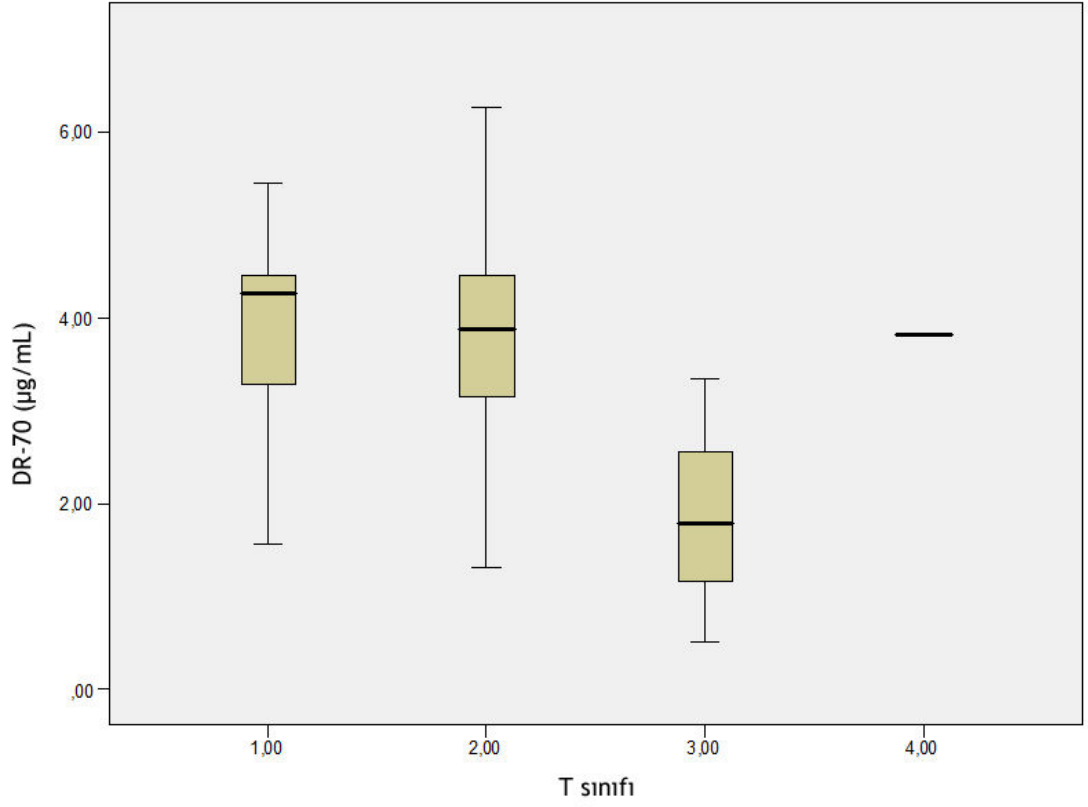
Hasta ve kontrol grubu serumundaki FYÜ titreleri sırasıyla  $3.85 \mu\text{g/mL}$  (ÇA 3.18-4.46) ve  $0.15 \mu\text{g/mL}$  (ÇA 0.08-0.48) olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.0005$ ).



Şekil 21 - Kontrol grubu DR-70 titresi frekans dağılımı.

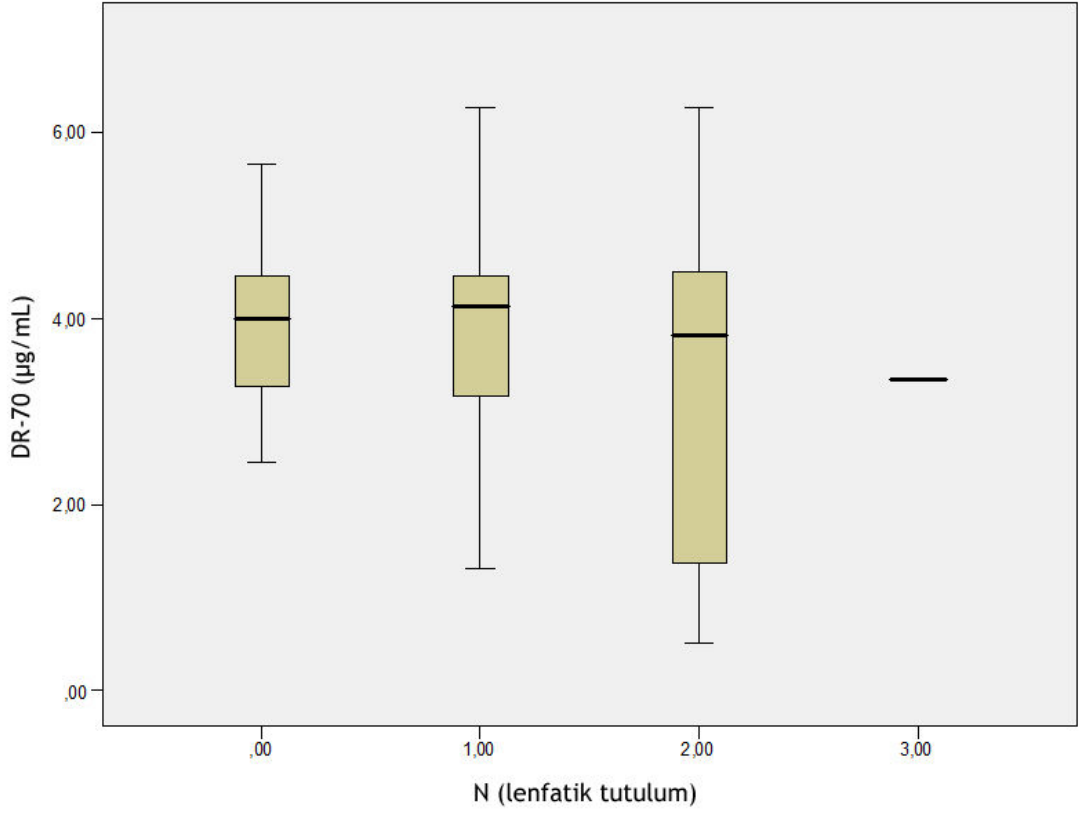


Şekil 22 - Hasta grubu DR-70 titresi frekans dağılımı.



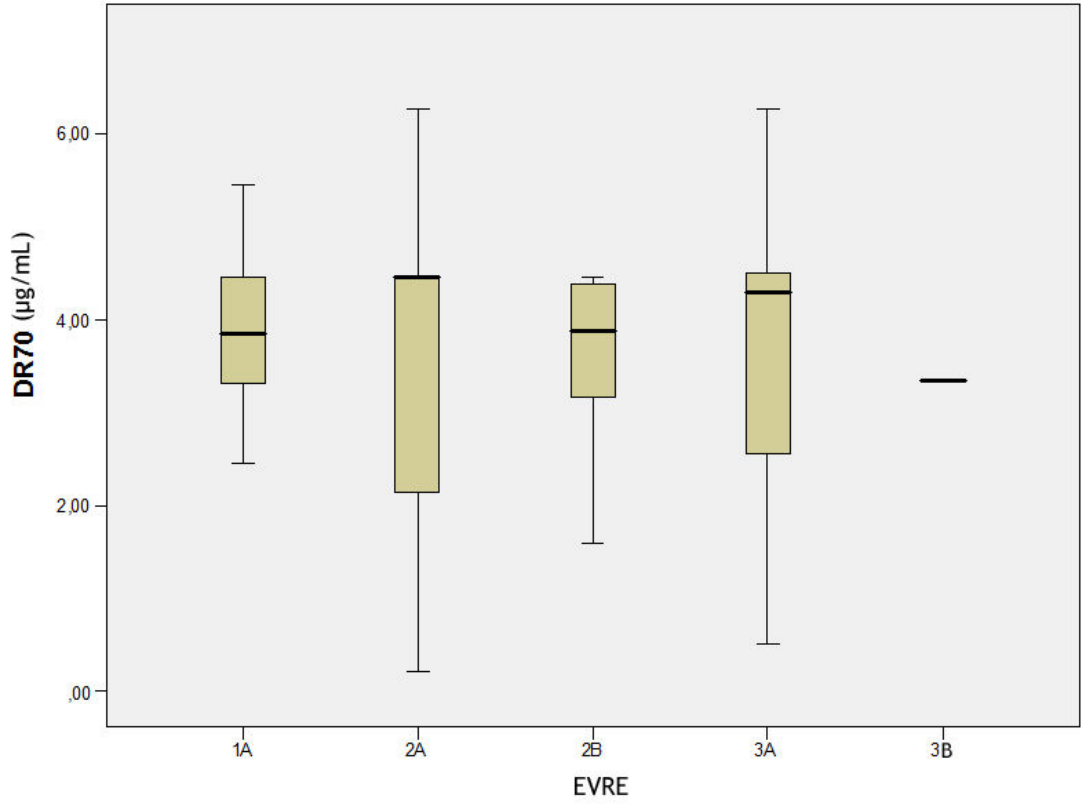
Şekil 23 - DR-70 titresinin T sınıfına göre dağılımı (p=0.154).  
(AJCC TNM sınıflandırması(219))

Hasta grubu, TNM(219) sınıflandırması baz alınarak, tümör(T) sınıfına göre T1(n=32, %41), T2(n=42, %54), T3(n=3, %4) ve T4(n=1, %1) olarak dört alt gruba ayrıldı. Bu alt grupların FYÜ titresi medyan değerleri sırasıyla 4.27 µg/mL (ÇA 3.28-4.46), 3.87 µg/mL (ÇA 3.14-4.46) ve 1.79 µg/mL (ÇA 1.15-2.56) olarak hesaplandı ve yapılan analizde T sınıfına göre FYÜ titre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(p=0.154).



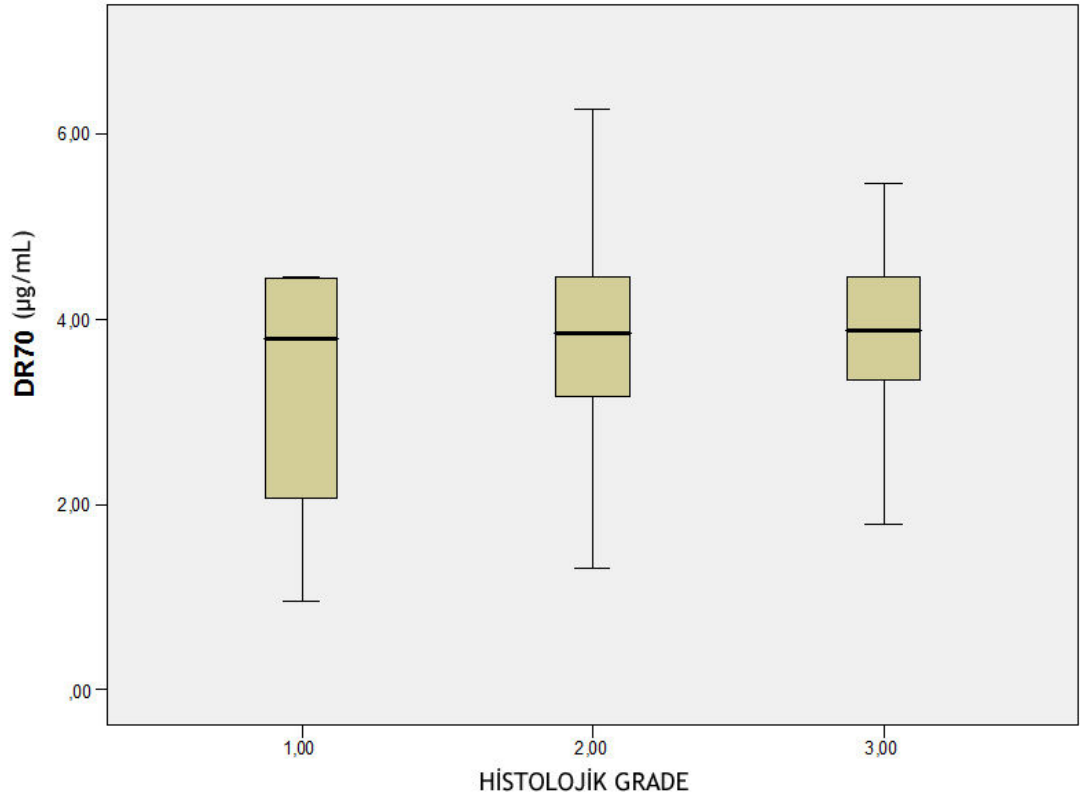
Şekil 24 - DR-70 titresinin N sınıfına göre dağılımı (p=0.491).  
(AJCC TNM sınıflandırması(219))

Hasta grubu, TNM (219) sınıflandırması baz alınarak, metastatik lenf nodu(N) statüsüne göre N0(n=38), N1(n=27), N2(n=8) ve N3(n=5) alt gruplarına ayrıldı. Alt grupların FYÜ titre medyan değerleri sırasıyla 4.0 µg/mL (ÇA 3.26-4.46), 4.14 µg/mL (ÇA 3.14-4.46), 3.81 µg/mL (ÇA 1.15-4.56) ve 3.33 µg/mL (ÇA 1.98-3.57) olarak hesaplandı. Yapılan analizde bu alt gruplara ait değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı(p=0.491).



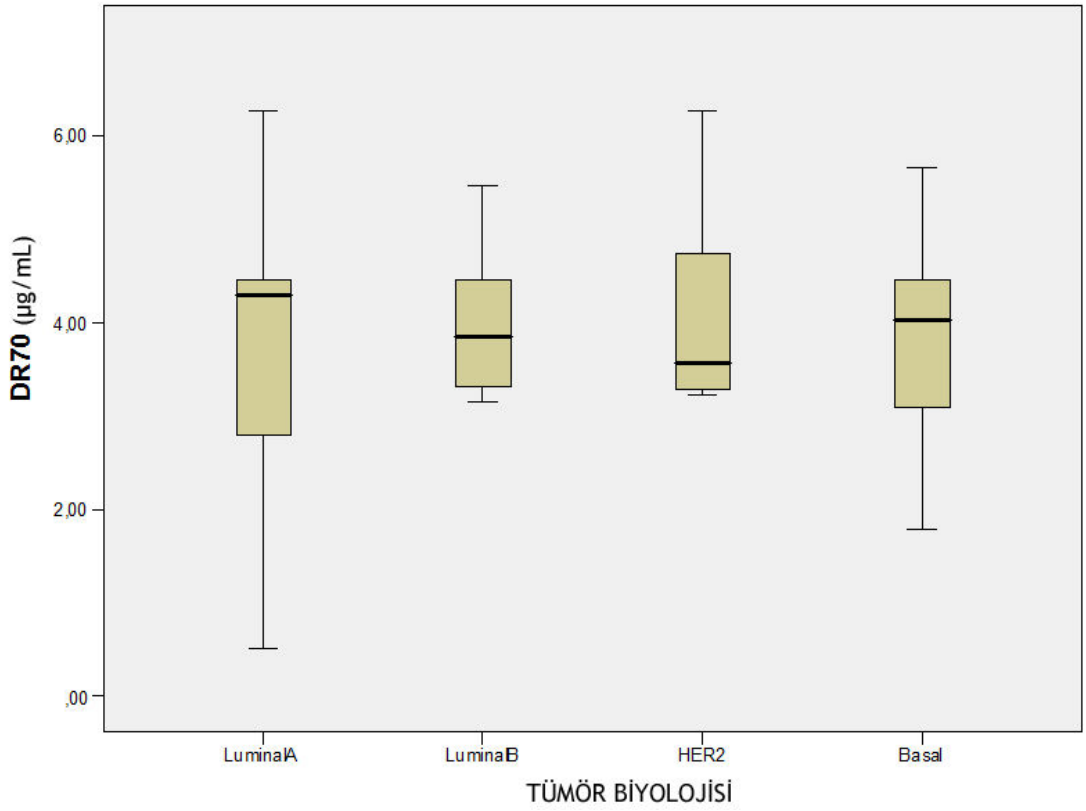
Şekil 25 - DR-70 titresinin kanser evresine göre dağılımı (p=0.655).  
(AJCC TNM sınıflandırması(219))

Hasta grubu, kanser evrelerine göre dört alt gruba bölündü ve bu alt gruplar arasında FYÜ titre farkları karşılaştırıldı. TNM (219) evre IA(n=23), IIA(n=23), IIB(n=20), IIIA(n=7) ve IIIB(n=5) alt gruplarının medyan değerleri sırasıyla 3.85 µg/mL (ÇA 3.29-4.46), 4.46 µg/mL (ÇA 1.19-4.46), 3.87 µg/mL (ÇA 3.15-4.39), 4.29 µg/mL (ÇA 2.56-4.49) ve 3.33 µg/mL (ÇA 3.19-3.81) olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(p=0.655).



Şekil 26 - Histolojik grade'e göre DR-70 titre dağılımı(p=0.884).

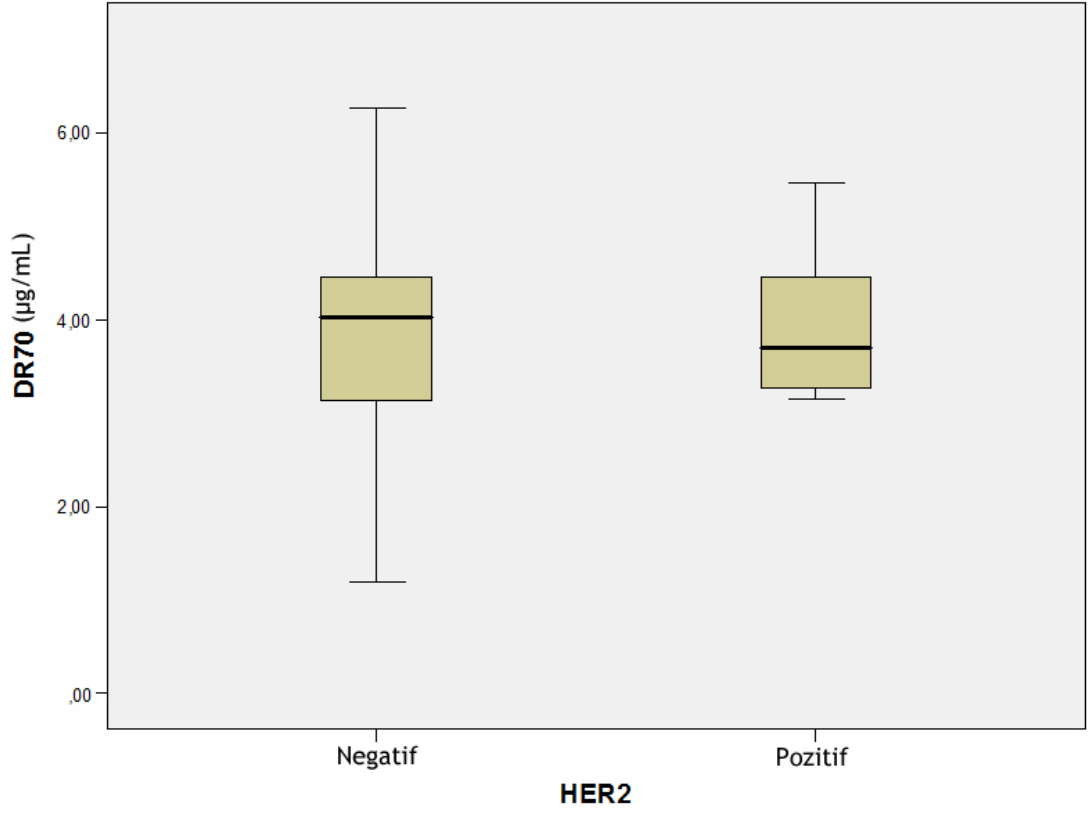
Hasta grubu aynı zamanda tümörün histolojik grade'ine göre alt gruplara ayrıldı ve FYÜ titreleri bu kez bu alt gruplar arasında karşılaştırıldı. Grade 1 (n=4), Grade 2 (n=42) ve Grade 3 (n=32) tümör alt gruplarının FYÜ titresi medyan değerleri sırasıyla 3.79 µg/mL (ÇA 1.5-4.5), 3.85 µg/mL (ÇA 3.2-4.5) ve 3.87 µg/mL (ÇA 3.33-4.46) bulundu ve yapılan analizde bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(p=0.884).



Şekil 27 - DR-70 titresinin tümör biyolojisine göre dağılımı(p=0.834).

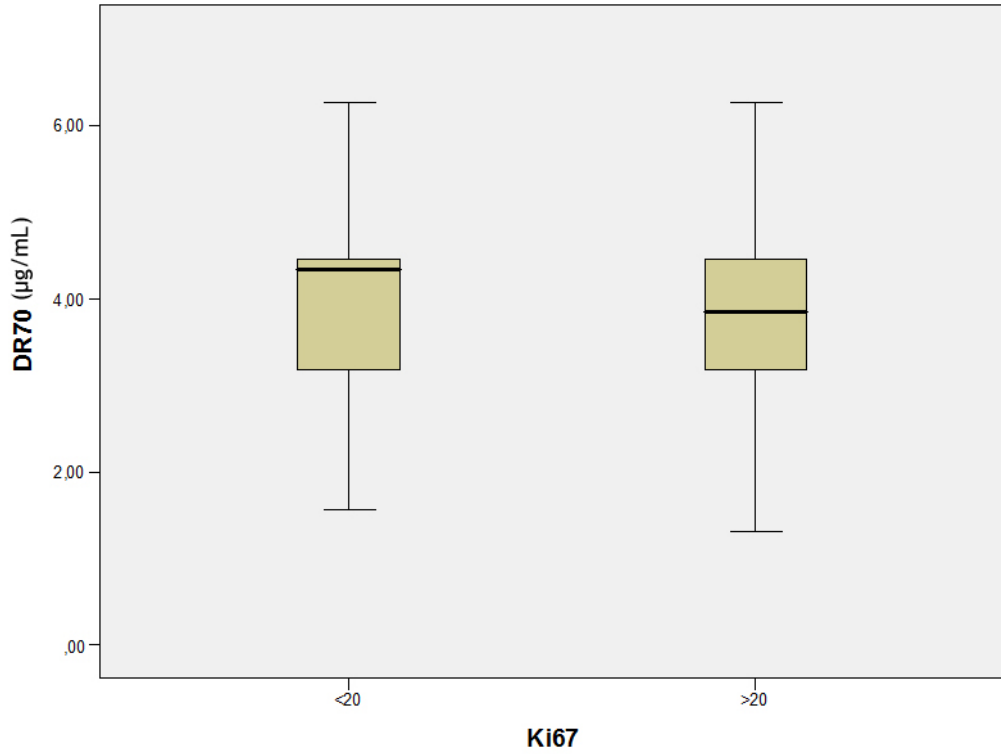
Hasta grubu FYÜ titresini bu kez de tümör biyolojisine göre dört alt gruba ayırdı. Lüminal A(n=31), Lüminal B(n=29), HER2/neu pozitif(n=8) ve Triple-Negatif(n=10) olarak ayrılan grupların titre medyan değerleri sırasıyla 4.29 µg/mL (ÇA 2.45-4.46), 3.85 µg/mL (ÇA 3.29-4.46), 3.57 µg/mL (ÇA 3.25-4.87) ve 4.02 µg/mL (ÇA 2.77-4.46) olarak hesaplandı. Yapılan analiz ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.834).





Şekil 28 - DR-70 titresinin HER2 ekspresyon varlığına göre dağılımı (p=0.834).

Hasta grubu HER2/neu ekspresyon varlığına göre ayrıca iki alt gruba ayrıldı. HER2 negatif 46(%59) kişilik ve HER2 pozitif 32(%41) kişilik alt grupların DR-70 titresi medyan değerleri sırasıyla 4.02 µg/mL (ÇA 3.12-4.46) ve 3.69 µg/mL (ÇA 3.25-4.45) olarak hesaplandı ve yapılan analizde iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.834).



Şekil 29 - DR-70 titresinin Ki-67 mitotik endeksine göre dağılımı (p=0.540).

Hasta grubu ayrıca tümör Ki-67 mitotik endeksine göre iki alt gruba ayrıldı. Ki-67 endeksi %20'nin altında olan alt grupta 29(%37) hasta bulunurken, Ki-67 endeksi %20 ve üstünde olan alt grubun sayısı 49(%63) oldu. Bu iki alt grubun FYÜ titresi medyan değerleri sırasıyla 4.35 µg/mL (ÇA 3.15-4.46) ve 3.86 µg/mL (ÇA 3.19-4.46) olarak hesaplandı ve yapılan değerlendirmede bu iki alt grubun ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.540).

Tablo 4 - Menopozal durum ve sigara kullanımının hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.

		n (%)	DR-70 titresi (µg/mL)	p
Hasta	Premenopozal	36 (46)	4.1 (0.7-4.46)	0.144
	Postmenopozal	42 (54)	3.83 (3.15-4.43)	
Hasta	Sigara (+)	68 (87)	3.86 (3.19-4.46)	0.457
	Sigara (-)	10 (13)	3.17 (1.32-4.15)	
Kontrol	Premenopozal	20 (50)	0.21 (0.11-0.57)	0.604
	Postmenopozal	20 (50)	0.15 (0.07-0.35)	
Kontrol	Sigara (+)	33 (83)	0.14 (0.08-0.28)	0.035
	Sigara (-)	7 (17)	0.71 (0.16-1.1)	

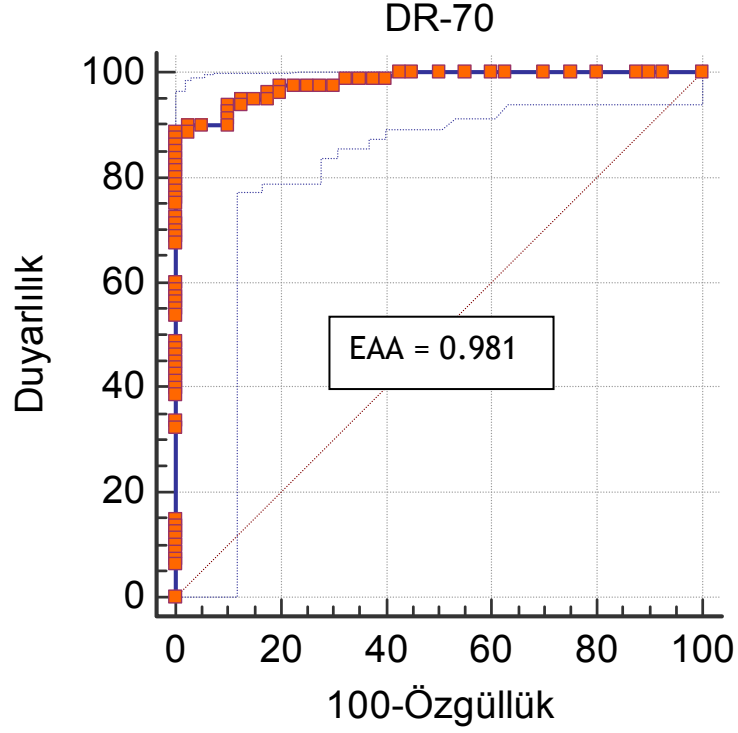
Hasta ve kontrol grupları menopozal duruma göre alt gruplara ayrıldı. Hastalar 36(%46) kişilik premenopozal ve 42(%54) kişilik postmenopozal gruba ayrıldı. Bu iki grubun ortalama kan FYÜ titre medyan değerleri sırasıyla 4.1 µg/mL (ÇA 0.7-4.46) ve 3.83 µg/mL (ÇA 3.15-4.43) bulundu. Yapılan analizde bu iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.144). Kontrol grubu premenopozal ve postmenopozal alt grupları 20(%50) ve 20(50) kişilik olup, medyan FYÜ titre değerleri ise sırasıyla 0.21 µg/mL (ÇA 0.11-0.57) ve 0.15 µg/mL (ÇA 0.07-0.35) olarak ölçüldü ve bu alt gruplar arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.604).

Sigara içiminin DR-70 FYÜ titresi üzerindeki etkisi görmek üzere hasta ve kontrol grubu sigara içmeyen ve içen alt gruplara ayrıldı. Hasta grubundaki 68(%87) sigara içmeyen ve 10(%13) sigara içen alt grupların titre medyan değerleri sırasıyla 3.86 µg/mL (ÇA 3.19-4.46) ve 3.17 µg/mL (ÇA 1.32-4.15) bulundu ve yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.457). Kontrol grubundaki 33(%83) sigara içmeyen ve 7(%17) sigara içen alt grupların titre medyan değerleri ise sırasıyla 0.14 µg/mL (ÇA 0.08-0.28) ve 0.71 µg/mL (ÇA 0.16-1.1) olarak hesaplandı ve yapılan analizde bu iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(p=0.035).

Tablo 5 - Hasta grubunda kanser evresi(213) ve tümör özelliklerine göre DR-70 titrasyon sonuçları dağılımı ve analizi.

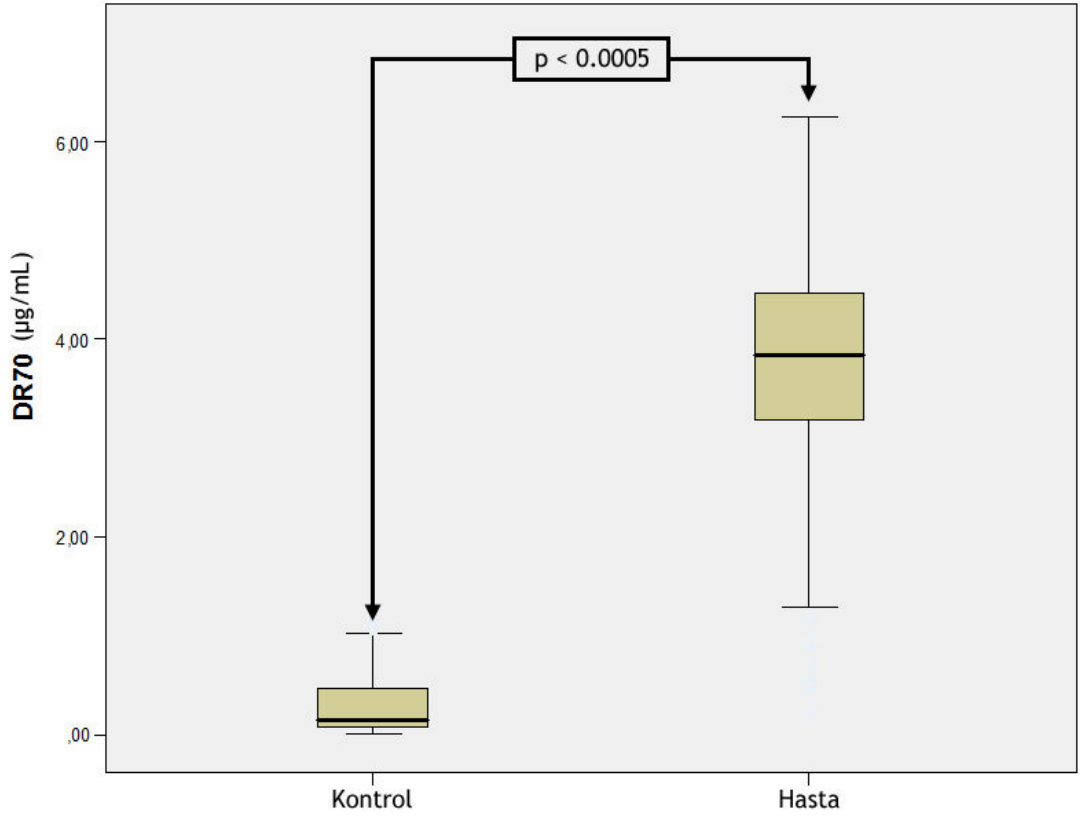
	n (%)	DR-70 titresi (µg/mL)	p
<b>Tümör Biyolojisi</b>			
Luminal A	31 (40)	4.29 (2.45-4.46)	0.834
Luminal B	29 (37)	3.85 (3.29-4.46)	
HER2 Pozitif	8 (10)	3.57 (3.25-4.87)	
Triple-Negatif	10 (13)	4.02 (2.77-4.46)	
<b>T</b>			
T1	32 (41)	4.27 (3.28-4.46)	0.154
T2	42 (54)	3.87 (3.14-4.46)	
T3	3 (4)	1.79 (1.15-2.56)	
T4	1 (1)		
<b>N</b>			
N0	38 (49)	4.00 (3.26-4.46)	0.491
N1	27 (35)	4.14 (3.14-4.46)	
N2	8 (10)	3.81 (1.15-4.56)	
N3	5 (6)	3.33 (1.98-3.57)	
<b>HER2/neu</b>			
Pozitif	32 (41)	4.02 (3.12-4.46)	0.834
Negatif	46 (59)	3.69 (3.25-4.45)	
<b>Evre</b>			
IA	23 (30)	3.85 (3.29-4.46)	0.655
IIA	23 (30)	4.46 (1.19-4.46)	
IIB	20 (25)	3.87 (3.15-4.39)	
IIIA	7 (9)	4.29 (2.56-4.49)	
IIIB	5 (6)		
<b>Histoloji</b>			
Grade 1	4 (5)	3.79 (1.50-4.50)	0.884
Grade 2	42 (54)	3.85 (3.20-4.50)	
Grade 3	32 (41)	3.87 (3.33-4.46)	
<b>Ki-67</b>			
≥ %20	49 (63)	3.86 (3.19-4.46)	0.540
< %20	29 (37)	4.35 (3.15-4.46)	

### 8.3. DR-70 Testi İçin Sınır Değeri Belirlenmesi



Şekil 30 - DR-70 titresi ROC eğrisi.

Araştırmaya alınan kişilerin ölçüm sonuçları üzerinden, kanser tanısı varlığı baz alınarak optimal bir sınır değeri belirlemek amacı ile, alıcı işlem karakteristiği(ROC) eğrisi hesaplandı. ROC analizi  $\leq 0.89$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  değerini kanser yokluğunu ifade eden sınır değer olarak belirledi. Eğri altındaki alan(EAA) 0.981 olarak hesaplandı.



Şekil 31 - Hasta ve kontrol grubu DR-70 titre dağılımları ( $p < 0.0005$ )

Belirlenen optimal sınır değere göre; DR-70 kan fibrin yıkım ürünleri ölçümünün meme kanserinin saptanmasındaki duyarlılığı %93.75 (%86-97.9; %95 GA), özgüllüğü ise %90 (%76.3-97.2; %95 GA) bulundu.

Testin sonuçlarına ait positive likelihood ratio(PLR) 9.38 , negatif likelihood ratio(NLR) ise 0.069 olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değer(PPD) %94.8 (%86.7-98.3; %95 GA), negatif prediktif değer(NPD) ise %85.7 (%70.8-94.1; %95 GA) olarak hesaplandı. DR-70 'in yanlış pozitiflik oranı %5 (%1.7-13.3; %95 GA), yanlış negatiflik oranı ise %14.2 (%5.9-29.2; %95 GA) olarak bulunmuştur.

## 9. TARTIŞMA

Meme kanseri dünya çapında, kadınlar arasında en sık tanı konan yaşamı tehdit edici kanserdir. Az gelişmiş ülkelerde, kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede en üst sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise yine kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede akciğer kanserinden sonra ikinci sırada bulunuyor.(1) Mevcut istatistiksel sonuçlar, meme kanserinin bir sağlık sorunu olarak önemini ortaya koymaktadır. Bu sağlık sorunu ile mücadele yolunda, tedavi ve takipteki gelişmeler kadar, etkili ve kapsamlı tarama programlarının önemi de belirginleşmektedir. Günümüzde, meme kanserinin taramasında eldeki araçlar risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve taramanın hedef kitlenin bu kesitine yoğunlaşması, düzenli klinik takip ve araştırma, görüntüleme tekniği olarak da mamografidir.

Son yıllarda mamografik taramanın meme kanserine bağlı mortalitede belirgin bir düşüşe neden olmadığının çeşitli çalışmalarla ortaya konması(4) ve iyonizan radyasyon kullanımı nedeni ile daha genç kadınlarda daha belirgin olmak üzere kanserogenez yönünde risk oluşturması, aynı zamanda over-diagnostik etkilerinin gösterilmesi nedeni ile tarama protokollerindeki tek yaygın görüntüleme yöntemi olmasına rağmen sorgulanmasına neden olmuştur.(220-225) Diğer görüntüleme seçenekleri olan ultrasonografi ve MRI'ya erişim mamografi kadar yaygın olmadığı gibi, maliyet etkinliği yönünden mamografi ile kıyaslanamazlar. Öte yandan, eldeki diğer tarama seçeneği olan düzenli klinik fizik muayenenin de dezavantajları bulunmaktadır. Etkili meme muayenesi uygulayabilecek uzman hekime erişim büyük yerleşim merkezleri dışında mümkün olmayabilmektedir. Bu sağlansa bile, erken evre meme kanserlerinin çoğu semptomatik olmayıp, fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır.

Günümüzde meme kanserinin rutin taraması için kullanılacak yaygın, etkili, maliyet etkinliği olan kan belirteçleri bulunmamaktadır. Meme kanseri tanılı hastalarda tedavi izleminde kullanılan CA15-3 ve CA27-29 gibi MUC1 geni ekspresyon ürünlerinin tarama için maliyet etkinliğinin

olmamast ve birçok benign patolojiden etkilenmesi nedeni ile taramada kullanıma uygun bulunmamaktadırlar.(226,227)

Yukarıda saydığımız tanı ve tarama yöntemlerinin dezavantajları nedeni ile ve özellikle 40 yaş altı genç hastalarda etkin tarama yöntemine olan ihtiyaç nedeni ile meme kanserine yönelik etkili ve maliyet etkinliği olan kan tetkikleri geliştirmek amacı ile araştırmalar düzenlenmiştir.

Tümör biyolojisi ve özellikle tümör anijogenezi üzerinde yapılan araştırmaların sonucunda, malign hücrelerin ekspansiyon ve neoanjiogenez için proteolitik medyatörler salgıladığını, özellikle neoanjiogenez için tümörlerin prokoagülan ve antikoagülan sistemi kullandığı görülmüştür.(6) Bu aracı mekanizmalar sonucunda malignite tanılı hastalarda kandaki fibrin yıkım ürünlerinin artışı ortaya konmuştur.(7) Geliştirilen testlerle bu ürünlerin kanser göstergesi olarak kullanılması rutin klinik araştırmada yer bulmaya başlamıştır. Özellikle kolorektal ve akciğer malignitelerinde bir kan tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanan fibrin yıkım ürünleri, üriner malignitelerin tespitinde de idrar tümör belirteci olarak ölçülmektedir.

Bu çalışmadaki hedefimiz, fibrin yıkım ürünlerinden D ve E fragmentleri gibi en küçük komponentleri yanı sıra Y fragmenti ve D-Dimer gibi daha büyük komponentleri de bir arada titre eden AMDL DR-70 FDP ELISA testini kullanarak; meme kanseri tanılı hastalarda fibrin yıkım ürünlerinin tümör belirteci olarak duyarlılık ve özgüllüğünü sağlıklı bir kontrol grubu kullanarak ortaya koymak olmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, DR-70 titrasyon sonuçları için kan fibrin yıkım ürünlerinde  $\leq 0.89$  sınır değerini %93.75 duyarlılık ve %90 özgüllük ve kanser-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ölçüm farkı( $p < 0.0005$ ) ile kanser tanılı hastaları sağlıklı kontrol grubundan ayırmada etkin bulduk. PPD %94.8, NPD %85.7, yanlış pozitiflik oranı %5 ve yanlış negatiflik oranı ise %14.2 bulundu.

Meme kanseri tanılı hastalar için prognostik faktör olan ve tedavi sürecinde ve sonrasında hasta izlemi için kullanılan CA15-3, CA27-29 ve CEA kan düzeylerinin meme kanseri tanı ve taramasındaki yararlılığını inceleyen



arařtırmalar dzenlenmiřtir. rneęin Arslan ve arkadařlarının (228) dzenledięi bir alıřmada memede malignite řüpheli kitle tanısı ile biyopsi planlanan 172 hastanın biyopsi rncesi kan serum CA15-3, CEA ve prolaktin dzeyleleri rlrlmüş ve malignite tanısına oranla bu rlrmlerin sensitivite deęerleri sırasıyla %23, %17 ve %5, spesifisiteleri ise %95, %83 ve %97 bulunmuş olup, dűřük sensitivite nedeni ile bu testler meme kanseri tanısında kullanıma uygun bulunmamıřtır. Elde edilen sonuların tđm r boyutu ve lenf nodu tutulumu ile korele olmadıęı da g r r l m ű ř t ű r. Gion ve arkadařlarının (229) dzenledięi bir alıřmada ise CA27-29 rlrm r n ű n CA15-3 rlrm r ne g r e kanser tanısında r st r n l ű ğ ű istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve her iki testin sonularının kanser evresi ve lenf nodu tutulumu ile korele olduęu, menopozal stat ű deęiřiklięinden ise etkilenmedięi g r r l m ű ř t ű r.

Uyguladıęımız DR-70 titrasyonu rlrm r n ű n de tđm r y ű k ű ve T evresinden(TNM)(p=0.154), aynı zamanda kanser tanılı hastalardaki lenfatik tđm r r l yayılım g r s t e r g e s i o l a n N s n n f n d a n ( T N M ) ( p = 0 . 4 9 1 ) ve kanserin evresinden(p=0.655) etkilenmedięi g r r l m ű ř t ű r ve farklı T ve N grupları arasında istatistiksel aıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tđm r i ř a r e t  i l e r i i l e y a p n l a n  a l n ř m a l a r a y n n z a m a n d a b i r e y l e r i n y a ř ve menopozal stat ű s ű i l e rlrm sonuları arasında korelasyon varlıęını g r s t e r m i ř l e r d i r . ( 2 2 9 - 2 3 3 ) Y a p t n ğ n m z D R - 7 0 rlrm r n ű n a n a l i z i i l e hasta ve kontrol grubundaki menopozal stat ű deęiřkenlięinden etkilenmedięi g r r l m ű ř t ű r. Yapılan r n e k  a l n ř m a l a r a y n n z a m a n d a h o r m o n replasman tedavisi(HRT) ve oral kontraseptiflerin(OKS) kan rlrm deęerlerini etkiledięi g r r l m ű ř t ű r . ( 2 3 3 )  a l n ř m a m z d a i s e H R T v e O K S kullanım hikayesi olan bireyler  a l n ř m a y a a l n m a m n ř t n r .

 a l n ř m a m z d a K i - 6 7 e n d e k s s t a t ű l e r i v e H E R 2 / n e u e k s p r e s y o n u deęiřkenlięinin sonucu etkilemedięi g r r l m ű ř t ű r.

 a l n ř m a y a a l n a n k a n s e r g r u b u n d a k i h a s t a l a r n t đ m r h i s t o p a t o l o j i k tanıları invaziv duktal karsinom(n=64, %82), invaziv lob r l e r k a r s i n o m ( n = 6 , % 8 ) , invaziv mikst karsinom(n=4, %5), liposarkom(n=1, %1) ve malign filloides tđm r r ű ( n = 1 , % 1 ) o l a r a k d a ğ n l m g r s t e r m i ř t i r .

Kanser tanılı veya sağlıklı bireylerde yapılan tümör belirteç çalışmalarında sigara kullanımının ölçüm düzeylerini etkilediği veya etkilemediği ortaya konmuştur(233-236). McGuckin ve arkadaşlarının (237) meme kanseri tanılı hastaları sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak MUC1 ekspresyon ürünleri için cut-off değeri saptamayı planladığı bir çalışmada MUC1 ekspresyon ölçümü ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark( $p<0.001$ ) bulunmuştur. DR-70 ölçümünde hasta ve sağlıklı grupta yaptığımız analizde, hasta grubunda sigara kullanımının sonucu etkilemediğini gördük. Kontrol grubunda ise, sigara kullanan 7(%17) kişilik grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüm farkı saptandı( $p=0.035$ ). Grubun sayı düşüklüğü nedeni ile bu kriterin daha yüksek sayılı kontrol grupları ile araştırılması önerilebilir.

Yaptığımız çalışmadan elde edilen sonuçlar ve istatistiksel analiz ile meme kanseri varlığının DR-70 FYÜ ELISA testi ile saptanabildiği görülmektedir. Yukarıda bahs edilen, gruplar arasındaki özelliklerin varyasyonların, özellikle tümör yükünü yansıtan T ve N sınıfları(TNM) ve kanser evresinin sonuçlara yansımaları beklenmekte idi. Aynı zamanda uyguladığımız testin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik yüzdeleri eşdeğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Taş ve arkadaşlarının (217) düzenlediği çalışmada 123 meme kanseri tanılı hasta üzerinde yapılan koagülasyon kriterleri ve D-Dimer ölçüm sonuçlarına göre, erken evre meme tümörleri ile metastatik tümörler arasında istatistik olarak anlamlı D-Dimer ölçüm farkı bulunmuştur( $p=0.049$ ).

## 10. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma ile DR-70 fibrin yıkım ürünleri titrasyonu ile, çalışmanın birinci çıkarımı olan meme kanseri varlığını gerek erken evre, gerekse ileri evrede %93.75 duyarlılık ve %90 özgüllük ile saptayabildiğimizi gördük. Bu testin meme kanseri tanı ve taramasında rutin klinik kullanımda olmaması nedeni ile ihtiyaç duyulan ve ikinci çıkarımımız olan cut-off değerini ise  $\leq 0.89 \mu\text{g/mL}$  olarak saptadık.

Tümör yükü, lenfatik yayılım, kanserin evresi ve tümör histolojik grade ve biyolojisine göre ise beklentinin aksine alt gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışma sonuçlarından beklenmedik bir diğeri ise kontrol grubunda sigara içen 7(%17) kişilik grubun grubun geri kalanına göre anlamlı titre yüksekliği göstermesi oldu. Kanser grubunda ise sigara içen ve içmeyen alt gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

## 11. Kaynaklar

1. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. Gordenne, W., *Mammography: the gold standard of breast mass screening*. J Belge Radiol, 1990. **73**(5): p. 335-8.
3. Miser, W.F., *Cancer screening in the primary care setting: the role of the primary care physician in screening for breast, cervical, colorectal, lung, ovarian, and prostate cancers*. Prim Care, 2007. **34**(1): p. 137-67.
4. Narod, S.A., et al., *Impact of screening mammography on mortality from breast cancer before age 60 in women 40 to 49 years of age*. Curr Oncol, 2014. **21**(5): p. 217-21.
5. Obajimi, M.O., et al., *Level of awareness of mammography among women attending outpatient clinics in a teaching hospital in Ibadan, South-West Nigeria*. BMC Public Health, 2013. **13**: p. 40.
6. Rakic, J.M., et al., *Role of plasminogen activator-plasmin system in tumor angiogenesis*. Cell Mol Life Sci, 2003. **60**(3): p. 463-73.
7. Kolodziejczyk, J. and M.B. Ponczek, *The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression*. Contemp Oncol (Pozn), 2013. **17**(2): p. 113-9.
8. Kikuchi, H., *[Tumor markers of urinary tract carcinoma]*. Rinsho Byori, 2004. **52**(4): p. 371-80.
9. Jeong, S., et al., *Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer*. Clin Chim Acta, 2012. **414**: p. 93-100.
10. Bassi, P., et al., *Non-invasive diagnostic tests for bladder cancer: a review of the literature*. Urol Int, 2005. **75**(3): p. 193-200.
11. Wu, D., et al., *Clinical performance of the AMDL DR-70 immunoassay kit for cancer detection*. J Immunoassay, 1998. **19**(1): p. 63-72.
12. Gilbert, A.N., *Mammary number and litter size in Rodentia: The "one-half rule"*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(13): p. 4828-30.
13. Goldstein, I., et al., *Women's Sexual Function and Dysfunction: Study, Diagnosis and Treatment*. 2005: Taylor & Francis.
14. Okubo, M., et al., *A case of breast cancer in the axillary tail of Spence - enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography for diagnostic differentiation and preoperative treatment decision*. World J Surg Oncol, 2013. **11**: p. 217.
15. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, *Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures*. Surg Clin North Am, 1993. **73**(4): p. 611-32.
16. Pawlina, W. and M.H. Ross, *Histology: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Doucet, S., et al., *The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates*. PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7579.
18. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014: Elsevier Health Sciences.
19. Osanai, T., et al., *Endoscopic resection of benign breast tumors: retromammary space approach*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2002. **12**(2): p. 100-3.
20. Nakano, Y., et al., *Importance of the retro-mammary space as a route of breast cancer metastasis*. Breast Cancer, 2002. **9**(3): p. 203-7.
21. THOMAIDIS, V., *Cutaneous Flaps in Head and Neck Reconstruction: From Anatomy to Surgery*. 2014: Springer Berlin Heidelberg. 379.
22. Sabel, M.S., *Essentials of Breast Surgery: A Volume in the Surgical Foundations Series*. 2009: Elsevier Health Sciences.

23. Agur, A.M.R., A.F. Dalley, and J.C.B. Grant, *Grant's Atlas of Anatomy*. 2013: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
24. Onuigbo, W.I., *Batson's theory of vertebral venous metastasis: a review*. *Oncology*, 1975. **32**(3-4): p. 145-50.
25. Rovere, G.Q., J.R. Benson, and M. Nava, *Oncoplastic and Reconstructive Surgery of the Breast*. 2010: CRC Press.
26. Rosen, P.P., *Rosen's Breast Pathology*. 2009: Wolters Kluwer Health.
27. Sadler, T.W., *Langman's Medical Embryology*. 2014: Lippincott Williams and Wilkins.
28. Cameron, J.L. and A.M. Cameron, *Current Surgical Therapy*. 2013: Elsevier Health Sciences.
29. Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2015: Elsevier - Health Sciences Division.
30. Parkin, D.M., L. Boyd, and L.C. Walker, *16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010*. *Br J Cancer*, 2011. **105 Suppl 2**: p. S77-81.
31. Sakorafas, G.H., E. Krespis, and G. Pavlakis, *Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective*. *Surg Oncol*, 2002. **10**(4): p. 183-92.
32. Bast, R.C., et al., *Cancer Medicine E.5*. 2000: Decker.
33. Olson, J.S., *Bathsheba's breast : women, cancer, and history*. 2002, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
34. Key, T.J., et al., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*. *Br J Cancer*, 2011. **105**(5): p. 709-22.
35. Bernstein, L., et al., *Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women*. *J Natl Cancer Inst*, 1994. **86**(18): p. 1403-8.
36. Pujol, P., F. Galtier-Dereure, and J. Bringer, *Obesity and breast cancer risk*. *Hum Reprod*, 1997. **12 Suppl 1**: p. 116-25.
37. Blackburn, G.L., et al., *Diet and breast cancer*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2003. **12**(2): p. 183-92.
38. Wynder, E.L., et al., *Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(11): p. 766-75.
39. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. *JAMA*, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
40. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *JAMA*, 2002. **288**(3): p. 321-33.
41. Goss, P.E. and S. Sierra, *Current perspectives on radiation-induced breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(1): p. 338-47.
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. *Lancet*, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
43. Pharoah, P.D., et al., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 1997. **71**(5): p. 800-9.
44. Malone, K.E., et al., *BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history*. *JAMA*, 1998. **279**(12): p. 922-9.
45. Malone, K.E., et al., *Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years*. *Cancer Res*, 2006. **66**(16): p. 8297-308.
46. Weiss, J.R., K.B. Moysich, and H. Swede, *Epidemiology of male breast cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(1): p. 20-6.
47. Zhou, W.B., et al., *The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011. **137**(7): p. 1053-60.

48. Hartmann, L.C., et al., *Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 78-89.
49. Buckley, E., et al., *Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening*. Breast, 2015. **24**(3): p. 208-12.
50. McEvoy, M.P., et al., *Breast Cancer Risk and Follow-up Recommendations for Young Women Diagnosed with Atypical Hyperplasia and Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(10): p. 3346-9.
51. Boughey, J.C., et al., *Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia*. J Clin Oncol, 2010. **28**(22): p. 3591-6.
52. Afonso, N. and D. Bouwman, *Lobular carcinoma in situ*. Eur J Cancer Prev, 2008. **17**(4): p. 312-6.
53. Chuba, P.J., et al., *Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5534-41.
54. Hindle, W.H., *Breast Care: A Clinical Guidebook for Women's Primary Health Care Providers*. 2012: Springer New York.
55. Sinn, H.P. and H. Kreipe, *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition*. Breast Care (Basel), 2013. **8**(2): p. 149-54.
56. Welch, H.G., S. Woloshin, and L.M. Schwartz, *The sea of uncertainty surrounding ductal carcinoma in situ--the price of screening mammography*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(4): p. 228-9.
57. Virnig, B.A., et al., *Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS)*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009(185): p. 1-549.
58. Brunicaudi, F., et al., *Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition*. 2014: McGraw-Hill Education.
59. Kerlikowske, K., *Epidemiology of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 139-41.
60. Zhang, Z.D., *[Whole organ giant section histopathologic studies on breast cancer--I. Multi-centric lesions]*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 1991. **13**(5): p. 356-8.
61. Tunon-de-Lara, C., et al., *Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment--the experience of one institute*. Am J Clin Oncol, 2001. **24**(6): p. 531-6.
62. Wilkinson, J.B., et al., *Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(12): p. 3785-91.
63. Lebeau, A., et al., *[Invasive breast cancer: the current WHO classification]*. Pathologie, 2014. **35**(1): p. 7-17.
64. Walker, R.A., *The complexities of breast cancer desmoplasia*. Breast Cancer Res, 2001. **3**(3): p. 143-5.
65. Tavassoli, F. and P. Devilee, *World Health Organization Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs (2003)*. Lyon, France: IARC Press.
66. Linda, A., et al., *Rare breast neoplasms: is there any peculiar feature on magnetic resonance mammography?* Radiol Med, 2007. **112**(6): p. 850-62.
67. Kuroda, H., et al., *Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast*. Virchows Arch, 2005. **446**(1): p. 10-4.
68. Fong, M., et al., *Inter- and intra-ethnic differences for female breast carcinoma incidence in the continental United States and in the state of Hawaii*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **97**(1): p. 57-65.
69. Baretta, Z., et al., *Resistance to trastuzumab in HER2-positive mucinous invasive ductal breast carcinoma*. Clin Breast Cancer, 2013. **13**(2): p. 156-8.
70. Varga, Z. and E. Mallon, *Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. daily practice and pitfalls*. Breast Dis, 2008. **30**: p. 15-9.
71. Lee, J.-H., et al., *Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study*. World Journal of Surgical Oncology, 2010. **8**: p. 34-34.

72. Machado, A.B., et al., *Central nervous system metastases from breast carcinoma. A clinical and laboratorial study in 47 patients.* Arq Neuropsiquiatr, 1998. **56**(2): p. 188-92.
73. Harris, M., et al., *A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast.* Br J Cancer, 1984. **50**(1): p. 23-30.
74. Harake, M.D., A.J. Maxwell, and S.A. Sukumar, *Primary and metastatic lobular carcinoma of the breast.* Clin Radiol, 2001. **56**(8): p. 621-30.
75. Rosen, P.P., et al., *Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis.* Cancer, 1995. **75**(6): p. 1320-6.
76. Wagner, T.D., et al., *Pure tubular breast carcinoma: a 34 year study of outcomes.* Breast J, 2008. **14**(5): p. 512-3.
77. Javid, S.H., et al., *Tubular carcinoma of the breast: results of a large contemporary series.* Am J Surg, 2009. **197**(5): p. 674-7.
78. Romano, A.M., et al., *Tubular carcinoma of the breast: Institutional and SEER database analysis supporting a unique classification.* Breast Dis, 2015. **35**(2): p. 103-11.
79. Min, Y., et al., *Tubular Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Features and Survival Outcome Compared with Ductal Carcinoma In Situ.* Journal of Breast Cancer, 2013. **16**(4): p. 404-409.
80. Connolly, J.L., *Changes and problematic areas in interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition, for breast cancer.* Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(3): p. 287-91.
81. Sobin, L.H., *TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors.* Cancer, 2001. **91**(8 Suppl): p. 1589-92.
82. Frederick L, G., et al., *AJCC Cancer Staging Manual.* 2013: Springer New York.
83. Korde, L.A., et al., *Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations.* J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2114-22.
84. Fentiman, I.S., A. Fourquet, and G.N. Hortobagyi, *Male breast cancer.* Lancet, 2006. **367**(9510): p. 595-604.
85. Borgen, P.I., et al., *Current management of male breast cancer. A review of 104 cases.* Ann Surg, 1992. **215**(5): p. 451-7; discussion 457-9.
86. Gomez-Raposo, C., et al., *Male breast cancer.* Cancer Treat Rev, 2010. **36**(6): p. 451-7.
87. Ravandi-Kashani, F. and T.G. Hayes, *Male breast cancer: a review of the literature.* Eur J Cancer, 1998. **34**(9): p. 1341-7.
88. Giordano, S.H., A.U. Buzdar, and G.N. Hortobagyi, *Breast cancer in men.* Ann Intern Med, 2002. **137**(8): p. 678-87.
89. Giordano, S.H., *A review of the diagnosis and management of male breast cancer.* Oncologist, 2005. **10**(7): p. 471-9.
90. Cutuli, B., et al., *Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases.* Eur J Cancer, 1995. **31a**(12): p. 1960-4.
91. Thorlacius, S., et al., *Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer.* Lancet, 1995. **346**(8974): p. 544-5.
92. Wooster, R., et al., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.* Nature, 1995. **378**(6559): p. 789-92.
93. Sotiriou, C. and L. Pusztai, *Gene-expression signatures in breast cancer.* N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 790-800.
94. Howlader, N., et al., *US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status.* J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(5).
95. Fan, C., et al., *Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(6): p. 560-9.
96. Harris, J.R., et al., *Diseases of the Breast.* 2012: Wolters Kluwer Health.
97. Dabbs, D.J., *Breast Pathology.* 2011: Elsevier Health Sciences.
98. Lappano, R., A. Pisano, and M. Maggiolini, *GPER Function in Breast Cancer: An Overview.* Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 66.

99. Catalano, S., et al., *Tamoxifen through GPER upregulates aromatase expression: a novel mechanism sustaining tamoxifen-resistant breast cancer cell growth*. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **146**(2): p. 273-85.
100. Li, X., et al., *Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways*. *Mol Cell Biol*, 2004. **24**(17): p. 7681-94.
101. Hess, R.A., *Estrogen in the adult male reproductive tract: a review*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003. **1**: p. 52.
102. Yaghmaie, F., et al., *Caloric restriction reduces cell loss and maintains estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the pre-optic hypothalamus of female B6D2F1 mice*. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005. **26**(3): p. 197-203.
103. Koehler, K.F., et al., *Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta*. *Endocr Rev*, 2005. **26**(3): p. 465-78.
104. Bentzon, N., et al., *Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer*. *Int J Cancer*, 2008. **122**(5): p. 1089-94.
105. Fisher, B., et al., *Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**(7): p. 1076-87.
106. Lange, C.A., et al., *Progesterone receptor action: translating studies in breast cancer models to clinical insights*. *Adv Exp Med Biol*, 2008. **630**: p. 94-111.
107. Gadkar-Sable, S., et al., *Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues*. *Front Biosci*, 2005. **10**: p. 2118-30.
108. Wiehle, R., et al., *CDB-4124, a progesterone receptor modulator, inhibits mammary carcinogenesis by suppressing cell proliferation and inducing apoptosis*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011. **4**(3): p. 414-24.
109. Mitri, Z., T. Constantine, and R. O'Regan, *The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy*. *Chemother Res Pract*, 2012. **2012**: p. 743193.
110. Ross, J.S. and J.A. Fletcher, *HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer*. *Am J Clin Pathol*, 1999. **112**(1 Suppl 1): p. S53-67.
111. Kaptain, S., L.K. Tan, and B. Chen, *Her-2/neu and breast cancer*. *Diagn Mol Pathol*, 2001. **10**(3): p. 139-52.
112. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
113. Wang, H.H., Y.C. Chung, and J.L. Sun, *The effects of education program on knowledge and intention of breast cancer screening in Taiwan*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012. **13**(11): p. 5545-9.
114. Rollins, G., *IOM says: X-ray mammography remains the gold standard in breast cancer screening technology*. *Rep Med Guidel Outcomes Res*, 2001. **12**(8): p. 1-2, 5.
115. *MRI's emerging role in breast cancer screening. The American Cancer Society now recommends MRI in addition to mammography for women at high risk for breast cancer*. *Harv Womens Health Watch*, 2007. **15**(2): p. 1-3.
116. Berg, W.A., et al., *Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk*. *JAMA*, 2012. **307**(13): p. 1394-404.
117. Berg, W.A., et al., *Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer*. *JAMA*, 2008. **299**(18): p. 2151-63.
118. Sardanelli, F., et al., *Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **183**(4): p. 1149-57.
119. Smith, R.A., et al., *American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003*. *CA Cancer J Clin*, 2003. **53**(3): p. 141-69.



120. Saslow, D., et al., *American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(2): p. 75-89.
121. Oeffinger, K.C., et al., *Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society*. JAMA, 2015. **314**(15): p. 1599-1614.
122. Campos-Outcalt, D., *Breast cancer screening: The latest from the USPSTF*. J Fam Pract, 2015. **64**(7): p. 407-10.
123. Wubker, A., *Explaining variations in breast cancer screening across European countries*. Eur J Health Econ, 2014. **15**(5): p. 497-514.
124. Altobelli, E. and A. Lattanzi, *Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review)*. Int J Oncol, 2014. **45**(5): p. 1785-92.
125. Gültekin, D.D.M. *Cancer in Turkey*. 2014; Available from: [http://www.kanser.gov.tr/Dosya/Sunular/Cancer\\_Control\\_2014.pdf](http://www.kanser.gov.tr/Dosya/Sunular/Cancer_Control_2014.pdf).
126. Sağlık Bakanlığı, T.H.S.K., Kanser Daire Başkanlığı. *Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları Genelgesi*. 2015; 2015:[Available from: <http://www.kanser.gov.tr/Dosya/genelge/MEME.doc>.
127. Nusbaum, N.J., *Role of the clinical breast examination in breast cancer screening does this patient have breast cancer? Does this patient have breast cancer?* Barton MB, Harris R, Fletcher SW JAMA 1999;282:1270-1280. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**(7): p. 991-2.
128. Baines, C.J., A.B. Miller, and A.A. Bassett, *Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study*. Cancer, 1989. **63**(9): p. 1816-22.
129. Engel, J.M., et al., *All-cause mortality is decreased in women undergoing annual mammography before breast cancer diagnosis*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(4): p. 898-902.
130. Elmore, J.G. and R. Etzioni, *Effect of Screening Mammography on Cancer Incidence and Mortality*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(9): p. 1490-1.
131. Bleyer, A., C. Baines, and A.B. Miller, *Impact of Screening Mammography on Breast Cancer Mortality*. Int J Cancer, 2015.
132. Nelson, H.D., et al., *Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2009. **151**(10): p. 727-37, W237-42.
133. Winkel, R.R., et al., *Inter-observer agreement according to three methods of evaluating mammographic density and parenchymal pattern in a case control study: impact on relative risk of breast cancer*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 274.
134. Schetter, S.E., et al., *Differential impact of body mass index on absolute and percent breast density: implications regarding their use as breast cancer risk biomarkers*. Breast Cancer Res Treat, 2014. **146**(2): p. 355-63.
135. Freer, P.E., *Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening*. Radiographics, 2015. **35**(2): p. 302-15.
136. Masarwah, A., et al., *Very low mammographic breast density predicts poorer outcome in patients with invasive breast cancer*. Eur Radiol, 2015. **25**(7): p. 1875-82.
137. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects*. Breast Cancer Res, 2011. **13**(6): p. 223.
138. Kalaf, J.M., *Mammography: a history of success and scientific enthusiasm*. Radiol Bras, 2014. **47**(4): p. VII-VIII.
139. Nees, A.V., *Digital mammography: are there advantages in screening for breast cancer?* Acad Radiol, 2008. **15**(4): p. 401-7.
140. Honda, C. and H. Ohara, *Advantages of magnification in digital phase-contrast mammography using a practical X-ray tube*. Eur J Radiol, 2008. **68**(3 Suppl): p. S69-72.
141. Ohsumi, S., et al., *Breast biopsy for mammographically detected nonpalpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (Mammotome) and upright-type*

- stereotactic mammography unit without a digital imaging system: experience of 500 biopsies.* Breast Cancer, 2014. **21**(2): p. 123-7.
142. *Acr, 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System.* 2014: American College of Radiology.
  143. Lang, K., I. Andersson, and S. Zackrisson, *Breast cancer detection in digital breast tomosynthesis and digital mammography-a side-by-side review of discrepant cases.* Br J Radiol, 2014. **87**(1040): p. 20140080.
  144. Astley, S. and S.M. Astley, *Digital Mammography: 8th International Workshop, IWDM 2006, Manchester, UK, June 18-21, 2006, Proceedings.* 2006: Springer.
  145. Lee, C.H., et al., *Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings.* Radiology, 1997. **202**(3): p. 849-54.
  146. Lind, D.S., et al., *Stereotactic core biopsy reduces the reexcision rate and the cost of mammographically detected cancer.* J Surg Res, 1998. **78**(1): p. 23-6.
  147. Burkhardt, J.H. and J.H. Sunshine, *Core-needle and surgical breast biopsy: comparison of three methods of assessing cost.* Radiology, 1999. **212**(1): p. 181-8.
  148. Hatmaker, A.R., et al., *Cost-effective use of breast biopsy techniques in a Veterans health care system.* Am J Surg, 2006. **192**(5): p. e37-41.
  149. Salami, N., et al., *Triple test approach to inadequate fine needle aspiration biopsies of palpable breast lesions.* Acta Cytol, 1999. **43**(3): p. 339-43.
  150. Pettine, S., et al., *Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive, and cost effective.* Am J Surg, 1996. **171**(5): p. 474-6.
  151. Hooley, R.J., L.M. Scoutt, and L.E. Philpotts, *Breast ultrasonography: state of the art.* Radiology, 2013. **268**(3): p. 642-59.
  152. Lin, H., H. Lin, and H. Liang, *[Diagnostic value of ultrasonography in combination with mammography for breast cancer within 2 cm: a meta-analysis].* Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2013. **33**(11): p. 1699-703.
  153. Gartlehner, G., et al., *Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **4**: p. CD009632.
  154. Boonlikit, S., *Comparison of mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography alone for breast cancer screening in asymptomatic women.* Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(12): p. 7731-6.
  155. Zimmermann, N. and R. Ohlinger, *Diagnostic value of palpation, mammography, and ultrasonography in the diagnosis of fibroadenoma: impact of breast density, patient age, ultrasonographic size, and palpability.* Ultraschall Med, 2012. **33**(7): p. E151-7.
  156. Sohn, Y.M., et al., *Breast ultrasonography in young Asian women: analyses of BI-RADS final assessment category according to symptoms.* Acta Radiol, 2011. **52**(1): p. 35-40.
  157. Ozdemir, A., et al., *Differential diagnosis of solid breast lesions: contribution of Doppler studies to mammography and gray scale imaging.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(10): p. 1091-101; quiz 1102.
  158. Cho, N., et al., *Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US--influence on radiologist accuracy.* Radiology, 2012. **262**(1): p. 80-90.
  159. Svensson, W.E., A.J. Pandian, and H. Hashimoto, *The use of breast ultrasound color Doppler vascular pattern morphology improves diagnostic sensitivity with minimal change in specificity.* Ultraschall Med, 2010. **31**(5): p. 466-74.
  160. McRobbie, D.W., et al., *MRI from Picture to Proton.* 2007: Cambridge University Press.
  161. Rudat, V., et al., *MRI and Ultrasonography for assessing multifocal disease and tumor size in breast cancer: Comparison with histopathological results.* Gulf J Oncolog, 2015. **1**(17): p. 65-72.
  162. Feig, S., *Comparison of costs and benefits of breast cancer screening with mammography, ultrasonography, and MRI.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2011. **38**(1): p. 179-96, ix.

163. Othman, E., et al., *Comparison of false positive rates for screening breast magnetic resonance imaging (MRI) in high risk women performed on stacked versus alternating schedules*. Springerplus, 2015. 4: p. 77.
164. Baltzer, P.A., et al., *False-positive findings at contrast-enhanced breast MRI: a BI-RADS descriptor study*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 194(6): p. 1658-63.
165. Schmitz, A.C., et al., *Contrast-enhanced 3.0-T breast MRI for characterization of breast lesions: increased specificity by using vascular maps*. Eur Radiol, 2008. 18(2): p. 355-64.
166. Piccoli, C.W., *Contrast-enhanced breast MRI: factors affecting sensitivity and specificity*. Eur Radiol, 1997. 7 Suppl 5: p. 281-8.
167. Jansen, S.A., et al., *Differentiation between benign and malignant breast lesions detected by bilateral dynamic contrast-enhanced MRI: a sensitivity and specificity study*. Magn Reson Med, 2008. 59(4): p. 747-54.
168. Benndorf, M., et al., *Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes*. Acta Radiol, 2010. 51(7): p. 715-21.
169. Saslow, D., et al., *American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2007. 57(2): p. 75-89.
170. Tampellini, M., et al., *Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2006. 98(3): p. 241-8.
171. Nalini, R., et al., *Usefulness of serum CA 15.3 and histopathological prognostic indices in breast cancer*. Indian J Clin Biochem, 2005. 20(1): p. 165-8.
172. Fahmueller, Y.N., et al., *CA 15-3 is a predictive and prognostic biomarker in patients with metastasized breast cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013. 51(1): p. 63-6.
173. Duffy, M.J., et al., *CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer*. Int J Biol Markers, 2000. 15(4): p. 330-3.
174. Bon, G.G., et al., *Clinical and technical evaluation of ACS BR serum assay of MUC1 gene-derived glycoprotein in breast cancer, and comparison with CA 15-3 assays*. Clin Chem, 1997. 43(4): p. 585-93.
175. Harris, L., 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(33): p. 5287-312.
176. Lee, J.S., et al., *Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer*. Ann Oncol, 2013. 24(5): p. 1225-31.
177. Cervino, A.R., et al., *Correlation between cancer antigen 15.3 value and qualitative and semiquantitative parameters of positron emission tomography/computed tomography in breast cancer patients*. Curr Radiopharm, 2014. 7(1): p. 20-8.
178. Kruse, V., et al., *CA 15.3 measurements for separating FDG PET/CT positive from negative findings in breast carcinoma recurrence. Factors influencing the area under the ROC curve*. Nuklearmedizin, 2014. 53(4): p. 131-8.
179. Kurian, S., M. Khan, and M. Grant, *CA 27-29 in patients with breast cancer with pulmonary fibrosis*. Clin Breast Cancer, 2008. 8(6): p. 538-40.
180. Lauro, S., et al., *Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients*. Anticancer Res, 1999. 19(4C): p. 3511-5.
181. Jesmin, S., et al., *The dynamics of angiogenic factors and their soluble receptors in relation to organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis*. Inflammation, 2013. 36(1): p. 186-96.
182. Maruyama, H., et al., *The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor*. J Vet Med Sci, 2004. 66(5): p. 573-5.

183. Khorana, A.A., et al., *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(3): p. 632-4.
184. Lupu, F., et al., *Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis*. Thromb Res, 2014. **133 Suppl 1**: p. S28-31.
185. Loscalzo, J. and A.I. Schafer, *Thrombosis and Hemorrhage*. 2003: Lippincott Williams & Wilkins.
186. Pallister, C., A. Garner, and M. Watson, *Haematology*. 2010: Scion.
187. Zhu, D., *Mathematical modeling of blood coagulation cascade: kinetics of intrinsic and extrinsic pathways in normal and deficient conditions*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007. **18**(7): p. 637-46.
188. McGee, M.P. and L.C. Li, *Functional difference between intrinsic and extrinsic coagulation pathways. Kinetics of factor X activation on human monocytes and alveolar macrophages*. J Biol Chem, 1991. **266**(13): p. 8079-85.
189. Rodwell, V., et al., *Harpers Illustrated Biochemistry 30th Edition*. 2015: McGraw-Hill Education.
190. Hall, C.E. and H.S. Slayter, *The fibrinogen molecule: its size, shape, and mode of polymerization*. J Biophys Biochem Cytol, 1959. **5**(1): p. 11-6.
191. Riabov, G.A. and I.N. Pasechnik, *[The activation of the blood coagulation system in cancer patients: the fibrinopeptide A level and its relationship to tumor spread]*. Gematol Transfuziol, 1992. **37**(7-8): p. 23-5.
192. Chapin, J.C. and K.A. Hajjar, *Fibrinolysis and the control of blood coagulation*. Blood reviews, 2015. **29**(1): p. 17-24.
193. Smit, J.W., et al., *Degradation of extracellular matrix by metastatic follicular thyroid carcinoma cell lines: role of the plasmin activation system*. Thyroid, 1999. **9**(9): p. 913-9.
194. Pedrozo, H.A., et al., *Potential mechanisms for the plasmin-mediated release and activation of latent transforming growth factor-beta1 from the extracellular matrix of growth plate chondrocytes*. Endocrinology, 1999. **140**(12): p. 5806-16.
195. Yoshimura, Y., et al., *Effects of prolactin on ovarian plasmin generation in the process of ovulation*. Biol Reprod, 1992. **46**(3): p. 322-7.
196. Ogiwara, K., et al., *Apparent involvement of plasmin in early-stage follicle rupture during ovulation in medaka*. Biol Reprod, 2012. **86**(4): p. 113.
197. Varju, I., et al., *Fractal kinetic behavior of plasmin on the surface of fibrin meshwork*. Biochemistry, 2014. **53**(40): p. 6348-56.
198. Daniels, R., *Delmar's Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. 2009: Cengage Learning.
199. Gaffney, P.J., D.A. Lane, and M. Brasher, *Soluble high-molecular-weight E fragments in the plasmin-induced degradation products of cross-linked human fibrin*. Clin Sci Mol Med, 1975. **49**(2): p. 149-56.
200. Chen, J.P., H.M. Shurley, and M. Vickroy, *A facile separation of fragments D and E from the fibrinogen-fibrin degradation products of three mammalian species*. Biochem Biophys Res Commun, 1974. **61**(1): p. 66-71.
201. Bach-Gansmo, E.T., H.C. Godal, and O.H. Skjongsberg, *Degradation of fibrinogen and cross-linked fibrin by human neutrophil elastase generates D-like fragments detected by ELISA but not latex D-dimer test*. Thromb Res, 1998. **92**(3): p. 125-34.
202. Brown, M.D., et al., *The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis*. Ann Emerg Med, 2002. **40**(2): p. 133-44.
203. Verhovsek, M., et al., *Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism*. Ann Intern Med, 2008. **149**(7): p. 481-90, W94.
204. Yoshioka, K., et al., *Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products produced during disseminated intravascular coagulation in childhood*. Eur J Pediatr, 1982. **138**(1): p. 46-8.
205. Adam, S.S., N.S. Key, and C.S. Greenberg, *D-dimer antigen: current concepts and future prospects*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2878-87.

206. Sato, N., H. Takahashi, and A. Shibata, *Fibrinogen/fibrin degradation products and D-dimer in clinical practice: interpretation of discrepant results*. Am J Hematol, 1995. **48**(3): p. 168-74.
207. Schrecengost, J.E., et al., *Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism*. Clin Chem, 2003. **49**(9): p. 1483-90.
208. Taipale, J. and J. Keski-Oja, *Growth factors in the extracellular matrix*. Faseb j, 1997. **11**(1): p. 51-9.
209. Hallett, M.A., et al., *Anti-matrix metalloproteinase-9 DNzyme decreases tumor growth in the MMTV-PyMT mouse model of breast cancer*. Breast Cancer Res, 2013. **15**(1): p. R12.
210. Foley, C.J., et al., *Matrix metalloproteinase 1a deficiency suppresses tumor growth and angiogenesis*. Oncogene, 2014. **33**(17): p. 2264-72.
211. Tang, J.Q., et al., *Extrahepatic synthesis of coagulation factor VII by colorectal cancer cells promotes tumor invasion and metastasis*. Chin Med J (Engl), 2010. **123**(24): p. 3559-65.
212. Ma, Y.Y., et al., *Interaction of coagulation factors and tumor-associated macrophages mediates migration and invasion of gastric cancer*. Cancer Sci, 2011. **102**(2): p. 336-42.
213. Blackwell, K., et al., *Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(1): p. 77-82.
214. Oya, M., et al., *Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker*. Surg Today, 1998. **28**(4): p. 373-8.
215. Gerner, C., et al., *Elevated plasma levels of crosslinked fibrinogen gamma-chain dimer indicate cancer-related fibrin deposition and fibrinolysis*. Thromb Haemost, 2001. **85**(3): p. 494-501.
216. Okholm, M., et al., *Fibrin and fibrinogen degradation products in plasma of patients with colorectal adenocarcinoma*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(10): p. 1102-6.
217. Tas, F., L. Kilic, and D. Duranyildiz, *Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer*. Tumour Biol, 2014. **35**(6): p. 5985-92.
218. Blackwell, K., et al., *Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status*. J Clin Oncol, 2000. **18**(3): p. 600-8.
219. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2011: Wiley.
220. *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review*. The Lancet. **380**(9855): p. 1778-1786.
221. van Ravesteyn, N.T., et al., *Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk*. Ann Intern Med, 2012. **156**(9): p. 609-17.
222. Feig, S.A. and R.E. Hendrick, *Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 119-24.
223. Brenner, D.J. and H.I. Amols, *Enhanced risk from low-energy screen--film mammography X rays*. Br J Radiol, 1989. **62**(742): p. 910-4.
224. Bijwaard, H., et al., *Breast cancer risk from different mammography screening practices*. Radiat Res, 2010. **174**(3): p. 367-76.
225. Adcock, D.F. and D.B. Howe, *Radiation dose and risk in screening mammography*. J Med Syst, 1994. **18**(4): p. 173-8.
226. Burford, B., et al., *Autoantibodies to MUC1 glycopeptides cannot be used as a screening assay for early detection of breast, ovarian, lung or pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2013. **108**(10): p. 2045-55.
227. Ambeba, E. and F. Linkov, *Advancements in the use of blood tests for cancer screening in women at high risk for endometrial and breast cancer*. Future Oncol, 2011. **7**(12): p. 1399-414.

228. Arslan, N., et al., *Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis.* Ann Nucl Med, 2000. **14**(5): p. 395-9.
229. Gion, M., et al., *Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer.* Clin Chem, 1999. **45**(5): p. 630-7.
230. Tondini, C., et al., *Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer.* Cancer Res, 1988. **48**(14): p. 4107-12.
231. Gion, M., et al., *The tumour associated antigen CA15.3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases.* Br J Cancer, 1991. **63**(5): p. 809-13.
232. Gion, M., et al., *CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases.* Eur J Cancer, 2001. **37**(3): p. 355-63.
233. Dehaghani, A.S., et al., *Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy postmenopausal women.* Pathol Oncol Res, 2007. **13**(4): p. 360-4.
234. Dalamaga, M., et al., *Elevated serum visfatin/nicotinamide phosphoribosyl-transferase levels are associated with risk of postmenopausal breast cancer independently from adiponectin, leptin, and anthropometric and metabolic parameters.* Menopause, 2011. **18**(11): p. 1198-204.
235. Bjermer, J., et al., *Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein (AFP), neuron-specific enolase (NSE) and CA19.9 from the NORIP study.* Scand J Clin Lab Invest, 2008. **68**(8): p. 703-13.
236. Benjamin, J.B., V. Jayanthi, and H. Devaraj, *MUC1 expression and its association with other aetiological factors and localization to mitochondria in preneoplastic and neoplastic gastric tissues.* Clin Chim Acta, 2010. **411**(23-24): p. 2067-72.
237. McGuckin, M.A., et al., *Circulating tumour-associated mucin concentrations, determined by the CASA assay, in healthy women.* Clin Chim Acta, 1993. **214**(2): p. 139-51.

## 12. EKLER

### 12.1. Bilgilendirme Formu

Meme Kanseri Taramasında DR-70 'in Duyarlılığı ve Özgüllüğü

#### **BİLGİLENDİRME FORMU**

Meme kanseri tanı ve takibinde mevcut laboratuvar testlerinden daha etkili olabileceği düşünülen, DR-70 adlı kan belirtecinin ölçümüne dayanan bir kan tahlilinin başarı oranının değerlendirilmesi amacıyla bilimsel bir araştırma planlanmış ve Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulundan araştırma için onay alınmıştır.

Bu araştırmanın tasarımında değerlendirilecek 2 grup bulunmaktadır; 1) meme kanseri tanısı almış hastalar ve 2) kanser tanısı olmayan, yaş aralığı ve geçirilmiş hastalık açısından kriterlere uygun, kanserli grupla benzer yaş dağılımına sahip hastalar. Bu iki gruptan alınan kan örneklerinde DR-70 ölçümü yapılacak ve sonuçlarla testin duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilecektir.

Yukarıda açıklanan çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyup, sorularınıza araştırmamızdan açık yanıtlar isteyiniz.

Rızanız halinde, DR-70 ölçümünde kullanılmak üzere, poliklinik takiplerinde size uygulanmış olan rutin kan tetkiklerinden arta kalan ve normalde imha edilecek olan kan serumu kullanılacaktır. Bu test için sizden ayrıca kan alınmayacaktır. Bu yüzden, bu testten kaynaklı size yönelik bir sağlık riski, yan etki veya komplikasyon söz konusu değildir. Bu test için size herhangi bir ilaç veya kimyasal verilmeyecek, almanız istenmeyecektir. Ayrıca kullandığınız herhangi bir ilaç veya besin bu testi etkilemeyecektir.

Bu çalışma herhangi bir tedavi içermemektedir. Çalışmanın sonuçlarının ise gelecekte meme kanseri tanı ve takibinde daha etkili olunması ve tedavinin daha başarılı olmasına katkıda bulunması beklenmektedir.

Bu çalışmaya bağlı herhangi bir yasal sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Size veya bağlı olduğunuz sosyal güvencenize yönelik herhangi bir masraf ve maliyet söz konusu değildir. Aynı zamanda çalışmaya katılanlara yönelik ödeme, ücret, maddi karşılık bulunmamaktadır ve tamamen gönüllü katılımcılarla yürütülmektedir. İsteddiğiniz zaman, aşağıda adları yazılı sorumlu çalışmacı ve öğretim üyesine ulaşarak, çalışmadan çıkarılmayı isteyebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili kayıtlı bilgileriniz çalışmacılarda mahfuz kalacak ve gizli tutulacaktır. Sadece kimliğiniz belirtilmeden, kan değeriniz istatistiksel değerlendirme için kullanılacaktır.

Çalışmacılar :

Dr. Sina Mokhtaré  
Marmara Üniversitesi Eđt. ve Arş. Hast.  
Genel Cerrahi Kliniđi  
Fevziçakmak mh. Mimar Sinan cd. No.41  
34899 – Pendik / İstanbul  
0535 943 28 17  
0216 625 45 45 (dahili 1517 veya 3629)

Yrd. Doç. Dr. M. Ümit Uğurlu  
Marmara Üniversitesi Eđt. ve Arş. Hast.  
Genel Cerrahi Kliniđi  
Fevziçakmak mh. Mimar Sinan cd. No.41  
34899 – Pendik / İstanbul  
0216 625 45 45 (dahili 3650)

## 12.2. Aydınlatılmış Onam Formu

Meme Kanseri Taramasında DR-70 `in Duyarlılığı ve Özgüllüğü

### Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren bir sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı herhangi bir hakkı kaybetmeyeceğimi ve yasal bir sorumluluk altına girmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün;

adı, soyadı : .....

İmzası : .....

Tarih : ...../...../.....

Adresi : .....

Telefonu : .....

Gönüllünün Velisi/Vesii;

adı, soyadı : .....

İmzası : .....

Tarih : ...../...../.....

Adresi : .....

Telefonu : .....

Araştırmacının;

adı, soyadı : .....

İmzası : .....

Tarih : ...../...../.....



### 12.3. Etik Kurulu Onayı



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Etik Kurulu

**PROJENİN ADI:** Meme Kanseri Taramasında DR-70 'in Duyarlılığı ve Özgüllüğü  
**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ:** Yrd.Doç.Dr. Ümit UĞURLU  
**PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR:** Sina MOKHTARE  
**ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI:** 22.06.2015-20

Sayın Yrd.Doç.Dr. Ümit UĞURLU

102 protokol nolu "Meme Kanseri Taramasında DR-70 'in Duyarlılığı ve Özgüllüğü" isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU  
Komisyon Başkanı

Prof. Dr. İnci ALİCAN

Prof. Dr. Hülya AŞÇI

Prof. Dr. Serap AKYÜZ

Prof. Dr. Ufuk YURDALAN

Prof. Dr. Dilşad SAVE

Doç. Dr. Neftise BAHÇECİK

Doç. Dr. Tolga GÜVEN

Doç. Dr. Hakkı ARIKAN

Yrd. Doç.Dr. Ümit UĞURLU

Yrd. Doç. Dr. Betül OKUYAN



Marmara Üniversitesi Göztepe  
Kampusu Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü 34688 Kadıköy /  
İSTANBUL

0 (216) 414 44 23/12 (Faks)  
0 (216) 414 44 23

[saglik.ogrenci@marmara.edu.tr](mailto:saglik.ogrenci@marmara.edu.tr)  
<http://saglik.marmara.edu.tr>

Ayrıntılı bilgi için:  
MR ALKAN