



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KADIN MEME KANSERİNDE IL-18 İLE KEMİK
METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr.SİNAN AYGÜN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALİ ARICAN**

MERSİN-2013



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KADIN MEME KANSERİNDE IL-18 İLE KEMİK
METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr.SİNAN AYGÜN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALİ ARICAN**

Bu tez, BAP-TF DTB (SA) 2011-4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN-2013

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yardımcı olan Hocam Prof. Dr.Ali Arıcan'a ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin, biyokimyasal analiz kısmında yardımcı olan Doç.Dr. Necati MuŐlu'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma görevlileri ile teknik personeline,

Eđitimim süresince sabrını ve manevi desteğini sergileyen eŐime, varlığıyla bana güç veren biricik oğlum Berken'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinan Ayđın

Mersin-2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Tanım ve Epidemiyoloji.....	9
Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri.....	12
Meme Kanserinde Evreleme.....	13
pTNM Patolojik Sınıflama.....	15
Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	17
Tümör Boyutu.....	18
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu.....	19
Tümörün Histopatolojik Tipi.....	19
Tümör Derecesi (Grade).....	19
Lenfovasküler İnvazyon.....	20
Hormon Reseptörleri.....	20
Moleküler Prognostik Parametreler.....	20
HER2/neu.....	20
Kİ-67.....	20
Timidin Bağlama İndeksi (TBI).....	20
P53 Gen Analizi.....	20
Bcl-2 Ekspresyonu.....	21
Siklin E ve p27.....	21
Katepsin D.....	21
Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (uPA).....	21
Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	21
Meme Kanserli Hastalarda Kemik Metastazı.....	22

	<u>Sayfa no</u>
Kemikte Şekillenme (Remodeling) Süreci.....	23
Kemik Metastazının Moleküler Mekanizması ve Tedavisi.....	26
1- Kanser Hücrelerinin Primer Tümörden Kaçışı.....	27
2- Kanser Hücrelerinin Hedef Araması ve Adezyonu.....	27
3- Kanser Hücrelerinin Kemik Mikroçevreye Yerleşimi.....	28
a- Osteolitik Kemik Hastalığı.....	28
b- Osteoblastik Kemik Hastalığı.....	31
IL-18'in Anti Tümör İmmünitede ve Kemik Metastazında Rolü.....	33
Kemik Metastazında Tedavi Seçenekleri.....	36
Eksternal Radyoterapi.....	36
Radyoizotop Tedavi.....	36
Cerrahi Tedavi.....	36
Bisfosfonatlar.....	37
Denosumab.....	37
Teriparatid.....	38
Atresantan.....	38
GEREÇLER VE YÖNTEM.....	39
Örnek Toplama.....	39
İstatistiksel Analiz.....	39
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	46
1. Malignitede Tarama Testi Olarak IL-18.....	48
2. Meme Kanserli Hastanın Takibinde IL-18.....	48
3. Kemik Metastazı Mevcudiyeti ve IL-18 Düzeyi.....	49
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	52
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	67
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	68
TABLolar DİZİNİ.....	69

ÖZET

Kadın Meme Kanserinde IL-18 ile Kemik Metastazı Arasındaki İlişki

Meme kanserinde metastatik hastalık sıklıkla iskelet sistemini etkiler ve metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık olarak %70'inde kemik metastazı gelişir. Meme kanserinde kemik metastazlarını erken dönemde saptayabilen, gidişatı değerlendirebilen ve elverişli tedavi stratejisini belirlemeye izin veren prognostik faktörleri ortaya koymak önemlidir. Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastaların serum IL-18 düzeyinin, metastazı olmayan meme kanserli hastalar ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamız, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine Mart 2011-Mart 2012 tarihleri arasında başvuran 154 kadın ile yapıldı. Bunlardan 51 kişi saptanmış herhangi bir metastazı olmayan meme kanserli gruba (Grup 1), 53 kişi kemik metastazı olan meme kanserli gruba (Grup 2), 50 kişi sağlıklı kontrol grubuna (Grup 3) alındı. Çalışma sonunda gruplar serum IL-18 düzeyi bakımından kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama serum IL-18 düzeyi (1146.16 pg/ml) ile Grup 3'ün (480.33 pg/ml) ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Aynı şekilde Grup 2'nin ortalama serum IL-18 düzeyi (1528.38 pg/ml) ile Grup 3'ün ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Grup 2 ile Grup 1'in IL-18 ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.020$). Ancak Grup 1 ve Grup 2 hastalarının serum IL-18 düzeyi ile yapılan *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizinde, IL-18'in kemik metastazlı hastayı saptamada duyarlılığı yaklaşık %26 olarak bulundu.

Meme kanserli hastaların kemik metastazını değerlendirmeye yönelik yaptığımız çalışmada, karşılaştırılmalı sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da, IL-18'in kemik metastazı varlığını saptamada duyarlılığının düşük olduğu görüldü. Ancak, kemik metastazı olan meme kanserli hastaların takibinde IL-18'in kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ileri çalışmalara gereksim vardır.

Anahtar Sözcükler: IL-18, Kemik metastazı, Meme Kanseri

ABSTRACT

Relation Between IL-18 and Bone Metastasis in Women Breast Cancer

Bone metastases occur in most women with advanced breast cancer, almost 70% of metastatic breast cancer patients have bone metastasis. It is important to find prognostic factors that early detects bone metastasis, affect the course of disease and helps to choose proper treatment strategies for breast cancer. This study aimed to compare the IL-18 levels of breast cancer patients with bone metastasis, breast cancer patients without bone metastasis and healthy volunteers.

Onehundred and fiftyfour subjects who admit to Mersin University internal medicine outpatient clinic between March 2011 and March 2012, were included to our study. Of these 51 breast cancer women patients without any detectable metastasis (Group 1), 53 breast cancer women patients with bone metastasis (Group 2), 50 healthy volunteers (Group 3). We detected human IL-18 levels by mean of sandwich elisa technique. At the end of study we compared IL-18 levels of groups; means of IL-18 levels of Group 1 and Group 2 are significantly higher than that of Group 3 ($p<0,001/p<0,001$). Mean of IL-18 level of Group 2 was significantly higher than that of Group 1 ($p=0,02$). When we analysed Receiver Operating Characteristics (ROC) curve of Group 1 and Group 2, sensitivity of IL-18 in detecting bone metastasis, is about 26%.

Although there is a statistically significant difference between groups, sentivity of IL-18 in detecting bone metastasis, was low. However there is a need for researches about the utility of IL-18, for follow up of breast cancer patients with bone metastasis.

Key Words: Bone Metastasis, Breast Cancer, IL-18

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra, kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir. Yaşam boyu her dokuz kadından birisi, invaziv meme kanseri gelişme riskine sahiptir.¹ Hastaların %50 sinde yaş, ilk menarş ve doğurma tarihi, menopoz yaşı ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri mevcuttur. Yine hastaların %10 unda pozitif aile öyküsü vardır.² Operabl meme kanserli hastalarda uzak metastaz riski; primer tümörün boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu ve tümör belirteçleri gibi prognostik göstergelerle korelasyon göstermektedir.³ Meme kanseri metastazlarının yaklaşık %25'i ilk olarak kemiğe olur ve metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı gözlenir. Çoğu hastada mikst metastazlar gözlenirken, hastaların %15-20'sinde osteoblastik metastazlar ön plandadır.⁴ Tümör kökenli büyüme faktörleri ve sitokinler osteoklast aktivasyonu yolu ile meme kanserli hastalarda osteolitik kemik metastazı gelişiminde önemli rol oynarlar.⁵

Kemik metastazları klinik olarak önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanserine bağlı kemik metastazında ağrı, hiperkalsemi, kırık ve sinir kompresyonu sık görülmektedir.⁶

Meme kanserinde kemik metastazı gelişimi ile buna bağlı ortaya çıkacak olan komplikasyonlar ve ölümlerin azaltılması için tümör biyolojisini iyi anlamak, metastaz sürecinde etkili olan mekanizmaları iyi bilmek gerekir. Meme kanserinde, kemik metastazı ile ilgili mekanizmaların her geçen gün netliğe kavuşması ile birlikte, metastaz sürecinde rol oynayan büyüme faktörleri ve sitokinler ilgi odağı olmuştur. Bunların, meme kanserinin seyrini izlemde ve etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesindeki rolü, yapılan birçok araştırmaya konu olmuştur.

Çalışmamızda kemik metastazı olan meme kanserli hastaların serum İL-18 düzeyi, metastazı olmayan meme kanserli hastaların ve sağlıklı bireylerin serum IL-18 düzeyi ile karşılaştırılacaktır. Ortaya çıkacak sonuçlar ile serum IL-18 düzeyinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazlarını saptamada ve

elverişli tedavi stratejilerini belirlemede ne ölçüde duyarlı bir belirteç olup olamayacağı tartışılacak.

GENEL BİLGİLER

Tanım ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, memenin duktus veya lobüllerini örten, epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur. Kadınlarda görülen kanserlerin üçte birinden sorumludur. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir. Genel olarak gelişmiş ülkelerde, daha yüksek insidansa sahiptir. 2007 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 180.000 kadın meme kanseri tanısı almış ve yaklaşık 40.000 kadın hastalıktan kaybedilmiştir.³ Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2004-2006 yılları arası kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 39.1/100.000 olarak rapor edilmiştir.⁷ Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve artan tedavi seçenekleri nedeniyle meme kanseri mortalitesi azalmaktadır. Ayrıca, ER/PR (östrojen/progesteron reseptörü) pozitif meme kanseri sıklığı, erken evre meme kanseri, invaziv lobüler meme kanseri ve intraduktal karsinom (invaziv olmayan) görülme sıklığı da artmıştır. Bunun en önemli sebebi olarak erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi alternatiflerinin çoğalması gösterilmektedir.¹

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etyolojisi multifaktöriyeldir ve genetik, diet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi pek çok faktöre bağlıdır (Tablo 1). Meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır, östrojenlerin meme epitelindeki proliferatif etkisi, daha sonra deoksiribonükleik asit'in (DNA) hatalı replikasyon olasılığını artırarak mutasyonlara yol açabilmektedir. Bilinen birçok risk faktörü, endojen veya egzogen östrojen uyarısının süresi ve seviyesi ile ilişkilidir. Premenopozal kadınlarda; erken menarş, düzenli ovülasyon ve geç menopoz; postmenopozal kadınlarda ise obesite ve hormon replasman tedavileri, östrojen maruziyetini artıran faktörlerdir. Menarşta her iki yıllık gecikme, risk oranında % 10 azalmaya yol açmaktadır.⁸ 45 yaşından önce menopoza girenlerin meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza girenlerden % 50 oranında daha

azdır. Menopozda her 1 yıllık gecikme, meme kanseri riskini % 1,03 artırmaktadır. 40 yaş öncesi bilateral ooferektomi, yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini % 50 azaltmaktadır.

Gebelik, meme dokusunun somatik mutasyonlara duyarlılığını azaltır; böylece ilk gebeliğin erken yaşta olması, duyarlılık periyodunu kısaltmaktadır. Gebelik, özellikle erken yaşta ve sayıca çok olanlarda riski azaltırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda veya hiç doğum yapmayanlarda risk artmıştır.⁸

Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır.⁹ Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir.¹⁰ Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini artırdığı bildirilmiştir. Diyetin lifden zengin olması ile de memede epitelial proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹¹ Anovulatuvar siklusu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman kadınlarda düşük risk vardır. Premenopozal over kaynaklı olan östrojen, postmenopozal dönemde, periferik yağ dokuda androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulur.⁸ Postmenapozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle beraber obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir.¹²

Etnik olarak farklı toplulukları barındıran aynı popülasyonda da meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir.⁹ Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalı kadınlardan daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da erken tanı ve gelişmiş tedaviler sonucu meme karsinomu mortalitesi azalmıştır.¹³ Ancak Japonya, Kosta Rika ve Singapur'da mortalite artış göstermeye devam etmektedir.¹⁴

Hereditör risk faktörleri meme kanseri gelişimi için önemli olup tüm meme kanserleri içinde % 5-10 oranında sorumlu tutulmaktadır.¹⁵ Ailesinde 1. ya da 2. dereceden yakınlarında meme kanseri olanlar, normal popülasyondan daha fazla meme kanseri görülme riskine sahiptir.¹⁵ Ailesinde 1. dereceden yakını meme kanseri olanlarda risk 1.8 kat artmışken, 2 tane 1. dereceden yakın meme kanseri varsa risk 2.93 kat artmıştır. Eğer bu vakalar 30 yaş ve altında ise risk 2.9 kat, 60 yaşın üstünde ise 1.5 kat artar. Yani aile bireyleri ve

yakınında görülen kanser ne kadar erken yaşta olursa, diğer bireylerde görülme riski o kadar artıyor.¹⁵ Ailesel meme kanseri sendromlarının başında BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör gen (TSG) mutasyonları yer alır.¹⁵ Bunlardan herhangi birinde mutasyon olması halinde meme ve over kanseri riski artar. TSG mutasyonu olasılığının yüksek olduğu hastaların özellikleri şunlardır; erken yaşta (<40 yaş) meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, iki taraflı meme kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği, erkek meme kanseri olması gibi. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları varlığında gelişen tümörler, sporadik meme kanserlerinden daha kötü diferansiye tümörler olup prognozlarının kötü olduğu bilinmektedir.¹⁵ Bunların dışında P53, PTEN, *Mutant Ataxia-Telangiectasia* (ATM) gen mutasyonları artmış kanser ve meme kanseri riskinden sorumludur.¹⁵

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin meme karsinomu risk artışı ile ilişkili olduğu (özellikle de lobüler tip karsinomla) gösterilmiştir.¹⁶ Anti-östrojenik tedaviler (tamoksifen, kastrasyon) meme kanseri gelişimini azaltmaktadır, ancak meme kanseri riskindeki azalma ile serum östradiol seviyeleri arasındaki korelasyon, hormon seviyelerinin değişkenlik göstermesi nedeni ile tutarlı bulunamamıştır. Premenopozal hastalarda serum östrojen düzeyleri gebelik ve adet dönemlerinde belirgin dalgalanmalar göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda, meme kanseri riski ile hormon seviyeleri arasındaki ilişki daha tutarlıdır. Yapılan dokuz prospektif çalışmada, östrojen düzeyleri ile meme kanseri riskindeki artış açıkça gösterilmiştir. *Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation* (MORE) çalışmasında serum östrojen düzeyi yüksek olanlarda (>12 pmol/L) düşük olanlara göre meme kanseri riskinde 2 kat artış olduğu belirlenmiştir.¹⁷

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, meme dokusu radyasyon etkisine en hassas dokulardan birtanesidir, 40 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığı bir diğer risk faktörüdür. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır.¹⁷ Memedeki benign non-proliferatif lezyonlar (fibrokistik

değişiklikler, soliter papillom, basit fibroadenom) meme kanseri riskinde artışla ilişkili değildir.¹⁹

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri.

<i>MAJÖR</i>	<i>MINÖR</i>
• Yaş	• Irk
• Cinsiyet	• Menstrüal öykü
• Aile öyküsünde meme kanseri	• Doğum öyküsü
• BRCA -1 ve BRCA- 2 mutasyonu	• Östrojen alımı
• Atipik hiperplazi	• Diyet ve obezite
	• Radyasyon

Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri

Meme karsinomu, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre çeşitli grupları kapsamaktadır. Bu durumun prognoz ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir yeri vardır. Meme kanserlerinin % 95'i meme duktus veya lobül epitelinden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise % 5'den az bir grubu oluşturmaktadır. Meme karsinomu in situ ve invaziv (infiltratif) olarak iki ana gruba ayrılır. İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Işık mikroskopunda stromaya invazyon yoktur. İnvaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir.³ En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (Tablo 2).²⁰

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması.

<i>İnvaziv Olmayan Kanser</i>	<i>İnvaziv Kanser</i>	<i>Meme başının Paget's hastalığı</i>
Duktal Karsinoma in situ (DCIS)	İnvaziv duktal karsinom (%70-80)	
Lobüler Karsinoma in situ (LCIS)	İnvaziv lobüler karsinom (% 5-10)	
	Müsinöz karsinom (% 1-2)	
	Meduller karsinom (% 1-5)	
	Papiller karsinom (% 1)	
	Tübüler karsinom (% 2)	
	Adenoid kistik karsinom	
	Sekretuar (juvenil) karsinom	
	Apokrin karsinom	
	Metaplastik karsinom	
	İnflamatuvar karsinom	
	Diğerleri	

Diğer önemli histopatolojik bulgular ise, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve histolojik derecedir. Histolojik olarak tümörün farklılaşma derecesi Bloom-Richardson sistemine göre 3'e ayrılır. Bu sistemde tümörde tubul oluşumu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; *grade* I, II, III olarak adlandırılır (iyi diferansiye Grade 1, orta derecede diferansiye Grade 2 ve kötü diferansiye Grade 3).²¹

Meme kanserinde son zamanlarda yeni sınıflamalar yapılmaktadır ve bu sınıflamalar üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır.¹⁰ Sınıflama sırasında dikkate alınan veriler, histopatolojik tümör tipi ve farklılaşma, tümörün yaygınlığı (boyut, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz), biyolojik belirteçler (ER, PR, c-erb-B2) ve tümör genetiğidir.

Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinin güncel evrelendirmesinde AJCC (American Joint Committee on Cancer; Amerikan Kanser Ortak Komitesi) 2002 evrelendirme

sistemi kullanılmaktadır. Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan evreleme sistemi kullanılmaktadır.²² Buna göre klinik ve patolojik veriler tümörün yaygınlığı konusunda, dolayısıyla prognoz hakkında bilgi verir (Tablo 3)

Tablo 3. Meme kanseri AJCC 2002 evrelendirme sistemi.

Primer Tümör (T)
TX: Primer tümör saptanamamaktadır
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis: İn situ karsinom
Tis(DCIS) Duktal karsinoma in situ
Tis(LCIS) Lobüler karsinoma in situ
Tis(Paget) Kitle olmadan meme başının Paget hastalığı
T1: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic: Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a: Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b: Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1.0 cm
T1c: Tümör > 1.0 cm ancak en büyük çapı ≤ 2.0 cm
T2: En büyük boyutu 2 cm.den büyük, 5 cm.den küçük tümör
T3: En büyük boyutu 5 cm.den büyük tümör
T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c: Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)
T4d: İnflamatuar karsinom *

*İnflamatuar karsinoma, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endürasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Tablo 3. Meme kanseri AJCC 2002 evrelendirme sistemi.

Bölgesel Lenf Nodları (N)
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarında metastaz
N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz olduğunda
N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod (ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı
N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
N3b: İpsilateral internal mammarial lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz
Metastaz (M)
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

pTNM Patolojik Sınıflama

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskopik boyutlarda tümör varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir (Tablo 4). TNM evrelendirmelerinin gruplandırılması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. pTNM patolojik sınıflama.

pT: Cerrahi sınırlarda mikroskopik boyutlarda tümör
pN: Bölgesel lenf nodları
pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.*
pN1mi: Mikrometastazlar (>0,2mm, 2mm<)
pN1: Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz
pN1a: En az bir tane 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz
pN1b: Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz
pN1c: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz
pN2: Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 4-9 metastaz ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz
pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tane çap>2mm
pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok. internal mamaryal lenf nodu metastazı
pN3: Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla lenf nodu veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a: Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tane> 2mm) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3b: İnternal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte >1 aksiller lenf nodu pozitifliği veya >3 aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz
pN3c: Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pM: Uzak metastaz pM kategorileri diğer M kategorileri ile aynıdır.

Not:* Bölgesel lenf nodlarında sadece izole tümör hücrelerinin olduğu vakalar pN0 olarak sınıflandırılır. İzole tümör hücreleri H&E ile bulunamayan ancak immunhistokimyasal veya moleküler metodlarla bulunan 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. Bu hücreler tipik olarak metastatik aktivite kanıtları göstermezler.

Tablo 5. Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması.

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T1-4	N3	M0
Evre 4	T1-4	N0-3	M1

Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler meme kanseri tanısında ya da cerrahisi sırasında tespit edilen parametreler olup hastanın ve hastalığın geleceği ile ilgili bilgiler verir. Bu gibi prognostik faktörler, büyüme, invazyon ve metastatik potansiyelin göstergesidir. Prediktif faktörler ise, tümörün verilen tedaviye yanıt verip vermemeye olasılığı hakkında bilgi vermektedir. Adjuvan kemoterapinin yaygın olarak kullanılması, meme kanseri mortalitesini azaltmıştır. Bununla beraber, bu tedaviyi alan çoğu hasta, tedavinin faydasından çok, gereksiz toksisitesine maruz kalmaktadır. Bu nedenle, adjuvan sistemik tedaviden fayda görecektir hastaların seçimi ve gereksiz toksisite ve maliyetten kaçınmak için, güvenilir prognostik faktörlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Prognozun belirlenmesinde rutin patolojik değerlendirme esastır.³ Klasik prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi,

histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonudur. Yaş ise bağımsız prognostik parametredir. Genç hastalar yaşlılara göre kötü prognoza sahiptirler, en kötü prognoz 30 yaş altı hastalarda gözlenmektedir. Prognozun kötü seyretme riski, 45-50 yaşa göre 30 yaş altında iki kat artmıştır.²³ En önemli prognostik değişken, tümörün evresidir (Tablo 6).¹

Tablo 6. Meme kanserinde evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları.

<i>EVRE</i>	<i>5 Yıllık Sağkalım (%)</i>
0	99
I	92
II A	82
II B	65
III A	47
III B	44
IV	14

Tümör Boyutu

Tümör boyutu; lenf nodu tutulumu ve hastalığın prognozuyla yakından ilişkilidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır. Tümör çapının 2 cm ya da daha küçük olduğu olgularda prognoz belirgin olarak daha iyidir (Tablo 7).²⁴

Tablo 7. Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki.

<i>Tümör Çapı (cm)</i>	<i>Lenf Nodu Tutulumu (%)</i>
< 0,5 cm	20
0,5 - 0,9	20
1- 1,9	33
2 – 2,9	45
3 – 3,9	52
4 – 4,9	60
> 5 cm	70

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Meme kanserinde evreyi ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu sayısıdır. Tümör boyutu 1 cm'den küçük ve aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, adjuvan kemoterapiye nadiren ihtiyaç duyulur.^{1,25} Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık hastaliksız yaşam % 70-80, aksiller lenf nodu metastazı varlığında yaklaşık % 30 saptanmıştır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sistemik metastaz riski daha fazla artar ve prognoz daha kötüdür. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir.^{26,25,24}

Tümörün Histopatolojik Tipi ve Grad'ı

Meme karsinomları iyi, orta ve kötü prognozlu histolojik alt tipler olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 8).²⁷ Meme kanserinin özel tiplerini belirleyen morfolojinin, bir tümörün % 90'ından fazlasını hatta % 100'e yakın bölümünü oluşturması önemlidir.^{28,25}

Tablo 8. Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım.

<i>İyi prognostik grup</i>	<i>Orta derece iyi prognostik grup</i>	<i>Kötü prognostik grup</i>
Tübüler	Medüller karsinom	İnvaziv duktal karsinom
Kribriform	Tübulo lobüler karsinom	
Müsinöz	Klasik lobüler karsinom	
Adenoid kistik		
Sekretuar		

Tümör Derecesi (Grade)

Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom-Richardson sistemi günümüzde en çok kabul gören sistemdir. Bu sistemde tümörde tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır ve elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; *grade* I, II, III olarak değerlendirilir. Medüller karsinomlar hariç tüm invaziv meme karsinomlarında derecelendirme yapılabilir.²⁴

Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon lenf nodu metastazı varlığı ile kuvvetli birliktelik gösterir ve ayrıca lenf nodu metastazı olmayan olgularda kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir.^{26,25}

Hormon Reseptörleri

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir.^{26,25} Endokrin tedavi için prediktif belirleyici olarak, adjuvant ve metastatik meme kanserinde önemli bir yer tutar. ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptirler.³

Moleküler Prognostik Parametreler

Modern tedavide, onkogenler (HER2-neu), tümör supresör genler (p53), tümör anjiyogenezi, proteazlar, proliferasyon belirleyicileri (Ki-67) gibi pek çok parametre prognostik ve prediktif olarak kullanılmaktadır.²¹

HER2/neu: HER2, (Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2) büyüme faktörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'inde pozitifdir. HER2 pozitif meme kanserli hastaların daha kötü seyrettiği, az diferansiye, ER/PR negatif tümörler olduğu bilinmektedir. Ayrıca antrasiklin dışı kemoterapi ajanlarına ve tamoksifene dirençten de sorumludur. HER2 pozitif hastaların spesifik hedefleyici tedavi olan Transtuzumab'a (Anti-HER2) yanıtı daha iyidir.^{23,25}

Kİ-67: G₀ hariç tüm hücre sikluslarında nükleusta mevcut olan bir nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G₀ fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayini, bir tümörün proliferasyon hızı ile ilgili en anlamlı bilgileri vermektedir.^{29,30}

Timidin Bağlama İndeksi (TBI): S fazındaki hücrelerin oranı belirlenir. Bu yöntemde saptanan yüksek S faz fraksiyonu kötü prognozla korelasyon gösterir. Meme kanserlerinde ortalama TBI %5'tir.³¹

p53 Gen Analizi: p53 tümör supresör gen mutasyonları ve mutasyona uğramış genin ürettiği p53 proteininin artışı, meme kanserlerinin % 20-50'sinde rapor edilmiştir. Birkaç çalışmada, doku p53 protein seviyesi veya p53 genindeki mutasyon ve delesyonların, hem nod (+) hem de nod (-) hastalarda, azalmış hastaliksız ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{32,33}

Bcl-2 Ekspresyonu: Meme karsinomunda Bcl-2 protein ekspresyonu ile uzun yaşam süresi arasındaki bağlantı gösterilmiştir. Bcl-2 aynı zamanda östrojen reseptör durumu ile bağlantılıdır.³⁴

Siklin E ve p27: Siklin E, hücre siklüsünün geç G₁ fazında eksprese edilen proteindir. Siklin/Siklin bağımlı kinaz kompleksi, p21 ve p27 proteinleri ile inhibe edilirler.^{35,36} Yüksek siklin E ve düşük p27 seviyeleri, azalmış genel ve hastalısız sağkalım ile ilişkilidir.

Katepsin D: Protein katabolizması ve dokuların yeniden yapılandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Yüksek katepsin D seviyesine sahip hastaların prognozuyla ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, çalışmaların çoğunda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.^{37,38}

Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü (uPA): Kanser invazyonu ve metastazında önemli rol oynayan bir serin proteazdır. uPA reseptörüne bağlandığında plazminojeni plazmine çevirir ve tümör invazyonu sırasında hücre dışı matriksin parçalanmasını sağlar. uPA'nın spesifik inhibitörü olan Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) tümör dokusu ve plasmada yüksektir. 8377 hasta içeren bir analizde, uPA ve PAI-1 seviyeleri tüm meme kanserli hastalarda, lenf nodu durumundan sonra hastalısız ve genel sağkalımın güçlü predüktörü olduğu gösterilmiştir.^{39,40}

Meme Kanseri Sistemik Tedavi

Meme kanserlerinde, primer ve adjuvan sistemik tedavilerdeki ilerlemeler nedeniyle sağkalım süreleri uzamıştır. Metastatik meme kanserli kadınların ortanca sağkalımı 1991-1992 arasında 436 gün iken, 1999-2001 arasında 661 güne çıkmıştır.⁴¹ 5 yıllık sağkalım oranı, lokalize meme kanserinde %92 iken, metastatik hastalığı olan kadınlarda bu oran sadece %27'dir.⁴² Metastatik hastalarda tedavi hastanın risk durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Kemiğe veya yumuşak dokuya sınırlı metastazı olan, uzun süre hastalısız izlenen, yavaş progresif hastalığa sahip olan hastalarda, ER/PR pozitif ise endokrin tedavi ile tedavi edilebilir. Hızlı progresif büyüme gösteren tümörü olan, semptomatik viseral metastazı, vital organ disfonksiyonu, yaygın hastalığı olan hastalar ile hormon reseptör durumu negatif olanlar da ise öncelikle tedaviye kemoterapi ile başlanmalıdır.

Meme Kanserli Hastalarda Kemik Metastazı

Kanser hücrelerinin kemiğe metastazı ile kemiğin mimarisi ve mineral homeostazisi değişir. Kemik, kanser hücrelerinin ilerlemesi için üretken bir zemin göstermektedir. Sağlıklı kemik ve kanser hücrel sinyalleri arasında osteolitik metastazla (kemiği rezorbe eden) kısır bir döngü oluşur. Olasılıkla benzer mekanizma osteoblastik metastatik lezyonları da (kemiği şekillendiren) module eder. Başlangıç kanser hücresi kemotaksisini, invazyonunu bloke etmek için veya kısır döngüyü kırmak için hedeflenen tedavilerin gelişimi daha çok kemik metastazlarını tam olarak anlamaya bağlıdır.⁴³ Kanserli hastalıkların bir çoğunda kanser lokalize kalmasına rağmen tedavi edilemeyen metastatik hastalık gelişmektedir ve metastatik hastalık sıklıkla da iskelet sistemini etkiler.⁴⁴

Metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı gelişir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde kemik ilk metastaz yeridir. Çoğu hastada radyolojik olarak mikst tip metastazlar gözlenirken, hastaların %15-20'sinde osteoblastik metastazlar ön plandadır.^{4,5} Kemik metastazları klinik olarak önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanserine bağlı kemik metastazında ağrı, kırık, sinir kompresyonu, hiperkalsemi sık görülmektedir.⁴⁵

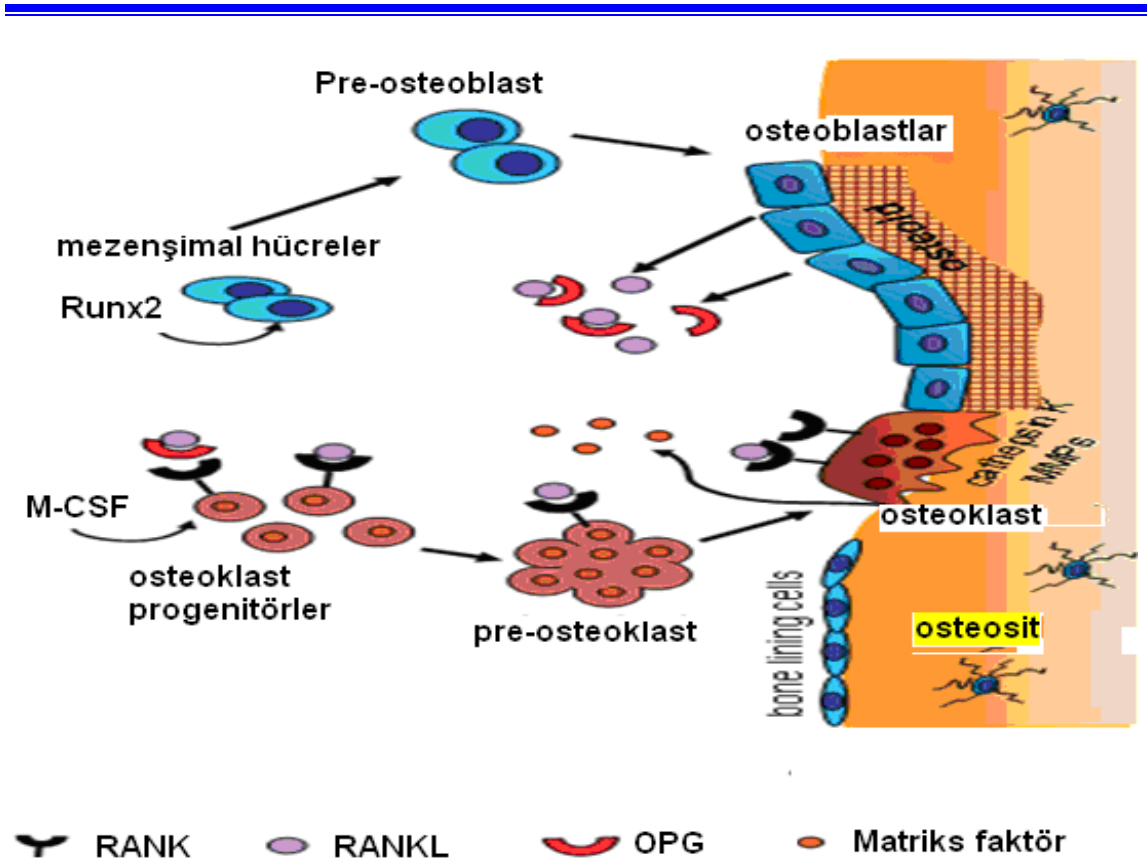
Metastatik kemik hastalığının tanısı, radyolojik görüntüleme ve şüphe durumunda ise biyopsiye dayanır. Yüksek klinik şüphesi olan hastalar için, düz radyografiler fokal kemik ağrısı için başlangıç değerlendirme olarak gösterilir. Düz filmler, vertebral kollaps ve osteolitik süreçler için daha sensitiftir, fakat osteoblastik lezyonların tanımlanmasında daha az güvenilirdir.⁴⁶ Bununla beraber lezyonların çoğu litik ya da sklerotik olarak tanımlandığı için gerçekte iskelet sistemi metastazları tipik olarak miksttir ve etkilenen alanların düz radyografileri sıklıkla anormaldir. Radyonüklid kemik taramaları tanıyı doğrulayabilir. Tipik olarak Teknesyum-99 ile işaretli metilen difosfonat, aktif kemik formasyonunun litik veya sklerotik olup olmasına göre affinite gösterir. Radyonüklid kemik taramaları osteoblastik metastazlar için düz radyografilerden daha hassastır. Çünkü kemik taramaları tarafından saptanan kemik mineral turnover ve kan akımındaki artış, kemik yeniden şekillenmesinin düz radyografilerde saptanmasından daha önce görünür.⁴⁷ Düz filmlerin veya kemik taramalarının sonuçları şüpheli olduğu durumlarda BT veya MRG'de

kullanılabilir.⁴⁷ Kemik metastazlarını saptamada artmış sensitivite için ve hastalığın progresyonunu takip etmede PET kullanılabilir.^{48,49}

Kesin olarak iskelet sistemi metastazı tanısı koyacak laboratuvar çalışmaları yoktur, fakat progresyonu takip etmede yardımcıdırlar. Kanserli hastada belirgin serum alkalin fosfataz (ALP) artışı karaciğer veya kemik metastazı olasılığını artırır. Total ALP'nin biyokimyasal bir fraksiyonu olan kemik spesifik ALP'deki artış, kemik mineral turnoverinde artışı ve olasılıkla da iskelet sistemi metastazını gösterir. Tip 1 kollajenin oluşumu süresince üretilen peptid yan ürünler osteoporoz tedavilerini takip etmede yardımcıdırlar ve kemik metastazları progresyonunu kontrol etmede de hekime yardımcı olabilirler. Biyokimyasal belirteçler, kemik metastazı varlığı ve kapsamını saptamada, radyonüklid kemik taramaları kadar sensitif olup olmadığı açık değildir. Bununla beraber, ilk kanıtlar kemik turnover belirteçlerinin tedaviye yanıtın değerlendirmesinde faydalı olabileceğini ve prognostik bilgi sağlayabileceğini göstermektedir.^{50,51,52}

Kemikte Şekillenme (Remodeling) Süreci

Kemik, vital organlar için koruma ve destek sağlayan ama aynı zamanda metabolik olarak aktif olan bir dokudur. Çok sayıda büyüme faktörünü barındırmasının yanı sıra yapılanma sırasında matriksten salınan kalsiyum ve fosfor için depo görevi görür. Trabeküler kemik yüksek metabolik aktivite sergilerken, kortikal kemik güç ve koruma sağlar. Bu nedenle trabeküler kemik, kemik yıkım ve yapımının fazla olduğu hastalıklarda kemik kaybının en fazla geliştiği yerdir. İskelet sisteminde sürekli olarak yapılanma devam eder. Kemik yıkım ve yapımının normal süreci oldukça iyi dengelenmiştir, genç erişkinde kemik kütlesi pik değerlere ulaşır ancak yaş artışıyla birlikte kemik kütlesinde yavaşça kayıp görülmeye başlar. Erişkinlerde bile kemik dokunun her yıl yaklaşık % 10'unun yenilendiği tahmin edilmektedir.⁵³ Kemik şekillenme süreci sık sık kemik yıkımıyla başlayan ve kemik birikimiyle sona eren bir döngü olarak tanımlanmıştır (Şekil 1).⁵⁴



Kemik yapılanma ünitesi olan osteoid, kemik matrix ve kemik dokusunun mineralize olmasıyla açığa çıkan osteoklastları üreten osteoblastlardan oluşmaktadır. Osteoblastlar, osteoblastik transkripsiyon faktörü olan *Runt-related transcription factor'un* (Runx2) kontrolü altında kemik iliğindeki mezenşimal kök hücrelerinden köken almaktadır. Osteoklastlar, pre-osteoklastların birleşerek oluşturdukları mononükleer myeloid prekürsörlerinden köken almaktadırlar. Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve *NFκB ligandının reseptör aktivatörü* (RANKL) etkisi altında osteoblastlar ve diğer hücreler kemik mikroçevrede üretilir, pre-osteoklastlar multinükleer yapıya farklılaşır, aktif osteoklastlar ise kemiğe yapışır ve matrix yıkımını başlatır. Osteoblastlar aynı zamanda RANKL için bir tuzak reseptör olan *Osteoprotogenin'de* (OPG) üretir. RANKL'in OPG'ye oranı osteoklast aktivitesinin ve kemik yıkımının miktarına karar verir.

Şekil 1. Şekillenme koşulları altında kemik mikroçevresi.

Bu süreç temel multiselüler ünite (BMU) olarak bilinen fonksiyonel ve anatomik bir ünite içinde osteoblastlar ile osteoklastlar tarafından etkilenir. Osteoblast ailesi hücreler, mezenşimal kök hücrelerinden köken almaktadırlar ve bu ünite de osteoblastlar; kemik astar hücreleri ve osteositler tarafından temsil edilirler. Kemik astar hücreleri mikroskop altında göreceli olarak farklılaşmamış hücreler olarak görülür ki nitekim bu hücreler kemik hattını oluşturan hücrelerdir.⁵⁵ Osteositler son dönem farklılaşmış osteoblastlardır, nitekim yapılanmanın mineralizasyon aşamasının sonunda, kemik matrixinin içine gömülmüş bir şekilde oluşur. Osteoblastlar kemik birikimini durdurduğunda, apoptozise yönelirler; osteositler gibi matrix içinde kalırlar ya da

ince kemik astar hücrelerine dönerler. Osteoklastlar hematopoetik (myeloid seri) kök hücrelerinden türerler. Monosit-makrofaj ailesi hücreleri osteoklast progenitör hücreleri oluşturmak için uyarılırlar. Bu hücreleri multinükleotidal şekile kaynaştırırlar, ama non-fonksiyonel pre-osteoklastlar bunun dışında kalırlar. Ek stimülasyon, büyük multinükleer hücrelerde kemik rezorpsiyonu olacak şekilde sonuçlanır.

Tümör içermeyen bir kemikte şekillenmeyi ne başlatır? Bunun için çok fazla şüpheli faktör söz konusu, örneğin; mikrofraktürler, mekanik yük kaybı, hormonlar, sitokinler, kalsiyum seviyesi ve inflamasyon. Osteositler mekano duyarlı hücreler gibi davranabilirler, mikrofraktürler ve yükleme gerçekleştiğinde süreci başlatırlar.

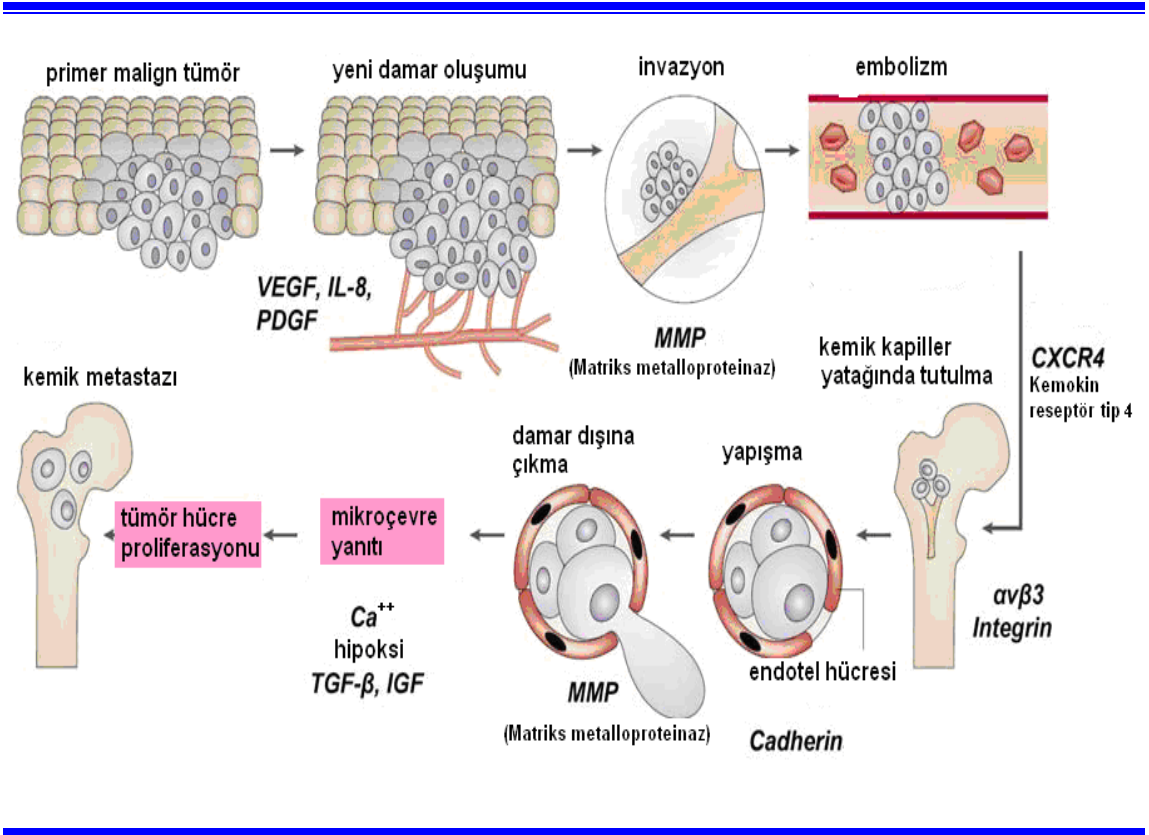
Osteoblastlar makrofaj koloni stimülatör faktörü (M-CSF) ve Nükleer faktör kapa B (NFkB) ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünü üretir ki nitekim bu stimulan faktör ve aktivatör kendi reseptörlerine, M-CSF ve RANK bağlayarak pre-osteoklastlardan osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu meydana getirir. Osteoblastlar ayrıca RANKL için tuzak reseptör olan osteoprotegerin (OPG) üreterek osteoklast aktivitesini sınırlamaya çalışır. Böylece OPG-RANKL oranı osteoklast aktivasyonu için kritik önem taşır (OPG, başlangıçta 401 aminoasit olarak sentezlenen ve daha sonra 21 aminoasitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 aminoasitten oluşan glikoproteindir. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe ederek sağlar). Büyük multinükleer osteoklastlar bir kez aktive oldumu kemik yüzeyine tutunurlar. Bu da yıkım boşluğu ve asit sızdırmaz bir bölge yaratarak, kemik matrixinin bozulmasına ve serbestleşmesine neden olan katepsin K gibi proteolitik enzimleri oluşturur.⁵⁶ Bir sonraki basamak pre-osteoblastların mezenşimal kök hücrelerinden osteoblastlara doğru farklılaşmasını içerir. Osteoblastlar osteoklastları kemik matrixini metabolize etmeleri için takip ederler. Osteoblast kümeleri, osteoid, kollajenden oluşan yapıları, osteonektin, kondroitin sülfat ve diğer non-minimal molekülleri üretir ki bunlar birkaç ay içinde olgunlaşır ve daha sonra mineralize olurlar. Kemik yıkım ve oluşumunun bu olağanüstü süreci, doğrudan hücre bağlantısı ve salgılanan çeşitli faktörlerin senkronizasyonu ile gerçekleşir.⁵⁷

Kemik Metastazının Moleküler Mekanizması ve Tedavisi

Solid bir tümör hücresinin primer tümörden kaçmayı başarması ve diğer uzak yapıları invaze etmesinin mekanizmaları gün geçtikçe anlaşılmaya başlanmaktadır. Metastatik kemik hastalığı, genel olarak osteoplastik ve osteolitik hastalık olarak ikiye ayrılır, fakat çoğu kanser bu iki ucun içinde geniş bir spektrum göstermektedir. Hem tümörün hem de iskelet sisteminin özellikleri belirli bir tümörün kemiğe metastaz yapma olasılığını belirler. Kemiğe metastaz, tümör progresyonunun geç dönemlerinde ortaya çıkar ve çok aşamalı bir süreçtir. Tümör bir kez dolaşıma girince geniş kanallı sinüzoidlerden endosteal kemik yüzeyine göç ettikleri kırmızı kemik ilik dahil olmak üzere tüm vasküler sisteme geçerler.

Metastaz süreci genel olarak üç aşamada tamamlanır (Şekil 2).⁵⁸

- 1 - Kanser hücrelerinin primer tümörden kaçıışı
- 2 - Uzak bir organa adezyonu ve invazyonu
- 3 - Kemik mikroçevreye yerleşim



Şekil 2. Primer malign tümörün kemiğe metastaz aşamaları.

1- Kanser Hücrelerinin Primer Tümörden Kaçışı

Kanser hücrelerinin malign potansiyeli; bazal membran ile ekstrasellüler matriksi aşma yeteneğine, primer tümörden kaçması ve çevre dokuları invaze etmesine, dolaşım ve lenfatik sisteme girmesine bağlıdır. Kemik metastazlarının hayvan modelleri bu süreçte matriks metalloproteinazların rol aldığını desteklemektedir. Matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan en az 28 çinko bağımlı proteinazdan oluşan bir ailedir.⁵⁹ Matriks metalloproteinazların ekspresyonlarının meme ve prostat dahil birçok kanser türünde arttığı gözlenmiş ve yüksek matriks metalloproteinaz düzeyi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.^{60,61,62}

Son çalışmalardan elde edilen ortak kanıtlar trombositlerin metastazi teşvik ettiğini ileri sürmektedir. Uzun zamandır kanser hastalarının tromboza yatkın olduğu bilindiği için böyle bir tromboz riski artışı, kanser hücreleriyle trombositler arasında doğrudan ve karşılıklı etkileşimle ilişkili olabilir. Trombositler dolaşan tümör hücrelerini kaplayabilir, böylece onları immün sistemin saldırısından koruyabilir ve bozulmuş damar endoteline yapışma yeteneğini artırabilir.⁶³

2- Kanser Hücrelerinin Hedef Araması ve Adezyonu

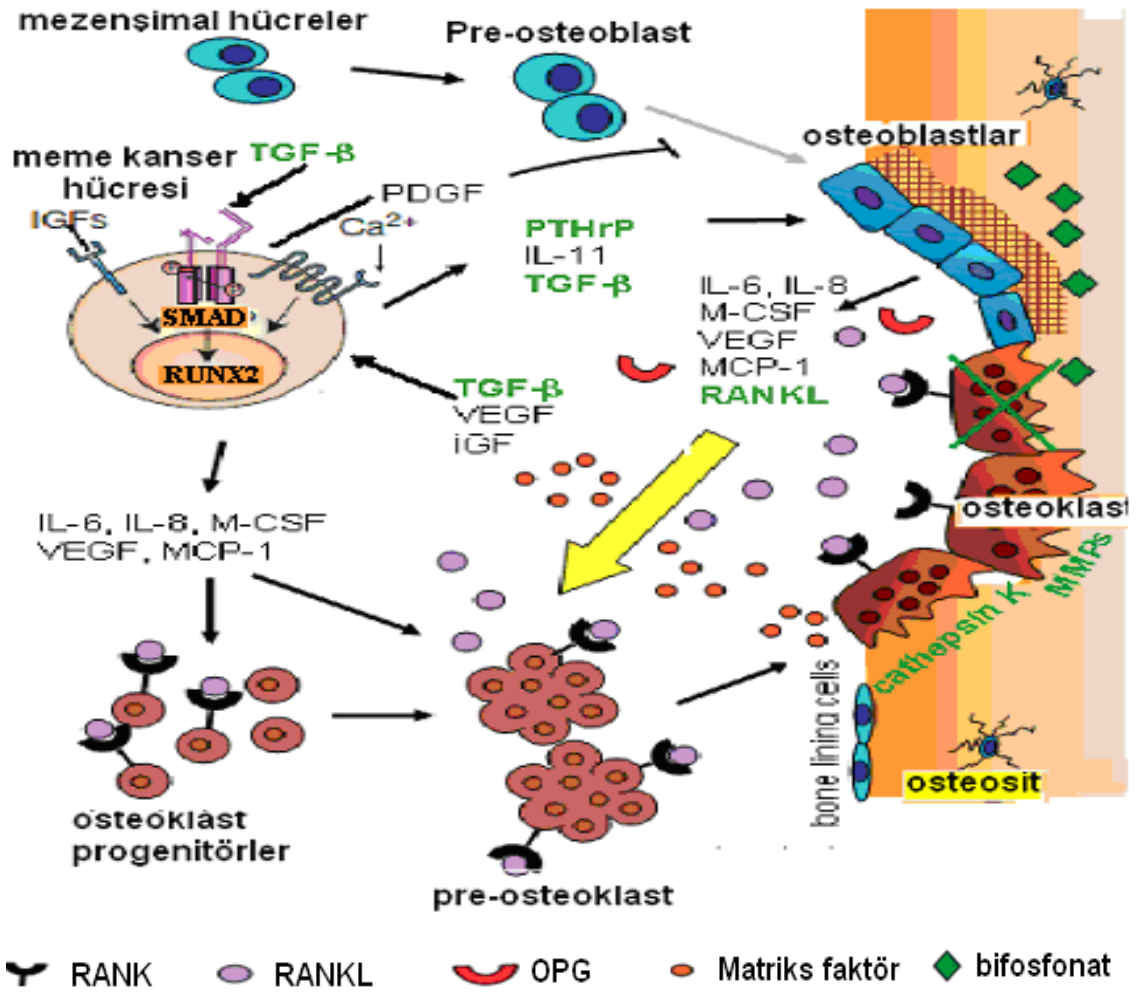
Stromal hücre kökenli faktör 1a (SDF1a ya da CXCL12) kemik iliği dahil metastazın yaygın olduğu alanlardaki dokularda bulunur.^{64,65,66} Bu ligand, özellikle meme ve prostat kanserlerinde yüksek oranda eksprese edilen kemokin reseptör tip 4(CXCR4)'e affinite gösterir. SDF1a-CXCR4 etkileşiminin in vitro bloke edilmesi, prostat kanser hücrelerinin kemik iliğinden endotel hücrelerine migrasyonunu inhibe ettiği⁶⁷ ve hayvan modelinde prostat kanserinin kemik metastazında metastatik yükü azalttığı görülmüştür.⁶⁵ Diğer adezyon molekülü $\alpha\beta 3$ integrin, çeşitli ekstrasellüler matriks proteinlerinde bulunan RGD (Arg-Gly-Asp) peptid sekansını birleştirerek tümörün hedefe varması ve kemiğin endosteumuna olası invazyonunda önemli olduğu görülmüştür.^{68,69} Kemik metastazı ile ilgili hayvan modelinde $\alpha\beta 3$ integrin antagonistleri önceki verilere göre kanser hücrelerinin kemiğe metastazını önlemiştir.⁷⁰ Bu veri, kemik iliği tarafından şekillendirilen bir metastatik niş nosyonunu ve metastatik kanser ilerlemesini tetikleyen kemik stromal hücrelerini destekler.

3- Kanser Hücrelerinin Kemik Mikroçevreye Yerleşimi

a- Osteolitik Kemik Hastalığı

Kanser hücreleriyle kemik mikroçevre arasında parakrin etkileşim oluşur ve bu Stephen Paget'nin "toprak ve tohum" hipotezi temelinde gelişir. Meme kanser hücrelerinden salınan, kemik osteolizini arttıran paratiriod hormon ilişkili protein (PTHrP), transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β) bu parakrin etkileşimi desteklemektedir. "Toprak ve tohum" hipotezi, verilen bu örnek etkileşim ile kemiğe metastazı regüle eden diğer sinyalizasyon yollarını keşfetmede, bir model olarak algılanabilir (Şekil 3).⁵⁴ PTHrP özellikle de metastatik hastalığı olan meme kanserinde üretilmektedir, fakat nispeten spesifik olarak kemik mikroçevresinde üretilir.⁷¹ Artmış lokal kemik PTHrP konsantrasyonu RANKL ekspresyonunu artırarak, osteoblastlar ve stromal hücrelerden OPG sekresyonunu inhibe eder. Böylece osteoklast prekürsörleri yerleşimli olan RANK yoluyla osteoklastogenezisi aktive eder.⁷² Aktive osteoklastlar, kemik matriksine gömülmüş TGF- β gibi faktörlerin salınımıyla sonuçlanan kemik rezorpsiyonu yapar. TGF- β 'nın salınımı daha sonra meme kanseri hücrelerini stimüle eder ve böylece kısır döngü başlar. Tümör hücresinin PTHrP üretimi, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eder ve TGF- β salınımı daha çok artar. Bu da tümör tarafından üretilen PTHrP salınımı artışına neden olur. Kemik metastazını azaltmak için PTHrP ve/veya TGF- β blokajı kemik metastazının tedavisinde ideal bir strateji gibi görünmektedir. Örneğin TGF- β reseptör 1 kinaz inhibitörü kullanılarak, SD-208 ve MDA-MB-231 dizesi taşıyan farelerde osteolizisin azaldığı görülmüştür.⁷³

Başlıca osteoblastogenezisteki rolüyle bilinen transkripsiyon faktörü RUNX-2 meme kanseri hücrelerinden de eksprese edilir ve *Small mothers against decapentaplegic* (SMAD) transkripsiyon faktörüyle olan etkileşimi TGF- β 'ya yanıt verir (Şekil 3). Meme kanseri hücrelerinde RUNX-2 aktivitesini bloke etmek, kemik metastazının fare modelinde tümör büyümesini ve osteolizisi azaltır. PTHrP etkilerini nötralize etmenin de terapötik yararı vardır.⁷⁴



Metastatik meme kanseri hücreleri kemiği invaze eder ve osteoklastogenezisi destekleyerek kemik mikroçevresine faktörler sekrete eder. Patolojik osteoklastik kemik rezorpsiyonu kemik matriksinden kemik mikroçevresine doğru daha sonra meme kanseri hücrelerini stimüle edecek olan immobilize growth faktörleri salar. En son, güncel tedavi hedefleri yeşil olarak belirtilmiştir. Bisfosfanatlar hidroksiapatite bağlanır, osteoklastlar tarafından alınır ve onların apoptozisine neden olur. Bu ilaçlar kanser hücre ölümüne de neden olabilir ancak osteoblastları da olumsuz olarak etkileyebilirler.

Şekil 3. Meme kanseri osteolitik metastazında kemik rezorpsiyonu.

Meme kanseri kemik metastazının fare modeline göre PTHrP'ye yönelik monoklonal antikor kullanımı, anlamlı derecede daha az ve daha küçük osteolitik lezyonlar ile sonuçlanmıştır.⁷¹

İnsülin benzeri büyüme (IGF) faktörleri de osteolizis süresince lokal olarak kemik çevresinden salınırlar ve kemik metastazının proliferasyonunda rol alırlar.⁷⁵ Kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu, iyonize kalsiyum ve fosfatın yüksek konsantrasyonlarda salınımına neden olur ki bu da kemik metastazının kısır

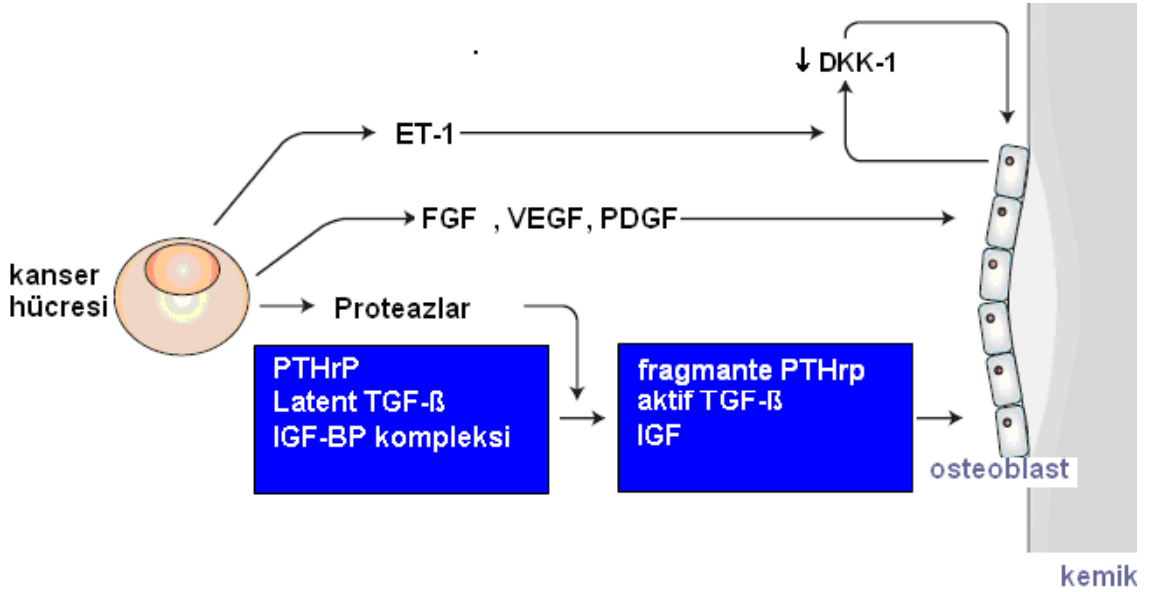
döngüsüne katkıda bulunur. G proteini çiftinden oluşan kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR), meme kanseri hücreleri tarafından eksprese edilir ve ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarındaki en küçük değişikliklere bile yanıt verir. CaSR, TGF- β tarafından artırılan PTHrP'nin tümöral sekresyonunu da regüle eder.^{76,77}

Kanser hücreleri osteolizis için kritik olan diğer faktörleri de üretir. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, IL-6, IL-8, IL-11 ile vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) osteolitik meme kanseri hücrelerince sekrete edildiği ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunda PTHrP'nin etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir.⁷⁸ IL-11 normalde kemik iliği stromal hücrelerinden ve osteoblastlardan üretilir. Hematopoezin düzenlenmesinde çok önemlidir ve aynı zamanda osteoklast oluşumunda da önemli rol oynar. Ayrıca TGF-beta'nın varlığında kendi ekspresyonunda artış gösterdiği saptanmıştır. Bir pro inflamatuvar CXC kemokini olan IL-8, monositlerden, endotelial hücrelerden ve osteoblastlardan salgılanır, RANKL'dan bağımsız osteoklastları aktive edebilir.^{79,80}

Kanser hücreleri çeşitli osteoklastojenik sitokinler ile osteoblast üretimini artırabilir. Örneğin; (monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), IL-6, IL-8 ve TNF) gibi TGF-beta'nın osteolitik kemik metastazında rolü iyi bilinmektedir.⁸¹ Smad-bağımlı ve Smad-bağımsız sinyal yollarının ikisini de aktive edebilir ve PTHrP gibi pre-osteolitik faktörleri de uyarabilir.⁸² Anlamlı rolü nedeniyle TGF-beta cazip tedavi seçeneğine sahiptir. Ganapathy ve arkadaşları, TGF-beta antagonistlerinin, diferansiye osteoklastların aktivitesini ve sayısını azaltarak, kemik metastazlarını azalttığını saptamışlardır.⁸³ Ancak, TGF-beta normal hücre proliferasyon ve diferensiyasyonunda genel bir rol oynadığı için terapötik anlamda faydası sınırlı olabilir.

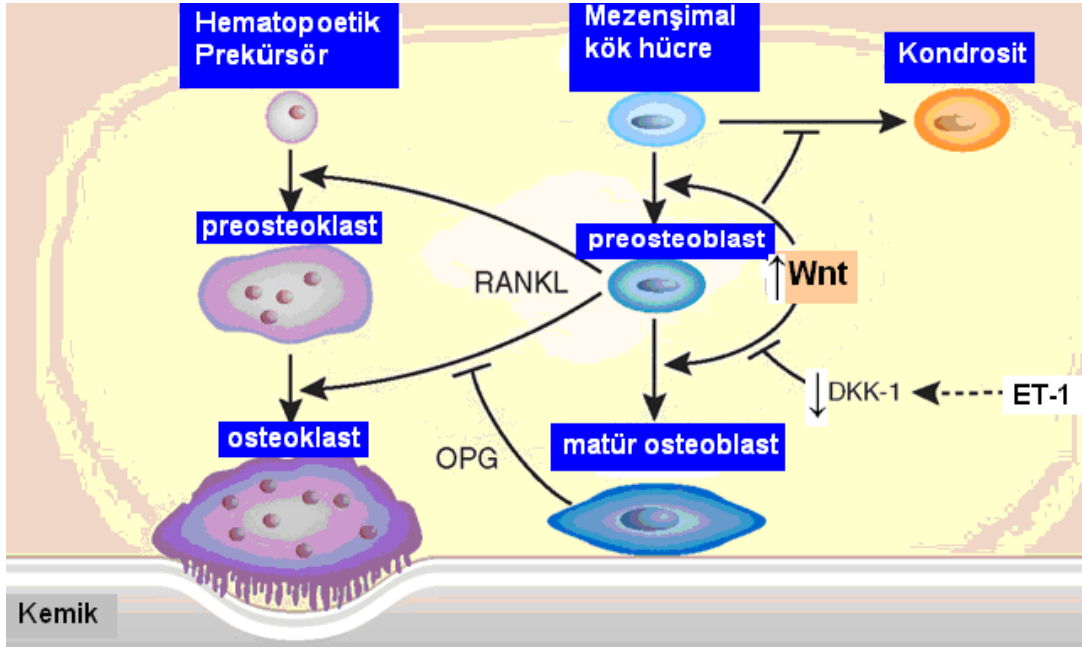
b- Osteoblastik Kemik Hastalığı

Prostat kanseri ve bazı meme kanseri hücreleri tarafından salınan faktörler osteoblastları uyararak patolojik yeni kemik üretimine neden olurlar (Şekil 4).⁸⁴



Şekil 4. Osteoblastik metastazda kemik şekillenmesi.

Tümörün ürettiği endotelin-1 (ET-1); 21 amino asitten oluşan peptit yapıda, güçlü bir vazokonstrüktör ve aynı zamanda metastaza olan osteoblastik yanıtın asıl aktörüdür.⁸⁵ ET-1 endotelin A reseptörü (ETAR) üzerinden patolojik yeni kemik oluşumunu stimüle eder.⁸⁵ ET-1 çok iyi bilinmeyen mekanizmalarla Wnt antagonisti dickkopf homolog 1'in (DKK-1) otkrin üretimini azaltarak Wnt sinyal yolunu aktive eder. Wnt içerisinde pek çok onkogen ile onkosüpresör bulunduran, hücre içi sinyal yolu vazifesi görerek osteoblastogenezis ve kemik oluşumunda rol alan, sisteinden zengin protein ailesidir.^{86,87} Tümör hücrelerinin kendisi de ET-1'den bağımsız olarak DKK-1'in lokal konsantrasyonunu regüle eder (Şekil 5).^{88,89}



Şekil 5. Wnt sinyal yolunun osteoblast ve osteoklast farklılaşmasındaki rolü.

DKK-1, osteoblast aktivitesinin ve osteoblastik kemik metastazının santral düzenleyicisidir. Bu düzenleme büyük olasılıkla hem tümör tarafından üretilen ET-1 üzerinden hem de osteoblastlarca metastatik mikroçevreden sekrete edilen DKK-1 'in downregülasyonu ile sağlanır.⁸⁹ Yapılan hayvan deneylerinde, ETAR antagonisti ile aşılınmış hücrelerde kemik metastazının azaldığı görülmüştür.⁸⁵

Yapılan çeşitli çalışmalar, vasküler endotelial büyüme faktör'ün (VEGF) osteoblastik kemik metastazında rol aldığını düşündürmüştür. VEGF otokrin etki mekanizması ile osteoblastik kemik yapım ve onarımını uyarmaktadır (Şekil 4).⁹⁰ Osteoblastik kemik metastazını uyaran diğer faktörlerin göreceli önemi yoğun araştırma altındadır. Özellikle, PTHrP eksprese eden prostat kanseri nedeniyle olan osteoblastik metastazlarda, PTHrP'nin rolü kafa karıştırıcı bir soru olmuştur. PSA'nın PTHrP'yi rezidüden ayıran bir serin proteaz olduğu gözlemi, öne sürülen bir olasılıktır. Sonuçlar PSA'nın PTHrP'yi inaktive etmekten çok onu osteolitik bir faktörden potent osteoblastik bir faktöre

çevirdiğini öne sürmektedir. Fakat bu bulguların in vivo doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Bu süreç, benzer şekilde PTH ve PTHrP sekrete ettiği için meme kanserinin kemik metastazında da meydana gelebilir.^{91,92}

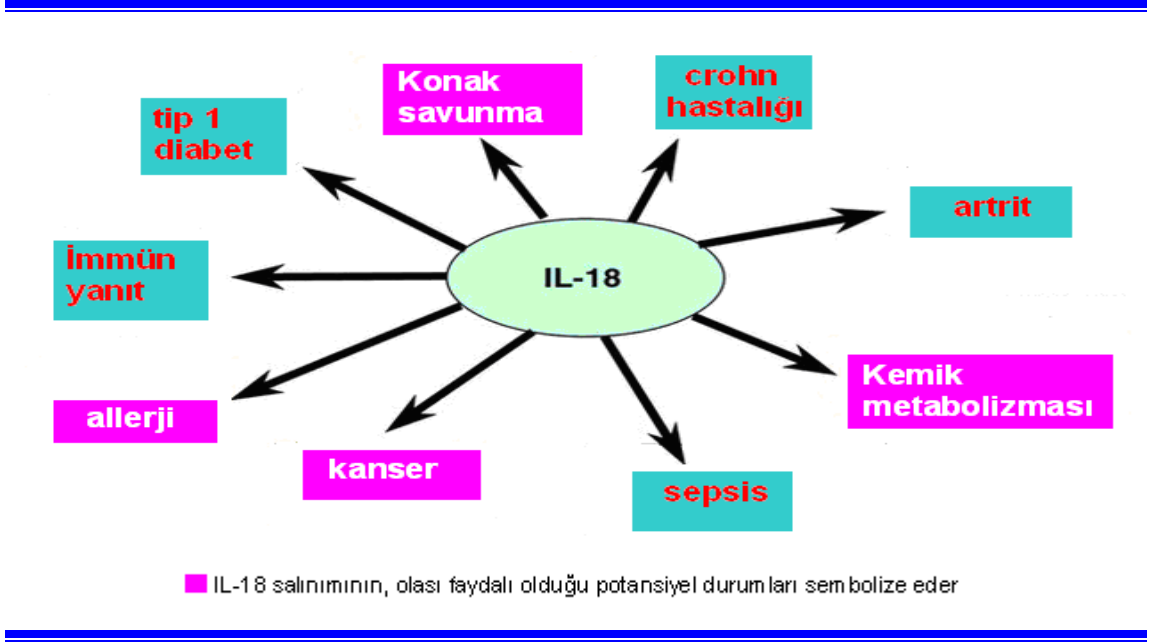
IL-18'in Anti Tümör İmmünitede ve Kemik Metastazında Rolü

IL-18 ilk olarak *Propionobacterium acnes* ve lipopolisakkarit (LPS) ile muamele edilen karaciğerlerde IFN- γ indükleyicisi olarak tespit edilen bir sitokindir.⁹³ Erken inflamatuvar yanıtta rolüne uygun olarak IL-18, hemopoetik ve non-hemopoetik yollarda da saptanmıştır. Yani IL-18 ekspresyonu makrofajlarda ve dendritik hücrelerde (DC), Kupffer hücrelerinde, keratinositlerde, osteoblastlarda, adrenal korteks hücrelerinde, barsak epitel hücrelerinde, mikroglial hücrelerde ve sinoviyal fibroblastlarda da saptanmıştır.⁹⁴ Yapısal olarak IL-1 ile homolog bir sitokindir ve 24 kDa'luk bir prekürsör şeklinde salgılanır. Enzimatik bir reaksiyonla (IL-1 β dönüştürücü enzim veya caspase-1) aktif formu olan 18 kDa'luk matür forma dönüşür. IL-1 ile benzer Toll-like reseptörleri olmasına rağmen IL-1'den oldukça farklı fonksiyonları vardır. IL-18 Kupffer hücreleri ve aktive makrofajlardan LPS ve diğer mikrobiyal ürünlere yanıt olarak sentezlenir. NK ve T hücrelerinden IFN- γ üretimini stimüle eder, özellikle IL-12 ile kombine olduğunda hücre aracılı bağışıklığı uyarır. IL-18 eksik olan farelerde IFN- γ üretimi azalmışken, IL-12 ve IL-18'in birlikte eksik olduğu fareler hücre içi mikroorganizmalara karşı neredeyse hiç IFN- γ üretimi ve Th1 yanıtı gelişmez.⁹⁵ Anti CD40 ve IL-4 ile uyarılmış B hücrelerinden IFN- γ üretimini stimüle eder ve otokrin bir şekilde IgE yapımını inhibe eder. NK ve T hücrelerinin olgunlaşmasını, sitokin üretimini ve sitotoksitesini artırır. Nötrofil aktivasyonunu, reaktif oksijen ürünlerinin sentezini destekler.⁹⁶

IL-18, romatoid artritli ve psöriyatik artritli hastaların sinoviyal membranlarında mevcuttur. Pro-IL-18 baskın form olmasına rağmen, matür IL-18 de hastalarda saptanabilmektedir. IL-18 ekspresyonu, in situ ortamda CD14 ve CD68+ makrofajlar ile fibroblast benzeri sinoviosit (FLS)'lerde lokalizedir.⁹⁷

İnsülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM)'lu, obez olmayan diyabetik farelerde, beta-adacık hücrelerinin yıkımına bağlı olarak spontan şekilde insülitis meydana gelir. İlginç bir şekilde, diyabete yatkın farelere ekzojen IL-18 verildiğinde hastalığın başlangıcının geciktiği, bunun olası nedeninin de pankreastaki Th1/Th2 immün dengesine etki etmesi olduğu bildirilmiştir.⁹⁸

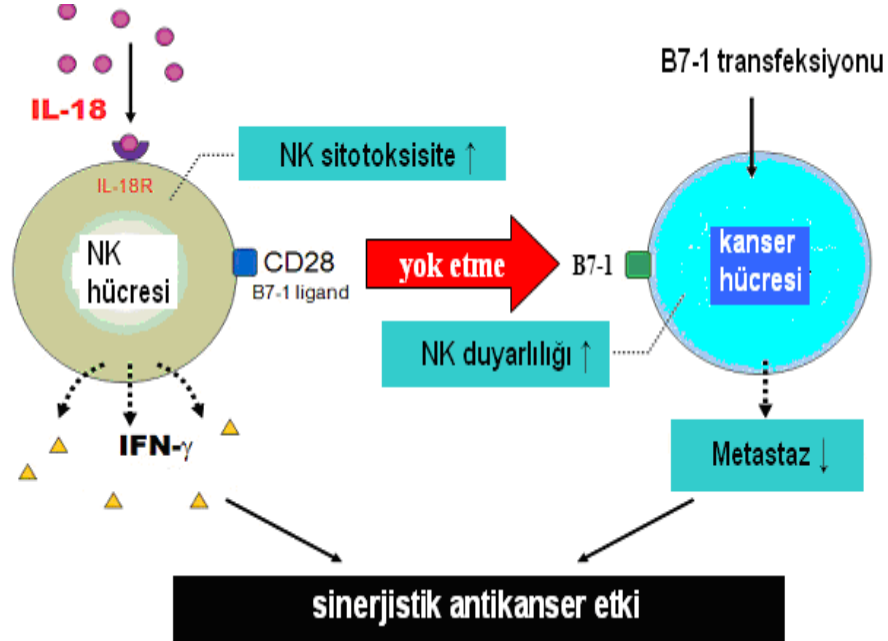
İnflamatuvar barsak hastalıkları ile romatoid artrit'teki inflamasyonda, efektör mekanizmalar paralellik gösterir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında özellikle de crohn hastalığında artmış IL-18 salınımı olduğu bildirilmiştir.⁹⁹ IL-18 ekspresyonunun, bunlara ek olarak birçok diğer otoimmün hastalıkta olduğu gösterilmiştir (Şekil 6).^{100,101}



Şekil 6. IL-18'in rol aldığı çeşitli durumlar ve hastalıklar.

Geçmiş çalışılarda serum IL-18 düzeyinin bazı kanser hastalarında artmış olduğu bildirilmiştir.¹⁰² Serum IL-18 değerleri ayrıca kemik metastazı olan meme kanseri hastalarında yüksek saptanmıştır.¹⁰³ IL-18 NK hücrelerinin ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu, Fas ligand salınımının artması ve TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve nitrik oksit gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretiminin artırılması yoluyla antitümör immünitede hayati önem arz etmektedir.¹⁰⁴ IL-18 tümör anjiogenezisini inhibe ederek, tümörögenezi azaltarak ve tümör hücrelerinde apoptoza neden olarak antitümör aktivite sağlamaktadır.^{105,106,107} Cho ve arkadaşları melanom gibi malign deri tümörlerine karşı, B7-1 ko-stimülatör molekülünü (lenfositlerin çoğalması ve özelleşmiş bir işlev kazanması yönünde, uyarıcı sinyal olarak rol oynarlar) IL-18'le kombine ederek kullanmışlardır. IL-18+B7-1'le yapılan immünizasyon neticesinde, IFN- γ üretimi artmış, tümör yükü azalmış ve hastaların yaşam süresi uzamıştır. Ayrıca bu immünizasyonla tümör metastazı da engellenmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle, tümör alanında

NK infiltrasyonunun arttığı gösterilmiştir ve NK'nın sitolitik yeteneğinin IL-18+B7-1 kombinasyonu ile IL-12+B7-1'e kıyasla daha çok yükseldiği tespit edilmiştir (Şekil 7).^{108,109}



Şekil 7. İmmün sistemde IL-18'in ve B7-1'in sinerjistik etkisi.

IL-18'in, daha önceki çalışmalarda osteoblastlardan ve kondrositlerden salındığı ortaya konmuştur.^{110,111} Primer osteoblastların, IL-18 reseptörlerinin iki komponentini de salgılayabildiğinin bulunması üzerine, osteoblastların, IL-18 cevabında hedef hücreler olduğu ve IL-18'in osteojenik hücreler üzerinde fizyolojik bir fonksiyonu olduğu sonucunu doğurmuştur. Ayrıca, kemik iliği stromal hücrelerinde ve osteoblastlardaki MAPK'ların, IL-18 yanıtı olarak fosforillenmeleri, bu düşünceleri desteklemektedir.¹¹² IL-18, başlarda IFN-γ indükleyen faktör olarak tanımlanmıştır.¹¹³ Fakat IL-18'in, IFN-γ'ı indüklemekten çok daha fazla fonksiyonlarının bulunduğu sonradan anlaşılmıştır. Şu anda IL-18'in birçok biyolojik etkisini, IFN-γ'dan bağımsız şekilde ortaya koyduğu bilinmektedir.¹¹⁴ Bu etkilerden biri de IL-18'in osteoklast formasyonunu inhibe etmesidir.¹¹⁰ IL-18, GM-CSF'i de indükleyerek, GM-CSF üzerinden

osteoklastogenezi inhibe eder.¹¹⁵ IL-18'in osteoklast ailesi üzerine etkileri, osteoklast biçimlenmesi ile sınırlı görünmektedir. IL-18, osteoklast biçimlenmesini inhibe etmede IL-12 ile sinerjistik olarak çalışmaktadır.¹¹⁶ IL-18'in etkilerinin osteoklast biçimlenmesi üzerine kısıtlı olması, IL-18'in, sınırlı kanser sebepli kemik kayıplarında faydalı bir tedavi olabileceğini göstermiştir. Kavramsal deneylerin kanıtı olarak, IL-18, insan akciğer kanseri veya insan meme kanser hücrelerinin kemikteki osteolitik metastazlarını inhibe edebilmektedir.^{117,118}

Kemik Metastazında Tedavi Seçenekleri

Yeni metastazları önlemek ve devam eden metastazın ilerlemesine engel olmak için terapötik stratejiler geliştirmek, kanser yönetiminin önemli bir amacıdır. Osteolizis mekanizmasının anlaşılması, tedavilerin tasarlanmasında anahtar nokta olmalıdır. Elbette en iyi tedavi, kemik metastazlarının önlenmesidir. Günümüzde hem pre-klinik hem de klinik olarak mevcut olan ilaçlar, tümörlerin yerleşimi, adezyonu ve vaskülaritelerine etki etmek üzere tasarlanmışlardır.¹¹⁹ Fakat kemik metastazı bir defa görüldükten sonra amaç, osteoklastları hedefleyerek osteolitik döngünün kırılması olmalıdır. Metastatik kemik hastalığının tedavisi, sıklıkla tıbbi onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrahdan oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Kanser hücreleriyle kemik arasındaki etkileşimi anlamaya yönelik araştırma, kemik metastazını tedavi etmek için hedeflenen tedavilerin gelişimine öncülük etmiştir. Hekimin kullanabileceği mevcut tedavi seçenekleri kemoterapi, hormonal tedavi, radyoterapi, cerrahi tedavi ve bisfosfonatlardan oluşmaktadır.¹²⁰

- **Eksternal Radyoterapi**

Cerrahi fiksasyona ek olarak ağırlık binen kemiklerde kırığı önlemek için profilaktik eksternal radyoterapi belirgin morbidite azalımı sağlayabilir. Bölgesel kemik ağrısının tedavisinde de eksternal radyoterapi etkilidir. Çoğu hasta ağrıda azalma olduğunu rapor etmiştir. Yaygın kemik metastazı olan hastalar irradyasyona katlanabilir fakat artmış toksisite riski vardır. Optimum doz ve tedavi programıyla ilgili fikir birliği yoktur.¹²¹

- **Radyoizotop Tedavi**

Ağrılı kemik metastazı ile beraber metastatik meme ve prostat kanserli hastalarda kemiğe afinitesi olan radyoizotoplar çalışılmıştır. Radyoizotop tedavi bizzat tümörün kendisinde değil komşu reaktif kemikte toplanarak tümör ve çevresindeki kemiği ışınlarlar. Stronsiyum-89, ağrıyı azaltmada etkili yüksek enerjili beta parçacık yayan bir radyoizotoptur. Samarium-135 de kemik metastazlarında ağrıyı hafifletmede etkilidir ve enaz Stronsiyum kadar etkilidir.^{122,123}

- **Cerrahi Tedavi**

Kemiğe metastazı olan meme kanserli hastalarda, kemiğin geniş bir alanını kapsayan osteolitik lezyonların kırık olasılığı en fazladır. Her ne kadar patolojik kırıklar herhangi bir bölgede belirgin bir ağrıyla sonuçlanabiliyorsa da femur, humerus, pelvis ve vertebra kırıkları en sık sakatlıkla sonuçlananlardır. Bu bölgelerde cerrahi fiksasyon mutlaka yapılmalıdır. Kemik kırırığı gelişmek üzere olan hastalarda tedavi yönetiminde; plak osteosentezi, çivileme ve prostetik implantların araya yerleştirilmesi gibi yöntemler kullanılır. Spinal instabilitesi olan hastalarda cerrahi fiksasyon ağrının azalmasına ve nörolojik bulguların gerilemesine sıklıkla yardım eder.^{124,125}

- **Bisfosfonatlar**

Bisfosfonatlar, kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicisi olan pirofosfatların (P-O-P) oksijeni ile karbonunun yer değiştirdiği analoglarıdır. Hiçbir enzim bu C-P bağınyı ayıramadığı için bisfosfonatlar vücutta metabolize edilemezler.¹²⁶ Bisfosfonatlar, günümüzde osteolitik kemik hastalıklarının uzun dönem tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. İki gruba ayrılırlar; Pirofosfat benzeri olanlar (klodronat, etidronat, tiludironat) osteoklast içinde intrasellüler ATP'nin, hidrolize edilemeyen metilen içeren toksik ATP analoguna metabolize olmasını sağlarlar. Bu moleküller hücre içinde birikir ve birçok metabolik enzim bloke olarak hücre apoptoza gider. Aminobisfosfonatlar (pamidronat, zoledronat, ibandronat, alendronat, risedronat) etkileri doğrudan mevalonat yolağı üzerinedir. Osteoklast fonksiyonunu düzenleyen Ras, Rho ve Rac gibi ufak GTPaz'ların posttranslasyonel lipid modifikasyonu (pirenilasyon) için gereken farnesil difosfat ve geranil difosfatın oluşumunu düzenleyen enzimleri inhibe ederler.^{127,128}

Bisfosfonat'ların osteoklastlar üzerine olan etkilerine ek olarak, direkt tümör hücreleri üzerine etki ettiklerine ilişkin kanıtlar artmaktadır.¹²⁹ İn vitro antitümör etkiler genel olarak antiresorbif kabiliyeti yansıtmaktadır. Bisfosfonatlar sitotoksik ajanların antitümör aktivitelerini de artırabilmektedir. Son verilerde uygun dozda kullanılan doksorubisin ve ardından zoledronik asit kullanımının bir çok malign hücre serisinde sekans bağımlı sinerjist ile apoptoza neden olduğu gösterilmiştir.¹³⁰

- **Denosumab**

Denosumab RANKL'in monoklonal bir antikorudur ve literatüre en son giren ajandır. Bu ajan RANKL ile yarışmalı olarak bağlanma sayesinde osteoklast diferansiasyonunu inhibe etmektedir. Stopeck ve arkadaşlarının bir çalışmasında meme, prostat ve multipl myelom kanseri olan hastalarda iskelet sistemi ile ilgili olayları önlemede denosumab'ın zoledronik asid'e göre üstünlük sağladığı saptanmıştır.¹³¹

- **Teriparatid**

Teriparatid, paratiroid hormonunun bir türevidir ve yıllardır osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Teriparatid, bisfosfonatlar ve denosumab'ın aksine kemik formasyonunu stimüle etmek üzere osteoblastlar üzerine etki eder. İlk etapta; kemikteki yıkımı durdurmak için bifosfonatlar ya da denosumab kullanımı; kemikte yapımı stimüle etmek için ise teriparatid kullanımı mantıklı seçenek gibi görünmektedir.¹³²

- **Atresantan**

Endotelin aksının modülasyonuna yönelik olan ETAR antagonisti atresantanın, prostat kanserine bağlı kemik metastazında umut verici olduğu görülmektedir.^{133,134}

GEREÇLER VE YÖNTEM

Örnek Toplama

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine Mart 2011-Mart 2012 tarihleri arasında başvuran, meme kanserli 104 kadın hasta çalışmaya alındı. Histopatolojik olarak meme kanserli olduğu kanıtlanmış 18 yaş üstü kadınlar, kendi aralarında Grup 1 ve Grup 2 olarak ikiye ayrıldı. Grup 1'deki 51 hasta, remisyonda olan ve radyolojik olarak kanıtlanmış metastazı olmayan düzenli takip hastalarından seçildi. Grup 2'ye alınan 53 hastanın, çeşitli görüntüleme yöntemleri ile (BT, MR, kemik sintigrafi, PET-BT) saptanmış kemik metastazları mevcuttu. Kemik metastazlarının sayısı ve lokalizasyonu dikkate alınmadı. Kemik metastazı olmayan ancak farklı organ metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine aynı tarihler arası başvuran 50 sağlıklı kadından seçildi. Kontrol grubunu oluşturan Grup 3'e ise; bilinen kronik hastalığı olmayan, alerjik ve otoimmün hastalığı olmayan, aktif infeksiyon geçirmeyen 18 yaş üstü kadınlar seçildi. Çalışma kriterlerine uygun olanlara sözel olarak anlaşılır şekilde bilgi verildi. Çalışmaya katılmak isteyenlere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzaları alındı.

Çalışmaya katılan gönüllülerden düz biyokimya tüpüne 5 ml taze kan örneği alındı ve oda sıcaklığında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri ependorflarda, -25°C 'de çalışılacağı güne kadar saklandı. Numune toplama işlemi bittikten sonra -25°C'deki çalışılacak numune eppendorfları çıkartılarak oda sıcaklığında çözülmeye bırakıldı ve daha sonra analizler yapıldı. Dsx Automed Elisa System Mikroelisa (Dynex Technologies Virginia USA) cihazında, human IL-18 elisa kiti (MBL Ltd code no:7620) sandwich elisa yöntemi ile çalışıldı. Ölçüm Aralığı 36,1-257,8 pg/mL olarak alındı.

İstatiksel Analiz

Çalışmada kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden, sürekli yapıdaki değişkenler ortalama ve standart sapma cinsinden özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için pasta ve sütun grafikleri oluşturulmuştur. Yaş ve IL-18 değerleri ortalama \pm SD olarak sunulmuştur. Grupların IL-18 ve yaş değerleri bakımından karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanılmıştır. Gruplar arasında fark saptanması durumunda, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için post hoc testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. IL-18 değerlerinin ROC eğrisi analizi yapılarak bu çalışmadaki cut off değerleri elde edilmiştir. Çalışmada yapılan istatistiksel testlerin anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

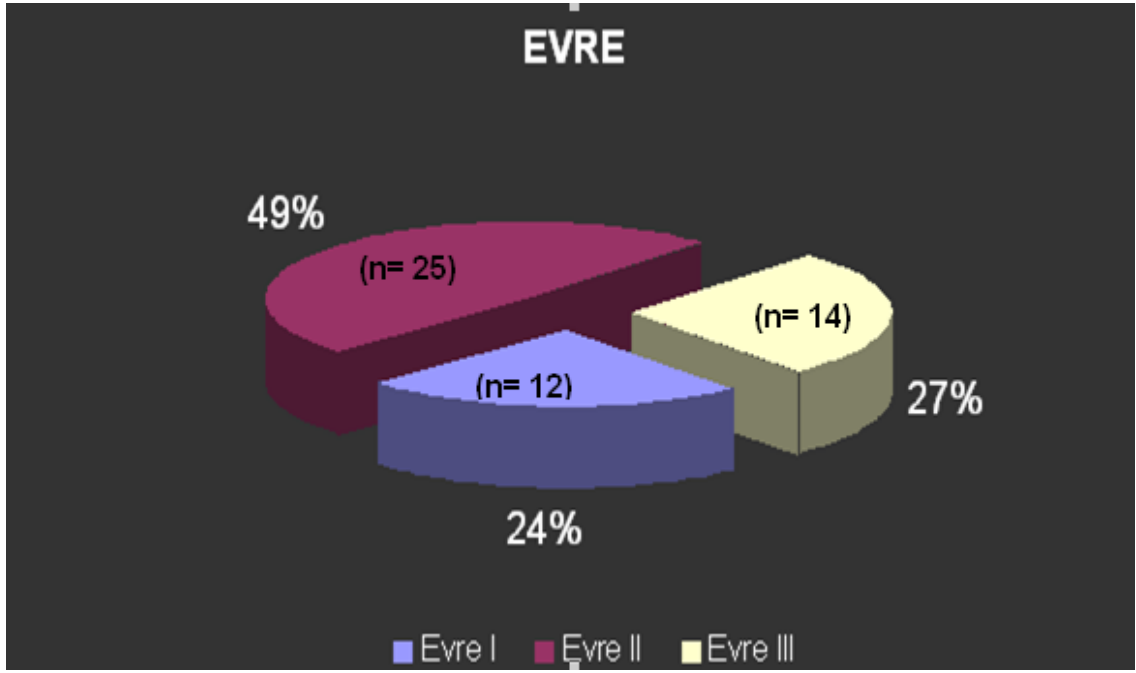
BULGULAR

Çalışmaya alınan her üç grup yaş ortalamaları bakımından benzerdi (Tablo 9). Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri bakımından sonuçlarının karşılaştırılması, aşağıdaki tablo ve şekillerde özetlenmiştir.

Tablo 9. Gruplara göre kadınların sayı ve yaş dağılımı.

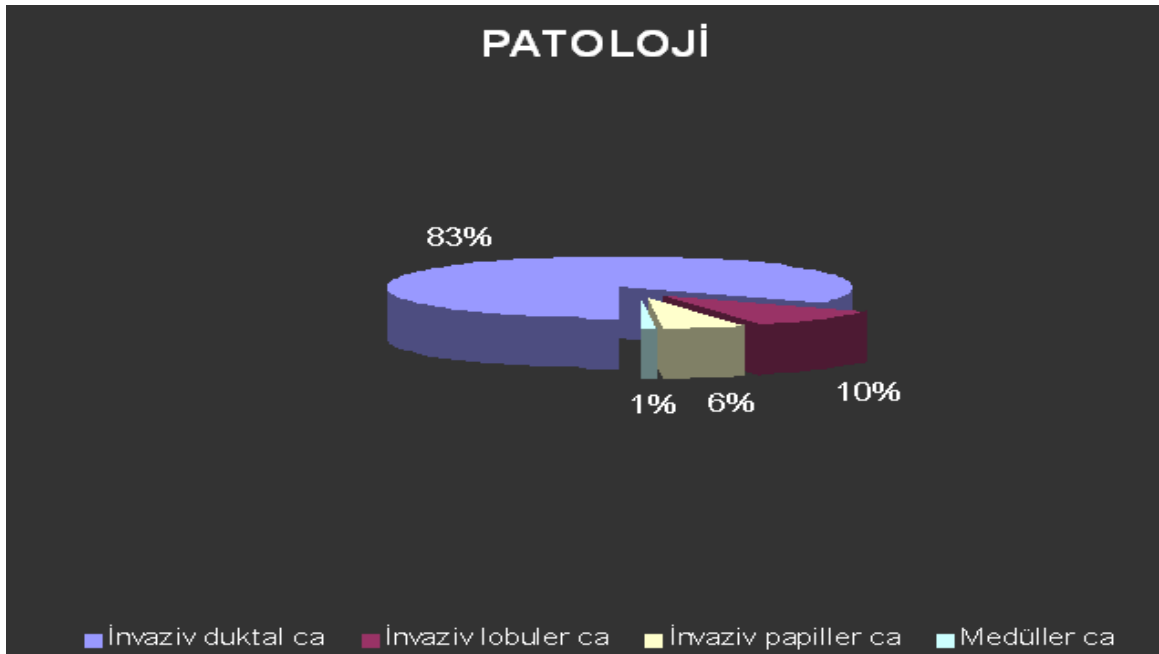
<i>Grup</i>	<i>Gönüllü Sayısı</i> <i>n= 154</i>	<i>Gönüllü Yaş Ortalaması ±</i> <i>Standart Sapma</i>
1	51	52.65±9.54
2	53	55.04±13.45
3	50	53.12±12.61

Grup 1’de hastaların çoğu evre II (%49) idi, Grup 2’ deki hastalar metastatik olduğundan tamamı evre IV’tü (Şekil 8).



Şekil 8. Grup 1’de hastalık evresine göre dağılım.

Grup 1 ve Grup 2’nin toplamında patolojik tanı olarak invaziv duktal ca en sık görülen tanıydı (%83), İnvaziv lobüler ca (%10), invaziv papiller ca (%6), medüller ca (%1) oranında görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Meme kanseri(Grup 1+Grup 2) hastalarının patolojik tanılarına göre dağılımı.

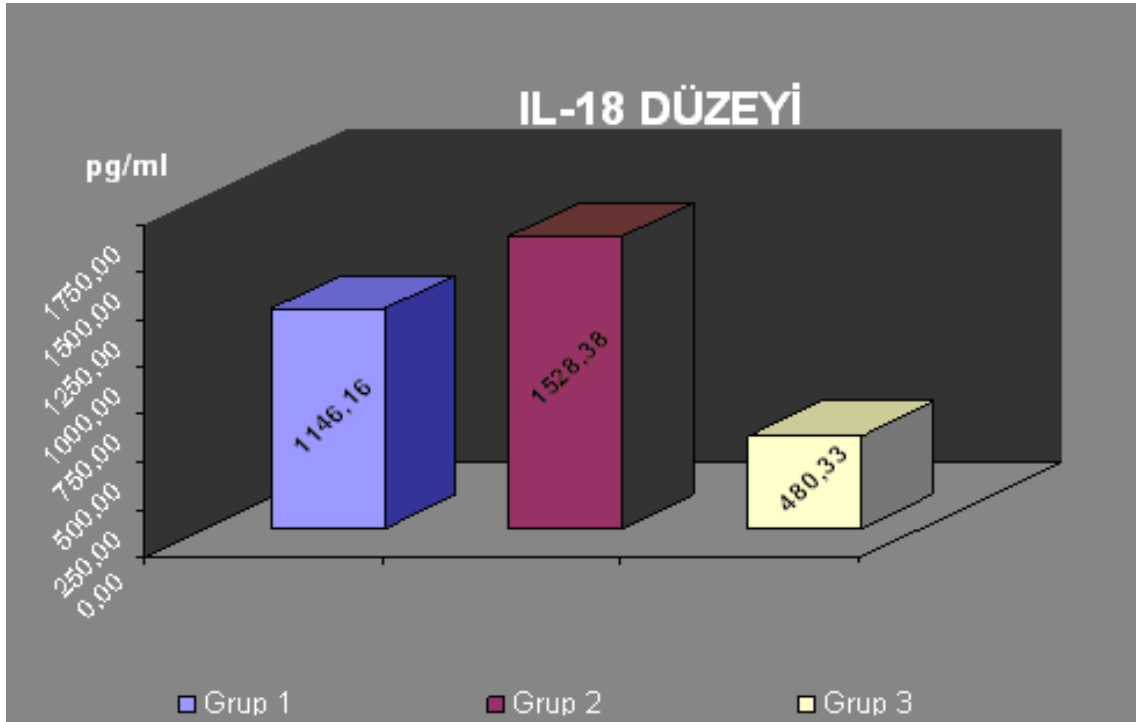
Tablo 10. Grup 1 ve Grup2 hastaların,hormon reseptör ve HER2 pozitifliklerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2
ER (+)	%62	%79
PR (+)	%56	%67
HER2 (+)	%35	%24
Triple (-)	%13	%8
Triple (+)	%17	%15

Gruplar serum IL-18 değerleri bakımından kıyaslandığı zaman; Grup 2'nin ortalama serum IL-18 değeri (1528.38±1081.28 pg/ml), Grup 1'in ortalama serum IL-18 değerinden (1146.16±495.09 pg/ml) daha yüksek saptandı. Grup 1 ve Grup 2'nin serum IL-18 düzeyleri , Grup 3'ün ortalama serum IL-18 düzeyine göre (480.33±234.62 pg/ml) daha yüksek saptandı (Şekil 10)

Tablo 11. Her üç grubun IL-18 verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Ortalama±SD (n=51)	Ortalama±SD (n=53)	Ortalama±SD (n=50)
IL-18	1146.16 ± 495.09 (pg/ml)	1528.38 ± 1081.28 (pg/ml)	480.33 ± 234.62 (pg/ml)



Şekil 10. Gruplara göre ortalama serum IL-18 değerleri (pg/ml cinsinden verilmiştir).

- Yapılan çalışmada, serum IL-18 değerleri bakımından çalışmaya alınan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$).
- Grup 3 ve Grup 2'nin ortalama serum IL-18 değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).
- Grup 3 ve Grup 1'in ortalama serum IL-18 değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).
- Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama serum IL-18 değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,020$).
- Çalışmada, elde edilen IL-18 değerleri ile yapılan ROC eğrisi analizi sonucu kemik metastazı olan ve metastazı olmayan meme ca'lı grup için cut off değeri 1773,63 pg/ml olarak saptandı. IL-18 düzeyinin kemik metastazını saptamada belirteç olarak kullanılması durumunda tanısal değeri Tablo12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Serum IL-18 düzeyinin tanısal değeri.

Sitokin	Cut off (pg/ml)	Eğri Altında Kalan Alan	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
IL-18	1773,63	0,576	26.4	96.1	=0.17

Grup 1 ve Grup 2'deki IL-18 değerleri için eğri altında kalan alan 0,576 bulunmuştur (p=0,1782). ROC eğrisinde, eğri altında kalan alanın 0.60'ın altında olması istatistiksel olarak bu testin kullanışlı olmayacağı anlamına gelmektedir

TARTIŞMA

Meme kanserinde prognostik parametreler günümüzde en çok merak edilen ve çalışma yapılan konulardandır. Mevcut klinik uygulamada, meme kanseri ile ilgili en önemli prognostik ve prediktif bilgi; patolojik değerlendirme (tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, tümörün histolojik derecelendirmesi ve östrojen/progesteron reseptör durumu) ile elde edilmektedir.¹³⁵ Meme kanseri hastaları genelde uzak metastazlar nedeniyle kaybedilmekte ve bu hastalarda yaklaşık olarak %70 oranında kemik metastazı gelişmektedir.⁴⁴

Meme kanserinde, hastalığı erken dönemde saptayabilen, hastalığın gidişatını değerlendirebilen, gelişecek olan metastazları en iyi şekilde monitörize edebilecek ve elverişli tedavi stratejisini belirlemeye izin veren prognostik faktörleri ortaya koymak çok önemlidir. Günümüzde, mevcut prognostik faktörlerle meme kanserindeki kemik metastazlarını saptamaya yardımcı olacak ve verilen tedavilerin geri dönüşünü optimal şekilde değerlendirecek çok elverişli belirteçler olmayışı sebebiyle birçok yeni çalışma yapılmaktadır.

Geçmişte yapılan çalışmalarda serum IL-18 seviyesinin bazı kanser hastalarında artmış olduğu bildirilmiştir. Serum IL-18 seviyesi yüksek olanlarda progresyonun daha kötü olduğu saptanmıştır. Takubo ve arkadaşları serum IL-18 düzeyi 2000 pg/mL'nin üstünde olan non-Hodgkin lenfomalı hastaların bu düzeyin altında kalan hastalara göre yüksek riskli grupta olduklarını göstermiştir.¹⁰² Kawabata ve arkadaşları ise gastrik karsinomada serum IL-18 seviyesi yüksek olan hastaların sağkalım sürelerinin, serum IL-18 seviyesi düşük olan hastalara göre daha kısa olduğunu göstermişlerdir.¹³⁶ Bu çalışmalar serum IL-18 seviyesinin bazı kanser hastalarında prognostik faktör olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir. IL-18'in bazı kanser tipleriyle ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, fonksiyonunun kanser patogenezi ya da anti-tümör aktivitesi için nasıl işlediği hala net bir şekilde açıklığa kavuşmamıştır. Bu konu

üzerine yapılacak olan çok sayıda çalışma ile IL-18'in kanser patogenezinde aldığı rol netliğe kavuşacaktır.

Benzer durum meme kanserli hastalar ile yapılan çalışmalarda da ortaya konmuştur; bu çalışmalar sonrasında, meme kanseri progresyonunda IL-18'in önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.^{136,137} Meme kanserli hastalarla yapılan çalışmalarda, kemik metastazı gelişen hastaların serum IL-18 seviyesi, metastazı olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur.^{103,138} Yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, ileride bu belirtecin kemik metastazını saptamada ve verilen tedavilerin takibinde kullanılabileceğini akla getirmiştir.

Biz de bu bilgiler ışığında, kemik metastazı olan meme kanserli hastaların serum IL-18 düzeylerini, metastazı olmayan meme kanserli hastalar ve sağlıklı kadınlar ile karşılaştırdık. Böylece meme kanserinde gelişebilecek olan kemik metastazını saptamada, serum IL-18 düzeyinin belirteç olarak kullanılabilirliğini daha önce yapılmış benzer çalışmalara atıfta bulunarak değerlendirmeyi uygun gördük.

Çalışmamıza, kemik metastazı dışında kalan diğer organ metastazlı hastalar dahil edilmedi. Soheir ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları benzer çalışmada kemik metastazı olan meme kanserli hastalar ile diğer organ metastazı olan meme kanserli hastaların serum IL-18 düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹³⁸ Yaptığımız çalışma sonunda, metastazlı veya metastazsız, tüm meme kanserli hastaların serum IL-18 seviyesi, kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin serum IL-18 seviyesinden daha yüksek saptandı (Tablo 11). Kemik metastazlı gruptaki hastaların serum IL-18 seviyesi, metastazı olmayan gruptaki hastalara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,020$). Günel ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde metastazlı ve metastazsız grupların serum IL-18 seviyesi sağlıklı gruba göre yüksek, kemik metastazlı grubun serum IL-18 seviyesi de kemik metastazı olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.¹⁰³ Ancak Günel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve diğer bazı çalışmalarda ise bizden farklı olarak diğer organ metastazı olan meme kanserli hastalardan ayrı bir grup oluşturulmuştur. Kemik metastazı olan meme kanserli hastaların serum IL-18 düzeyi diğer organ metastazı olan meme kanserli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.^{139,103} Primer osteoblastların IL-18 reseptör komponentlerini salgılayabildiğinin bulunması

üzerine, osteoblastların IL-18 cevabında hedef hücreler olduğu ve IL-18'in osteojenik hücreler üzerinde fizyolojik bir fonksiyonunun olduğu düşünülmüştür.¹¹² IL-18 osteoblastlara olan etkilerini INF-y üretimi üzerinden değil, GM-CSF üretimi üzerinden yapar.¹¹⁰ Artan GM-CSF, insan osteoblastlarının proliferasyonunu, doz bağımlı şekilde artırır.¹⁴⁰ IL-18, stromal ya da osteoblastik hücrelerde OPG salınımını artırarak osteoklastogenezi inhibe edebilmektedir.¹¹² IL-18, osteojenik hücreler ile olan fizyolojik ilişkileri dışında patolojik süreçte de rol oynar. Meme kanserli hastada kemiğe metastaz olması halinde organizma osteoklastik süreçten etkilenmemek amacıyla IL-18'i otokrin olarak osteoklast ve osteoblastlardan salgırlar.¹¹⁰ Bu durum, kemiğe olan metastazlarda IL-18 düzeyinin daha yüksek saptanmasının nedeni olarak düşünülebilir. Ancak bunu net olarak ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kavramsal deneylerin kanıtı olarak, IL-18, insan akciğer kanseri veya insan meme kanser hücrelerinin kemikteki osteolitik metastazlarını inhibe edebilmektedir.^{117,118} Rekombinant IL-18 veya IL-18 bağlayıcı protein ile ön tedavinin fare kanser modellerinde uzak metastazı azalttığı bildirilmiştir.¹⁴¹

Yaptığımız bu çalışma ile ortaya çıkan sonuçları üç başlık altında tartışacak olursak;

1. Malignitede Tarama Testi Olarak IL-18:

IL-18'in gelişmekte olan kanseri erken saptamada kullanılabilecek bir belirteç olup olmayacağı düşünülebilir, ancak bu yargıya varmak doğru bir tespit olmaz. IL-18 aktive makrofajlar, keratinositler, kupfer hücreleri, intestinal hücreler ve osteoblastlar tarafından biyolojik olarak inaktif durumda üretilen ve kaspaz-1 ile aktiveleşen sitokindir.¹⁴² IL-18, major olarak makrofajlarca üretilmesine rağmen farklı durumlarda hangi hücrelerin IL-18 sentezleyebildiği ve hangi durumların IL-18 sentezini artırdığı tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Bu nedenle serum IL-18 seviyesini değiştiren infeksiyonlar, Tip 1 DM, crohn hastalığı, allerjik hastalıklar gibi durumlar yanlıgılara neden olarak malignite şüphesinde kafa karışıklığına yol açacaktır.

2. Meme Kanserli Hastanın Takibinde IL-18:

Meme kanserli hastaların serum IL-18 düzeyi ile hastalığın aktivitesini değerlendirmenin mümkün olacağını, yapılan birçok çalışma desteklemektedir.^{137,143} IL-18'in güçlü anti tümör etkileri olduğu bilindiğinden

hastalarda artmış olan IL-18 düzeyi büyüyen veya yayılan tümöral yapıya verilen yanıtın sonucu olarak değerlendirilebilir.⁹³ Bu bilgiler doğrultusunda, meme kanserli hastaların progresyonunun takibinde serum IL-18 düzeyinin kullanılmasının anlamlı olacağı düşünülebilir. Bizim yaptığımız çalışmada, kemik metastazsız gruptaki hastaları histopatolojik evrelerine göre üç alt gruba ayırmak, grupların sayıca benzer olmaması nedeniyle mümkün olmadı. Bu nedenle evrelere göre serum IL-18 düzeyi karşılaştırılmadı.

3. Kemik Metastazı Mevcudiyeti ve IL-18 Düzeyi:

Çalışmamızda, kemik metastazı olan gruptaki hastaların ortalama serum IL-18 değeri, metastazı olmayan gruptaki hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek ($p=0,020$) bulunduğunu daha önce vurgulamıştık. Bu bağlamda, IL-18'in kemik metastazını saptamada kullanışlı bir belirteç olacağı öngörülebilir. Bizim yaptığımız çalışmada kemik metastazlı ve metastazsız grup için IL-18 seviyesinin cut-off değeri 1773.63 pg/ml idi. Bu değeri aşanların kemik metastazlı olduğu kabul edilecek olursa metastazı olan gruptaki hastaların yaklaşık %27'si IL-18 için cut-off değerini aşmaktaydı. Oysa bu grupta cut-off değerini aşmayan diğer hastalarında kesin olarak kanıtlanmış kemik metastazları mevcuttu. Bu nedenle meme kanseri hastalarının kemik metastazı yönünden takip edilmesinde, serum IL-18 düzeyinin duyarlı bir belirteç olmayacağı düşünülebilir. Ancak çalışmamızda IL-18'in kemik metastazını saptamada duyarlılığının bu kadar düşük çıkması, kemik metastazlı gruptaki hastaların kullandıkları bisfosfanatlarla ilgili olabilir.

IL-18 ile kemik yapılar üzerinde benzer yollar üzerine etkileri olan bisfosfanatlar osteoklast diferansiyasyon faktörlerinden olan RANKL salgılanmasını da etkilerler.¹⁴⁴ Osteoblast prekürsör hücrelerinden salgılanan RANKL osteoklast ve osteoklast prekürsörlerinden salgılanan RANK reseptörlerine bağlanır.¹⁴⁵ RANKL' in etkisi RANKL için antagonist reseptör olarak etki eden ve kemik rezorpsiyonunu önleyen OPG tarafından bloke edilir.¹⁴⁶ Bisfosfanatlar bu sayede IL-18 ile benzer şekilde osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engeller. Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda bisfosfanatların iskeletsel metastazları ve kemikteki tümör yükünü azaltabildiği gösterilmiştir.^{147,148}

Bu çalışmalar dikkate alındığında; bisfosfanat kullanan kemik metastazlı gruptaki hastalarda, kemikte azalan tümör yükü ve gerileyen kemik

metastazlarına yanıt olarak serum IL-18 düzeyinin de azalacağı sonucuna varılabilir. Kemik metastazlı ve metastaz olmayan gruplar arasındaki IL-18 farkını daraltan bu durum testin duyarlılığındaki düşmeyi açıklayabilir. Bu şüpheyi ortadan kaldırmak için ileri bir çalışma yaparak (kemik metastazlı grubu bisfosfanat tedavisi alanlar ve henüz bisfosfanat tedavisi almayanlar diye iki gruba ayrılacağı) daha doğru sonuçlara varılacağı kanısındayız.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Toplamda 154 gönüllüyü kapsayan ve bir yıl süren, geniş yaş aralığına sahip (29-89 yaş) bu çalışmamızın sonuçlarını sıralayacak olursak;

* Çalışmamızda metastazı olan ve olmayan her iki gurubun IL-18 değeri kontrol gurubuna oranla anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001/p<0.001$)

* Kemik metastazı olan gurubun IL-18 değeri, metastazı olmayan guruptan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.020$)

* Kemik metastazlı ve metastazsız grup için IL-18 seviyesinin 1773.63 pg/ml olan cut-off değeri dikkate alındığında çalışmanın özgüllüğü %96.1, duyarlılığı %26.4 bulundu.

Geçmişte yapılan benzer çalışmalar üzerinden kurgulayıp ortaya koyduğumuz çalışmamız sonucunda yaptığımız çıkarım bize tümör biyolojisini anlama yolunda IL-18 ve benzeri moleküler yapıların üstlendikleri rollerin bilinenden çok daha karmaşık ve ince ayrıntılar barındırdığı gerçeğidir. Bu bağlamda, IL-18'in kemik metastazı gelişim sürecinde ne gibi rol aldığı ve tedavi aşamasında ne şekilde kullanılabileceği soruları net olarak aydınlatılmayı beklemektedir. İleriki zamanlarda yapılacak olan benzer çalışmaların, bizim IL-18 ve bisfosfanatlar arasında olduğunu düşündüğümüz etkileşimi de dikkate alınarak yapılması, çok daha anlamlı sonuçlar ortaya koyacaktır. Bu konu ile ilgili aydınlatılmayı bekleyen detaylar nedeniyle IL-18'e olan ilginin bir süre daha devam edeceğini düşünüyor ve faydalı sonuçlar vereceğini umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper Breast Cancer Harrison's Principles of internal Medicine 17th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.
2. Costanza M.E, Chen W., Hayes D.F.et al. Epidemiology and risk factors for breast cancer. www.uptodate.com.file:///F:\Epidemiology and risk factors for breast cancer.htm. Erişim tarihi:08.12.2011.
3. Rosen, Paul P. Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
4. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55(1):61-69.
5. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 6):11-6.
6. Theresa A.Guise, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antoni, Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases, American Cancer Society 2000. Second North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy, October 15-16, Quebec, Canada, 1999.2892-2898.
7. T.C.Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri. <http://www.kanser.gov.tr> 2004-2006. Erişim tarihi:18.10.2011.
8. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Ege at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597.
9. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133.
10. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996;334:356-61.

11. Hislop T. G., Band P. R., et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(2): 263-270.
12. Engin K, Çetintaş SK. Meme kanserlerinde klinik prognostik faktörler. İçinde: Egehanİ. (yazar). Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005 :207-211.
13. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003;4:251-254.
14. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The Global Picture. *Eur J Cancer* 2001;37:S4-66.
15. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001;31:349.
16. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734-741.
17. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 Jan 17;312(3):146-51.
18. Boice JD, L.C.a.P.D., Ionizing radiation. *Cancer epidemiology and prevention Oxford University Press, New York* 1996: p. 319-354.
19. Data on SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.pdf. Erişim tarihi:20.11.2011.
20. World Health Organization. Histological typing of breast tumours. 2nd edition. Geneva, Switzerland: 1981.
21. Tavasoli F, DevilleP. WHO classification of tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Tract, ed.Tavasoli F, Deville P, IARC Press, 2003.

22. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
23. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 7th. Edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487.
24. Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factory in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
25. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9:606-616.
26. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A. Prognostik significance of peritumoral lymphatic invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
27. Ingle, J., Prognostic factors in women with node negative breast cancer. *ASCO Educational Book*, 1991: p. 108-113.
28. Fitzgibbons, PL, Page, DL, Weaver, D. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966.
29. Urruticoechea, A, Smith, IE, Dowsett, M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7212.
30. Trihia, H, Murray, S, Price, K. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:1321.
31. Keshgegian, AA, Cnaan, A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol* 1995; 104:42.
32. Patocs, A, Zhang, L, Xu, Y. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med* 2007; 357:2543.

33. Olivier, M, Langerod, A, Carrieri, P. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1157.
34. Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DLM: bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. *Virchows Archiv* 1995;426:163-168.
35. Ohtsubo, M, Theodoras, AM, Schumacher, J. Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition. *Mol Cell Biol* 1995; 15:2612.
36. Dulic, V, Lees, E, Reed, SI. Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein kinase. *Science* 1992; 257:1958.
37. Westley, BR, May, FE. Cathepsin D and breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A:15.
38. Ferrandina, G, Scambia, G, Bardelli, F. Relationship between cathepsin-D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1997; 76:661.
39. Lyndsay Harris, Herbert Fritsche, Robert Mennel et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast, *Cancer J Clin Oncol* 25. © 2007.
40. Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, Jared N. Schwartz et al: American Society of ClinicalOncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer, DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2775.
41. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 973 -9.
42. Contents of the SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. 2011.
43. Theresa A. Guise, Division of Endocrinology and Metabolism; Vol. 10; e7; March 2008.
44. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Suppl):6243–6249.

45. Theresa A. Guise, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases, American Cancer Society 2000. Second North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy, October 15-16, Quebec, Canada, 1999.2892-2898.
46. Deyo, R.A. and Diehl, A.K. (1988) Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 3, 230-238.
47. Jarvik, J.G. and Deyo, R.A. (2002) Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 137, 586-597.
48. Du, Y. et al. (2007) Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography /computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 25, 3440-3447.
49. Hur, J. et al. (2007) Accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for diagnosis of single bone metastasis: comparison with bone scintigraphy. *J Comput Assist Tomogr* 31, 812-819.
50. Costa, L. et al. (2002) Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20, 850-856.
51. Coleman, R.E. et al. (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 23, 4925-4935.
52. Brown, J.E. et al. (2005) Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 97, 59-69.
53. Lerner UH: Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006, 85:584-595.
54. Chen et al. *Breast Cancer Research* 2010, 12: 215 <http://breast-cancer-research.com/content/12/6/215>. Erişim tarihi:13.12.2011.

55. Zambonin Zallone A, Teti A, Primavera MV: Resorption of vital or devitalized bone by isolated osteoclasts in vitro. The role of lining cells. *Cell Tissue Res* 1984, 235:561-564.
56. Corisdeo S, Gyda M, Zaidi M, Moonga BS, Troen BR: New insights into the regulation of cathepsin K gene expression by osteoprotegerin ligand. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 285:335-339.
57. Hadjidakis DJ, Androulakis, II: Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1092:385-396.
58. Clines, G.A. and Guise, T.A. (2005) Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 12, 549-583.
59. Egeblad, M. and Werb, Z. (2002) New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2, 161-174.
60. Bachmeier, B.E. et al. (2001) Matrix metalloproteinases (MMPs) in breast cancer cell lines of different tumorigenicity. *Anticancer Res* 21, 3821-3828.
61. Upadhyay, J. et al. (1999) Membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 immunolocalization in human prostate: change in cellular localization associated with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 5, 4105-4110.
62. Nakopoulou, L. et al. (2003) MMP-2 protein in invasive breast cancer and the impact of MMP-2/ TIMP-2 phenotype on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 77, 145-155.
63. Palumbo, J.S. et al. (2005) Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 105, 178-185.
64. Muller, A. et al. (2001) Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 410, 50-56.
65. Sun, Y.X. et al. (2005) Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. *J Bone Miner Res* 20, 318-329.

66. Wang, J., Loberg, R. and Taichman, R.S. (2006) The pivotal role of CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis in bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 25, 573-587.
67. Taichman, R.S. et al. (2002) Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate.
68. Sung, V. et al. (1998) Bone sialoprotein supports breast cancer cell adhesion proliferation and migration through differential usage of the $\alpha(v)\beta3$ and $\alpha(v)\beta5$ integrins. *J Cell Physiol* 176, 482-494.
69. Felding-Habermann, B. et al. (2001) Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 1853-1858.
70. Zhao, Y. et al. (2007) Tumor $\alpha v \beta 3$ integrin is a therapeutic target for breast cancer bone metastases. *Cancer Res* 67, 5821-5830.
71. Guise, T.A. et al. (1996) Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 98, 1544-1549.
72. Thomas, R.J. et al. (1999) Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 140, 4451-4458.
73. Mohammad, K.S. et al. (2006) TGF- β signaling blockade reduces osteolytic bone metastases and enhances bone mass. *Cancer Treat Rev* 32, S29.
74. Javed, A. et al. (2005) Impaired intranuclear trafficking of Runx2 (AML3/CBFA1) transcription factors in breast cancer cells inhibits osteolysis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 1454-1459.
75. Bendre, M.S. et al. (2002) Expression of interleukin 8 and not parathyroid hormone-related protein by human breast cancer cells correlates with bone metastasis in vivo. *Cancer Res* 62, 5571-5579.
76. Buchs, N. et al. (2000) Calcium stimulates parathyroid hormone-related protein production in Leydig tumor cells through a putative cation-sensing mechanism. *Eur J Endocrinol* 142, 500-505.

77. Sanders, J.L. et al. (2000) Extracellular calcium sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. *Endocrinology* 141, 4357-4364.
78. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, Guise TA, Massague J: A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003, 3:537-549.
79. Kakonen, S.M. et al. (2002) Breast cancer cell lines selected from bone metastases have greater metastatic capacity and express increased vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-11 (IL-11), and parathyroid hormone-related protein (PTHrP). *J Bone Miner Metab* 17, M060.
80. Bendre, M.S. et al. (2002) Expression of interleukin 8 and not parathyroid hormone-related protein by human breast cancer cells correlates with bone metastasis in vivo. *Cancer Res* 62, 5571-5579.
81. Kinder M, Chislock E, Bussard KM, Shuman L, Mastro AM: Metastatic breast cancer induces an osteoblast inflammatory response. *Exp Cell Res* 2008, 314:173-183.
82. Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA: Molecular biology of bone metastasis. *Mol Cancer Ther* 2007, 6:2609-2617.
83. Ganapathy V, Ge R, Grazioli A, Xie W, Banach-Petrosky W, Kang Y, Lonning S, McPherson J, Yingling JM, Biswas S, Mundy GR, Reiss M: Targeting the transforming growth factor-beta pathway inhibits human basal-like breast cancer metastasis. *Mol Cancer* 2010, 9:122.
84. T.A. Guise, G.R. Mundy. *Cancer and bone*. *Endocr Rev* 1998 Feb;19(1):18-54.
85. Yin, J.J. et al. (2003) A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 10954-10959.
86. Clines, G.A. et al. (2007) Dickkopf homolog 1 mediates endothelin-1-stimulated new bone formation. *Mol Endocrinol* 22, 486-498.
87. Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, β -Catenin and Cadherin Pathways. *Science* 2004 ;303:1483-1487.

88. Steven R Goldring & Mary B Goldring *Nature Medicine* 13, 133-134 (2007) DOI:10.1038/nm0207-133.
89. Hall, C.L. et al. (2005) Prostate cancer cells promote osteoblastic bone metastases through Wnts. *Cancer Res* 65, 7554-7560.
90. Dai J, Kitagawa Y, Zhang J, Yao Z, Mizokami A, Cheng S, Nor J, McCauley LK, Taichman RS, and Keller ET 2004. Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res.* 64(3):994-9).
91. Mundy, G.R. (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2, 584-593.
92. Roodman, G.D. (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350, 1655-1664.
93. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:423-74.
94. Matsui, K., Yoshimoto, T., Tsutsui, H., Hyodo, Y., Hayashi, N., Hiroishi, K., Kawada, N., Okamura, H., Nakanishi, K., Higashino, K. (1997) Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4⁺ NK1.1⁺ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells. *J. Immunol.* 159, 97–106.
95. Sugawara I, Yamada H, Kaneko H, et al. Role of interleukin-18 in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice. *Infect Immunol* 1999; 67(5): 2585-2589.
96. Sugawara I. Interleukin-18 and infectious diseases, with special emphasis on diseases induced by intracellular pathogens. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1257-1263.
97. Gracie, J. A., Forsey, R. J., Chan, W. L., Gilmour, A., Leung, B. P., Greer, M. R., Kennedy, K., Carter, R., Wei, X. Q., Xu, D., et al. (1999) A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest* 104, 1393–1401.
98. Rothe, H., Hausmann, A., Casteels, K., Okamura, H., Kurimoto, M., Burkart, V., Mathieu, C., Kolb, H. (1999) IL-18 inhibits diabetes development in nonobese diabetic mice by counterregulation of Th1-dependent destructive insulinitis. *J. Immunol.* 163, 1230–1236.

99. Pizarro, T. T., Michie, M. H., Bentz, M., Woraratanadharm, J., Smith, M. F., Jr., Foley, E., Moskaluk, C. A., Bickston, S. J., Cominelli, F. (1999) IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J. Immunol.* 162, 6829–6835.
100. Gerdes, N., Sukhova, G. K., Libby, P., Reynolds, R. S., Young, J. L., Schonbeck, U. (2002) Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J. Exp. Med.* 195, 245–257.
101. Jean-Michel Dayer Published in Volume 104, Issue 10 *J Clin Invest.* 1999; 104(10):1337–1339 doi:10.1172/JCI8731.
102. Takubo T, Kumura T, Nakao T, et al. Comparative study on complete remission rate and overall survival in three groups classified based on the serum interleukin-18 level in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Acta Haematol* 104: 220-222, 2000.
103. Gunel N, Coskun U, Sancak B, Gunel U, Hasdemir O, Bozkurt S. Clinical importance of serum interleukin-18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. *Cancer* 95: 663-667, 2002.
104. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both th1 and th2 responses. *Annu Rev Immunol* 19: 423-474, 2001.
105. Park CC, Morel JC, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Evidence of IL-18 as a novel angiogenic mediator. *J Immunol* 167: 1644-1653, 2001.
106. Fukumoto H, Nishio M, Nishio K, et al. Interferon-gamma inducing factor gene transfection into Lewis lung carcinoma cells reduces tumorigenicity in vivo. *Jpn J Cancer Res* 88: 501-505, 1997.
107. Ohtsuki T, Micallef MJ, Kohno K, Tanimoto T, Ikeda M, Kurimoto M. Interleukin 18 enhances Fas ligand expression and induces apoptosis in Fas-expressing human myelomonocytic KG-1 cells. *Anticancer Res* 17: 3253-3258, 1997.

108. Cho D, Kim TG, Lee W, et al. Interleukin-18 and the costimulatory molecule B7-1 have a synergistic anti-tumor effect on murine melanoma; implication of combined immunotherapy for poorly immunogenic malignancy. *J Invest Dermatol.* 2000;114:928-934.
109. Sunyoung Park, Soyoung Cheon and Daeho Cho, The Dual Effects of Interleukin-18 in Tumor Progression, *The Chinese Society of Immunology*, Volume 4 Number 5 October 2007.
110. Udagawa N, Horwood NJ, Elliott J, Mackay A, Owens J, Okamura H, Kurimoto M, Chambers TJ, Martin TJ, Gillespie MT 1997 Interleukin-18 (interferon- γ -inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon- γ to inhibit osteoclast formation. *J Exp Med* 185:1005–1012.
111. Olee T, Hashimoto S, Quach J, Lotz M 1999 IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol* 162:1096–1100.
112. Makiishi-Shimobayashi C, Tsujimura T, Iwasaki T, Yamada N, Sugihara A, Okamura H, Hayashi S, Terada N 2001 Interleukin-18 up-regulates osteoprotegerin expression in stromal/osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 281:361–366.
113. Nakamura K, Okamura H, Wada M, Nagata K, Tamura T 1989 Endotoxin-induced serum factor that stimulates γ interferon production. *Infect Immun* 57:590–595.
114. Dinarello CA, Novick D, Puren AJ, Fantuzzi G, Shapiro L, Muhl H, Yoon DY, Reznikov LL, Kim SH, Rubinstein M 1998 Overview of interleukin-18: more than an interferon- γ inducing factor. *J Leukocyte Biol* 63:658–664.
115. Ushio S, Namba M, Okura T, Hattori K, Nukada Y, Akita K, Tanabe F, Konishi K, Micallef M, Fujii M, Torigoe K, Tanimoto T, Fukuda S, Ikeda M, Okamura H, Kurimoto M 1996 Cloning of the cDNA for human IFN-inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol* 156:4274–4279.

116. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT 2001 IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol* 166: 4915– 4921.
117. Nakata A, Tsujimura T, Sugihara A, Okamura H, Iwasaki T, Shinkai K, Iwata N, Kakishita E, Akedo H, Terada N 1999 Inhibition by interleukin 18 of osteolytic bone metastasis by human breast cancer cells. *Anticancer Res* 19: 4131–4138.
118. Iwasaki T, Yamashita K, Tsujimura T, Kashiwamura S, Tsutsui H, Kaisho T, Sugihara A, Yamada N, Mukai M, Yoneda T, Okamura H, Akedo H, Terada N 2002 Interleukin-18 inhibits osteolytic bone metastasis by human lung cancer cells possibly through suppression of osteoclastic bone-resorption in nude mice. *J Immunother* 25:S52–S60.
119. Clezardin P, Teti A: Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis* 2007, 24:599-608.
120. [No authors listed] (1988) Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 319, 1681-1692.
121. Hartsell, W.F. et al. (2005) Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97, 798-804.
122. Quilty, P.M. et al. (1994) A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 31, 33-40.
123. Serafini, A.N. (2000) Samarium Sm-153 lexidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer* 88, 2934-2939.
124. Higenbotham, N.L. and Marcove, R.C. (1965) The management of pathological fractures. *J Trauma* 5, 792-798.
125. Harrington, K.D. (1997) Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80, 1614-1627.
126. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367-401.

127. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13(4):581-9.
128. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420-32.
129. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the antitumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:453–475.
130. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, et al. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 113:364– 371.
131. Stopeck A: Denosumab findings in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010, 8:159-160.
132. Andrew Grey, M.D. *N Engl J Med* 2010; 363:2458-2459.
133. Carducci, M.A. et al. (2007) A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormonerefractory prostate cancer. *Cancer* 110, 1959-1966.
134. Nelson, J.B. (2005) Endothelin receptor antagonists. *World J Urol* 23, 19-27.
135. Bernard Fisher, M.D., Stewart Anderson, Ph.D., John Bryant Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer *Volume 347:1233-1241* October 17, 2002 Number 16.
136. Eissa SA, Zaki SA, El-Maghraby SM, Kadry DY. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2005;17: 51-55.
137. Merendino RA, Gangemi S, Ruello A, et al. Serum levels of interleukin-18 and sICAM-1 in patients affected by breast cancer: preliminary considerations. *Int J Biol Markers.* 2001;16: 126-129.

138. Soheir AL, Eissa MD, Samar A, Zaki MD, Shereen M, El-Maghraby MD, Dalia Y, Kadry MD. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. *J Egyptian Natl Canc Inst* 2005; 17 (suppl 1):51-5.
139. Masaki Okamoto, Koichi Azuma, Tomoaki Hoshino, Haruki Imaoka, Jiro Ikeda, Takashi Kinoshita. Correlation of Decreased Survival and IL-18 in Bone Metastasis. *Inter Med* 48: 763-773, 2009.
140. Modrowski D, Lomri A, Marie PJ 1997 Endogenous GM-CSF is involved as an autocrine growth factor for human osteoblastic cells. *J Cell Physiol* 170:35–46.
141. Cao Q, Cai W, Niu G, et al. Multimodality imaging of IL-18-binding protein-Fc therapy of experimental lung metastasis. *Clin Cancer Res* 14: 6137-6145, 2008.
142. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*. 1995;378:88–91.
143. Vidal-Vanaclocha F, Mendoza L, Telleria N, et al. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 25: 417-434, 2006.
144. Mackie PS, Fisher JL, Zhou H, Choong PF. Bisphosphonates regulate cell growth and gene expression in the UMR 106-01 clonal rat osteosarcoma cell line. *Br J Cancer* 2001;84:951-8.
145. Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, Yamaguchi A. Potential role of Cbfa1, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252:697-702.
146. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.

147. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9 Suppl 4:3-13.
148. Yamagishi S, Abe R, Inagaki Y, Nakamura K, Sugawara H, Inokuma D, Nakamura H, Shimizu T, Takeuchi M, Yoshimura A, Bucala R, Shimizu H, Imaizumi T. Minodronate, a newly developed nitrogen-containing bisphosphonate, suppresses melanoma growth and improves survival in nude mice by blocking vascular endothelial growth factor signaling. *Am J Pathol* 2004;165: 1865-74.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ATM	: Mutant Ataksi-Telenjektazi
BMU	: Temel multiselüler ünite
CaSR	: Kalsiyum duyarlı reseptör
CXCR4	: Kemokin reseptör tip 4
DKK-1	: Dickkopf homolog 1
ETAR	: Endotelin A reseptörü
ET-1	: Endotelin-1 reseptörü
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
M-CSF	: Makrofaj koloni stimülatör faktörü
OPG	: Osteoprotegerin
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog; tümör süpresör gen
PTHrP	: Paratirioid hormon ilişkili protein
RANK	: Nükleer faktör kapa B
RANKL	: Nükleer faktör kapa B ligand
Runx2	: Runt-related transkripsiyon faktör 2
SDF1a	: Stromal hücre kökenli faktör 1a
SMAD	: Small mothers against decapentaplegic
TBI	: Timidin bağlama indeksi
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör- β
TSG	: Tümör süpresör gen
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1 (Remodeling koşulları altında kemik mikroçevresi)	24
Şekil 2 (Primer malign tümörün kemiğe metastaz aşamaları)	26
Şekil 3 (Meme kanseri osteolitik metastazında kemik rezorpsiyonu)	29
Şekil 4 (Osteoplastik metastazda kemik şekillenmesi)	31
Şekil 5 (Wnt sinyalinin osteoplast ve osteoplast farklılaşmasında rolü)	32
Şekil 6 (IL-18'in rol aldığı çeşitli durumlar ve hastalıklar)	34
Şekil 7 (İmmün sistemde IL-18'in ve B7-1'in sinerjistik etkisi)	35
Şekil 8 (Grup 1'de hastalık evresine göre dağılım)	42
Şekil 9 (Grup 1+Grup 2 hastalarının patolojik tanılarına göre dağılımı)	42
Şekil 10 (Gruplara göre ortalama serum IL-18 değerleri)	44

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1 (Meme kanseri risk faktörleri)	12
Tablo 2 (Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflandırması)	13
Tablo 3 (Meme kanseri AJCC 2002 evrelendirme sistemi)	14
Tablo 4 (pTNM patolojik sınıflama)	16
Tablo 5 (Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması)	17
Tablo 6 (Meme kanserinde evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları)	18
Tablo 7 (Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki)	18
Tablo 8 (Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım)	19
Tablo 9 (Çalışma grubundaki kadınların sayı ve yaş dağılımı)	41
Tablo 10 (Grup 1 ve Grup2'de ,ER/PR ve HER2 durumu)	43
Tablo 11 (IL-18 verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri)	43
Tablo 12 (Serum IL-18 düzeyinin tanısal değeri)	45