



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



# MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SERUM SİNDEKAN-1 İN YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekin AKYILDIZ

Danışman

Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

İZMİR-2019



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



# MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SERUM SİNDEKAN-1 İN YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekin AKYILDIZ

Danışman

Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

**Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2018-TDU-TIPF-0051 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İZMİR-2019

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aşamasında bana destek olan, engin bilgilerini benimle paylaşan, her danıştığım da sıklımadan, büyük bir ilgiyle yardımcı olan tez danışman hocam sayın Prof.Dr.Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e,

Asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini her daim hissettiğim ve örnek aldığım çok değerli hocam sayın Prof.Dr.Servet AKAR'a,

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını ve emeğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, her zaman yol gösteren ve destek olan kıymetli hocam sayın Uz.Dr.Mehmet SONBAHAR'a,

Tez yapımındaki katkılarından dolayı Uz.Dr.Hülya ÜNAL'a, Uz.Dr.Huriye ERBAK YILMAZ'a, Uz.Dr.Yaşar YILDIZ'a,

Asistanlık sürem boyunca her zaman desteğiyle, sevgisiyle ve yardımlarıyla yanımda olan sevgili arkadaşım Dr.Elif GÜREL ÇAYIR'a,

Hayatım boyunca desteklerini daima hissettiğim, her zaman yanımda olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok değerli canım anneme ve babama sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ekin AKYILDIZ**

**İzmir, 2019**

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>TABLolar LİSTESİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Memenin Anatomisi .....	3
2.2. Memenin Fizyolojisi.....	3
2.3. Meme Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	7
2.4. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri .....	5
2.5. Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri .....	8
2.6. Meme Kanserinde Evreleme .....	10
2.7. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama .....	15
2.8. Meme Kanserinde Karsinogenez Mekanizmaları .....	17
2.9. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler.....	19
2.9.1. Hastaya Bağlı Faktörler.....	20
2.9.2. Patolojik Faktörler.....	21
2.9.3. Doku Belirteçleri .....	22
2.9.4. Genomik Profiller.....	23
2.9.5. Gen Ekspresyon Profilleri .....	24
2.9.6. Proliferasyon Markerları .....	26
2.10. Adipositokinler .....	28
2.10.1. Resistin .....	29
2.11. Serum sindekan-1 .....	31
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1. Materyal Metod .....	33

3.2. Antropometrik Ölçümler .....	33
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması.....	34
3.4. Biyokimyasal Parametreler .....	35
3.5. İstatistiksel Analiz .....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>40</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>44</b>
<b>7. ABSTRACT .....</b>	<b>46</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>48</b>
<b>EKLER</b>	
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	63

## KISALTMALAR

<b>BRCA-1 ve BRCA-2</b>	: Breast cancer 1 ve breast cancer 2
<b>SEER</b>	: Sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar
<b>BMI</b>	: Body mass index
<b>P53</b>	: Tümör protein 53
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensin homolog
<b>ATM</b>	: Mutant ataxia-telangiectasia
<b>DCİS</b>	: Duktal karsinoma in situ
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>TNM</b>	: Tümör, nod, metastaz
<b>ITC</b>	: İzole tümör hücreleri
<b>RT-PCR</b>	: Real time-polymerase chain reaction
<b>IDC</b>	: İnvaziv duktal karsinom
<b>ILC</b>	: İnvaziv lobüler karsinom
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>PR</b>	: Progesteron reseptörü
<b>HER2/CERB2</b>	: Human epidermal growth factor receptor 2
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
<b>P53</b>	: Tümör protein 53
<b>MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinase
<b>ERK</b>	: Extracellular signal regulated kinase
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>STAT</b>	: Signal transducers and activators of transcription
<b>NF-κB</b>	: Nuclear factor kappa B
<b>TGFβ</b>	: Transforming growth factor-β

<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal growth faktör
<b>ASCO</b>	: Amerikan klinik onkoloji derneği
<b>RS</b>	: Recurrence score
<b>PAM 50</b>	: Predictor analyzis of microarray 50
<b>HR</b>	: Hormon reseptörü
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>BCI</b>	: Breast cancer index
<b>MGI</b>	: Molecular grade index
<b>uPA</b>	: Ürokinaz plasminojen aktivatör
<b>uPAR</b>	: Ürokinaz plasminojen aktivatör reseptörü
<b>PAI-1</b>	: Plazmainojen aktivatör inhibitörü
<b>ABD</b>	: Amerika birleşik devletleri
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>MKC</b>	: Meme koruyucu cerrahi
<b>MRM</b>	: Modifiye radikal mastektomi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1** : Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşla Özel Hızları (Semi-Log)  
(Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)1 .....4





## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> : Meme Kanseri Risk Faktörleri .....	5
<b>Tablo 2</b> : Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması .....	10
<b>Tablo 3</b> : Primer tümör sınıflaması .....	12
<b>Tablo 4</b> : Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması .....	13
<b>Tablo 5</b> : Bölgesel lenf nodlarının patolojik sınıflandırması .....	14
<b>Tablo 6</b> : Uzak metastaz <sup>4</sup> .....	16
<b>Tablo 7</b> : Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri .....	17
<b>Tablo 8</b> : Kansere Yolaklarına Genel Bir Bakış .....	18
<b>Tablo 9</b> : Meme kanseri tanılı hastaların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi .....	37
<b>Tablo 10</b> : Ortalama Serum Resistin ve Serum Sindekan-1 Düzeyleri .....	39

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. Dünya genelinde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır.<sup>9</sup>

Aile öyküsü, genetik faktörler, menarş yaşı, geç menopoz, emzirmeme, OKS kullanımı, HRT, radyasyona maruz kalma, alkol, sigara, obezite ve fiziksel inaktivite meme kanseri için bilinen risk faktörleridir.<sup>10</sup> Obezite ve östrojenler meme kanseri patogeneğinde uzun zamandan beri rol oynamaktadır.<sup>11</sup> Adipoz doku, adrenal androjenlerin östrojenlere periferal aromatisasyonu için bir alan olduğu ve bunun da meme dokusunda mitojenik aktiviteye neden olduğu bilinmektedir. Ek olarak, obezite, hiperinsülinemiyle karakterize olan ve aynı zamanda meme kanseri gelişiminde mitojenik bir rol oynadığı düşünülen insülin direnciyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.<sup>12</sup>

Adrenal androjenlerin aromatisasyonu dışında, adipoz doku, adipositokinler olarak anılan ve aynı zamanda meme kanserogeneğinde de rol oynayabilen çeşitli proteinleri salgılar. Leptin, adiponektin, visfatin ve resistin gibi adipositokinler ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için çok sayıda çalışma tasarlanmıştır. Literatürde çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, yüksek leptin<sup>13 14</sup>, visfatin<sup>15</sup> ve resistin<sup>16 17</sup> ve düşük adiponektin<sup>18</sup> düzeyleri artmış meme kanseri riski ile ilişkili görünmektedir.

Meme kanserinin erken teşhisi ve izlenmesi için yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Şimdiye kadar az sayıda güvenilir biyobelirteç tanımlanmıştır<sup>19</sup> ve yeni biyobelirteçlerin tanımlamaları için araştırmalar devam etmektedir.

Yakın zamanda vurgulanan tümörle ilişkili moleküllerden biri olan sindekan-1 (CD138) aynı zamanda transmembran heparan sülfat proteoglikan ailesinin bir üyesidir ve hücre dışı bir matriks reseptörü olarak işlev görmektedir.<sup>20</sup> Yetişkinlerde sindekan-1, ağırlıklı olarak epitel hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilir. Ayrıca ekspresyonu, gelişim, yara onarımı ve tümör progresyonu sırasında çeşitli hücre tiplerinde indüklenebilir.<sup>21 22 23</sup>

Sindekanlar, normal dokularda ve aynı zamanda tümör dokusunda mevcuttur ve enflamasyonda rol oynamaktadır.<sup>24 25 26</sup> Meme kanserinin oluşumu ve ilerlemesi sürecinde sindekanlar önemli rol oynamaktadır. Örneğin bazı kanserlerde, sindekan

ekspresyonunun tümör hücresi fonksiyonlarını düzenlediği (hücre proliferasyonu, adezyonu ve hareketliliği gibi) ve tümör progresyonu ve sağkalım için prognostik bir marker olduğu gösterilmiştir. Sindekanların ektodomainleri ve heparan sülfat glikozaminoglikan zincirleri bazı bakteriyel ve viral patojenler için reseptör görevi görebilir ve bu da enfeksiyona aracılık eder. İn vivo hayvan modellerinde doku yaralanmasında ve in vitro verilerde ayrıca fibroblast ve endotel proliferasyonu, hücre hareketliliği, anjiyogenez ve hücre dışı matriks organizasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynar.<sup>27</sup> Sindekan-1 ekspresyonundaki değişiklikler, myelom, over, prostat ve kolon kanserleri de dahil olmak üzere farklı kanserlerde bildirilmiştir. Çok sayıda kanserde, mRNA veya protein seviyelerinde yani dokudaki sindekan-1 ekspresyonunun, epitelin malign transformasyonu sırasında azaldığı gösterilmiştir ve bu kayıp farklı kanserlerde daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur.<sup>28</sup> Bununla beraber dokudaki bu azalma her zaman serumdaki çözünebilen form seviyelerindeki değişiklik ile ilişkili değildir.<sup>29</sup>

Serviks, meme ve pankreas kanserleriyle yapılan çalışmalara göre serum sindekan-1 aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve prognostik değere sahip olabileceği gösterilmiştir.<sup>30 31 32</sup> Meme kanseri hücreleri tümör dokusundan ayrılıp metastaz yapmaya başladığında sindekan-1 ekspresyonu azalır.<sup>33</sup>

Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış hastalarda, preoperatif dönemde (tümör kitlesi ile ilişkili olarak) serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyi ile cerrahi operasyon sonrası serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyinin ve meme kanseri tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubu serum resistin ve serum sindekan-1 seviyelerinin karşılaştırılması planlandı. Ülkemizde bu sitokinlerin meme kanseri üzerinde etkisi açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yapılan çalışma ilerleyen dönemlerde kanser tedavisinde ilerleme açısından anlamlı değere sahip olabilir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Memenin Anatomisi:

Meme bezi (glandula mammae) göğüs ön duvarında, pektoralis majör kasının önünde, vertikal aksta 2. ve 6. kostalar arasında, horizontal aksta midaksiller çizgi ile sternum arasında yer alır.<sup>34</sup> Meme pektoralis major kası ve fasyası üzerinde bulunur.<sup>35</sup>

Normal matür bir kadın memesinin ağırlığı yaklaşık 50-400 gram, uzunluğu ortalama 10-12 cm ve kalınlığı yaklaşık 5-8 cm'dir.<sup>34</sup>

### 2.2. Memenin Fizyolojisi:

Meme glandı, lobları birbirine bağlayan ve miktarı kişinin yapısal özelliklerine göre değişen fibröz destek dokusu ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Meme gelişmesi ve fonksiyonununun pek çok hormon sorumludur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur.<sup>36</sup>

Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir<sup>37</sup> İki farklı gende kodlanır ve nükleustaki reseptörler üzerinden pubertede meme gelişimini stimüle eder<sup>38</sup>

Progesteron gebelikte duktal dallanma ve lobüler gelişimde görevlidir.<sup>38</sup> Progesteron memedeki östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile progesteron sinerjistik etki gösterir.<sup>39</sup>

Prolaktin ön hipofizden salgınır, laktasyonu uyarır. Gebelikte yüksek progesteron ve östrojen seviyeleri prolaktin salgınımını inhibe eder. Gebeliğin son döneminde ve doğumdan sonra yükselerek lohusalık döneminde yüksek seyreder.<sup>39</sup>

Menstrüasyon ile epitel dejenerasyonu ve epitelde dökülme olur. Bu değişiklikler menarş ile başlayıp menopoza kadar sürer. Yaşlanmayla birlikte memede glandüler yapının yerini yağ dokusu almaya başlar. Menopoz ile meme dokusunda atrofi, dejenerasyon ve hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar oluşur, yerini yağ dokusu alır.<sup>39</sup>

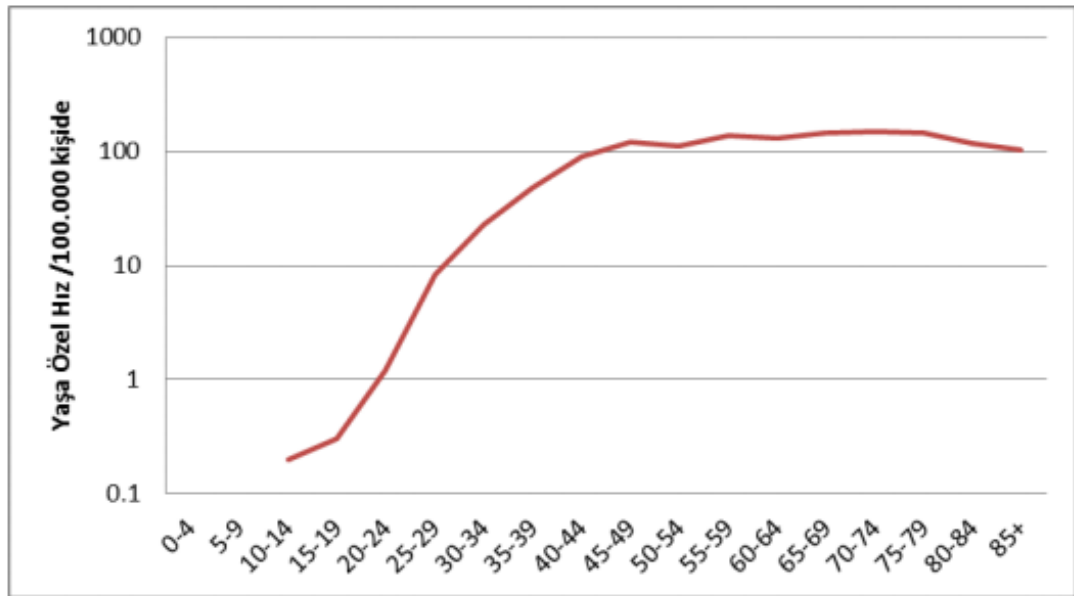
### 2.3. Meme Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi:

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini örten epitelyal hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu meydana gelir.<sup>40</sup>

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır.<sup>9</sup>

2019 yılı kanser istatistiklerine göre tüm kanser vakalarının %30'unu oluşturacağı tahmin edilmektedir. 2019 yılında ABD(Amerika Birleşik Devletleri)'de 268.000 yeni meme kanseri vakası olacağı ve kansere bağlı ölümlerin 41.760 olacağı tahmin edilmektedir.<sup>41</sup>

2015 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre; tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,6 sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Tanı alma medyan yaşı ise 53 olarak bulunmuştur.<sup>1</sup>



**Şekil 1:** Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)<sup>1</sup>

## 2.4. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri:

Meme kanserinin etyolojisi pek çok faktöre bağlı multifaktöriyeldir. Bunlar; genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi faktörlerdir. (Tablo 1).<sup>2</sup>

**Tablo 1:** Meme Kanseri Risk Faktörleri <sup>2</sup>

<b>MAJOR</b>	<b>MİNOR</b>
Cinsiyet	İrk
Yaş	Menstrual öykü
Ailede meme kanseri öyküsü	Doğum öyküsü
Brca-1 ve brca-2 mutasyonu	Östrojen alımı
Atipik hiperplazi	Obezite
	Diyet
	Radyasyon

**Kadın cinsiyet:** Meme kanseri, kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. ABD’de 2019 yılında yeni invaziv meme kanseri teşhisi alanların sayısı kadınlarda 268.600, erkeklerde ise bu sayının 2.670 olacağı tahmin edilmektedir.<sup>41</sup>

**Yaş:** Meme kanseri riski yaş ilerledikçe artmaktadır. SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) veritabanından elde edilen verilere göre, ABD’de 2011 ve 2013 yılları arasında bir kadında meme kanseri gelişme olasılığı:<sup>42</sup>

- 49 yaşından önce - 1.9 (53 kadından 1’i)
- 50 ile 59 yaş arası - 2,3 (44 kadından 1’i)
- 60 ile 69 yaş arası - 3,5 (29 kadından 1’i)
- 70 yaş ve üstü - 6.8 (15 kadından 1’i)

**İrk:** Beyaz ırkta Latin Amerika ve Afrikalılara oranla meme kanseri daha sık görülmektedir.<sup>43</sup>

**Obezite:** Obezite (tanımı BMİ (body mass index)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), morbidite ve mortalitede genel bir artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, BMİ ile ilişkili artmış meme kanseri riskinin kadınların menopoz durumuna bağlı olduğu görülmektedir.<sup>44</sup>

**Postmenopozal kadınlar:** Yüksek BMİ ve/veya perimenopozal kilo alımı, postmenopozal meme kanseri riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>44</sup>

**Östrojen düzeyleri:** Yüksek endojen östrojen seviyeleri, hem menopoz sonrası hem de menopoz öncesi kadınlarda meme kanseri riskini (özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri) artırır.<sup>45</sup> Östrojen maruziyetini artıran risk faktörleri; premenopozal kadınlarda, erken menarş, düzenli ovülasyon ve geç menopoz; postmenopozal kadınlarda obezite ve hormon replasman tedavileridir. Menarştaki her 2 yıllık gecikme, meme kanseri risk oranında %10 azalmaya neden olmaktadır. 45 yaşından daha önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınlara göre %50 oranında daha azdır. Menopoza girme yaşında her 1 yıllık gecikme ise meme kanseri riskini %1,03 artırmaktadır. 40 yaşından önce bilateral ooferektomi yapılması yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini %50 azaltmaktadır.<sup>2</sup>

**Doğum öyküsü:** Gebelik meme dokusunun somatik mutasyonlara duyarlılığını azaltır. Böylece ilk gebeliğin erken yaşta olması, duyarlılık periyodunu kısaltır. Erken yaşta ve sayıca çok gebe kalanlarda meme kanseri riski azalırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda veya hiç doğum yapmayanlarda bu risk artmıştır.<sup>2</sup>

**Ailede meme kanseri öyküsü:** Birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olanlarda meme kanseri riski büyük ölçüde artmıştır.<sup>46</sup>

**Terapötik iyonize radyasyona maruz kalma:** Hodgkin lenfoma tedavisi veya atom bombası sonrası hayatta kalanlar veya nükleer kazalar gibi genç yaşta memeye iyonize radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riski artmıştır.<sup>47</sup>

### **Diyet:**

- Akdeniz diyeti: Bol miktarda bitki, balık ve zeytinyağı ile karakterize olan akdeniz diyeti, meme kanseri riskini azaltabilmektedir.<sup>48</sup>
- Soya / fitoöstrojenler: Batılı kadınlarda soya bakımından zengin diyetlerin (zayıf östrojenik potansiyele sahip olması ve anti-proliferatif, anti-anjiyogenik, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle) meme kanserini önlediğine dair düşük düzeyde kanıtlar vardır.<sup>49</sup>
- Meyve ve sebzeler: Meyve ve sebzelerin meme kanseri riskine etkisine dair veriler yetersizdir, bazı çalışmalar meme kanseri riskinde küçük bir düşüş olduğunu göstermektedir.<sup>50</sup>
- Hayvansal yağların ve kafeinin atipi ve insitu kanser riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>51</sup>

**BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu:** 1994-1995 yıllarında tanımlanan BRCA-1 ile BRCA-2 gen mutasyonu günümüzde meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır.<sup>52</sup> Her ikisi de DNA tamirinde rol oynayan tümör supressör genidir ve mutasyonları karsinogeneziste rol oynamaktadır.<sup>53</sup> 40 yaşın altında meme kanseri, bilateral meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, meme ve over kanseri birlikteliği, erkekde meme kanseri olması durumlarında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları varlığı düşünülmelidir. Bu mutasyonlara bağlı görülen meme kanserleri kötü prognozlu seyretmektedir. Ayrıca P53, PTEN, Mutant Ataxia-Telangiectasia (ATM) gen mutasyonlarında da meme kanseri riski artmaktadır.<sup>43</sup>

**Atipik hiperlazi:** Memedeki benign ve malign lezyonların varlığı bir diğer risk faktörüdür. Atipik benign proliferatif lezyonlarda malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlardan daha fazladır. Lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazide yaklaşık yıllık %1 civarında invaziv karsinom geliştirme potansiyeline sahiptir. Memedeki benign non-proliferatif lezyonlardaysa meme kanseri riskinde artış izlenmemiştir<sup>54</sup>



## 2.5. Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri

Çoğu meme malignitesi epitelyal elementlerden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. Meme karsinomları mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış bakımından farklı olan çeşitli lezyonlar grubu olmasına rağmen bu bozukluklar sıklıkla tek bir hastalık olarak tartışılmaktadır.

Memenin in situ karsinomları ya duktal (ayrıca intraduktal karsinom olarak da bilinir) ya da lobülerdir. Bu ayırım temel olarak meme duktal-lobüler sistem içindeki anatomik konumlarından ziyade lezyonların büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanır.

İnvaziv meme karsinomları birkaç histolojik alt tipten oluşur; Tahmin edilen yüzdeler 1992 ve 2001 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER veri tabanına rapor edilen meme kanseri vakalarına göre;<sup>55</sup>

- İnfiltratif duktal - %76
- İnvaziv lobüler - %8
- Duktal / lobular - %7
- Müsinöz (kolloid) - %2,4
- Tübüler - %1,5
- Medüller - %1.2
- Papiller - %1

şeklinde rapor edilmiştir.

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri dahil olmak üzere diğer alt tiplerin tümü vakaların % 5'inden azını oluşturmaktadır.<sup>56</sup>

**1. Duktal karsinoma in situ (DCIS):** DCIS'i histolojik olarak subtiplere bölen sınıflandırma şemaları neoplastik hücrelerin büyüme paterni, sitolojik özellikler ve hücre nekrozuna göre yapılır. DCIS'in sınıflandırılmasında kullanılan geleneksel yöntem, öncelikle tümörün büyüme paternine dayanmaktadır ve beş tip tanımlanmıştır:<sup>57</sup>

- Komedo tip
- Kribriform tip

- Mikropapiller tip
- Papiller tip
- Solid tip

DCIS için alternatif sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Her ne kadar hepsi farklı terminoloji kullanıyor olsa da, temel olarak nükleer dereceye ve/veya nekrozun varlığına veya yokluğuna dayanır. Ortak olarak DCIS'nin üç ana kategorisini (yüksek, orta ve düşük dereceli) içerir.<sup>58</sup>

**2. İnvaziv duktal karsinom:** İnvaziv duktal karsinomlar, yapısal ve sitolojik özelliklerin kombinasyonuna dayanan üç sınıfa ayrılır:<sup>59</sup>

- İyi diferansiye (grade 1)
- Orta derecede diferansiye (grade 2)
- Kötü diferansiye (grade 3)

**3. İnvaziv lobüler karsinom**

**4. Diğer histolojik tipler;**

- Tübüler karsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- Medüller karsinom
- Tübülobüler karsinom
- Mikropapiller karsinom
- Metaplastik karsinom
- Adenoid kistik karsinom

İn situ karsinomlarda, stromaya invazyon yoktur ve tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. İnvaziv (infiltratif) karsinomlardaysa, tümör hücreleri bazal membranı aşar ve stromaya invazyon gösterir. Bundan dolayı invaziv karsinomlar,

lenfatikleri ve kan damarlarını invaze eder, bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilirler.<sup>60</sup>

En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır. (Tablo 2)<sup>3</sup>

**Tablo 2:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması<sup>3</sup>

<b>İNVAZİV OLMAYAN KANSER</b>	<b>İNVAZİV KANSER</b>	<b>MEME BAŞININ PAGET'S HASTALIĞI</b>
Ductal karsinoma in situ (dcis)	İnvaziv duktal karsinom (%70-80)	
Lobuler karsinoma in situ (lcis)	İnvaziv lobüler karsinom (%5-10)	
	Müsinöz karsinom (%1-2)	
	Medüller karsinom (%1-5)	
	Tübüler karsinom (%2)	
	Papiller karsinom (%1)	
	Adenoid kistik karsinom	
	Sekretuar (juvenil) karsinom	
	Apokrin karsinom	
	Metaplastik karsinom	
	İnflamatuar karsinom	
	Diğerleri	

## 2.6. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi hastalık evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. Hastalık evresini, prognozu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılır.

TNM evreleme sistemi, tümör karakteristikleriyle birlikte sağkalımı tahmin ve takip etmede de önemlidir. Hastalığın tüm evrelerindeki sağkalımı gösteren retrospektif bir analizdir. Bu çalışma popülasyonuna uygulanan klinik değerlendirme yöntemlerini ve tedavileri yansıtır. Mevcut sağkalım verileri tedavi kararlarının yönlendirilmesinde yardımcı olabilir ve olası prognoz tahmin edilmesini sağlar.

1 Ocak 2018 tarihinde TNM evreleme sistemi revize edildi. Bu evreleme anatomik, prognostik, klinik ve patolojik faktörleri içermektedir.<sup>4</sup> Evreleme geleneksel olarak tümör boyutuna, lenf nodlarının tutulmasına ve metastatik hastalığın varlığına dayanır.

Klinik ve patolojik evrelemenin karşılaştırılması: Bir tümörün karakteristik özelliği (büyüklük, nodal tutulum, metastaz), fizik muayene, görüntüleme veya biyopsi ile belirlenebilir. Patolojik evrelemenin genellikle klinik evrelemeden daha doğru olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, klinik evrelemenin daha yararlı olduğu durumlar da vardır (başlangıç tedavi önerileri özellikle neoadjuvan tedavi ve klinik çalışmalar için uygunluğun belirlenmesi ile gibi). Daha sonraki patoloji, klinik TNM sınıflamasını değiştirebilir.

Primer tümör sınıflandırılması: Evrelemenin klinik mi yoksa patolojik kriterlere mi dayandığını göstermek için cT veya pT belirtimi kullanılır. Patolojik sınıflandırma mümkün olduğunda tercih edilir.

Primer tümör sınıflaması Tablo 3’de bulunmaktadır.<sup>4</sup>

**Tablo 3:** Primer tümör sınıflaması<sup>4</sup>

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tis	Karsinoma in situ veya Paget hastalığı	
T1	≤20 mm	
	T1mi	≤1mm(mikroinvazyon)
	T1a	>1mm≤5mm
	T1b	>5mm≤10mm
	T1c	>10mm≤20mm
T2	>20mm≤50mm	
T3	>50 mm	
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan yayılma gösteren herhangi bir boyutta tümör (ülserasyon veya makroskobik cilt nodülleri) (sadece dermise invazyon T4 olarak sınıflandırılmaz)	
	T4a	Göğüs duvarına invazyon (Sadece pektoral kas invazyonu yeterli değil)
	T4b	Deride ülserasyon ve/veya ipsilateral uydu nodüller ve/veya ödem (peau d'orange dahil), inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamıyor
	T4c	T4a+T4b
	T4d	İnflamatuvar karsinom

Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması Tablo 4’de bulunmaktadır.<sup>4</sup>

**Tablo 4: Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması<sup>4</sup>**

cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı (fikse değil)
	cN1mi Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, >0.2 mm <2 mm)
cN2	İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı, fikse veya klinik olarak aşikar aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda ipsilateral internal mamaryan nodlara
	cN2a Fikse ya da grup oluşturmuş ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarında metastaz
	cN2b Klinik olarak aşikar aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda ve sadece ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarına metastaz
cN3	İpsilateral infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı; veya klinik olarak aşikar seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller veya internal mamaryan lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazları
	cN3a İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
	cN3b İpsilateral aksiller ve internal mammaryan lenf nodu metastazı
	cN3c İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Bölgesel lenf nodlarının patolojik sınıflandırması Tablo 5’de bulunmaktadır.<sup>4</sup>

**Tablo 5: Bölgesel lenf nodlarının patolojik sınıflandırması<sup>4</sup>**

pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
	pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri (ITC'ler) saptanmış
	pN0 (i+)	Histolojik ve immunohistokimyasal olarak saptanmış izole tümör hücreleri <0,2 mm
	pN0 (mol+)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR) var ama histolojik ya da immunohistokimyasal olarak saptanmış lenf nodu metastazı yok
pN1	1-3 aksiller lenf nodlarında mikrometastaz veya metastaz ve/veya klinik olarak negatif internal mammaryan lenf nodlarıyla birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikro veya makrometastaz	
	PN1mi	Mikrometastaz (>0,2mm <2 mm)
	PN1a	En az biri >2 mm metastaz ile birlikte 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
	PN1b	İpsilateral internal mammaryan lenf nodunda makro ya da mikrometastaz (ITC'ler hariç)
	PN1c	pN1a+pN1b
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarına metastaz	
	pN2a	4-9 aksiller lenf bezinde metastaz (en az biri >2 mm)
	pN2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklaviküler (seviye III aksiller) lenf nodlarına metastaz veya bir veya daha fazla seviye I, II aksiller lenf nodu varlığında görüntülemeyle ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında veya üçten fazla aksiller lenf nodlarında ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen ancak klinik olarak saptanamayan mikrometastaz veya makrometastaz içeren internal mammaryan lenf nodlarında veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında	
	pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf bezinde metastaz (en az biri > 2 mm) ya da infraklaviküler (seviye III) lenf bezlerine metastaz
	pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme ile pozitif internal mammaryan lenf nodları) veya pN1b varlığında pN2a (Bir ya da daha fazla metastatik aksiller lenf bezi varlığında klinik olarak aşık ipsilateral internal mammaryan lenf bezi metastazı ya da üçten fazla aksiller lenf bezinde metastaz ve internal mammaryan lenf bezlerinde sentinel lenf bezi biyopsisi ile saptanan mikrometastaz yada makrometastaz)
	pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz Tablo 6'da bulunmaktadır.<sup>4</sup>

**Tablo 6:** Uzak metastaz<sup>4</sup>

M0	Uzak metastaz yok	
	cM0(i+)	Klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın kemik iliği, uzak organ, lenf bezleri ve kanda dolaşan $\leq 0.2$ mm tümör hücreleri
M1	Uzak metastaz var	

## 2.7. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Günümüzde meme kanserinin genetik, epigenetik ve transkriptomik değişiklikler nedeniyle çok farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, klinik bulguları farklı olan ve tedaviye cevapları farklılık gösteren, beraberinde farklı klinik tabloları içeren heterojen bir hastalık olduğu görülmektedir. Bu fenotipik farklılık, çok belirgin olarak meme kanserinin tanısını, tanıya göre uygulanacak tedaviyi ve bunun sonucunda da prognozunu etkilemektedir. Tüm bunların temelinde, belirleyici spesifik belirteçlerin bulunmaması ve meme dokusunu oluşturan epitelin hücresel gelişiminin tam olarak anlaşılmamış olması bulunmaktadır.<sup>61 62</sup>

Gen ekspresyon profili gibi moleküler tekniklerin ilerlemesi ile “meme kanserinde heterojenite kavramı” artık genel kabul görür hale gelmiştir. Böylece meme kanserinde yeni bir sınıflama gelişmeye başlamıştır. Patologların standart histopatolojik analiz ile hazırladıkları raporların, hasta tedavisini düzenlemede bazı önemli verileri içermemesi ve bunun sonucunda hasta tedavisinin uygun şekilde düzenlenmemiş olabileceği cerrahlar ve onkologlar arasında bir endişeye neden olmuştur. Böylece patologlar da geleneksel eski moda “morfolojik” sınıflamayı geliştirerek yeni dönem yeni sınıflama denen “Moleküler Sınıflama” yı kullanmaya başlamışlardır. Bu sınıflama ile hedefe yönelik tedavi ve daha da önemlisi bireyselleştirilmiş tedavi programlarının uygulanması mümkün olmuştur.<sup>63,61</sup>

Bugün için, geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri, ilk olarak lüminal A, lüminal B, HER-2, bazal ve normal meme benzeri olmak üzere beş gruba ayrılır.<sup>64</sup>

Az sayıda immunohistokimyasal belirleyicinin kullanımı ile moleküler subgruplama yapılmaya çalışılmaktadır. Östrojen reseptörü (ER), progesteron



reseptörü (PR), human epidermal growth faktör reseptör (HER2), Ki-67, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve bazal sitokeratinlerden (CK14 ve CK5/6 gibi) oluşan bir panel “lüminal”, HER2 ve triple negatif tümörleri ayırt etmek için kullanılabilir. Aslında “bazal” tümörleri tanımlayan belirleyiciler konusunda tam bir fikir birliği yoktur, ancak EGFR ve CK5/6 kullanımının, bu subgrubu tanımlama ve prognozu öngörebilmeyi sağlayacağı düşünülmektedir.<sup>65</sup>

Moleküler subgruplamada, ER ve HER-2 yanısıra, özellikle de ER pozitif tümörlerde proliferasyon belirteçleri çok önemlidir. Ancak, bir proliferasyon belirteçi olarak Ki-67 ya da daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanımının ne kadar uygun olduğu sorgulanmaktadır. Ki-67 skorlamasında, pozitif/yüksek ya da negatif/düşük şeklinde ayrımı sağlayan bir değerin, hasta takibi ve tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda bugün için tam bir konsensus sağlanmamıştır. Lüminal tümörlerin altgruplara ayrılması, büyük oranda proliferasyon yoğunluğuna göre yapılmaktadır.<sup>66</sup>

Meme kanserinde gen ekspresyon profiline göre major moleküler subtipler Tablo 7’de özetlenmiştir.<sup>5 6</sup>

**Tablo 7:** Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri <sup>5 6</sup>

	Moleküler Suptip			
	Lüminal A	Lüminal B	HER2/neu	Basal benzeri <sup>a</sup>
Gen ekspresyon paterni	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin orta-düşük ekspresyonu	HER2/neu yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu	Basal epitelial genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu, HER2/neu düşük ekspresyonu
Klinik ve biyolojik özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin ~%50 si, ER/PR pozitif, ER2/neu negatif	İnvaziv meme kanserlerinin ~%20 si, ER/PR pozitif, HER2/neu ekspresyonu değişken (+ya da-) Lüminal A'dan daha yüksek proliferasyon, Lüminal A'dan daha yüksek histolojik dereceli	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15'i, ER/PR negatif, HER2/neu pozitif, Yüksek Proliferasyon, Yaygın TP53 mutasyonu, Yüksek histolojik derece ve nodal pozitiflik oranı	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15'i, çoğu ER/PR ve HER2/neu negative (triple negative) Yüksek proliferasyon, Yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 disfonksiyonu (germline, sporadic)
Histolojik korelasyon	Tübüler karsinom Kribriform karsinom Düşük dereceli invaziv ductal karsinom, NOS Klasik lobüler karsinom <sup>b</sup>	İnvaziv ductal karsinom, NOS Mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv ductal karsinom, NOS	Yüksek dereceli invaziv ductal karsinom, NOS Metaplastik karsinom, Medüller karsinom
Tedaviye cevap ve seyir	Endokrin tedaviye cevap  Kemoterapiye değişken cevap daha iyi) İyi prognoz	Endokrin tedaviye cevap (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) Lüminal A kadar iyi olmayabilir  Kemoterapiye cevap değişken (Lüminal A'dan) Prognoz, lüminal A kadar iyi değil	Trastuzumaba cevap  Antrasiklin grubu kemoterapiye cevap Genellikle kötü prognoz	Endokrin tedaviye ya da trastuzumaba cevap yok  Platinum grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlı Tümü değil ama genellikle kötü prognoz

PARP poli (adenozin difosfat-riboz) polimeraz.

<sup>a</sup> Bazal benzeri tümörlerin grubunda bazal tip (yüksek moleküler ağırlıklı) sitokeratin ekspresyonu eden ve triple negative fenotip gösteren, fakat düşük proliferasyonlu low-grade bir grup (adenoid kistik karsinom gibi) bulunmaktadır.

<sup>b</sup> Klasik lobüler karsinom genellikle lüminal A özellikleri gösterir, pleomorfik lobüler karsinom ise sıklıkla diğer moleküler subtiplerin özelliklerini gösterir.

## 2.8. Meme Kanserinde Karsinogenez Mekanizmaları

Genel bir karsinogenez modelinde, normal bir hücrenin malign bir hücreye dönüşmesi için genetik instabilitiyi de içeren yeni özellikler kazanmalıdır. Bu özellikler meme karsinomunda şöyle özetlenebilir:<sup>67</sup> Çoğalma sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, çoğalmayı inhibe eden sinyallere duyarsızlık, apoptozdan kaçma, DNA tamirinde defektler, sınırsız çoğalma gücü, sürekli devam eden anjiyogenez, invazyon ve metastaz kabiliyeti.

Kansere neden olan 250'nin üzerinde gen tanımlanmıştır ve bu genlerin rol oynadığı çeşitli mekanizmaların insan kanserlerine sebep olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar henüz tamamlanmadığı için bilinen onkoproteinlerin büyük çoğunluğu az sayıdaki yolaklara dahil edilmiştir ve bu yolaklarda aktivite gördüğü gösterilmiştir. Bu yolaklar aynı zamanda normal hücrelerinde canlılığını, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen sistemlerdir. Kanseri hücrelerinde, bu yolakların aktivitesi arttığından veya inaktive edildiğinden kontrolsüz

proliferasyon, farklılaşmanın bloke edilmesi, azalmış apoptoz, değişmiş doku yapısı gibi durumlar meydana gelir. Tipik olarak kanser yollarını aynı regülatör sistemlerin farklı komponentlerindeki değişimlerle ortaya çıkabilirler.<sup>7</sup> Meme kanserinde çoğunlukla saptanan onkogenler ras, c-myc, EGFR ve cerbB-2 (veya HER2/neu) şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>68</sup>

Meme kanseri ile ilişkileri olduğu gösterilmiş veya araştırılmakta olan başlıca regülatör sistemler, prototipik kanser yollarını olarak değerlendirilmektedir (Tablo 8). Bunlar MAPK yolağı, TP53 regülatör sistemi ve RB1 hücre döngüsü regülatör ağından oluşmaktadır. Bu yolların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda PI3K yolağı, PKC kinazlar, STAT yolağı, NFκB yolağı ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yollar ve proteinlerle de bağlantılıdır. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT ve Hedgehog yanıt yolağı ve NOTCH regülatör sisteminden oluşmaktadır.<sup>7 8</sup>

**Tablo 8:** Kanser Yollarına Genel Bir Bakış<sup>7 8</sup>

Yolak veya Ağ	Görüldüğü Kanserler	Yolaktaki onkogen proteinler	Yolaktaki Tümör süpresörler	Açıklama
MAPK Yolağı (Standart)	Birçok	RAS, BRAF, (MYC)		Onkogenik reseptör tirozin kinazların efektörleridir
PI3K Yolağı	Birçok	PI3K, AKT	PTEN, CTMP	Onkogenik reseptör tirozin kinazların efektörleridir
TP53 ağı	Birçok	MDM2/HDM2	TP53, ATM, BAX	
RB1 ağı	Birçok	Cyclin D1, CDK4, (MYC)	RB1, p16 <sup>INK4A</sup> , p15 <sup>INK4B</sup> , p57 <sup>KIP2</sup>	
TGFβ Yolağı	Karsinomlar, bazı yumuşak doku kanserleri, bazı lösemiler		TGFβRII, SMAD2, SMAD4, RUNX	Karsinomda inaktive olmuş, yumuşak doku kanserinde aktive olmuştur.
JAK/STAT Yolağı	Bazı kansinomlar, birçok lösemi ve lenfomada	STAT3, STAT5(?)	STAT1(?), SOCS1	Onkogenik Sitokin Reseptörleri ve füzyon proteinlerinin efektörleridir
NFκB Yolağı	Bazı lösemiler, birçok kansinomlar	REL proteinleri	CYLD	Etki büyük oranda hücre tipi ve içeriğine bağlıdır.
WNT Yolağı	Kolon, karaciğer, meme, mide ve diğer kansinomlarda	WNT1, β-Catenin	APC, AXIN	E-Kaderin ve SFRP'lerce modüle edilir
SHH Yolağı	Spesifik deri, beyin ve akciğer kanserleri	SHH(?), SMO, GLI1(?)	PTCH1, PTCH2, SUFU	
NOTCH Yolağı	T-hücre lenfomaları, kansinomlar	NOTCH1	NOTCH1	Etki büyük oranda hücre tipi, içeriği ve gen dozajına bağlıdır.

Hereditör meme kanserinde, germ-line mutasyonların kalıtımı ile bahsedilen özelliklerin bir veya birkaçının gelişmesi kolaylaşır. Bu özellikler genlerden birinde olan bir mutasyon ile kazanılabilir. Örnek olarak; ER, EGFR, RAS

ve HER2/neu'daki değişiklikler büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlik ile sonuçlanabilir. Bir hücrenel değişiklik (örneğin hücre siklus kontrolü, DNA onarımı ve apoptozda önemli görevi olan p53 gibi bir gendeki bir mutasyon gibi) bu özelliklerden birden fazlasını kazandırabilir. Memede en düşük kanser riski ile ilişkili olan morfolojik değişiklik; proliferatif değişikliklerdir. Bu erken değişikliklerin, büyümeyle inhibe eden sinyallerden ve apoptozdan kurtulma ile büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterliliğin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tümör progresyonunda gerekli olan anjiogenetik faktörlerden en önemlileri VEGF (vasküler endotelial growth faktör), MAPK/ERK (Mitogen Activated Protein Kinase ve Extracellular Signal Regulated Kinase) ve PI3K/Akt (fosfoinozid-3 kinaz/protein kinaz B)'yi içeren intraselüler kanser yollarının aktivasyonu ile etki gösterir. Anjiogenezin aktivasyonu hem normal hem de kanseröz dokularda, endotelial hücre proliferasyonu ve invazyonunun artmasına, damar geçirgenliğinin artmasına ve perisitler gibi damar yapısını oluşturan diğer destek hücrelerinin takviyesine bağlıdır.<sup>69</sup>

Farklı onkogenler veya tümör süpresör genleri ile kanser yollarının ilişkileri ortaya kondukça, meme kanserinin çok basamaklı karsinogenezinde yeni ipuçları ortaya çıkacaktır.

## **2.9. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

Meme kanserinde yararlı bir prognostik faktör aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:<sup>70</sup>

- Klinik testlerle onaylanmış önemli ve bağımsız prognostik değer sağlamalıdır
- Tespiti, kalite kontrolle uygulanabilir, tekrarlanabilir ve yaygın olarak erişilebilir olmalıdır
- Sonuçlar klinisyen tarafından kolayca yorumlanmalıdır.
- Ölçüm, diğer testler için, özellikle rutin histopatolojik değerlendirme için gerekli dokuları tüketmemelidir.

Yeni tanı alan, metastatik olmayan meme kanseri olan kadınlar için prognozu belirlemeye yardımcı olmak için rutin olarak aşağıdaki klinik faktörler kullanılmaktadır:<sup>71</sup>

- Hastaya bağlı faktörler
- Patolojik faktörler (Tümör evresi dahil)
- Hormon reseptörleri ve doku belirteçleri (Hormon reseptörü ekspresyonu ve/veya HER2 aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere doku belirteçleri)

### **2.9.1. Hastaya Bağlı Faktörler**

Tanı esnasında çok genç ve çok yaşlı olmak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>71</sup>

Bununla birlikte araştırmalar meme kanseri tanısı alan genç kadınlar arasında nükslerin zamanla daha az sıklaştığını göstermektedir.<sup>72</sup> Yapılan bir çalışmaya göre, 35 yaş altı hastaların 5 yıllık surveyi %74 iken, 35-69 yaş arası hastaların %83-85 olarak bulunmuştur.<sup>73</sup> Başka bir randomize kontrollü çalışmada, > 65 yaşda meme kanseri mortalitesinde artış olduğunu göstermektedir.<sup>74</sup>

Adjuvan kemoterapi alan premenopozal hastalar arasında kemoterapinin neden olduğu amenore ve kemoterapi sonrası adet döngüsünün devamsızlığı, özellikle hormon reseptörü pozitif hastalarda sağkalım ile ilişkilidir.<sup>75</sup>

Meme kanseri sonuçlarında ırksal eşitsizlikler vardır. Her ne kadar siyah ırktaki kadınlarda, Amerika'daki beyaz kadınlara göre meme kanseri insidansı daha düşük olsa da, mortaliteleri daha yüksektir.<sup>76</sup>

Teşhisten sonra sigara içmeye devam eden kadınlarla karşılaştırıldığında, sigarayı bırakanlarda meme kanseri mortalitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sigara içen kadınlar arasında sigara bırakmanın meme kanseri teşhisi sonrası sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir.<sup>77</sup>

## 2.9.2. Patolojik Faktörler

**Tümör evresi:** Genel olarak evre prognostik bir faktördür. Meme kanseri, tümör boyutuna, kaç tane nodun dahil olduğuna ve metastatik hastalığın bulunup bulunmadığına TNM sistemine (tablo 3, 4, 5, 6) göre evrenmektedir.

Beş yıllık sağkalım oranları, sırasıyla anatomik evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalığı olan kadınlarda % 95, 85, 70, 52, 48 ve 18'dir.<sup>78</sup>

**Tümör boyutu:** Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T), meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür.<sup>79</sup> Retrospektif analizlere göre, beş yıllık meme kanseri sağkalım oranları T <2 cm için % 91, T 2-5 cm için % 80 ve T > 5 cm için %63 olarak saptanmıştır.<sup>80</sup> Tümör boyutu lenf nodu tutulumuyla ilişkilidir ancak bu iki faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır. Triple negatif tümörlerde, tümör boyutunun nodal durum ve prognoz ile ilişkisi daha zayıftır.<sup>81</sup>

Multifokal (aynı meme kadranında tanımlanan invaziv tümörler) veya multisentrik (ayrı meme kadranlarında tanımlanan invaziv tümörler) tümörlerin prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Günümüzde, TNM evreleme sistemine göre tümör boyutu en büyük tümör odağının çapıdır. Multisentrisite ve multifokalite TNM sınıflamasında yer almamaktadır.

**Nodal tutulum:** Nodal tutulum (metastatik tümör büyümesi ile birlikte ipsilateral aksiller lenf nodu sayısı) güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Non-metastatik hastalarda (M0), lokalize (sadece meme) olanlara karşı bölgesel hastalıklarda (patolojik lenf nodu tutulumu) beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla % 99 ve 85'tir.<sup>82</sup> Küçük tümörler bile (<2 cm) patolojik nod tutulumu varlığında kötü prognoza sahiptir.<sup>80</sup>

Lenf nodu makrometastazi köklü bir bağımsız prognostik faktör iken, aksiller düğümlerde metastatik hastalığın <2 mm (mikrometastaz, pN1mic) olması veya lenf nodunda izole tümör hücrelerinin olmasının (ITC, pN0ITC) prognoz üzerine önemi daha azdır. Bununla birlikte, pN1mic meme kanserli hastaların, lenf nodu tutulumu

olmayan meme kanserli hastalarla karşılaştırıldığında sağkalımı daha kötüyken, izole edilmiş tümör hücrelerinin varlığı prognozu etkilememektedir.<sup>83</sup>

**Tümör morfolojisi:** En yaygın tip, invaziv duktal karsinomdur (IDC), tüm vakaların % 70'inden fazlasını oluşturur ve bunu yaklaşık %10 ile invaziv lobüler karsinom (ILC) izler.<sup>55</sup> Her ne kadar histolojinin prognostik etkisi zamanla değişse de, ILC'nin IDC ile karşılaştırıldığında kendine özgü bir biyolojisi ve klinik davranışı vardır. 9000 hastanın uzun dönem analizinin yapıldığı bir çalışmada ilk altı yıl IDC nüks riski ILC'ye göre %16 fazlayken, altı yıldan sonra ILC'nin nüks riski %54 daha fazla bulunmuştur.<sup>84</sup>

Diğer subtiplerin de prognoza etkisi gösterilmiştir. Tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir; mikropapiller ve metaplastik karsinom görece olarak daha kötü prognozludur.<sup>59</sup>

**Histolojik grade:** Meme kanseri derecesi, tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite yüzdesiyle tümör farklılaşma derecesini karakterize eden Elston-Ellis derecelendirme sistemi kullanılarak belirlenir. Orijinal kaynaklara göre bu sistemin prognostik olduğu bulundu.<sup>59</sup>

**Peritümöral lenfovasküler invazyon:** Lenfovasküler invazyonun varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognostik bir gösterge gibi görünmektedir.<sup>85</sup> Bununla birlikte, bazı çalışmalarda peritümöral lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değere sahip olup olmadığı net değildir.<sup>86</sup>

### 2.9.3. Doku Belirteçleri

**Hormon reseptörleri:** ER ve PR ekspresyonu hastanın prognozunu ve tedavisini etkilemektedir. Bu reseptörlerden herhangi birinin pozitif olması durumunda hastalar adjuvan endokrin tedavi adayı olmaktadır.

Veriler, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve tedavi başarısızlığı süresinin, ER ve PR düzeyleri ile pozitif korele olduğunu göstermektedir.<sup>87</sup>

**HER2 aşırı ekspresyonu:** HER2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu tüm primer meme kanserleri üzerindeki tanısal çalışmanın rutin bir parçasıdır. HER2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER2'ye yönelik ajanlarla tedavi edilmezse, kötü prognozu gösterir.<sup>88</sup> Meme kanserli kadınlarda HER2 ekspresyonunun asıl yararı, bu hastaların HER2'ye yönelik ajanları alabilmesidir.<sup>89</sup>

#### 2.9.4. Genomik Profiller

Meme kanserinin hüresel ve moleküler heterojenitesi ve hücre büyümesi, ölümü ve farklılaşmasının kontrolünde rol oynayan çok sayıda genin uyum içinde çalışmasının önemini vurgulamaktadır.

Gen ekspresyonu çalışmalarıyla prognozda ve eksprese ettikleri terapötik hedeflerde belirgin farklılıklar gösteren birçok farklı meme kanseri alt tipleri tanımlanmıştır.<sup>90</sup>

**Luminal alt tipleri:** Luminal A ve luminal B eksprese edilmiş genler, normal meme dokusunun luminal epitel hücrelerine benzer hücre yüzey ekspresyonlarına sahiptir.

Luminal adı, bu tümörler ve memenin luminal epiteli arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten kaynaklanır; bunlar tipik olarak luminal sitokeratinler 8 ve 18'i eksprese ederler. Bunlar en yaygın alt tiplerdir. ER pozitif meme kanserinin çoğunu oluşturur ve ER, PR ve ER aktivasyonu ile bağlantılı diğer genlerin ekspresyonu ile karakterize edilir. ER pozitif meme kanserlerinin çoğunu oluşturmasına rağmen, luminal A ve luminal B alt tipleri bazı önemli moleküler ve prognostik ayrımlara sahiptir.<sup>91</sup>

Luminal A tümörleri en sık görülen alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanseri alt tiplerinin içinde en iyi prognoza sahiptir.<sup>92</sup> Buna rağmen, çoğu meme kanseri ölümü ER pozitif, HER2 negatif hastalıktan kaynaklanmaktadır ve sonuçta ırksal eşitsizlik özellikle bu alt kümede bulunur.<sup>93</sup>

Daha az sıklıkla görülen luminal B tümörleri meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. ER ile ilgili genler luminal A tümörlere göre daha az eksprese olur. HER 2 ile ilişkili genler değişken, proliferasyon ile ilgili olan genler ise daha fazla



eksprese edilir. Luminal B tümörler luminal A tümörlerinden daha kötü prognoza sahiptir.<sup>94</sup>

**HER 2 zengin grup:** HER2 zengin grup (önceden HER2 pozitif / ER negatif alt tip) meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. HER 2 ve proliferasyon ile ilgili genler yüksek eksprese olurken luminal ve bazal genler düşük eksprese olur. Bu nedenle, bu tümörler ER ve PR için çoğunlukla negatif iken HER2 için pozitifdir. Bununla birlikte, HER2 zengin grup, klinik olarak HER2 pozitif meme kanseri ile eşanlı değildir. Klinik olarak HER2 pozitif grubun yarısı genetik olarak HER 2 zengin grubundadır, diğer yarısı herhangi bir moleküler alt tip içerebilir, fakat çoğunlukla HER2 pozitif lüminal alt tiplerden oluşur. HER2 zengin grubun yaklaşık %30'u klinik olarak HER2 negatiftir.

**ER negatif alt tipleri:** ER negatif genomik profil; bazal benzeri, klaudin düşük<sup>90</sup> ve interferon zengin<sup>95</sup> gibi çoklu alt tipleri içerir. Bunlar ayrıca PR ve HER2 negatif olduğundan triple negatif meme kanseri kategorisine girer. Bunlardan en iyi tarif edilen, klaudin düşük alt tipidir. Bazal benzeri alt tip ise meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Luminal ve HER2 gen kümelerinin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Klinik analizlerde ER negatif, PR negatif ve HER2 negatif olanlar triple negatif meme kanserleri adıyla tanımlanmaktadır.

### 2.9.5. Gen Ekspresyon Profilleri

DNA'yı değerlendiren (genomiklerin) ve RNA'yı değerlendiren (transkriptomiklerin) tekniklerinin gelişmesi ve binlerce genin ekspresyonunun eşzamanlı olarak ölçülebilmesi biyoloji tabanlı prognostik profillerin oluşmasına ve klinik kullanımına yol açmıştır.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), şu biyobelirteçlerin kullanımını desteklemektedir: Recurrence Score (RS), EndoPredict, Predictor Analyzis of Microarray 50 (PAM 50) ve Breast Cancer Index.<sup>96</sup> Ek olarak, Amsterdam 70 gen profili'nin (Mammprint) kullanımını da bazı durumlarda yararlı olabilir.<sup>97</sup>

**Recurrence Score (RS) (Oncotype Dx):** En iyi valide edilmiş prognostik analizdir ve hastaların adjuvan kemoterapiden alacağı faydayı göstermektedir. Şu anda, lenf nodu tutulumu olmayan, ER pozitif, HER2 negatif olan hastalarda endokrin terapide endikedir.<sup>98</sup>

**Nod negatif, hormon reseptörü (HR) pozitif hastalık:** RS hem nod negatif hem de HR pozitif meme kanseri olan hastaların adjuvant kemoterapiden göreceği faydayı ön gördüğünden hem prognostik hem de prediktiftir.<sup>99</sup>

**EndoPredict:** RNA bazlıdır. 11 genin (üç referans genini de içeren) reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak hesaplama yapılan prognostik skorlama sistemidir.<sup>100</sup>

**Breast Cancer Index(BCI)(Meme Kanseri İndeksi):** HOXB13-IL17BR ekspresyon oranı (H: I oranı) ve Molecular Grade Index (MGI) olmak üzere iki profilin kombinasyonudur.

Tamoksifen ile tedavi edilen ER pozitif hastalarda, mikroarray analiziyle farklı şekilde eksprese edilmiş genomlar kullanılır. Klinik prognostik faktörlerle (örn: yaş, tümör boyutu, grade ve lenf nodu tutulumu) karşılaştırıldığında H:I oranı anlamlı saptanmıştır ve sonuçlar ile bağımsız olarak koreledir.<sup>101</sup>

**Predictor Analyzis of Microarray 50 (PAM 50):** Önceden belirlenmiş 50 genin kullanıldığı bir analizdir. Kanserlerin intrinsik alt tipini belirlemek için tasarlanmıştır. PAM50'den elde edilen sonuçlar, ER pozitif hastalığı olan hastaları yüksek, orta ve düşük alt gruplara ayırır. Bu test, formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülmüş tümör dokusundan çalışılan yüksek analitik validitenin olduğu bir testtir.<sup>102</sup>

**Amsterdam 70 gen prognostik profili (Mammaprint):** Ticari kullanım için onaylanan ilk gen ekspresyon dizilerindedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmaya göre Mammaprint, yüksek klinik riskli, HR pozitif, nod negatif veya sınırlı nod pozitif, HER2 negatif meme kanserli hastalarda kemoterapinin uygulanıp uygulanamayacağı konusunda bilgi vermektedir.<sup>97</sup>

### 2.9.6. Proliferasyon Markerları

Meme kanserinde proliferasyon oranı prognostik görünmektedir. Bunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan yöntem, nükleer antijen Ki-67 indeksidir.

**Ki-67:** Erken evre meme kanserinde Ki-67 durumu ile prognoz arasındaki ilişki kapsamlı olarak çalışılmıştır.<sup>103</sup> Klinik çalışmaların heterojenitesi ve Ki-67'nin standart bir yöntem ile belirlenmemesine rağmen iki büyük metaanaliz sonucunda Ki-67 indeksinin bağımsız bir prognostik veri olduğu gösterilmiştir.<sup>104</sup> Örnek olarak, 46 çalışma (ve 12.000'den fazla hasta) içeren bir metaanalizde, yüksek Ki-67 seviyelerinin hem nod pozitif hem de nod negatif hastalıkta daha yüksek nüks riski ve daha kötü meme kanseri sağkalımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>104</sup> Randomize kontrollü çalışmalardan alınan numunelerin analizi Ki-67'nin bağımsız prognostik değerini doğrulamıştır.<sup>103</sup>

Bununla birlikte bu pozitif sonuca rağmen yöntemin heterojenitesi nedeniyle bir çok kılavuza göre Ki-67 prognostik bir veri olarak değerlendirilmemektedir.<sup>105</sup>

**Ürokinaz plazminojen aktivatör sistemi(uPA):** uPA kanser invazyonu ve metastazlarında önemli rol oynayan bir serin proteazdır. Reseptörüne (uPAR) bağlandığında, plazminojeni plazmine dönüştürür ve tümör hücrelerinin invazyonu sırasında hücre dışı matrisin bozulmasına aracılık eder. Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)'in yanı sıra yüksek uPA ve uPAR seviyeleri, meme kanseri olan kadınlarda daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir; aksine, yüksek PAI-2 seviyeleri ise daha iyi prognozla ilişkili görünmektedir.<sup>106</sup>

**P53 ölçümü:** Çok sayıda çalışma meme kanserinde somatik p53 mutasyonun prognostik rolünü araştırmıştır.<sup>107</sup> P53 tümör supresor genindeki somatik mutasyonlar, meme kanserlerinin %20-30'unda bulunur. Germline P53 mutasyonu kalıtsal meme kanseri sendromlarıyla ilişkilidir ve nadir olarak görülmektedir. Meme kanserine genetik yatkınlığı olduğu düşünülen hastalar için germline p53 testi çalışılabilir ancak uygun klinik öyküsü olmayanlarda çalışılması önerilmemektedir.<sup>108</sup>

Somatik P53 mutasyonun prediktif olmadığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada, P53 mutasyonuna sahip meme kanseri tanılı hastaların prognozunun tümör boyutu, nodal durum ve HR pozitifliğinden bağımsız olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada somatik P53 mutasyonu olan hastaların, 10 yıllık meme kanserine bağlı ölüm oranlarının P53 mutasyonu olmayanlara göre iki kat fazla olduğu saptanmıştır.<sup>109</sup> Ancak P53 mutasyonun gösterilmesi ile ilgili bazı sorunlar da bulunmaktadır. Bu yöntemin yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları yüksektir.<sup>110</sup> Bu nedenle rutin olarak tüm hastalara bakılması önerilmemektedir.<sup>88</sup>

**HER2'nin ekstrasellüler alanı:** Soluble HER2'nin ekstrasellüler alanının serumda ölçümü, HER2 pozitif kanserlerde immunohistokimyaya bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Erken ve ileri evre meme kanserinde prognostik ve prediktif bir faktör olarak 20 yıldan fazla bir süredir çalışılmaktadır. Ancak yeterli klinik veriler olmaması nedeniyle prognostik rolü konusunda sonuçlar tartışmalıdır.<sup>111</sup>

### **2.9.7. Dissemine ve Dolaşan Tümör Hücreleri**

Dissemine ve dolaşan tümör hücreleri meme kanserinde uzak metastaz gelişiminde önemli rol oynarlar. Metastazlar ortaya çıkmadan tümör hücrelerinin dolaşımında ve/veya kemik iliğinde tespit edilmesi ile olası metastaz gelişimini öngörülebilmektedir.<sup>112</sup>

**Dissemine Tümör Hücreleri:** Dissemine tümör hücreleri en çok kemik iliğinde gösterilebildiğinden dolayı rutin olarak evrelemede kemik iliğinde dissemine tümör hücresi tespiti önerilmemektedir ancak bazı ülkelerde seçilmiş hasta grubunda bu işlem yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar erken evre meme kanserli hastalarda,

kemik iliğinde dissemine tümör hücrelerinin varlığının sağ kalımı azalttığını ve relapsı arttırdığını göstermiştir.<sup>113</sup>

Ancak kemik iliğinde bu hücrelerin saptandığı hastaların sadece %30-50'sinde aşikar metastaz ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle güçlü bir prognostik faktör olmakla birlikte dissemine tümör hücrelerinin kemik iliğinde aranması rutinde önerilmemektedir.<sup>114</sup>

**Dolaşan tümör hücreleri:** Periferik kanda dolaşan tümör hücrelerinin varlığı, yeni tanı konmuş meme kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>114</sup> Ancak dolaşan tümör hücrelerinin yeni tanı almış hastaların takibi ve tedaviyi yönlendirmesi ile ilgili yeterli veri yoktur.<sup>115</sup> Bu nedenle, erken metastatik olmayan meme kanseri tanılı hastalar için dolaşan tümör hücrelerini rutin olarak değerlendirmesi önerilememektedir.<sup>114</sup>

## 2.10. Adipositokinler

Adipositokinler, doksanlı yılların başlarında, ailenin ilk üyesi olan “leptin” tanımlandığı zaman keşfedilen bir grup adipoz doku-türevi hormonlardır. Adipoz doku tanınmadan önce sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer, bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar esas olarak lipidlerin biyokimyasal kompozisyonu ve sonuç olarak da termogenezdeki kahverengi adipoz doku üzerinde odaklanmaktaydı.<sup>116</sup> Beklenmedik değişiklik, 1994 sonlarında Friedman grubunun<sup>117</sup> leptini keşfi ile başladı. Bu keşiften sonra, adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu oldu ve şimdiye kadar adipositokin ailesinin 20 civarında üyesi tespit edildi.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. Temel olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- $\alpha$ )
2. Temel olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık yeteneği olan hücrelerde de üretilebilirler (örneğin resistin)

### 3. Ağırıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin)<sup>118</sup>

Adipositokinlerin vasküler fonksiyon, immün sistemin düzenlenmesi ve adiposit metabolizması üzerinde etkileri vardır. Metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi de dahil olmak üzere enflamatuar süreçlerde yer aldığı ileri sürülmektedir.<sup>119</sup> Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölümün ana risk faktörlerinden birisidir.<sup>120</sup> Adipositokin salınımının hipertansiyon, ateroskleroz, obezite üzerine olan etkileri esas olarak endotel ve vasküler fonksiyonu<sup>121</sup> ve immün sistem fonksiyonlarını etkileme ve değiştirmesiyle açıklanabilir.<sup>122</sup>

Obezite ve östrojenler meme kanseri patogeneğinde rol oynamaktadır.<sup>11</sup> Adipoz dokusunda adrenal androjenlerin östrojenlere periferik aromatzasyonu olduğu ve bunun da meme dokusunda mitojenik aktiviteye neden olduğu bilinmektedir. Ek olarak obezite ve meme kanseri gelişiminde mitojenik bir rol oynadığı öne sürülen hiperinsülinemi ve insülin direnci ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir.<sup>12</sup>

Meme kanseri ile leptin, adiponektin, visfatin ve resistin gibi adipositokinler arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, yüksek leptin<sup>13</sup> <sup>14</sup> visfatin<sup>15</sup> ve resistin<sup>16</sup> <sup>17</sup> seviyeleri ve düşük adiponektin<sup>18</sup> seviyeleri artan meme kanseri riski ile ilişkilili görünmektedir.

#### 2.10.1. Resistin

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Resistin 114 amino asitli bir peptittir. Monomerik peptitler oligomerik yapılar oluştururlar. Dolaşımdaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmaktadır.

Bir anti-diyabetik ilaç rosiglitazon ile resistin seviyeleri azalır. Diyet ilişkili ve genetik obezitede ise resistin seviyeleri artmaktadır. Anti-resistin antikorunun uygulanması, diyetle indüklenen obezitesi olan farelerde insülin etkisini artırır. Ayrıca, normal farelerin rekombinant resistin ile tedavisi, glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar. Adipositler tarafından insülinle uyarılmış glukoz alımı,

resistinin nötralizasyonu ile artar ve resistin tedavisi ile azalır. Resistin bu nedenle obeziteyi diyabetle potansiyel olarak ilişkilendiren bir hormondur.<sup>123</sup>

Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden sentezlenmediği<sup>124</sup> ve daha çok yağ dokudaki enflamatuar hücrelerden sentezlendiği düşünülmektedir.<sup>125</sup> Resistinin salınımı inflamasyon, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlar ile uyarılıyor gibi görünmektedir. Resistin yağ dokusu içerisinde salındığında, adipositler üzerinden insülin direncine sebep olmaktadır.

Resistin, adipositlerden ve özellikle de adipoz dokusundaki monositlerden salgılanır. Obeziteye bağlı inflamasyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve romatizmal hastalıklar dahil olmak üzere enflamatuar süreçlerde yer almaktadır.<sup>126</sup> Malign tümörlerdeki rolü henüz belirlenememiştir fakat karsinogenezde rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>127</sup>

Literatürde bildirilen sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, meme kanseri olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla dolaşımdaki resistin düzeylerinin arttığı görülmektedir.<sup>128</sup>

Literatürde, artan insülin direnci ile karakterize olan obezite ve diyabetde meme kanseri riskinin arttığı ve bunun dolaşımdaki insülin ve glukoz seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.<sup>129</sup> İnsülin, hücre proliferasyonunu<sup>130</sup> teşvik eder ve hayvan modellerinde<sup>131</sup> meme tümörü büyümesini arttırır. Bu nedenle, yüksek düzeylerde insülin veya glukoz seviyelerinin meme kanseri etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Resistin, meme kanseri için tarama, erken tanı ve prognostik belirteç olarak umut vermektedir.<sup>132</sup> Yapılan çalışmalar resistinin meme kanseri hastalarında yeni enflamatuar belirteç olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Ancak meme kanseri için spesifik olup olmadığını belirlemede, meme kanseri tanısında ve prognozun iyileştirilmesindeki rolünün belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **2.11. Serum sindekan-1**

Transmembran heparan sülfat proteoglikan ailesinin bir üyesi olan ve hücre dışı bir matris reseptörü olarak işlev gören sindekan-1 yapısal olarak, 32.477 Da. M.W. ile 310 amino asitten oluşur. Çekirdek proteini; glikozaminoglikan (GAG) yan

zincirlerini taşıyan hücre dışı bir alan, bir transmembran alan ve kısa bir sitoplazmik alan olmak üzere 3 domain içerir. Ekstraselüler alan ekstraselüler domaine heparan sülfat ve kondroitin sülfat bağlarken, sitoplazmik alan molekülü hücre iskeletine bağlar ve lamellipodial yayılma, aktin toparlanma ve hücre göçünde kritik bir rol oynar.<sup>20</sup> Hücre yüzeyinden ayrıldığında, sindekanlar hücre dışı matrikste ve sonuçta dolaşımında bulunabilen bir çözünür proteoglikan oluşturur. Dört tip sindekan vardır, her biri neredeyse bir hücre kategorisine özgüdür. Sindekan-1 özellikle epidermal hücrelerde ve B lenfositlerde bulunur. Bu molekül, non-enfeksiyöz pnömoni, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* ile ilişkili pnömoni, miyokard enfarktüsü, nefrit ve bağırsak inflamasyonu gibi hayvan modellerinde enfeksiyöz olmayan ve enfeksiyöz enflamatuar hastalıkların anahtar modülatörü olarak gösterilmiştir.<sup>133</sup>

Yetişkinlerde sindekan-1 baskın olarak epitel hücreleri ve lökosit alt popülasyonları tarafından eksprese edilir. Ayrıca ekspresyonu, gelişim, yara onarımı ve tümör ilerlemesi sırasında çeşitli hücre tiplerinde indüklenebilir.<sup>21 22 23</sup> Sindekan-1 çekirdek proteini, oligomerizasyona aracılık eden ve hücre iskeleti ile etkileşime giren, yüksek oranda korunmuş transmembran ve sitoplazmik alanlar içerir.<sup>21 134</sup>

Sindekan-1, tümör ilerlemesi ile ilgili sayısız biyolojik işlemi düzenler. Sindekan-1, büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler ve kemokinler için klasik bir koruyucudur<sup>21 135 136</sup> ve hücre ve matriks yapışma reseptörü olarak işlev görür.<sup>21 22</sup> Sindekan-1, integrinlerle uyum içinde, hücre yayılmasını ve hareketliliğini etkiler<sup>137</sup> ve iltihaplanma ve yara onarımı sırasında proteaz aktivitelerini ve kemokin fonksiyonlarını modüle eder.<sup>139 22</sup> Sindekan-1'in anjiyogenezde kullanımı, farklı fare modellerinde ve klinik korelasyon çalışmalarında desteklenmiştir.<sup>139 22</sup> Sindekan-1 eksikliği olan fareler, kanser kök hücre fenotipi nedeniyle indüklenen meme kanserine karşı dirençlidir, ayrıca meme kanseri progresyonu ile olan ilgisinin altını çizer.<sup>23</sup>

Sindekan-1, normal dokularda ve aynı zamanda tümör dokusunda mevcuttur ve enflamasyonda rol oynamaktadır.<sup>24 25 26</sup> Meme kanserinin oluşumu ve ilerlemesi sürecinde sindekanlar önemli rol oynamaktadır.<sup>27</sup> Sindekan-1 ekspresyonundaki değişiklikler, myelom, over, prostat ve kolon kanserleri de dahil olmak üzere farklı kanserlerde bildirilmiştir. Çok sayıda kanserde, mRNA veya protein seviyelerinde yani dokudaki sindekan-1 ekspresyonunun, epitelinin malign transformasyonu sırasında azaldığı gösterilmiştir ve bu kayıp farklı kanserlerde daha kötü bir klinik sonuç ile ilişkili bulunmuştur.<sup>28</sup>



Serviks, meme ve pankreas kanserleriyle ilgili yapılan çalışmalara göre ise serum sindekan-1 aşırı ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir ve prognostik değere sahip olabilir.<sup>30 31 32</sup> Meme tümörü hücreleri tümörden ayrılıp metastaz yapmaya başladığında sindekan-1 ekspresyonu azalır.<sup>33</sup>

Sonuç olarak, meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser tipinde sindekan-1 ekspresyonu prognostik öneme sahiptir.<sup>136</sup> Yüksek sindekan-1 ekspresyonu, primer meme kanserinin neoadjuvan kemoterapisine cevap için prediktif bir değere sahiptir.<sup>140</sup> Yapılan alışmalar, sindekan-1'in meme kanseri gelişiminde önemli rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir ancak kesin işlevi hala tam olarak bilinmemektedir.<sup>136</sup>



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal Metod

Bu çalışmaya 2018-2019 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran operasyon planlanan meme kanseri tanısı almış hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alınmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce üniversitemizin girişimsel klinik araştırmalar etik kuruluna başvurularak etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri de; 18 yaşından büyük, 80 yaşından küçük olan ,meme kanseri dışında eşlik eden malignitesi olmayan, yakın zamanda radyasyon yada kemoterapi almamış, enfeksiyon yada travma öyküsü olmayan, metastaz saptanmayan kadın hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri de: 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük, nörodejeneratif hastalığı olan, yakın zamanda kemoterapi yada radyoterapi almış, enfeksiyon yada travma öyküsü olan, metastatik kadın hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan preoperatif ve postoperatif (1 ay sonraki tıbbi onkoloji poliklinik kontrolünde ) olmak üzere toplam iki kez 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Sağlıklı gönüllü kontrol grubundan 1 kez 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Çalışmaya katılan hastalarda BMI kg/m<sup>2</sup> formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların demografik ve histopatolojik prognostik verileri, tıbbi onkoloji poliklinik izlem kayıtlarından elde edildi.

#### 3.2.Antropometrik Ölçümler:

Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların vücut ağırlıkları ölçüldü. Hastanın kilosu, boyunun karesine bölünerek BMI hesaplandı ve WHO'nun referans aralığı alındı. BMI değeri 18.5 kg/m<sup>2</sup> 'nin altında ise zayıf, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arasında ise normal kilolu, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında ise fazla kilolu, 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> arasında ise I.derece obez, 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında ise II.derece obez, 40 kg/m<sup>2</sup> üzerinde ise III.Derece morbid obez kabul edildi.

#### 3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması:

Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden venöz kan örnekleri alındı.

#### **Sindekan-1 için:**

8-10 ml venöz kan düz kan tüplerine alınıp, steril koşullarda 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Örneklerin kuyucuklara ekilip 37°C'de 90 dk inkübasyonu sonrasında sindekan-1 molekülünün sindekan-1 antikor kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak tamamen kurumasına izin vermeden biotinli antihuman sindekan-1 eklendi. 37°C'de 60 dk inkübasyon sonrasında PBS solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkama yapıldı. Avidin-biotin-peroksidaz kompleks eklenerek 37°C'de 30 dk inkübe edilip PBS solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile 37°C'de 20 dk inkübe edildi. Stop solüsyonu (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

#### **Resistin için:**

Kuyucuklar iki kere yıkama solüsyonu ile yıkandıktan sonra örnekler, dilüent ve biotin konjugat kuyucuklara ekildi. Oda sıcaklığında (18-25°C) 2 saat inkübasyonu sonrasında Resistin molekülünün Resistin antikor kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 4 kez 400 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara streptavidin–HRP eklenerek 1 saat oda sıcaklığında (18-25°C) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez 400 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı. TMB substrat solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek karanlıkta oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildikten sonra stop solüsyonu (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

### **3.4.Biyokimyasal Parametreler:**

Hastaların serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyini ölçmek için ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanıldı. Serum resistin düzeylerini ölçmek için Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında human Resistin elisa kiti (Invitrogen, Avusturya referans no: BMS2040 lot no:178431010) kullanıldı. Serum sindekan-1 düzeylerini ölçmek için Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında Human Sindekan-1 Elisa kiti (Bosterbio, CA, katalog no: EK1339, lot no:88313361015) kullanıldı. Hastaların serumları oda ısısında çözüldükten sonra vorteks kullanılarak dibe çöken proteinlerin karışması, homojen hal alması sağlandı. Elisa kitlerinin içinde bulunan prosedürleri kullanarak hasta serumları çalışıldı ve mikroplate elisa okuyucunda 450 nm dalga boyunda okutularak standart absorbans eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

### **3.5.İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 16,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. Onkoloji grubu hastalarının operasyon öncesi ve sonrası resistin ve serum serum sindekan-1 düzeyi karşılaştırmalarında student t testi, kontrol ve hasta grubu resistin ve sindekan-1 düzeyi karşılaştırmalarında student t testi, gruplar arası oranların ilişkilendirilmesi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Örneklem büyüklüğü GPOWER 3.1 paket programı ile hesaplanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 2018-2019 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş arasında yeni tanı almış 38 non-metastatik meme kanseri tanılı hastanın operasyon öncesi ve operasyon sonrası ve 38 sağlıklı kontrol grubunun kanları alındı. Hastalar preoperatif ve postoperatif dönemde izlendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri, resistin ve serum sindekan-1 düzeyleri kaydedildi. Histopatolojik prognostik faktörler hasta izlem dosyalarına kaydedildi.

Grupların medyan yaşı hasta grubunda 56,42 ( $\pm 11,53$ ), kontrol grubunda ise 53,75 ( $\pm 13,42$ ) olarak bulunmuştur. BMI'leri değerlendirildiğinde ise hasta grubunda ortalama 28,32 ( $\pm 4,89$ ) kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise ortalama 28,36 ( $\pm 5,69$ ) kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir (p değeri:0,403).

Hastalar evrelere göre bakıldığında 15 hasta (%39,5) evre 1 , 14 hasta (%36,8) evre 2, 9 hasta (%23,7) evre 3 idi. Hastaların tümör derceleri 2 hastada(%5,3) grade 1, 23 hasta (%60,5) grade 2, 13 hasta (%34,2) grade 3 dü.27 hastaya (%71,1) meme koruyucu cerrahi (mkc), 8 hastaya (%21,1) modifiye radikal mastektomi (mrm), 3 hastaya (%7,9) basit mastektomi yapılmıştı.

Ki-67 düzeyleri 0-14 arasında olan 18 hasta (%47,4), 14-30 arasında olan 12 hasta (%31,8), 30 ve üzerinde olan 8 hasta (%21,1) dır. p53 ekspresyonu olan 26 hasta (%68,5), olmayan 12 hasta (%31,5) dır. 34 hastada (%89) ER ekspresyonu pozitifdi. 30 hastada (%78,9) PR ekspresyonu pozitifdi. CerbB2 ekspresyonu 3 +++ veya ++ fish + olan hasta sayısı 7 olup %18,4 dür. Sonuçta HER-2 bazlı tedavi alan hasta sayısı 7 (%18,4) dir. Hastaların demografik özellikleri tabo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi

Özellikler		Hasta grubu
		Mean ( $\pm$ SD)
Yaş	Hasta grubu	56,42 ( $\pm$ 11,53)
	Kontrol grubu	53,75 ( $\pm$ 13,42)
		Mean ( $\pm$ SD)
Bmi	Hasta grubu	28,32 ( $\pm$ 4,89)
	Kontrol grubu	28,36 ( $\pm$ 5,60)
		Sayı (%)
Cerrahi Tedavi	Meme Koruyucu Cerrahi	27 (%71,1)
	Modifiye Radikal Mastektomi	8 (%21,1)
	Basit Mastektomi	3 (%7,9)
Evre (TNM)	I	15 (%39,5)
	II	14 (%36,8)
	III	9 (%23,7)
Hormon Reseptör Durumu	ER pozitif	34 (%89)
	PR pozitif	30 (%78,9)
Cerb-B2 Durumu	Pozitif	7 (%18,4)
	Negatif	31 (%81,5)
Histolojik Grade	Grade I	2 (%5,3)
	Grade II	23 (%60,5)
	Grade III	13 (%34,2)
Ki-67	0-14	18 (%47,4)
	14-30	12 (%31,8)
	30 üzeri	8 (%21,1)
p53	pozitif	26 (%68,5)
	negatif	12 (%31,5)

Serum sindekan-1 düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptandı (p değeri<0.001). Serum sindekan-1 düzeyleri preoperatif hastalarda ortalama 2380,46 ( $\pm$ 2392,48), postoperatif hastalarda ortalama 828,55 ( $\pm$ 809,94) saptanmıştır. Preoperatif hastalarda postoperatif hastalara göre

istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p değeri <0,001). Kontrol grubunda ortalama serum sindekan-1 düzeyi 2225,09 ( $\pm$ 1782,39) dir. Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iki grup arasında fark olmadığı saptandı (p değeri 0,522). Postoperatif hastalara kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri<0,001). Preoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile lenf nodu tutulumu arasında pozitif korelasyon saptandı (p değeri: 0,021). Preoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Postoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Hastaların serum preoperatif resistin düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki anlamlı fark saptandı (p değeri<0.001). Ortalama preoperatif serum resistin değeri 8784,91 ( $\pm$ 5383,70), Ortalama postoperatif serum resistin değeri 5360,18 ( $\pm$ 2810,21) dir. Kontrol grubu hastalarında ortalama serum resistin düzeyi 3965,71 ( $\pm$ 3802,44) dür. Preoperatif serum resistin düzeyleri aynı hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri 0,001). Hastaların preoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p değeri<0,001). Hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiki anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<0,001). Preoperatif serum resistin düzeyleri ile yaş, boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Preoperatif resistin ve postoperatif resistin değerleri pozitif korelasyon göstermekteydi. Postoperatif serum resistin düzeyleri ile yaş, boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

**Tablo 10:** Ortalama Serum Resistin ve Serum Sindekan-1 Düzeyleri

	Resistin düzeyi (ortalama)	Sindekan-1 düzeyi (ortalama)
Preoperatif	8784,91 ( $\pm$ 5383,70)	2380,46 ( $\pm$ 2392,48)
Postoperatif	5360,18 ( $\pm$ 2810,21)	828,55 ( $\pm$ 809,94)
p değeri	0,001	<0,001
Preoperatif	8784,91 ( $\pm$ 5383,70)	2380,46 ( $\pm$ 2392,48)
Kontrol	3965,71 ( $\pm$ 3802,44)	2225,09 ( $\pm$ 1782,39)
p değeri	<0,001	0,522
Postoperatif	5360,18 ( $\pm$ 2810,21)	828,55 ( $\pm$ 809,94)
Kontrol	3965,71 ( $\pm$ 3802,44)	2225,09 ( $\pm$ 1782,39)
p değeri	<0,001	<0,001



## 5.TARTIŞMA

Resistin ve serum sindekan-1 düzeylerinin farklı kanser tiplerinde karsinogenez ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda, resistin ve serum sindekan-1'in meme karsinogenezindeki rolünü araştırdık. Bizim çalışmamızda serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmaya yeni meme kanseri tanısı almış, metastatik olmayan, operabl hasta grubu dahil edilmiş olup serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyi preoperatif, postoperatif ve sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 3 grupta değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada serum resistin düzeyleri en düşük kontrol grubunda saptanmıştır (mean değeri 3965,71). Postoperatif grupta ve preoperatif grupta serum resistin düzeyleri sırasıyla 5360,18 ve 8784,91 dir. Preoperatif serum resistin düzeyleri aynı hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri 0,001). Hastaların preoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p değeri<0,001). Hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiki anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<0,001).

Literatürde bildirilen sonuçlar çelişkili olmakla birlikte sağlıklı kontrollere kıyasla meme kanseri olan hastalarda dolaşımdaki resistin düzeylerinin arttığı görülmektedir. Bununla birlikte, hastalar ve kontroller arasındaki resistin seviyelerindeki farklılıkların nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Tümör kitlesi tarafından salgılanan resistin veya tümör tarafından salgılanan biyolojik olarak aktif maddeler, adipoz doku tarafından adipositokinlerin üretimini uyarabilen veya engelleyebilen bu farkın nedeni olabilir.<sup>128</sup>

Resistin, adipositlerden ve özellikle de adipoz dokusundaki monositlerden salgılanır ve obeziteye bağlı subklinik inflamasyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve romatizmal hastalıklar da dahil olmak üzere enflamatuar süreçlerde yer aldığı ileri sürülmüştür.<sup>126</sup> Malign tümörlerde rolü henüz belirlenememiştir, fakat karsinogenezde rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>127</sup>

Literatürde, obezite ve diyabet ile ilişkili olarak insülin direncinin artmasıyla meme kanseri riskinin arttığı ve bunun dolaşımdaki insülin ve glikoz seviyelerinde

artışlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>129</sup> İnsülin, hücre proliferasyonunu<sup>130</sup> ve hayvan modellerinde meme kanseri büyümesini artırır.<sup>131</sup> Bu nedenle, meme kanseri etyolojisinde yüksek seviyelerde insülin ve glukozun olabileceği düşünülmektedir.

Onkolojik tedavi gören hastalarda insülin düzeylerini ve insülin direncini artırabilen diğer bir neden, tedavi sonrası dönemde artan resistin seviyeleridir. Resistin ilk olarak 2001'de tanımlandı ve insülin direncine katkıda bulunduğu kabul edildi. Resistinin sağlıklı farelerde, glikoz toleransı ve insülin etkisine ve resistine karşı antikorun, kan şekeri seviyelerini ve insülin etkisini arttırmıştır.<sup>123</sup>

Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada resistin düzeylerindeki artış ile insülin direncindeki artış pozitif korele saptanmıştır. Yine Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı kontrollere kıyasla meme kanseri olan hastalarda dolaşımdaki resistin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>141</sup>

Linhai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yine kanser hastalarının serumunda, kontrol grubunun serumuna kıyasla resistin düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>142</sup>

Yeni keşfedilen bir adipositokin olan resistin, sadece meme kanserli hastalarda serumda ve dokuda yüksek olmayıp aynı zamanda daha kötü klinik seyir, daha kısa hasta sağkalımı ile ilişkilidir ve postmenopozal meme kanserli hastalar için risk faktörüdür.<sup>143144</sup> Bu nedenle resistin meme kanseri için erken tanı ve taramada bağımsız prognostik prediktif bir faktör olarak umut vericidir.

Çok sayıda in vivo çalışmada, artmış resistin seviyeleri, meme, endometriyal, kolorektal, akciğer, mide ve özofagus kanserleri dahil olmak üzere birçok kanserin görülme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>145146147</sup>

Karin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada resistin seviyeleri, meme kanseri dokularında, normal komşu meme dokusundan daha yüksek saptanmıştır. Yüksek düzeyde resistin ekspresyonu, tümör evresi, boyutu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>148</sup> Ayrıca postmenopozal meme kanseri hastalarında serum resistin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Bu da resistinin postmenopozal meme kanseri için önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.<sup>149</sup> Ayrıca yine bu çalışmada meme kanserinin erken evrelerinde resistin ekspresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Alokail ve

arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da erken evre meme kanseri vakalarında daha yüksek resistin seviyeleri saptanmıştır.<sup>150</sup>

Çalışmamıza dahil edilen gruplarda serum sindekan-1 düzeyleri en yüksek preoperatif hastalarda saptanmıştır (mean değeri 2380,46). Postoperatif hastalarda 828,55 ve kontrol grubunda ise 2225,09 saptanmıştır. Postoperatif hastalara kıyasla preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri<0,001). Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iki grup arasında fark olmadığı saptadı (p değeri 0,522). Postoperatif hastalara kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri<0,001).

Malek-Hosseini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanseri tanımlı hastaların serumlarındaki serum sindekan-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre arttığı gösterilmiştir.<sup>151</sup>

Meme karsinomunda, yüksek sindekan-1 ekspresyonu tümör agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>152</sup> Kolorektal kanser, akciğer kanseri, hepatoselüler kanser ve multipl myelom tanımlı hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>153</sup>

Yapılan bir çalışmada serum sindekan-1 ile meme kanserinde tümör boyutu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç serum sindekan-1'in tümör büyümesi ve proliferasyonu desteklemesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>154</sup> Yakın tarihli bir çalışmada kolorektal tümör büyüklüğü ile sindekan-1 ekspresyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>155</sup>

Barbareschi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, yüksek sindekan-1 ekspresyonu, daha büyük tümör boyutu, daha yüksek tümör derecesi, daha yüksek mitotik sayım, negatif steroid durumu ve c-erbB-2 ve p53'ün aşırı ekspresyonu ile karakterize agresif bir fenotip ile ilişkilidir. Yüksek sindekan-1 düzeylerinin kötü prognozun bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek sindekan-1 düzeylerinin, özellikle yüksek nüks riski ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>156</sup>

Stanley ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da, normal dokular ile karşılaştırıldığında, meme kanseri olan dokular da daha yüksek serum sindekan-1 seviyeleri olduğusaptanmıştır ve daha agresif fenotiple ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>157</sup>

Lendorf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, meme kanserinde yüksek sindekan-1 seviyelerinin kötü prognoz ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca stromal sindekan-1'in agresif tümör tipi ve histolojik dereceyle ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>158</sup> Yine yakın zamanda yapılan başka çalışmalarda, preoperatif kemoterapi sonrası sindekan-1 seviyelerinin azalmasına rağmen,<sup>159</sup> sindekan-1 pozitif hastalarda bu tedaviye yanıtın azaldığını ve hiçbirinin tamamen remisyona göstermediği gösterilmiştir.<sup>160</sup>

Nikolova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, human MCF-7 meme kanseri hücrelerinde sindekan-1'in membran bağlı ve serumda çözünür formları için zıt rolleri gösterilmiştir. MCF-7 hücrelerinde, WT sindekan-1, mitojenik MAPK sinyalleşmesinin bir koruyucusu olarak hücre çoğalmasını artırırken, serumda çözünür form çoğalmayı inhibe etmiştir. Buna karşılık, yapısal olarak membrana bağlı form, *in vitro* olarak invazyonu inhibe ederken, serumda çözünür sindekan-1 MCF-7 invazyonunu artırmıştır. Meme karsinogenezinde, MCF-7 hücreleri benign spektrumu temsil eder.<sup>161</sup>

Çalışmamızda preoperatif serum resistin düzeyleri ile yaş, boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Preoperatif resistin ve postoperatif resistin değerleri pozitif korelasyon göstermekteydi. Postoperatif serum resistin düzeyleri ile yaş, boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Preoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile lenf nodu tutulumu arasında pozitif korelasyon saptandı (p değeri: 0,021). Preoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Postoperatif serum sindekan-1 düzeyleri ile boy, bmi, evre, ki-67, grade, tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu, p53 ekspresyonu, östrojen ve progesteron reseptör durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Bu sonuçlar hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyleri ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatmak amacıyla daha fazla hasta grubuyla inceleme yapmak gerekmektedir.

Sonuç olarak; bu biyolojik belirteçlerin (resistin ve serum sindekan-1) meme kanseri için spesifik olup olmadığı, meme karsinogenezinde rol alıp almadığı ve meme kanserinde tanı ve prognoza etkisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 6.ÖZET

### MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SERUM SİNDEKAN-1 İN YERİ

**Amaç:** Resistin ve serum sindekan-1 düzeylerinin farklı kanser tiplerinde karsinogenez ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda, resistin ve serum sindekan-1'in meme karsinogenezindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya operasyon planlanan, yeni meme kanseri tanısı almış, metastatik olmayan hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alınmıştır. Hastalardan preoperatif ve postoperatif (1 ay sonraki tıbbi onkoloji poliklinik kontrolünde) olmak üzere toplam iki defa, sağlıklı gönüllü kontrol grubundan ise 1 defa serum örnekleri alındı. Çalışmaya katılan hastaların boy ve kilosu ölçülerek BMI kg/m<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı. Serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** BMI'leri değerlendirildiğinde ise hasta grubunda ortalama 28,3274 ( $\pm 4,89472$ ) kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise ortalama 28,3635 ( $\pm 5,69005$ ) kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir (p değeri:0,403). Serum sindekan-1 düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık olduğu saptandı (p değeri<0.001). Serum sindekan-1 düzeyleri preoperatif hastalarda ortalama 2380,46 ( $\pm 2392,48$ ), postoperatif hastalarda ortalama 828,55 ( $\pm 809,94$ ) saptanmıştır. Preoperatif hastalarda postoperatif hastalara göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p değeri <0,001). Kontrol grubunda ortalama serum sindekan-1 düzeyi 2225,09 ( $\pm 1782,39$ ) dir. Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iki grup arasında fark olmadığı saptandı (p değeri 0,522). Postoperatif hastalara kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri<0,001). Hastaların serum preoperatif resistin düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki anlamlı fark saptandı (p değeri<0.001). Ortalama preoperatif serum resistin değeri 8784,91 ( $\pm 5383,70$ ), Ortalama postoperatif serum resistin değeri 5360,18 ( $\pm 2810,21$ ) dir. Kontrol grubu hastalarında ortalama serum resistin düzeyi 3965,71 ( $\pm 3802,44$ ) dür. Preoperatif serum resistin düzeyleri aynı hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile

karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri 0,001). Hastaların preoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p değeri<0,001). Hastaların postoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum resistin düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiki anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<0,001).

**Sonuç:** Bu çalışmada serum resistin düzeyleri en düşük kontrol grubunda saptanmıştır. Preoperatif resistin düzeyleri postoperatif resistin düzeylerine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksektir. Preoperatif serum resistin düzeyleri, kontrol serum resistin düzeylerine göre de istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Postoperatif serum resistin düzeyleri ile kontrol serum resistin düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen gruplarda serum sindekan-1 düzeyleri en yüksek preoperatif hastalarda saptanmıştır. Postoperatif hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Postoperatif hastalara kıyasla preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak benzer bulundu. Serum resistin ve serum sindekan-1 düzeyleri ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatmak amacıyla daha fazla hasta grubuyla inceleme yapmak gerekmektedir.

**Anahtar kelime:** resistin, serum sindekan-1, meme kanseri

---

## 7. ABSTRACT

### RESISTIN AND SOLUBLE SYNDECAN-1 IN BREAST CARCINOGENESIS

**Background:** Resistin and soluble syndecan-1 levels have been shown to be associated with carcinogenesis in different types of cancer. In this study, we aimed to investigate the role of resistin and soluble syndecan-1 in breast carcinogenesis.

**Method:** The study included newly-diagnosed, non-metastatic breast cancer patients who were planned to undergo surgery and healthy volunteer population. Preoperative and postoperative (medikal oncology outpatient control after 1 month) blood samples were collected from the study group and only 1 sample was collected from the control group. BMI kg/m<sup>2</sup> was calculated by measuring the height and weight of the patients. Serum resistin and soluble syndecan-1 levels were analyzed.

**Results:** The mean BMI values were 28,3274 ( $\pm$  4,89472) kg / m<sup>2</sup> in the study group and 28,3635 ( $\pm$  5,69005) kg / m<sup>2</sup> in the control group (p value: 0,403). When the soluble syndecane-1 levels were evaluated, a statistically significant difference was found between the groups (p value <0.001). Soluble syndecane-1 levels were found to be 2380.46 ( $\pm$  2392.48) in preoperative patients and 828.55 ( $\pm$  809.94) in postoperative patients. Preoperative patients were found to be significantly higher than postoperative patients (p value <0.001). The mean soluble syndecane-1 level in the control group was 2225.09 ( $\pm$  1782.39). There was no statistically significant difference between the two groups (p value 0.522). When the control group was compared to the postoperative patients, it was found to be significantly higher in the control group (p value <0.001). When the serum preoperative resistin levels of the patients were evaluated, a statistically significant difference was found between the groups (p value <0.001). The mean preoperative serum resistin value was 8784.91 ( $\pm$  5383.70), and the mean postoperative serum resistin value was 5360.18 ( $\pm$  2810.21). The mean serum resistin level in the control group was 3965.71 ( $\pm$  3802.44). Preoperative serum resistin levels were significantly higher in preoperative patients compared with postoperative serum resistin levels (p value 0.001). Preoperative serum resistin levels of the patients and



control group were significantly higher in the preoperative patients. (p value <0.001). Postoperative serum resistin levels of the patients were compared with those of the control group (p value <0.001).

**Conclusion:** In this study, serum resistin levels were found to be lowest in the control group. Preoperative resistin levels were significantly higher than postoperative resistin levels. Preoperative resistin levels were also significantly higher than the control group. The difference between postoperative resistin levels and control group serum resistin levels was also statistically significant. Soluble syndecan-1 levels were found to be highest in preoperative patients. Compared to postoperative patients, syndecan-1 levels were significantly higher in preoperative patients. Preoperative patients and control group were statistically comparable. Studies with larger populations are warranted to better elucidate the relationship between resistin levels, syndecan-1 levels and breast cancer.

**Key words:** resistin, soluble syndecan-1, breast cancer

## 8. KAYNAKLAR

1. İLTER, H. & KESKİNKILIÇ, B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. *T.C. Sağlık Bakanl. Halk Sağlığı Müdürlüğü* (2018).
2. Ewertz M, Duffy SW, Adamı 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.
3. Data on SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003/results\\_merged/sect\\_04\\_breast](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast).
4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
5. Modified from Schnitt SJ. Will molecular classification replace traditional breast pathology? *Int J Surg Pathol* 2010; 18:162S-166S. (PMID: 20484283).
6. Correa Geyer F, Reis-Filho JS. Microarray-based gene expression profiling as a clinical tool for breast cancer management: are we there yet? *Int J Surg Pathol* 2009; 17:285-302. (PMID: 19103611).
7. WA Schulz. *Molecular Biology of Human Cancers*. The Netherlands: Springer 2007.
8. Weber GF. *Molecular Mechanisms of Cancer*. The Netherlands: Springer 2007.
9. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer Statistics. *Cancer J Clinicians* 2000; 50: 7-33.
10. Eryılmaz MA, Bodur S, Civeik S, Durduran Y. KETEM'e başvuran kadınlarda meme şikayetlerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2012;28:98- 103.
11. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:747–753.
12. Macciò A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev*. 2009;10:660–670. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00592.x.
13. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, Chen HY, Hou MF, Yuan SS. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer

- patients. *Cancer Lett.* 2006;237:109–114. doi: 10.1016/j.canlet.2005.05.047.
14. Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, Yu JC, Sun CA. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2009;100:578–582. doi: 10.1038/sj.bjc.6604913.
  15. Dalamaga M, Archondakis S, Sotiropoulos G, Karmaniolas K, Pelekanos N, Papadavid E, Lekka A. Could serum visfatin be a potential biomarker for postmenopausal breast cancer? *Maturitas.* 2012;71:301–308. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.013.
  16. Kang JH, Yu BY, Youn DS. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci.* 2007;22:117–121. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.117.
  17. Dalamaga M, Sotiropoulos G, Karmaniolas K, Pelekanos N, Papadavid E, Lekka A. Serum resistin: A biomarker of breast cancer in postmenopausal women? Association with clinicopathological characteristics, tumor markers, inflammatory and metabolic parameters.
  18. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47:33–43. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.005.
  19. L. Harris, H. Fritsche, R. Mennel, L. Norton, P. Ravdin, S. Taube, M.R. Somerfield, D.F. Hayes, R.C. Bast Jr, American society of clinical oncology. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast.
  20. Purushothaman A, Sanderson RD. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. 2008 [cited 2016 September].
  21. Bernfield, M. et al. (1999) Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu. Rev. Biochem.*, 68, 729–777.
  22. Götte, M. (2003) Syndecans in inflammation. *FASEB J.*, 17, 575–591.
  23. McDermott, S.P. et al. (2007) Juvenile syndecan-1 null mice are protected from carcinogen-induced tumor development. *Oncogene*, 26, 1407–1416.
  24. Gotte M, Echtermeyer F. Syndecan-1 as a regulator of chemokine function. *Sci*

World J. 2003;3:1327–31.

25. Kharabi Masouleh B, Ten Dam GB, Wild MK, Seelige R, van der Vlag J, Rops AL, et al. Role of the heparan sulfate proteoglycan Syndecan-1 (CD138) in delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* (Baltimore, Md: 1950). 2009;182(8):4985–93.
26. Hayashida K, Parks WC, Park PW. Syndecan-1 shedding facilitates the resolution of neutrophilic inflammation by removing sequestered CXC chemokines. *Blood*. 2009;114(14):3033–43.
27. Fears CY, Woods A. The role of syndecans in disease and wound healing. *Matrix Biol*. 2006;25(7):443–56.
28. Akl MR, Nagpal P, Ayoub NM, Prabhu SA, Gliksman M, Tai B, et al. Molecular and clinical profiles of Syndecan-1 in solid and hematological cancer for prognosis and precision medicine. *Oncotarget*. 2015;6(30):28693–715.
29. Shegefti MS, Malekzadeh M, Malek-Hosseini Z, Khademi B, Ghaderi A, Doroudchi M. Reduced serum levels of syndecan-1 in patients with tongue squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2016;126(5):E191–5.
30. Rintala M, Inki P, Klemi P, Jalkanen M, Grenman S. Association of syndecan-1 with tumor grade and histology in primary invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999;75(3):372–8.
31. Matsuda K, Maruyama H, Guo F, Kleeff J, Itakura J, Matsumoto Y, et al. Glypican-1 is overexpressed in human breast cancer and modulates the mitogenic effects of multiple heparin-binding growth factors in breast cancer cells. *Can Res*. 2001;61(14):5562–9.
32. Conejo JR, Kleeff J, Koliopanos A, Matsuda K, Zhu ZW, Goecke H, et al. Syndecan-1 expression is up-regulated in pancreatic but not in other gastrointestinal cancers. *Int J Cancer*. 2000;88(1):12–20.
33. Nikolova V, Koo CY, Ibrahim SA, Wang Z, Spillmann D, Dreier R, et al. Differential roles for membrane-bound and soluble Syndecan-1 (CD138) in breast cancer progression. *Carcinogenesis*. 2009;30(3):397–407.
34. *Essential of diagnostic breast pathology*, Farid Moinfar, Springer, 2007: 2-7.

35. Sayek Ğ. Temel Cerrahi. (2004).
36. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 1995;16-21.
37. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Principles of surgery, vol 1.Eds. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York: 1994;531:93.
38. Management of Breast Diseases,Ismail Jatoi,Manfred Kaufman, Springer, Anatomy and physiology of the breast, 2010:1-36.
39. W.B.Saunders. in The normal physiology of the breast (ed. CD, H.) (1986).
40. Fauci AS, Braunwald E, K. D. in BreastCancer (ed. DL, K.) (2005).
41. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
43. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. Intern Med J 2001;31:349.
44. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2004; 111:762.
45. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst 2002; 94:606.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358.
47. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood,

- adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444.
48. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1752.
  49. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98:9.
  50. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:219.
  51. Hislop, T. G. et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 131, 263–70 (1990).
  52. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:805-19.
  53. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene.* 2006; 25(43):5832.
  54. Dupont, W. D. & Page, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 146–51 (1985).
  55. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
  56. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Diseases of the Breast, 4th*, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
  57. Azzopardi JG. *Problems in Breast Pathology*, WB Saunders, Philadelphia 1963. p.244.
  58. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tyelectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63:618.
  59. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41:154.

60. Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
61. Weigelt, B. & Reis-Filho, J. S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:718- 730.
62. Buerger H, Otterbach F, Simon R, Schäfer KL, Poremba C, Diallo R, Brinkschmidt C, Dockhorn-Dworniczak B, Boecker W. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *J Pathol* 1999; 18.
63. Ellis IO, Cornelisse CJ, Schnitt SJ, Sasco AJ, Sastre-Garau X, Kaaks R. Invasive breast carcinomas. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC .
64. Staaf J, Ringnér M, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Bendahl PO, Holm K, Arason A, Gunnarsson H, Hegardt C, Agnarsson BA, Luts L, Grabau D, Fernö M, Malmström PO, Johannsson OT, Loman N, Barkardottir RB, Borg A. Identification of subtypes in human epider.
65. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1368-1376. (PMID: 18316557).
66. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750. (PMID: 1).
67. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1593-603.
68. Osborne C. *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications*. *Oncologist*. 2004;9(4):361-377. doi:10.1634/theoncologist.9-4-361.
69. Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, et al. Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical Significance. *Clinical*

Medicine Insights: Oncology 2010; 4:15–34.

70. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265:391.
71. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:559.
72. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:2692.
73. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4:e7695.
74. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:801.
75. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:2053.
76. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
77. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004; 292:1064.
78. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:195.
79. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1071.
80. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
81. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:199.



82. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
83. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010; 28:2868.
84. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006.
85. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24:41.
86. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:729.
87. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1474.
88. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287.
89. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1120.
90. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R68.
91. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560.
92. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869.

93. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6100.
94. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684.
95. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, et al. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol* 2007; 8:R157.
96. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:1134.
97. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017; 35.
98. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:2817.
99. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726.
100. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6012.
101. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004; 5:607.
102. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5222.

103. Luporsi E, André F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:895.
104. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504.
105. Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1897.
106. Stephens RW, Brünner N, Jänicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:99.
107. Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007; 28:622.
108. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007; 26:2157.
109. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1157.
110. Sjögren S, Inganäs M, Norberg T, et al. The p53 gene in breast cancer: prognostic value of complementary DNA sequencing versus immunohistochemistry. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:173.
111. Leyland-Jones B, Smith BR. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls. *Lancet Oncol* 2011; 12:286.
112. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. *J Clin Oncol* 2001; 19:960.
113. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, et al. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse. *Clin Cancer Res* 2008; 14:3306.

114. Lucci A, Hall CS, Lodhi AK, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2012; 13:688.
115. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:3756.
116. Ricquier D: Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc*, 2005, 64: 47-52.
117. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432.
118. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al: Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307: 426-430.
119. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med*, 2004, 350: 2362-2374.
120. Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome, *Semin Vasc Med* 2005; 5: 34-38.
121. Guzik TJ, Korb R, Adamek-Guzik T: Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54: 469-487.
122. Tilg H, Moschen AR.: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity, *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 772-783.
123. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al: The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature*, 2001, 409: 307-312.
124. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al: Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians, *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5:10.
125. Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells, *Vitam Horm*; 2006, 74: 443-477.
126. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*.

2009;133:157–170. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.013.

127. Wang Y, Lam JB, Lam KS, Liu J, Lam MC, Hoo RL, Wu D, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 $\beta$ /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res.* 2006;66:11462–.
128. Kosova F, Coskun T, Kaya Y, Kara E, Ari Z. Adipocytokine levels of colon cancer patients before and after treatment. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114:394–397.
129. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: Is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7:605–625. doi: 10.1007/BF00051703.
130. Chappell J, Leitner JW, Solomon S, Golovchenko I, Goalstone ML, Draznin B. Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. Direct and potentiating influence. *J Biol Chem.* 2001;276:38023–38028.
131. Shafie SM, Hilf R. Insulin receptor levels and magnitude of insulin-induced responses in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Cancer Res.* 1981;41:826–829.
132. V. Maguer-Satta, R. Rimokh, FLRG, member of the follistatin family, a new player in hematopoiesis, *Mol. Cell Endocrinol.* 225 (2004) 109–118.
133. Bartlett AH, Hayashida K, Park PW. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. *Mol Cells.* 2007;24(2):153–66.
134. Dews, I.C. et al. (2007) Transmembrane domains of the syndecan family of growth factor coreceptors display a hierarchy of homotypic and heterotypic interactions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 104, 20782–20787.
135. Goette, M. (2003) Syndecans in inflammation. *FASEB J.*, 17, 575–591.
136. Yip, G.W. et al. (2006) Therapeutic value of glycosaminoglycans in cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 5, 2139–2148.
137. Beauvais, D.M. et al. (2004) The syndecan-1 ectodomain regulates  $\alpha$ v- $\beta$ 3 integrin activity in human mammary carcinoma cells. *J. Cell Biol.*, 167, 171–181.
138. Morgan, M.R. et al. (2007) Synergistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 8, 957–969.

139. Elenius, V. et al. (2004) Inhibition by the soluble syndecan-1 ectodomains delays wound repair in mice overexpressing syndecan-1. *J. Biol. Chem.*, 279, 41928–41935.
140. Goette, M. et al. (2006) Predictive value of syndecan-1 expression for the response to neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Anticancer Res.*, 26, 621–627.
141. COSKUN, T., KOSOVA, F., ARI, Z., SAKARYA, A. & KAYA, Y. Effect of oncological treatment on serum adipocytokine levels in patients with stage II–III breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 4, 893–897 (2016).
142. Li, L. et al. Serum cytokine profile in patients with breast cancer. **89**, 173–178 (2017).
143. Y.C. Lee, Y.J. Chen, C.C. Wu, S. Lo, M.F. Hou, S.S. Yuan, Resistin expression in breast cancer tissue as a marker of prognosis and hormone therapy stratification, *Gynecol. Oncol.* 125 (3) (2012) 742–750.
144. A.M. Assiri, H.F. Kamel, M.F. Hassanien, Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: risk of breast cancer in pre- and postmenopausal Saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers, *Dis. Markers* 2015 (2015) 25.
145. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. *Biomark Med.* 2014;8(1):107–18. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325232> 10.2217/bmm.13.99.
146. Kang J-H, Yu B-Y, Youn D-S. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci.* 2007; 22(1):117–21. PMID: 17297263.
147. Sun CA, Wu MH, Chu CH, Chou YC, Hsu GC, Yang T, et al. Adipocytokine resistin and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2010. p. 869–76.
148. Lee YC, Chen YJ, Wu CC, Lo S, Hou MF, Yuan SSF. Resistin expression in breast cancer tissue as a marker of prognosis and hormone therapy stratification. In: *Gynecologic Oncology.* 2012. p. 742–50. 10.1016/j.ygyno.2012.02.032.

149. Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, Pelekanos N, Sotiropoulos G, Lekka A. Hyperresistinemia is associated with postmenopausal breast cancer. *Menopause*. 2013;20(8):845–51.
150. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, et al. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related n.
151. Malek-Hosseini, Z., Jelodar, S., Talei, A., Ghaderi, A. & Doroudchi, M. Elevated Syndecan-1 levels in the sera of patients with breast cancer correlate with tumor size. *Breast Cancer* **24**, 742–747 (2017).
152. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D, Cangi MG, Pecciarini L, Angelo Mauri F, et al. High Syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. *Cancer*. 2003;98(3):474–83.
153. Szatmari T, Otvos R, Hjerpe A, Dolora K. Syndecan-1 in cancer: implications for cell signaling, differentiation, and prognostication. *Dis Mark*. 2015;2015:796052. doi.
154. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31(1):3–16.
155. Kim SY, Choi EJ, Yun JA, Jung ES, Oh ST, Kim JG, et al. Syndecan-1 expression is associated with tumor size and EGFR expression in colorectal carcinoma: a clinicopathological study of 230 cases. *Int J Med Sci*. 2015;12(2):92–9.
156. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D, et al. High syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. *Cancer*. 2003;98:474–83. doi: 10.1002/cncr.11515.
157. Stanley, MJ, Stanley, MW, Sanderson, RD, Zera, R. Syndecan-1 expression is induced in the stroma of infiltrating breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1999; 112: 371– 383.
158. Lendorf ME, Manon-Jensen T, Kronqvist P, Multhaupt HA, Couchman JR. Syndecan-1 and syndecan-4 are independent indicators in breast carcinoma. *J Histochem Cytochem*. 2011;59:615–29.

159. Tokes A-M, Szasz AM, Farkas A, Toth AI, Dank M, Harsanyi L, Molnar BA, Molnar IA, Laszlo Z, Rusz Z, et al. 2009. Stromal matrix protein expression following preoperative systemic therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 15:731–739.
160. Götte M, Kersting C, Ruggiero M, Tio J, Tulusan AH, Kiesel L, Wülfing P. 2006. Predictive value of syndecan-1 expression for the response to neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Anticancer Res.* 26:621–627.
161. Lacroix, M. et al. (2004) Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: an update. *Breast Cancer Res. Treat.*, 83, 249–289.






## EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

T.C. İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SOLUBLE SYNDECAN-1 İN YERİ			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar/İZMİR			
	TELEFON	0232 245 04 38			
	FAKS	0232 245 04 38			
	E-POSTA	-			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ



1/3


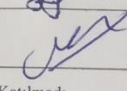
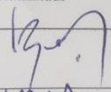
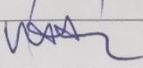
T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SOLUBLE SYNDECAN-1 İN YERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	05.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	05.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	-			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	05.01.2018	1		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-			
	İLAN	<input type="checkbox"/>	-			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	-			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	-			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	-			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	-Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK 05.01.2018 -Dr. Hülya ÜNAL 05.01.2018 -Dr. Ekin AKYLDIZ 05.01.2018 -Dr. Murat Kemal ATAHAN 05.01.2018 özgeçmiş formu -Çalışmanın akademik amaçlı olduğunu belirten Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK imzalı yazı (imza tarihi 05.01.2018) -İlaç dışı klinik araştırmalar başvuru formu (imza tarihi 05.01.2018) -Araştırma Ekibini İKU VE İLU Çerçevesinde Bilgilendirme Belgesi (imza tarihi 05.01.2018) -Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi 2013				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 26	Tarih: 15.02.2018	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş <b>uygun bulunmuş</b> olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca <b>bulunmadığına</b> toplantıya katılan etik kurul üyelerinin <b>oybirliği</b> ile karar verilmiştir. <b>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</b>			

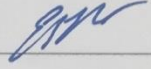
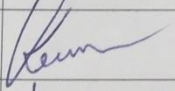
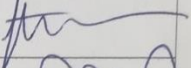
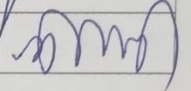
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nihal OLGAC DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SOLUBLE SYNDECAN-I İN YERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ	Pedodonti	İKÇÜDHF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

