

**YENİ TANI NON METASTATİK MEME
KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF
VE POSTOPERATİF DÖNEMDE SERUM
GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla ERNUR

TEZ DANIŞMAN

Prof.Dr.Ahmet ALACACIOĞLU

İZMİR-2018



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



**YENİ TANI NON METASTATİK MEME
KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF
VE POSTOPERATİF DÖNEMDE SERUM
GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla ERNUR

TEZ DANIŞMAN

Prof.Dr.Ahmet ALACACIOĞLU

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2018-TDU-TIPF-0046 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR-2018

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından bitimine kadar her aşamasında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım ,örnek aldığım sayın PROF.DR.AHMET ALACACIOĞLU'NA,

Daha asistanlığa başladığım ilk gün bana tüm iyi niyeti ile tavsiyelerde bulunan,tüm bu süreç zarfında örnek alınacak bir hoca,zor zamanlarda şevkatli bir abla olan,yurtdışı deneyimi kazanmamda yardımını ve desteğini esirgemeyen,bilimsel açıdan bize yeni ufuklar açan,yol gösteren,hayat ve meslek anlamında bize rehberlik eden değerli hocam PROF.DR.SERVET AKAR'A,

Akademik anlamda asistanlığın ilk yılından itibaren gelişmeye katkıda bulunan ,emeklerini hep hatırlayacağım DOÇ.DR.KADRİYE BAHİRİYE BAYMAN PAYZİN VE DOÇ.DR.FÜSUN GEDİZ'E

Klinik tecrübeleri ile bize yol gösteren YRD.DOÇ.DR.ZEKİ SOYPAÇACI VE UZM.DR.MEHMET SONBAHAR'A

Uzmanlığa giden bu uzun süreçte birlikte ilerlediğimiz ve birbirimizden her zaman destek aldığımız tek eş kıdemim Dr.Elif GÜREL ÇAYIR'a

Doktorluk mesleğini tüm vicdanı ile yapan, birlikte güzel anılar biriktirdiğim ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr.Ezgi KAYA'ya

Tanıdığım ve birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim,düşüncelerine önem verdiğim Uzm.Dr.Eren KALENDER VE Burak DEMİREL'e

Bir abla,bir arkadaş gibi bana yol gösteren ve örnek aldığım YB.UZM.Dr.Berna UYAN DARILMAZ'a

İç Hastalıkları Kliniğindeki tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

İyi bir iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecinde de en büyük destekçim olup, kararlarıma saygı duyan ve her zaman yanımda olan aileme,

TEŞEKKÜRLER

DR.Damla ERNUR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3.Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri	6
2.4.Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama	7
2.5. Meme Kanserinde Evreleme	10
2.6. pTNM Patolojik Sınıflama	12
2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	12
2.8. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu.....	14
2.9. Tümörün Histopatolojik Tipi ve Grade'I	14
2.10. Lenfovasküler İnvazyon	15
2.11. Hormon Reseptörleri	15
2.12. Moleküler Prognostik Parametreler.....	16
2.12.1.HER2/neu.....	16
2.12.2.Kİ-67	16
2.12.3.P53 Gen Analizi:.....	16
2.13.GALEKTİN-3	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1.Materyal Metod	22
3.2.Antropometrik Ölçümler	23

3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması.....	23
3.4.Biyokimyasal Parametreler	23
3.5.İstatistiksel Analiz	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	26
6. ÖZET.....	28
7. ABSTRACT	30
8. KAYNAKLAR	32



KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATM	: Mutant Ataxia-Telangiectasia
BRCA ½	: “Breast Cancer 1” ve “ Breast Cancer 2”
BMI	: Vücut kitle indeksi
CERB2/HER2	: Epitelyal growth factor receptor 2
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ER	: Östrojen reseptörü
FGFR1	: Fibroblast growth faktör 1
GAL-3	: Galektin-3
IGF	: İnsülin benzeri growth faktör
ITH	: İzole tümör hücreleri
LCIS	: Lobuler karsinoma in situ
MIN	: Minimum
MAX	: Maximum
MUT	: Mutasyon
PR	: progesterone reseptörü
PI3K	: phosphatidylinositol3kinase
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TNMK	: Triple negative meme kanseri
TSG	: Tümör süpresör gen
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1** :Meme kanseri alt türleri dağılım grafiği 10
- Şekil 2** :Galektin-3'ün ekstrasellüler ve intrasellüler etkisi..... 18
- Şekil 3** : Galektin-3'ün apoptozis yolları üzerindeki rolü. 20



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Meme kanseri risk faktörleri	5
Tablo 2.	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Kanseri Sınıflandırması.	7
Tablo 3.	Meme kanserinin patolojik sınıflaması	9
Tablo 4.	Meme kanseri için TNM sınıflaması	11
Tablo 5.	Meme kanserinde TNM evrelemesi	12
Tablo 6.	Meme kanserinde evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları.	13
Tablo 7.	Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki.	14
Tablo 8.	Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım.	15
Tablo 9.	Hastaların demografik verileri	24
Tablo 10.	Grupların serum Galektin-3 düzeyleri	25

1.GİRİŞ

Meme kanseri, dünyada kadın popülasyonunda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda görülen kanserlerin üçte birinden sorumludur. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir. 2015 yılında yapılan araştırmalar ve istatistiksel analizler sonucunda Türkiye genelinde bir yıl içinde toplam 17.183 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (1).

Meme kanserinin etyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır; genetik faktörler ve çevresel faktörlerin yanısıra,tüm sebepleri ve mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu kanserin oluşumuna neden olacak faktörlere aile hikayesi, hormonal faktörler, metabolik faktörler, erken adet görme, obezite, beslenme yöntemi, alkol ve sigara tüketimi, laktasyon ve radyasyona maruz kalma örnek verilebilir (2).Hormon bağımlı bir hastalık olan meme kanserinde artan östrojen maruziyeti ile meme kanseri riski artmaktadır (3). Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir (4). Postmenapozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle birlikte obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir (5). Bireylerin yaşı da bu hastalığın görülme ihtimali üzerinde etkilidir. 20’li yaşlardaki bir kadının 10 yıl içerisinde bu hastalığa sahip olma ihtimali %0.6 iken, ileriki yaşlarda bu yüzde artmakta, 70’li yaşlara gelindiğinde ise neredeyse %3.7’ye kadar yükselebilmektedir (6) .

Meme kanserinde birçok prognostik faktör olmakla birlikte esas belirleyici kanserin evresidir. Bunun dışında ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir ve ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptir (7)(8)(9). Bunun haricinde moleküler düzeyde HER-2, p53, Ki-67 de prognostik ve prediktif öneme sahiptir(10). Ailevi faktörler bir çok kanser türünde olduğu gibi meme kanserinde de önemli yer tutmaktadır.Yapılan çalışmalar sonucu, annesinde ya da kız kardeşinde meme kanseri olan kadınlarda bu hastalığın görülme ihtimalinin iki katına çıktığı ifade edilmiştir (11). BRCA 1 ve BRCA 2 isimli genler, meme kanseri ve rahim kanserine yol açabilmektedir. Bu genler kalıtım yoluyla sonraki nesillere aktarılabildiğinden, aile hikayesi önemlidir. Obezite ve adipoz dokunun fazla

birikmesi meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Farklı popülasyonlarda yapılan çeşitli epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda, özellikle menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda obezite ve adipoz dokunun aşırı akümülyasyonunun meme kanseri riskini arttırdığı gözlenmiştir (12,13,14). Moleküler seviyede ise, meme tümörlerinde stromal çevrenin en önemli komponenti olan adipositlerin, meme kanseri hücrelerinde tümör oluşturuıcı etki gösterdiği bilinmektedir.

Gal-3 lektinlerin bir üyesi olup 31 kDa dimerik bir galaktoz bağlayıcı proteindir. Hücre içi ve hücre dışı yerleşimi olmakla birlikte intrasellüler glikoproteinler, hücre yüzey molekülleri ve extrasellüler matrix proteinleri ile etkileşim halindedir. Daha sık epitelyal hücre ve immün hücrelerden eksprese edilmekte olan Gal-3'ün yapılan çalışmalarda hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre invazivitesi, migrasyon ve anjiyogenez gibi çeşitli karsinogenez süreçlerinde önemli bir rol oynadığı ve tümör hücreleri ile tümör mikroçevre bileşenleri arasındaki etkileşimi düzenlendiği düşünülmüştür (15). L. Song ve arkadaşları tarafından Gal-3'ün çeşitli tümör hücreleri tarafından eksprese edildiği ve Gal-3'ün tümör hücrelerinin transformasyonu, migrasyonu ve invazyonuyla yakından ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (16). Mataresse P ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise yüksek Gal-3 ekspresyonu olan hücrelerle ,düşük Gal-3 ekspresyonu olan hücreler karşılaştırılmış ve yüksek Gal-3 ekspresyonu olan hücrelerde hem doğrudan hem de spesifik integrinlerin artan ekspresyonu yoluyla uygulanan laminin, fibronektin ve vitronektine karşı önemli ölçüde adezyonun arttığı, hücre sel yayılım açısından mikroflamentlerin remodellingi ve sitokin, radyasyon gibi çeşitli apoptotik uyarılara maruziyet sonrasında artmış hücre sağkalımı görülmüştür (17).

Diğer araştırmalarda da kolorektal kanserlerde, meme kanserinde, papiller tiroid kanserinde Gal-3 ekspresyonunun tümör progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-22). Bu moleküler temeller üzerine çalışmamızda yeni tanı non-metastatik meme kanserli hastalarda pre operatif ve post operatif dönemde serum Gal-3 düzeyleri ve sağlıklı kişilerdeki serum Gal-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, memenin duktus veya lobüllerini örten, epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur.Dünyada kadın popülasyonunda en sık görülen kanser meme kanseridir ve kadınlarda görülen kanserlerin üçte birinden sorumludur. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir. Genel olarak gelişmiş ülkelerde, daha yüksek insidansa sahiptir. 2015 verilerine göre Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olup, her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biri olup kadınlarda meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur.Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2015 yılı kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 43,8/100.000 olarak rapor edilmiştir (1) .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 (1). Meme kanseri mortalitesi gün geçtikçe azalmakta olup bunun en önemli sebebi olarak ise erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi alternatiflerinin çoğalması gösterilmektedir (23).

2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etyolojisi genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi pek çok faktöre bağlı, multifaktöriyel bir hastalıktır (Tablo 1). Hormon bağımlı bir hastalık olup östrojenlerin meme epitelindeki proliferatif etkisi, ilerleyen zamanda DNA’nın hatalı replikasyon olasılığını arttırır ve bu mekanizma üzerinden mutasyonlara yol açabilmektedir. Premenopozal kadınlarda; erken menarş, düzenli ovülasyon ve geç menopoz; postmenopozal kadınlarda ise obesite ve hormon replasman tedavileri, östrojen maruziyetini artıran faktörlerdir. Endojen ve ekzojen östrojen uyarısının süresi ve seviyesi birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Menarşta her iki yıllık gecikme, risk oranında %10 azalmaya yol açmaktadır (3). 45 yaşından önce menopoza girenlerin meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza girenlerden %50 oranında daha azdır. Bunların yanı sıra menopozda her 1 yıllık gecikme, meme

kanseri riskini % 1,03 artırmaktadır. Aynı zamanda 40 yaş öncesi bilateral ooferektomi, yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini % 50 azaltmaktadır.

Gebelik, meme dokusunun somatik mutasyonlara duyarlılığını azaltır; böylece ilk gebeliğin erken yaşta olması, duyarlılık periyodunu kısaltmaktadır. Gebelik, özellikle erken yaşta ve sayıca çok olanlarda riski azaltırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda veya hiç doğum yapmayanlarda risk artmıştır (3).

Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir (4). Et kaynaklı yağ ve kafeinin de şiddetli atipi ve insitu kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca diyetin lifden zengin olmasının da memede epitelial proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (24). Premenopozal over kaynaklı olan östrojen, postmenopozal dönemde periferik yağ doku kaynaklı androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulmaktadır (3). Postmenapozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle birlikte obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi net değildir (5). Aynı populasyonda etnik olarak farklı topluluklarda meme kanseri görülme insidansı da farklılıklar gösterir (25). Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalılara oranla daha sık görülmektedir. Herediter risk faktörleri de meme kanseri gelişimi için önemli olup tüm meme kanserleri içinde % 5-10 oranında sorumlu tutulmaktadır (26). Ailesinde 1. ya da 2. dereceden yakınlarında meme kanseri olanlar, normal populasyona göre daha fazla meme kanseri riskine sahiptir. Ailesinde 1. dereceden yakını meme kanseri olanlarda risk 1.8 kat artarken, 2 tane 1. dereceden meme kanseri yakını olanlarda ise risk 2.93 kat artmıştır. Eğer bu vakalar 30 yaş ve altında ise risk 2.9 kat, 60 yaşın üstünde ise 1.5 kat artar. Yani aile bireyleri ve yakınında görülen meme kanseri ne kadar erken yaşta olursa, diğer bireylerde görülme riski o kadar artmaktadır (26). Ailesel meme kanseri sendromlarının başında BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör gen (TSG) mutasyonları yer alır. BRCA 1 ve BRCA 2, tümör baskılayıcı olarak görev yapan genler olmasının yanı sıra, bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, baskılayıcı özelliğinin ortadan kalkmasına ve en nihayetinde kansere sebebiyet vermektedir. Bir çok kanser vakasına sahip ailelerin, BRCA1 ve BRCA2'e sahip olan bireylerinde meme kanseri görülme ihtimali %80'den daha

yüksek seviyelere çıkabilmektedir (27). Bunlardan herhangi birinde mutasyon olması halinde meme kanseri haricinde over kanserinde de sıklık artışı meydana gelir. Özellikle erken yaşta (<40 yaş) meme kanseri veya iki taraflı meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği, erkek meme kanseri olması gibi durumlarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları varlığı akla gelmelidir. Bu mutasyonlara bağlı gelişen tümörler, sporadik meme kanserlerinden daha kötü diferansiye tümörler olup prognozlarının kötü olduğu bilinmektedir. Bunların dışında P53, PTEN, *Mutant Ataxia-Telangiectasia* (ATM) gen mutasyonları artmış kanser ve meme kanseri riskinden sorumludur (26). Meme dokusu radyasyon etkisine en hassas dokulardan biridir, 40 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (28). Memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığı bir diğer risk faktörüdür. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre daha fazladır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır (29). Memedeki benign non-proliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, soliter papillom, basit fibroadenom) meme kanseri riskinde artışla ilişkili değildir (30). Meme kanserinde risk faktörleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri.

MAJÖR risk faktörleri	MİNÖR risk faktörleri
Yaş	İrk
Cinsiyet	Menstrüal öykü
Aile öyküsünde meme kanseri	Doğum öyküsü
BRCA -1 ve BRCA- 2 mutasyonu	Östrojen alımı
Atipik hiperplazi	Diyet ve obezite
	Radyasyon

2.3. Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri

Meme karsinomu, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır. Bu durum prognoz ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Meme kanserlerinin % 95'i meme duktus veya lobül epitelinden kaynaklanan adenokarsinomlardan oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom, sarkom, lenfoma ve phyllodes tümör gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise % 5'den az bir grubu oluşturmaktadır. Meme karsinomu in situ ve invaziv (infiltratif) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Işık mikroskopunda stromaya invazyon görülmemektedir. Bunun yanı sıra invaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invaze olmuşlardır. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir (7). En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (Tablo 2) (30). Diğer önemli histopatolojik bulgular ise lenf nodu metastazı, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, ve histolojik derecedir. Histolojik olarak tümörün farklılaşma derecesi Bloom-Richardson sistemine göre 3'e ayrılır. Bu sistemde tümörde tubul oluşumu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; grade I, II, III olarak adlandırılır (iyi diferansiye Grade 1, orta derecede diferansiye Grade 2 ve kötü diferansiye Grade 3) (10). Meme kanserinde son zamanlarda yeni sınıflamalar yapılmaktadır ve bu sınıflamalar üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır (31). Sınıflama sırasında dikkate alınan veriler, histopatolojik tümör tipi ve farklılaşma, tümörün yaygınlığı (boyut, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz), biyolojik belirteçler (ER, PR, cerb-B2) ve tümör genetiğidir. Meme kanserinde WHO sınıflaması Tablo 2. da yer almaktadır.

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

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

2.4.Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

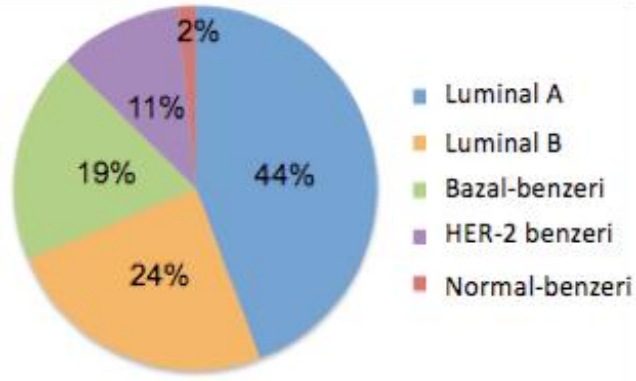
Meme kanseri farklı histolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir grup hastalıktır. Bu değişkenlik farklı klinik tabloları oluşturmakla birlikte altta yatan farklı moleküler işaretleri de taşımaktadır. Meme kanserinin fenotipik değişkenliği yanı sıra genomik değişkenliğinin oluşturduğu sınıflamayı bilmek, meme kanseri ne kadar erken yakalansa bile hastalığın seyri hakkında bize önemli bilgiler vermekte olup en uygun tedavi yöntemlerini seçmemizi de sağlayacaktır(32).Meme tümörleri üzerinde gen ekspresyonu ve DNA mikroarray kalıplarını kullanarak yapılan analizler sonucunda Luminal A, Luminal B, HER 2 pozitif ve “Triple Negatif Meme Kanseri”(TNMK) olmak üzere 4 farklı tümör alt tipi belirlenmiştir. TNMK'lerinde

kendi içinde bazal benzeri, normal meme benzeri (normal breast like), Klaudin Düşük gibi tiplerin olduğu saptanmıştır (33). Meme kanserinin moleküler sınıflamasında tanımlanan bu alt tipler farklı klinik seyirler gösterirler. Meme kanseri immunohistokimyasal özelliklerine göre de alttiplerle sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Luminal A alt tipi, ER ve/veya PR pozitif HER2 ise negatiftir ve Ki 67 düşük oranda saptanır. En sık görülen bu tip düşük dereceli tümörler olup yineleme riski düşüktür ve genellikle iyi prognoz gösterirler. Luminal A meme kanserleri anti hormonal tedaviye iyi yanıt verirken kemoterapiye daha az yanıt verirler (34). St Gallen 2009 konsensüsünde meme kanserinin Luminal A kabul edilmesi için Ki67'de kritik eşik değeri %14 olarak kabul edilmiştir(31). St Gallen 2013 konsensüsünde ise meme kanserinin Luminal A kabul edilmesi için hem ER hem de PR'in $\geq 20\%$ pozitif olması gerektiği vurgulanmıştır. PR negatif olanlar ve %20 den düşük değerlerde PR' ü olanlar Luminal B gruba alınmıştır (35). Tablo 2'de meme kanseri moleküler sınıflamasında gruplanan meme kanserlerinin ER, PR ve HER 2 durumlarına, moleküler özelliklerine, kullandıkları sinyal yollarına göre sınıflanması, meme kanserleri içinde görülme oranları ve beklenen 5 yıllık sağ kalımları görülmektedir. Luminal B alt tipi, ER ve/veya PR pozitif olan luminal özellikler gösteren Ki 67 değeri yüksek, HER-2 pozitif veya negatif olabilen tümörlerdir. Luminal A'da ER ile ilişkili genler daha fazla eksprese edilirken, Luminal B'de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazladır. Luminal B grubunda ER'ne bağlı genlerin ekspresyonu orta düzeydedir(36).HER-2 pozitif alt tip (non Luminal); ER ve PR negatif, HER-2 pozitif ve ve Ki- 67 yüksektir. Tanı anında lenf bezi tutulumu sıklıkla vardır. Kemoterapi ve anti HER-2 tedavilere yanıt verirler (34). Klinik olarak HER-2 pozitif tümörler tüm meme tümörlerin %15-20'sini oluşturur ve ancak yaklaşık %30-40 ER pozitif ve çoğunluğu ER negatiftir. (32).Triple Negatif Alt Tip; Bu grup hastalar ER negatif, PR negatif ve HER-2 negatif özellik taşıdığından üçlü negatif olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu grup oldukça heterojendir kendi içinde gruplara ayrılmakta ve cDNA mikroarray genetik analizlerle bu farklılıklar saptanmaktadır (32). Bu gruba giren başlıca tipler; bazal benzeri, Klaudin düşük ve normal benzeri grupların özellikleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3 Meme kanserinin moleküler sınıflaması

	Luminal A	Luminal B		Her2 +	Triple negatif		
		HER2(-)	HER2(+)		Bazal Benzeri	Klaudin Düşük	Normal Benzeri
ER- PR	Yüksek ER ekspresyonu (+) PR \geq %20(+) Ki-67<%14	Orta ER (+) PR<20 (+) Ki-67 >%14	ER (+) Herhangi PR HerhangiKi-67	(-)	(-)	(-)	
HER-2	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Moleküler özellik	GATA-3 XBP1 FOXA-1 CK8/18 yüksek P53 mutasyonu (%13)	MK167 CCNB1 ve MYBL2 gen ekspresyonu P53 mutasyonu (%40)		HER2 ve HER3 (+) GRB7(+) P53 mutasyonu (%71)	CK 5/6 (+) EGFR (+) P53 mutasyonu (%80)	Klaudin3,4,7veE - Kaderin Düşük CD44(+) CD24(-)/Düşük Kök Hücre Benzeri EMT gen eksp	Yağ doku belirteçleri, Lipoprotein, Lipaz, Integrin Alpha7, p53Mut.)%33)
Kullanılan sinyal yolları	Estradiol cevabı	IGF 1 FGF PI3K		HER-2 IGF 1	IGF 1 Wnt/ β catenin		
Meme kanserleri	%30	%20		%15-20	%10-25	%5-7	%7
Beklenen 5 yıllık sağkalım	%95	%50		%30	%30	%50	%50

ER:ÖstrojenReseptörü,PR:ProgesteronReseptörü,Mut.:Mutasyon,eksp.:ekspresyon;EGFR:Epidermalgrowthfactorreceptor,HER2:Humanepidermalgrowthfactorreceptor2,GATA3:GATABindingprotein3,XBP1:Xboxbindingprotein1,FOXA1:ForkheadboxA1,FGFR1:Fibroblastgrowthfactorreceptor1,MYBL.:myeloblastosisoncogenelike2,IGF:insulinlikegrowthfactor,PI3K:phosphatidylinositol3kinase



Şekil 1: The Cancer Genome Atlas Network (kanser genom atlas ağı) tarafından 2012 yılında 507 primer tümör incelenerek sonuçlandırılan meme kanseri alt türlerinin (Luminal A, Luminal B, Bazal-benzeri (üçlü negatif), HER-2 pozitif, Normal-benzeri) dağılımı grafiği (37,38).

Yukarıdaki Şekil-1 de 507 primer meme tümörü incelenerek alt grup sıklıkları verilmiştir. Buna göre; Luminal A %44, Luminal B %24, Bazal-benzeri %19, Her-2 pozitif %11, Normal benzeri %2 olarak saptanmıştır.

2.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinin güncel evrelendirmesinde AJCC (American Joint Committee on Cancer; Amerikan Kanser Ortak Komitesi) 2010 evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Evrelemede tümörün boyutunu (T), lenf nodu metastazının olup olmasını (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan evreleme sistemi kullanılmaktadır (39). Bu evreleme ile klinik ve patolojik veriler tümörün yaygınlığı konusunda ve daha da önemlisi prognoz hakkında bilgi verir. Tablo 4'te meme kanserinde TNM sınıflaması bulunmaktadır.

Tablo 4.Meme kanseri için TNM sınıflaması

Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ(DCIS)
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ(LCIS)
Tis (Paget)	Meme başının Paget Hastalığı +/- invaziv/in situ karsinom
T1	Tümör ≤20 mm
T1mic	≤1mm(mikroinvazyon)
T1a	>1mm,≤5mm
T1b	>5mm,≤10mm
T1c	>10mm,≤20mm
T2	>20mm,≤50mm
T3	>50 mm
T4a	Göğüs duvarına invazyon (Sadece pektoral kas invazyonu yeterli değil)
T4b	Ülserasyon ve/veya satellit nodül ve/veya bölgesel peau d'orange (inflamatuar karsinom için kriter)
T4c	T4a+T4b
T4d	İnflamatuar karsinom
Lenf nodu metastazı klinik	
NX	Primer tümör değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Hareketli İpsilateral level I, II metastazı (fikse değil)
N2a	Fikse ya da konglomere ipsilateral level I,II aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	İnternal mammarian lenf nodları (aksillada met yok) saptanmış ipsilateral internal mammarian bezi metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikuler lenf bezi (level III) metastazı
N3b	İpsilateral aksiller ve internal mammarian lenf bezi metastazı
N3c	Supraklavikuler lenf bezi metastazı
Lenf nodu metastazı patolojik	
pNX	Primer tümör değerlendirilemiyor
pN0(i-)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok ve immunohistokimyasal olarak negative
pN0(i+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok ve immunohistokimyasal olarak pozitif
pN0(mol-)	Histolojik olarak lenf nodu tutulumu yok ve RT-PCR* negatif
pN0(mol+)	Histolojik olarak lenf nodu tutulumu yok ve RT-PCR* pozitif
pN1mi	Mikrometastaz (>0,2mm ,<2 mm)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastazı
pN1b	İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz (klinik olarak <u>benign</u> görünümlü)
pN1c	pN1a+pN1b
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz
pN2b	İnternal mammarian lenf nodunda klinik tutulum
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf bezinde metastaz ya da infraklaviküler (seviye III) lenf nodu metastaz
pN3b	klinik <u>internal</u> mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (levelI-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+ <u>internal</u> mammarian arter mikrometastazı
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz araştırılmamış
M0	Uzak metastaz yok
M1	Klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın kemikiliği, uzak organ, lenf bezleri ve kanda dolaşan ≤0.2 mm tümör hücreleri Uzak metastaz var

***RT-PCR:** Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

****Not:** H&E boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (IHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm.den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri (ITH)' olarak tanımlanır. ITH, proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını (39) genellikle göstermez.

2.6. pTNM Patolojik Sınıflama

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. TNM evrelendirmelerinin gruplandırılması tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5 :Meme kanserinde TNM evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0 T1	N1mi N1mi	M0
Evre 2A	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0
Evre 2B	T2 T3	N1 N0	M0
Evre 3A	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Evre 3B	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler, büyüme, invazyon gibi metastatik potansiyelin göstergeleridir ve bu faktörler meme kanseri tanısında ya da cerrahisi sırasında tespit edilen parametrelerdir. Hastanın ve hastalığın geleceği ile ilgili bilgiler verir. Prediktif faktörler ise tümörün verilen tedaviye yanıtı hakkında bilgi vermektedir. Adjuvan kemoterapinin yaygın olarak kullanılması, meme kanseri mortalitesini azaltmıştır. Bununla beraber, bu tedaviyi alan bazı hastalar tedavinin faydasından

çok, toksisitesine maruz kalmaktadır. Bu nedenle, adjuvan sistemik tedaviden fayda görecek hastaların seçimi ve gereksiz toksisite ve maliyetten kaçınmak için güvenilir prognostik faktörlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Rutin patolojik değerlendirme prognozun belirlenmesinde temeldir (7). Klasik prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonudur. Yaş ise bağımsız prognostik parametredir. Genç hastalar yaşlılara göre kötü prognoza sahiptirler, en kötü prognoz 30 yaş altı hastalarda gözlenmektedir. Prognozun kötü seyretme riski, 45-50 yaşa göre 30 yaş altındaki hastalarda iki kat artmıştır (40). En önemli prognostik değişken ise tümörün evresidir (Tablo 6) (23).

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

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

Tümör boyutu; lenf nodu tutulumu ve hastalığın prognozuyla yakından ilişkilidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır. Tümör çapının 2 cm ya da daha küçük olduğu olgularda prognoz belirgin olarak daha iyidir (Tablo 7) (41).

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

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

2.8. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Meme kanserinde evreyi ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu sayısıdır. Tümör boyutu 1 cm'den küçük ve aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, adjuvan kemoterapiye nadiren ihtiyaç duyulur (9,23). Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık hastalıksız yaşam % 70-80, aksiller lenf nodu metastazı varlığında yaklaşık % 30 saptanmıştır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sistemik metastaz riski daha fazla artar ve prognoz daha kötü olur. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (9,41).

2.9. Tümörün Histopatolojik Tipi ve Grade'i

Meme karsinomları iyi, orta ve kötü prognozlu histolojik alt tipler olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 8). (42). Meme kanserinin özel tiplerini belirleyen morfolojinin, bir tümörün % 90'ından fazlasını hatta % 100'e yakın bölümünü oluşturması önemlidir (9,43).

Tablo 8. Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım.

İYİ PROGNOZ	ORTA DERECE İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
Tübüler Kribriform Müsinöz Adenoid kistik Sekretuar	Medüller karsinom Tübülo lobüler karsinom Klasik lobüler karsinom	İnvaziv duktal karsinom

Tümör Derecesi (*Grade*):Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom-Richardson sistemi günümüzde en çok kabul gören sistemdir. Bu sistemde tümörde tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır ve elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; *grade* I, II, III olarak değerlendirilir. Medüller karsinomlar hariç tüm invaziv meme karsinomlarında derecelendirme yapılabilir (41).

2.10. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon lenf nodu metastazı varlığı ile kuvvetli birliktelik gösterir ve ayrıca lenf nodu metastazı olmayan olgularda kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir (41,43).

2.11. Hormon Reseptörleri

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir (9,43). Antihormonal tedavi için prediktif belirleyici olarak, adjuvan ve metastatik meme kanserinde önemli bir yer tutar. ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptirler (7).

2.12 Moleküler Prognostik Parametreler

Modern tedavide, onkogenler (HER2-neu), tümör supresör genler (p53), tümör anjiyogenezi, proteazlar, proliferasyon belirleyicileri (Ki-67) gibi pek çok parametre prognostik ve prediktif olarak kullanılmaktadır (3).

2.12.1.HER2/neu

HER2, (Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2) büyüme faktörü reseptörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır. Meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'inde pozitifdir. HER2 pozitif meme kanserli hastaların daha kötü seyrettiği, az diferansiye, ER/PR negatif tümörler olduğu bilinmektedir. Ayrıca antrasiklin dışı kemoterapi ajanlarına ve tamoksifene dirençten de sorumludur. HER2 pozitif hastaların spesifik hedefleyici tedavi olan Transtuzumab'a (Anti-HER2) yanıtı daha iyidir (9,40).

2.12.2.Kİ-67

G0 hariç tüm hücre sikluslarında nükleusta mevcut olan bir nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G0 fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayini, bir tümörün proliferasyon hızı ile ilgili en anlamlı bilgileri vermektedir (44,45).

2.12.3.P53 Gen Analizi:

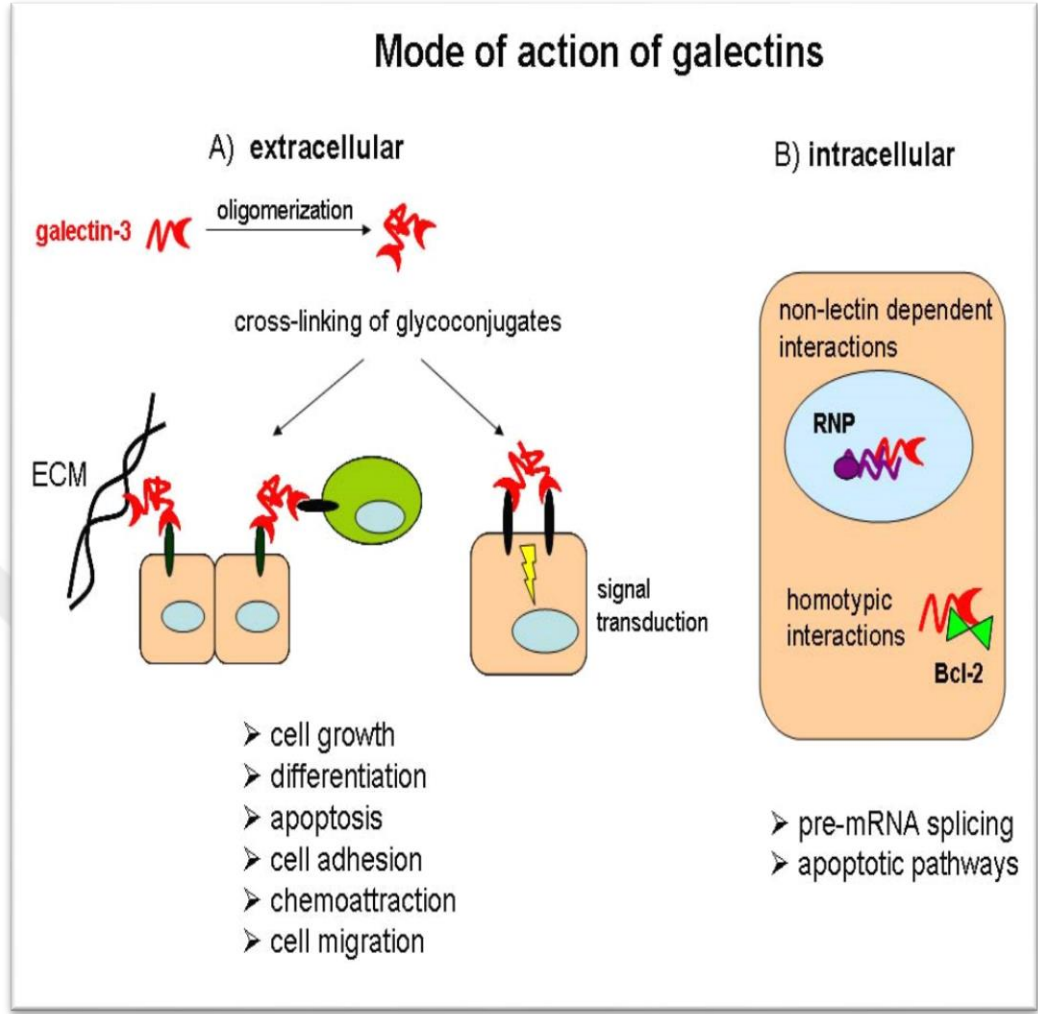
p53 tümör supresör gen mutasyonları ve mutasyona uğramış genin ürettiği p53 proteininin artışı, meme kanserlerinin % 20-50'sinde rapor edilmiştir. Birkaç çalışmada, doku p53 protein seviyesi veya p53 genindeki mutasyon ve delesyonların, hem lenf nodu (+) hem de lenf nodu (-) hastalarda, azalmış hastalıklı ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46,47).

2.13.GALEKTİN-3

Galektin-3, β -galaktozid bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesidir ve önceleri bu antikora IgE bağlayıcı protein, karbonhidrat bağlayıcı protein 35, Mac-2, CBP 30, L29, L34 gibi isimler verilmiştir. Başlıca iki biyokimyasal özelliği vardır. Bunlardan birincisi, karbonhidrat bağlama alanında birbirini takip eden aminoasit zinciri içermesi, ikincisi ise β - galaktozidlere afinitesinin olmasıdır. Galektin-3'ün molekül ağırlığı 26200-30300 kDa'dur. Glisin ve prolinden zengin amino grubu ile karbonhidrat bağlayıcı alan olan karboksi grubu olmak üzere iki ayrı yapısal bölge içerir.

Galektin-3, birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada ve / veya nukleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. Intraselüler galektin-3 (gal-3) nükleer pre-mRNA bağlanmasının regülasyonunda ve apoptozisten korunmada görev alır. Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler ortamdaki galektin-3 ise hücreler arası ve hücre- matriks ilişkilerinde görev alır (48).

Galektin-3, embriyogenezde, hücreler arası ve hücre- stroma ilişkilerinde etkili olarak, organogenesisde rol oynar (49-53). Pre-mRNA birleşmesi, hücre – hücre, hücre – matriks adhezyonu, hücre büyümesinin regülasyonu, belirli doku ve hücre tiplerinde neoplastik transformasyon ve progresyon, metastaz, apoptozis inhibisyonu ve immun cevap gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol aldığı düşünülmektedir (54).



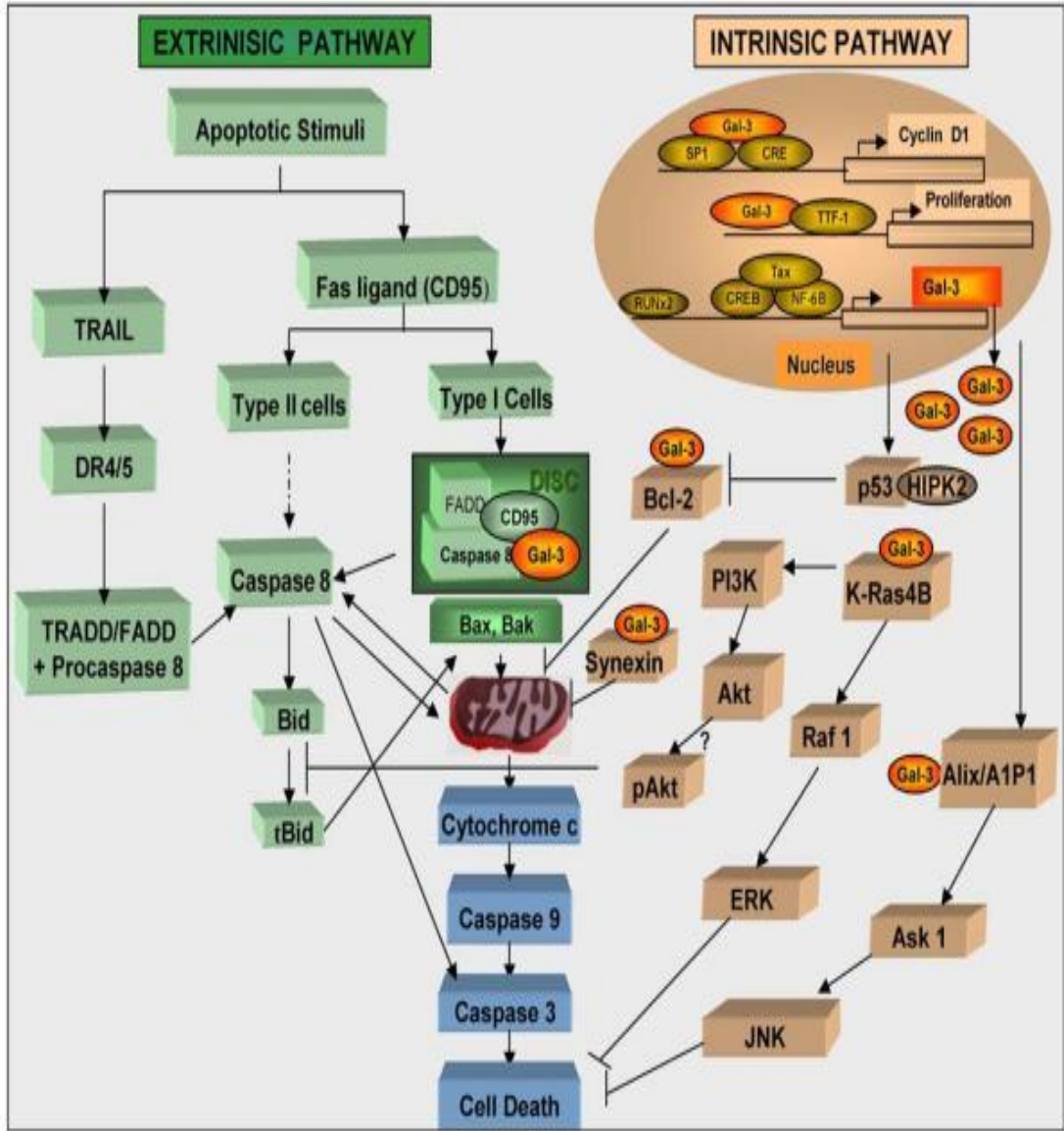
Şekil 2: Galektin-3 ün extracellüler ve intracellüler etkisi(63)

Gal-3, siklin D sentezini uyararak hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Gal-3, anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2 proteini ile yapısal benzerlik göstermektedir (64,65,66,67). Gal-3'ün de Bcl-2 ile sergilemiş olduğu bu yapısal benzerlik sayesinde, apoptotik yollar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(68,69). TNF-TNFR-Nfkb, Fasn-Fadd-Prokaspaz, Granzyme-B- Prokaspaz gibi bir çok sinyal patikasının apoptozise gidişte rol oynadığı bilinmektedir (70). Gal-3'ün bu sinyal patikalarını etkilediği ve böylece apoptozun seyri üzerinde rol aldığı bildirilmiştir(70,71,72,73,74). Gal-3'ün intra ya da ekstrasellüler lokalizasyonuna göre, apoptozis üzerindeki etkisi de farklılıklar sergiler.

İntrasellüler gal-3'ün anti-fas antikor, staurosporine, TNF radyasyon ve nitrik oksit gibi ajanlar tarafından stimüle edilen apoptozun, karbonhidrat bağımsız mekanizma ile inhibe ettiği bildirilmiştir (72).

Stoplazmik veya nükleer yerleşim g österen gal-3 moleküllerinin, hücreye bir apoptotik uyarının gelmesinin ardından, hücreleri apoptozisten korumak için mitokondrilere doğru bir y önelme g österdikleri saptanmıştır. İntrasellüler gal-3'ün, Bcl-2'de de olduğu gibi Bax-proteini ile oligomerize olarak Bax proteinlerinin bir araya gelmesini engellediği tespit edilmiştir. Gal-3 tarafından bağlandığından dolayı bir araya toplanamayan Bax-proteinleri, mitokondrial membran geçirgenliğini değiştiremediklerinden, apoptotik yolun bu noktada kapatıldığı g örülmüştür (71,72,73,74) .Ekstrasellüler gal-3 ise intrasellüler gal-3'ün aksine, apoptozun uyarmaktadır. Ekstrasellüler gal-3'ün pro-apoptotik etkisini g österebilmesi için laktoz amin içeren hücre yüzeyindeki glikokonjugatlara, C-terminal ucu üzerinden bağlanması gerekmektedir (71,72,73,74). Özellikle hücre membranının ekstrasellüler matrikse bakan kısmında lokalize olan CD-95 ile ekstrasellüler gal-3'ün etkileşim içine girdikleri ve apoptozun uyarılmasında bu etkileşimin rol oynadığı bildirilmiştir. Gal-3'ün ister ekstrasellüler, isterse intrasellüler olsun, apoptozun şekillenmesinde etkili olduğu bilinen bir gerçek olmakla birlikte, bu proteinin apoptoz üzerindeki etki mekanizmaları hala tam olarak açığa çıkartılabilmiş değildir.

Bu konuda, günümüzde de çok sayıda bilim insanı çalışmalarına devam etmektedir (75,76).



Şekil 3: Gal-3'ün apoptozis yolları üzerindeki rolü. Apoptozis sinyali geldiğinde, ister stoplazmik olsun, isterse nükleusta lokalize olan gal-3 olsun, intrasellüler gal-3'ün mitokondrilere yöneledikleri g örülmektedir (77).

Galektin-3 ekspresyonu onkogenik ve viral transformasyon uyarıları ile değişikliğe uğrayabilmekte ve birçok insan tümöründe artmaktadır. In vitro olarak malign gelişimlerde artmış galektin-3 ekspresyonu g örülebilmektedir. İnsan dokularında yapılan bir çalışma serisinde mide, kolon, santral sinir sistemi ve tiroidi içeren çok çeşitli organlarda galektin-3'ün malign gelişimde rol aldığı öne sürülmüştür (54).

Ayrıca, malign lezyonlarda, invazyon ve metastaz süreçlerinde de rol oynadığı bildirilmiştir (48,55,56,57). Dolayısıyla galektin-3 varlığının araştırılmasının malign lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiş, karsinogenezdeki rolleri araştırılmıştır (48,55,56,57,58).

Lin TW ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserinde Gal-3 ün kanser metastazında ve agresivitesinde önemli role sahip olabileceği düşünülmüştür(15). Shimura ve arkadaşları tarafından tedavi almamış kolorektal kanserli hastalardaki Gal-3 seviyeleri ile sağlıklı ve rektal kanserli hastaların Gal-3 seviyeleri karşılaştırılmış.Gal-3 ekspresyonunun IL-10,IL-17 değerleri ile korele olduğu görülmüş ve Gal-3 ün immünolojik yanıtta anahtar bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür (59).Yapılan başka bir çalışmada Huang Z ve arkadaşları stage 2 Kolon kanseri tanımlı hastalarda Gal-3 ekspresyonu ile tümör rekürrensi ve kısa survey arasındaki ilişki araştırılmış.Normal kolon dokularıyla karşılaştırıldığında Gal-3ün tümör hücrelerinde yoğun bir şekilde ekprese edildiği ve Gal-3 ekspresyonunun rezeksiyon sonrası dönemde tümör rekürrensi ve genel sağkalım açısından bağımsız bir prediktör faktör olduğu vurgulanmış. Ve belki de Gal-3 ün stage 2 kolon kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesi olabileceği öne sürülmüş(60). Weiqun Lu ve arkadaşlarının Kolorektal kanser progresyonu ve Gal-3 arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı yaptıkları çalışma sonucunda Gal-3 ün kolorektal kanserli doku ve hücrelerden yüksek miktarda üretildiği,bunun yanında Gal-3 seviyelerinin de kolorektal kanser progresyonu ile korele olduğu görülmüştür(61).

Salajegheh A ve arkadaşları tarafından lenf nodu tutulumu olmayan papiller tiroid kanseri ve lenf nodu tutulumu olan papiller tiroid kanseri arasında Gal-3 düzeyleri karşılaştırılmış ve lenf nodu tutulumu olan metastatik papiller tiroid kanserli hastalarda Gal-3 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.Bu çalışma sonucunda da Gal-3 ekspresyonunun papiller tiroid kanserinin klinik progresyonunda önemli bir rolü olabileceği önesürülmüştür (62).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Materyal Metod

Çalışmaya 2018 yılında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran yeni tanı non-metastatik meme kanserli 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 olarak;hastanemiz tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran yeni meme kanseri tanısı (biyopsi ile patolojik tanısı olan) konulan,meme kanseri dışında eşlik eden malignitesi olmayan (fizik muayene esnasında ve alınan anamnezde ikinci malignite düşünülmeyen, pet-bt ve/veya diğer görüntüleme yöntemleri MR / BT de metastatik lenf nodu veya başka organ tutulumu olmayan) ,gebelik ya da emzirme durumu olmayan ,18-80 yaş aralığında olan ,meme kanseri nedeniyle operasyon planlanan,operasyon öncesi tanı amaçlı tetkikleri tamamlanmış,BMI:18-40 arasında olan ,yakın tarihli enfeksiyon ya da travma öyküsü olmayan ,daha önce kemoterapi ya da radyoterapi öyküsü olmayan ,çalışmaya katılım açısından gönüllü olmayı kabul eden hastalar olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı popülasyonun çalışmaya dahil edilme kriterleri ise;hastanemiz tıbbi onkoloji ve dahiliye polikliniğine başvuran, çalışmaya katılım açısından gönüllü olmayı kabul eden ,BMI:18-40 arasında,18-80 yaş arası kronik hastalık ve malignite öyküsü olmayan çalışmaya katılım açısından gönüllü olmayı kabul eden bireyler olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; erkek olmak, 18 yaşından küçük 80 yaşından büyük olmak, gebe ya da emziren anne olmak,metastatik meme kanseri tanılı olmak ,meme kanseri dışında eşlik eden malignitesi olan hastalar ,çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ve bireyler olarak belirlenmiştir.

Hasta grubundan preoperatif ve postoperatif dönemde (operasyondan 1 ay sonra poliklinik kontrolünde)toplam 2 kez periferik kan (1 tüp hemogram 1 tüp biyokimya)alındı. Sağlıklı popülasyon grubundaki bireylerden de 1 kez periferik kan alındı.

3.2.Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı (VA) hafif giysilerle, boy ayakkabısız ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplamasında, VA (kg)/Boy (m²) formülü kullanıldı.

3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması

Hastalardan pre-operatif dönemde ve postoperatif (1 ay sonraki poliklinik kontrolünde) toplam 2 kez olacak şekilde periferik kan alındı. Sağlıklı popülasyon grubundaki bireylerden de 1 kez periferik kan alındı. Alınan bu kan örneklerinde serumları elde edildi. Serum Gal-3 düzeyleri çalışılacağı döneme kadar -80 derecede saklandı ve serum Gal-3 düzeyleri üreticinin talimatlarına uygun şekilde ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.4.Biyokimyasal Parametreler

Hastaların ve sağlıklı popülasyon grubunun serum galektin-3 düzeyleri bilimsel araştırmalar için kullanılan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile belirlendi.Serumları oda ısında çözüldükten sonra vorteks kullanılarak dibe çöken protein moleküllerin karışması ve örneğin homojen bir hal alması sağlandı. Elisa kitlerinin içinde bulunan çalışma prosedürleri uygulanarak hasta ve sağlıklı popülasyon gruplarının serumları çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra mikropate elisa okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar hesaplandı. Serum galektin-3 düzeyleri Cusabio marka(Cusabio Biotech Co., Ltd. P. R. China) elisa kiti ile ölçüldü.

3.5.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 16,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. Onkoloji grubu hastalarının operasyon öncesi ve sonrası galektin-3düzeyi karşılaştırmalarında Repeated Measures ANOVA testi, sağlıklı popülasyon ve hasta grubu galektin-3 düzeyi karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Yeni tanı non metastatik meme kanseri tanılı hastaların yaşları 36-80 arasındaydı ve yaş ortalaması 55.9 olarak hesaplandı.BMI değerleri ortalama 28,2585 olarak saptandı. Hastaların 16 'sı (%40) evre 1, 15'i (%37,5) evre 2 ve 9'ü (%22,5) evre 3 olarak saptandı. Tümör grade değerlerinde 2 hastanın (%5) grade 1, 25 hastanın (%62,5) grade 2 ve 13 hastanın (%32,5) grade 3 olduğu saptandı ve tümör grade ortalama değeri 2.28 olarak hesaplandı.

Ki-67 değerleri 13 hastanın (%32,5) 0-10 arasında, 13 hastanın (%32,5) 10-20 arasında, 14 hastanın (%35) 20 üzerinde olduğu saptandı.Hastaların demografik verileri ve tümörlerin evre,grade ve Ki-67 bulgu ve sıklıkları Tablo-9-10'da verilmiştir.

Tablo 9:Hastaların demografik verileri

Özellikler	Hasta grubu (n:40) n(%)
Yaş,yıl (mean± SD)	55.9± 11.33
Evre (TNM)	
I	16(40%)
II	15(37.5%)
III	9(22.5%)
Histolojik Grade	
I	2(5%)
II	25(62.5%)
III	13(32.5%)
Hormon Reseptör Durumu	
ER/PR Pozitif	30(75%)
ER/PR Negatif	3(7.5%)
ER negatif/PR Pozitif	1(2.5%)
ER pozitif/PR Negatif	6(15%)
Cerb-B2 Durumu	
Pozitif	13(32.5%)
Negatif	27(67.5%)
Ki-67	
0-10	13(32.5%)
10-20	13(32.5%)
>20	14(35%)
Her-2 Durumu	
Pozitif	6(15%)
Negatif	34(85%)

Yeni tanı non metastatik meme kanserli hastaların pre-operatif ve post-operatif dönemdeki serum Gal-3 düzeyleri karşılaştırıldığında pre-operatif Gal-3 düzeyleri ortalama değeri 21,76 ve post-operatif Gal-3 düzeyleri ortalama değeri 21,20 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değeri :0,690).

Sağlıklı popülasyon serum Gal-3 düzeyleri 19,88 olarak hesaplandı ve yeni tanı non metastatik meme kanseri tanılı hastaların pre-operatif dönemdeki serum Gal-3 düzeyleri karşılaştırıldığında p değeri 0,477 olarak bulunarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların serum Galektin-3 düzeyleri

	GALEKTİN-3 (ng/ml)		GALEKTİN-3 (ng/ml)
Pre-operatif hasta (N:40) mean ± SD	21,76 ± 11,57	Pre-operatif hasta (N:40) mean ± SD	21,76 ± 11,57
Post-operatif hasta (N:40) mean ± SD	21,20 ± 9,53	Kontrol grubu (N:40) mean ± SD	19,88 ± 8,52
P değeri	,690	P değeri	,477

*SD: Standart Deviasyon **N:Hasta sayısı

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda yeni tanı metastazı olmayan meme kanseri tanılı hastaların operasyondan önceki serum galektin-3 düzeyleri ile operasyon sonrası düzeyleri ve sağlıklı gruptaki düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadık.

İnsan dokularında yapılan bir çalışma serisinde mide, kolon, santral sinir sistemi ve tiroidi içeren çok çeşitli organlarda galektin-3' ün malign gelişimde rol aldığı öne sürülmüştür (54). Ayrıca, malign lezyonlarda, invazyon ve metastaz süreçlerinde de rol oynadığı bildirilmiştir (48,55,56,57). Dolayısıyla galektin-3 varlığının araştırılmasının malign lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiş, karsinogenezdeki rolleri araştırılmıştır (48,55,56,57,58).

Idikio H. invaziv meme kanseri tanılı hastalarda histolojik gradelerini göz önünde bulundurarak immünohistokimyasal yöntemle galektin-3 düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda tümörün grade'i arttıkça galektin-3 ekspresyonun azaldığı gözlemlenmiştir (79).

Yine *Shekhar* ve arkadaşlarının co-culter sistemi ile invivo yaptığı başka bir çalışmada ise normal ve benign meme lezyonlarında galektin-3 düzeyinde artış olduğu ancak düşük gradeli duktal karsinoma insituda galektin-3 düzeyinde azalma görüldüğü rapor edilmiştir(80).

Diğer yandan Castronova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal meme dokusunda ve benign lezyonlarda galektin-3 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. İnsitu karsinomlarda ve axillar metastazı olan meme kanserinde ise galektin-3 düzeyinde azalma görülmüştür (78).

Yapılan başka bir çalışmada, Weiqun Lu ve arkadaşları tarafından kolorektal kanser progresyonu ve Gal-3 arasındaki ilişki incelenmiş ve çalışma sonucunda Gal-3 ün kolorektal kanserli doku ve hücrelerden yüksek miktarda üretildiği,bunun yanında Gal-3 seviyelerinin de kolorektal kanser progresyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (61).

Kolon, mide, tiroid kanserinde yapılan araştırmalar, serum galektin-3 düzeylerinin tümör varlığıyla ve progresyonla korele olduğunu rapor edilmiştir. Meme kanserinde ise korele olduğuna dair data olmayıp, çalışmamızda da kitle

varlığı ile korelasyon olmaması bize galektin-3 düzeylerinin tümör varlığından bağımsız şekilde eksprese olduğunu düşündürdü.

Öte yandan galektin-3'ün meme kanserli hastaların sağlıklı meme dokusundan salınmaya devam etmesi çalışma sonucunun anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Galektin-3 düzeyleri,doku ile serum örneği arasında farklılık gösterebilir iken hasta sayısının az olması ve doku düzeyinde çalışılmamış olması araştırmamızın kısıtlılığına neden olmuş olabilir.

Yapılan önceki çalışmalardaki galektin-3'ün çeşitli kanser türlerinde karsinogenezde, malignite varlığında önemli anahtar role sahip olabileceğinin aksine, çalışmamızın sonuçları meme kanseri açısından bu konuyu tartışmalı hale getirmiştir. Sonuç olarak galektin-3'ün meme kanseri ve daha birçok malignite patogenezindeki yerinin net olarak anlaşılabilmesi için mevcut bilgiler yeterli olmayıp daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. ÖZET

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA PRE OPERATİF VE POST OPERATİF DÖNEMDEKİ SERUM GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda yeni tanı almış metastazı olmayan meme kanseri tanılı hastalarda pre-operatif ve post-operatif serum galektin -3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, ayrıca pre-operatif meme kanserli hastaların galektin-3 düzeyleri ile sağlıklı bireylerin serum galektin-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve hastalık patofizyolojisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Yeni tanı almış non-metastatik meme kanserli hastalardan pre-operatif dönemde ve postoperatif olmak üzere(1 ay sonraki poliklinik kontrolünde) toplam 2 kez olacak şekilde periferik kan örneği alındı. Sağlıklı popülasyon grubundaki bireylerden de 1 kez periferik kan örneği alındı. Alınan bu kan örneklerinden serumları elde edildi. Serum Gal-3 düzeyleri çalışılacağı döneme kadar -80 derecede saklandı ve serum Gal-3 düzeyleri üreticinin talimatlarına uygun şekilde ELISA yöntemi ile çalışıldı.Vücut ağırlığı (VA) ve boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplamasında, VA (kg)/Boy (m2) formülü kullanıldı.Hastaların ve sağlıklı popülasyonun serum Gal-3 değerleri incelendi.

Bulgular: Yeni tanı non metastatik meme kanserli hastaların pre-operatif ve post-operatif dönemdeki serum Gal-3 düzeyleri karşılaştırıldığında pre-operatif Gal-3 düzeyleri ortalama değeri 21,76500 ve post-operatif Gal-3 düzeyleri ortalama değeri 21,20500 olarak hesaplandı.Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değeri :0,690).

Sağlıklı popülasyon serum Gal-3 düzeyleri 19,88350 olarak hesaplandı ve yeni tanı non metastatik meme kanseri tanılı hastaların pre-operatif dönemdeki serum

Gal-3 düzeyleri karşılaştırıldığında p değeri 0,477 olarak bulunarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada yeni tanı non metastatik meme kanserli hastaların preoperatif, post operatif ve sağlıklı popülasyondaki bireylerin serum galectin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması, galectin-3'ün kitle varlığı ile korele olmadığını ,tümör varlığından bağımsız şekilde eksprese olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan önceki çalışmalardaki galectin-3'ün çeşitli kanser türlerinde karsinogeneizde, malignite varlığında önemli anahtar role sahip olabileceğinin aksine, çalışmamızın sonuçları meme kanseri açısından bu konuyu tartışmalı hale getirmiştir. Sonuç olarak galectin-3'ün meme kanseri ve daha birçok malignite patogenezindeki yerinin net olarak anlaşılabilmesi için mevcut bilgiler yeterli olmayıp daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelime: Galektin-3 , meme kanseri

7. ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM GALECTIN-3 IN PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH NEW DIAGNOSIS OF NON-METASTATIC BREAST CANCER

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between pre-operative and post-operative serum galectin-3 levels in patients with newly diagnosed non-metastatic breast cancer and to evaluate the relationship between galectin-3 levels of patients with pre-operative breast cancer and serum galectin-3 levels of healthy individuals and aimed to contribute to the pathophysiology.

Material and method: Peripheral blood samples were collected from the newly diagnosed non-metastatic breast cancer patients in the pre-operative period and postoperatively (1 month after polyclinic control). Peripheral blood samples were taken from the healthy population group. Serum samples were obtained from these blood samples. Serum Gal-3 levels were stored at -80°C until the study period and serum Gal-3 levels were measured by ELISA method according to the manufacturer's instructions. Body weight (VA) and length were measured. In the calculation of body mass index (BMI), $\text{VA (kg) / height (m}^2\text{)}$ formula was used. Serum Gal-3 values of patients and healthy population were examined.

Findings: The mean value of preoperative Gal-3 levels in patients with newly diagnosed non-metastatic breast cancer was calculated as 21,76500. The mean value of postoperative Gal-3 levels was calculated as 21,20500. There was no statistically significant difference between the groups (pvalue: 0.690). Gal-3 levels of healthy population were calculated as 19,88350 . When compared with serum Gal-3 levels in the pre-operative period, the p value was found to be 0.477. There was no statistically significant difference.

Conclusion: In this study; in preoperative period and postoperative period of serum galectin-3 levels in non metastatic breast cancer and serum galectin-3 of healthy population was compared. There was no statistically significant difference between these 3 groups. It suggests that galectin-3 does not correlate with the presence of the mass and is expressed independently of the presence of the tumor. Galectin-3 may play an important role in the presence of malignancy in carcinogenesis in various cancers but the results of our study made this issue controversial in terms of breast cancer.

As a result, for understanding the role of galectin-3 in breast cancer and many other pathologies of malignancy, the current data is not sufficient and it needs more studies.

Key words: galectin-3, breast cancer

8. KAYNAKLAR

1. 2015 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri.
2. Mansfield CM. A review of the etiology of breast cancer. *Journal of the National Medical Association*. 1993;85(3):217-221.
3. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Ege at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597.
4. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996;334:356-61.
5. Engin K, Çetintaş SK. Meme kanserlerinde klinik prognostik faktörler. İçinde: Egehan İ. (yazar). Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005 :207-211.
6. Nordqvist, C. (2017, July 17). "Breast cancer: Symptoms, risk factors, and treatment." *Medical News Today*, <https://www.medicalnewstoday.com/articles/37136.php>, son erişim: 8/11/2017
7. Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
8. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A. Prognostic significance of peritumoral lymphatic invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
9. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9:606-616.
10. Tavasoli F, Deville P. WHO classification of tumours, *Tumours of the Breast and Female Genital Tract*, ed. Tavasoli F, Deville P, IARC Press, 2003.
11. Anderson DE. Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer* 1979;28:1500-1504. □
12. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol* (2014) 32(31):3568–74. doi:10.1200/JCO.2014.58.4680 □
13. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study:

- cohort study. *BMJ* (2007) 335(7630):1134. doi:10.1136/bmj.39367.495995.AE□
14. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* (2008) 371(9612):569–78. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
 15. Lin TW, Chang HT1, Chen CH, Chen CH, Lin SW, Hsu TL, Wong CH.(2015). Galectin-3 Binding Protein and Galectin-1 Interaction in BreastCancer Cell Aggregation and Metastasis.
 16. L. Song et al., Galectin-3 in cancer. *Clinica Chimica Acta*. 431 (2014), pp. 185–191.
 17. P. Matarrese et al., Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *International Journal of Cancer*. 85, 545–554 (2000).
 18. Wu KL1, Chen HH2, Pen CT3, Yeh WL3, Huang EY4, Hsiao CC5, Yang KD6.(2015)Circulating Galectin-1 and 90K/Mac-2BP Correlated with the Tumor Stages of Patients with Colorectal Cancer. *Biomed Res Int*. 2015;2015:306964. doi: 10.1155/2015/306964. Epub 2015 Sep 13.
 19. Shimura T1, Shibata M2, Gonda K2, Nakajima T3, Chida S3, Noda M3, Suzuki S3, Nakamura I3, Ohki S3, Takenoshita S3.(2016) Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep*. 2016 Aug;5(2):203-207. Epub 2016 May 30.
 20. Huang Z1,2, Ai Z1, Li N1,2, Xi H1, Gao X1, Wang F1, Tan X3, Liu H1,2.(2016) Over expression of galectin-3 associates with short-term poorprognosis in stage II colon cancer. *Cancer Biomark*. 2016;17(4):445-455. doi: 10.3233/CBM-160661.
 21. Lu W1, Wang J1, Yang G1, Yu N1, Huang Z1, Xu H1, Li J1, Qiu J1, Zeng X1, Chen S1, Li N1, Liu H1.(2017)Posttranscriptional regulation of Galectin-3 by miR-128contributes to colorectal cancer progression. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):15242-15251. doi: 10.18632/oncotarget.14839.

22. Salajegheh A1, Dolan-Evans E1, Sullivan E1, Irani S1, Rahman MA1, Vosgha H1, Gopalan V1, Smith RA1, Lam AK1.(2014)The expression profiles of the galectin gene family in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma with particular emphasis on galectin-1 and galectin-3 expression. *Exp Mol Pathol.* 2014 Apr;96(2):212-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.02.003. Epub 2014 Feb 12.
23. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper *Breast Cancer Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.
24. Hislop T. G., Band P. R., et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(2): 263-270.
25. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133.
26. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001;31:349.
27. D. Ford et al., *Am. J. Hum. Genet.* 62, 676 (1998) □
28. Boice JD, L.C.a.P.D., *Ionizing radiation. Cancer epidemiology and prevention* Oxford University Press, New York 1996, 319-354.
29. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 Jan 17;312(3):146-51.
30. Data on SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.
31. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21): 2492-502.
32. Haydaroglu A. *Meme Kanserinde Molekuler Sınıflama*. Haydaroglu A, ed. *Meme Kanserinde Modern Radyoterapi. Uygulamaları*. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basım Evi; 2014,37-46.
33. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1420-30.

34. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest* 2008;26(1):1-10.
35. 19. Kollmar O, Rupertus K, Scheuer C, Junker B, Tilton B, Schilling MK, Menger MD. stromal cell-derived factor-1 promotes cell migration, tumor growth of colorectal metastasis. *Neoplasia* 2007 ,9:862–70.
36. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... & Bonnefoi, H. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 2013,24(9), 2206-2223.
37. The Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours, (2012), *Nature*, 490: 61-70.
38. <http://massgenomics.org/2012/09/a-comprehensive-atlas-of-breast-cancer-genomes.html>, 11.10.17
39. Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., & Hughes, L. L. . Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2002,20(17), 3628-3636.
40. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7th. Edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487.*
41. Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factory in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
42. Ingle, J., Prognostic factors in women with node negative breast cancer. *ASCO Educational Book*, 1991: 108-113
43. Fitzgibbons, PL, Page, DL, Weaver, D. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966.
44. Urruticoechea, A, Smith, IE, Dowsett, M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7212.

45. Trihia, H, Murray, S, Price, K. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:1321.
46. Olivier, M, Langerod, A, Carrieri, P. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1157.
47. Zhang, Y. Y., & Zhou, L. M. (2013). Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *European journal of pharmacology*, 698(1), 137-144.
48. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9 (2): 305-328.
49. Bao Q Hughes RC. Galectin-3 expression and effects on cyst enlargement and tubulogenesis in kidney epithelial MDCK cells cultured in three-dimensional matrices in vitro. *J cell Sci* 1995; 108: 2791-2800.
50. Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie* 2001; 83: 667-676.
51. Rabinovich GA, Riera CM, Landa CA, Sotomayor CE. Galectins: a key intersection between glycobiology and immunology. *Brazil J Med Biol Res* 1999; 32: 383-393.
52. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory respons? *Trends Immunol* 2002; 23: 313-320.
53. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-273.
54. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87.
55. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, Sueyoshi K, Aikou T, Sato E. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428-433.
56. Herrman ME, LiVolsi VA, Pahsa TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin 3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002, 126: 710-713.

57. Takenaka Y, Fukumori T, Raz A. Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 2004; 19(7-9): 543-549.
58. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002 Sep; 41(3): 236-243.
59. Shimura T1, Shibata M2, Gonda K2, Nakajima T3, Chida S3, Noda M3, Suzuki S3, Nakamura I3, Ohki S3, Takenoshita S3.(2016) Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep.* 2016 Aug;5(2):203-207. Epub 2016 May 30.
60. -Huang Z1,2, Ai Z1, Li N1,2, Xi H1, Gao X1, Wang F1, Tan X3, Liu H1,2.(2016) Over expression of galectin-3 associates with short-term poorprognosis in stage II colon cancer. *Cancer Biomark.* 2016;17(4):445-455. doi: 10.3233/CBM-160661.
61. Lu W1, Wang J1, Yang G1, Yu N1, Huang Z1, Xu H1, Li J1, Qiu J1, Zeng X1, Chen S1, Li N1, Liu H1.(2017)Posttranscriptional regulation of Galectin3 by miR-128contributes to colorectal cancer progression. *Oncotarget.* 2017 Feb 28;8(9):15242-15251. doi: 10.18632/oncotarget.14839.
62. Salajegheh A1, Dolan-Evans E1, Sullivan E1, Irani S1, Rahman MA1, Vosgha H1, Gopalan V1, Smith RA1, Lam AK1.(2014)The expression profiles of the galectin gene family in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma with particular emphasison galectin-1 and galectin-3 expression. *Exp Mol Pathol.* 2014 Apr;96(2):212-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.02.003. Epub 2014 Feb 12.
63. Magdalena Anna Bik. the role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis .School of Immunity and Infection College of Medical and Dental Sciences The University of Birmingham University of Birmingham Research Archive August 2009.
64. Gandhi MK. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007, 110:1326-1329.

65. Juszczynski P. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104:13134-13139.
66. Paclik D. Galectin-2 induces apoptosis of lamina propria T-lymphocytes and ameliorates acute and chronic experimental colitis in mice. *J Mol Med Dec*, 2007:7- 8.
67. Santucci L. Galectin-3 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology*, 2003, 124:1381-1394.
68. Lacina L, Plzakova Z, Smetena K Jr, Stork J, Kaltner H, Andre S. Glycophenotype of psoriatic skin. *Folia Biol*, 2006:52 – 53.
69. Offner H. Recombinant human beta-galactoside binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental auto-immune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 1990, 28:177-184.
70. Hahn HP, Pang M, He J, Hernandez JP, Yang RY, Li LY, Wang X, Liu FT, Baum LG. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T-cell death. *Cell Death Differ*, 2004, 11:1277-1286.
71. Garin MI. Galectin-1: A key effector of regulation mediated by CD4 CD25 T-cells. *Blood*, 2007, 109:2058-2065.
72. Matarrese P. Galectin-1 sensitizes resting human T-lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding and fission. *J Biol Chem*, 2005, 280:6969-6985.
73. Stowell SR. Human galectin-1, -2, and -4 induce surface exposure of phosphatidyl serine in activated human neutrophils but not inactivated T-cells. *Blood*, 2007, 109:219-227
74. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 2:6737–6742.
75. Barrionuevo P. A novel function for galectin-1 at the cross road of innate and adaptive immunity: Galectin-1 regulates monocyte/macrophage physiology

through a non-apoptotic ERK-dependent pathway. J Immunol, 2007, 178:436-445.

76. Sturm A. Human galectin-2: Novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. J Immunol, 2004, 173:3825-3837.
77. Göçer, Zeliha. Deneysel karaciğer intoksikasyonunda apoptosis oranlarının tespiti ve galectin-3'ün ekspresyonunun araştırılması. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
78. Castronova V. , A. Van den Brûle F. , Jackers P. , Clause N. , Liu F. , Gillet C, Sobel M. DECREASED EXPRESSION OF GALECTIN-3 IS ASSOCIATED WITH PROGRESSION OF HUMAN BREAST CANCER. Journal of Pathology. Apr 19, 1999
79. Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: correlation with cancer histologic grade. International journal of oncology, June 1, 1998 1287-1377
80. MPV Shekhar, P Nangia-Makker, L Tait, F Miller...A.Raz. Alterations in Galectin-3 Expression and Distribution Correlate with Breast Cancer Progression: Functional Analysis of Galectin-3 in Breast Epithelial-Endothelial Interactions. The American journal of Pathology, Volume 165, Issue 6, December 2004, Pages 1931-1941