

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

# MEME KARSİNOGENEZİNDE GALEKTİN-1 İN YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÜREL ÇAYIR

Danışman

İZMİR-2018

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

**MEME KARSİNOGENEZİNDE GALEKTİN-1 İN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Elif GÜREL ÇAYIR**

**Danışman**

**Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU**

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2018-TDU-TIPF-0044 proje numarası ile desteklenmiştir.

**İZMİR-2018**

## TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden ve her türlü desteğini esirgemeyen tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU' a,

Asistanlık eğitimim süresince çalışkanlığı ile örnek aldığım ve benden desteğini, iyi niyetini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli hocam Prof. Dr. Servet AKAR' a,

İhtisas sürem boyunca eğitimimde emeğini ve yardımlarını esirgemeyen bilgi ve deneyimlerini bana aktaran Uz. Dr. Mehmet SONBAHAR' a,

Asistanlığa başladığım günden itibaren birlikte güzel ve zor günleri paylaştığım, desteğini, sevgisini, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Uz. Dr. Melike Yüce AKTEPE, Uz. Dr. Melek YILMAZ ERDOĞAN' a,

Attığım her adımda destek ve sevgileriyle yanımda olan, varlıklarıyla hayatıma en değerli anlamları katan canım anneme, canım babama ve çok sevdiğim biricğim kardeşime,

Hayatıma girdiği andan itibaren her anımı güzelleştiren, sevgisini, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli eşim Ali ÇAYIR' a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VII
TABLOLAR LİSTESİ .....	VIII
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	3
2.2.1. Yaş.....	3
2.2.2. Irk .....	4
2.2.3 Obezite .....	4
2.2.4 Aile öyküsü ve genetik yatkınlık.....	4
2.2.5 Hormonel faktörler .....	5
2.2.6 Doğurganlık öyküsü .....	6
2.2.7 Yaşam tarzı faktörleri.....	6
2.3. Meme Karsinomunda Karsinogenez Mekanizması.....	6
2.4 Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri .....	9
2.5.Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama .....	10
2.6. Meme Kanserinde Evreleme .....	12
2.7.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler.....	13
2.7.1 Hastanın özelliklerine bağlı prognostik faktörler.....	14
2.7.2.Patolojik faktörlere bağlı prognostik faktörler .....	14
2.7.3 Hormon reseptörleri ve moleküler prognostik parametreler .....	16
2.8 İmmünohistokimyasal belirleyicisi Galektin-1 .....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	25

3.1. Materyal Metod .....	25
3.2. Antropometrik Ölçümler .....	25
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması.....	26
3.4. Biyokimyasal Parametrele.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA .....	32
6. ÖZET.....	35
7. ABSTRACT .....	37
8. KAYNAKLAR .....	39

## KISALTMALAR

**BRCA ½** : “Breast Cancer 1” ve “ Breast Cancer 2”

**LCUS** : Lobuler karsinoma in situ

**DCIS1** : Duktal karsinoma in situ

**GAL-1** :Galektin-1

**VKI** :Vücut kitle indeksi

**PTEN** : Phosphatase and tensin homolog

**ATM** : Mutant ataksi-telenjektazi

**P53** : Tümör protein 53

**CDH1** : Cadherin-1

**STK11** : serin / treonin kinaz 11

**ER** :Östrojen reseptörü

**PR** : Progesteron reseptörü

**HER-2** : C-Erb-B2 geni

**KOK** :Kombine oral kontraseptifler

**CARETAKER GEN:** Bakıcı tipi tümör supresör gen

**GATEKEEPER GEN:** Bekçi tipi tümör supresör gen

**LOH** : Loss of heterozygosity

**CERB2/HER2** : Epitelyal growth factor receptor 2

**ILC** : İnvaziv lobuler karsinom

**IDC** : İnvaziv ductal karsinom

**ER** : Östrojen reseptörü

**PR** :Progesteron reseptörü

**UPA** :Ürokinaz plazminojen

**HT** :Hormonoterapi

<b>KT</b>	:Kemoterapi
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>MAPK /MEK</b>	:Mitojen ve ekstraselüler matriks sinyal düzenleyici protein kinaz
<b>ERK</b>	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici protein kinaz
<b>VEGFR</b>	:Vasküler endotelial büyüme faktör reseptör
<b>EOC</b>	:Epitelyal over kanseri



## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1</b> : Kadınlarda Görülen Meme Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı.....	2
<b>Şekil 2</b> : Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları .....	3
<b>Şekil-3</b> : Kanser hücresinde galektinlerin fonksiyonları .....	18
<b>Şekil 4</b> : Galektin-1' in dimerik yapısı.....	19
<b>Şekil-5</b> : Tümör biyolojisinde galektin-1'in başlıca rolü .....	20
<b>Şekil-6</b> : Galektin-1 ile hücre-hücre dışı matris(ECM) etkileşimi .....	21
<b>Şekil-7</b> : Galektin-1'in neovaskülarizasyondaki rolü.....	22
<b>Şekil 8</b> : Galektin-1 HRAS sinyal yolağı .....	23
<b>Şekil 9</b> : Galektin-1 düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	31



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo-1</b>	: Meme kanseri ile ilişkili majör genler .....	5
<b>Tablo-2</b>	: Çok aşamalı meme karsinogenez modeli.....	8
<b>Tablo-3</b>	: Meme Kanseri Sınıflandırması .....	10
<b>Tablo 4</b>	: Meme kanserinin moleküler sınıflaması .....	11
<b>Tablo 5</b>	: Meme kanseri için TNM sınıflaması .....	12
<b>Tablo 6</b>	: Meme kanserinde TNM evrelemesi.....	13
<b>Tablo-7</b>	: Meme kanserinde evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları.....	15
<b>Tablo-8</b>	: Meme kanserinde Bloom-Richardson sisteminin( Nottingham) modifikasyonuna göre histolojik grade.....	16
<b>Tablo-9</b>	: Galektin-1 bağlayıcı protein ve ilişkili olduğu kanserler.....	24
<b>Tablo 10</b>	: Grupların karakteristik özellikleri.....	27
<b>Tablo 11</b>	: Meme kanseri hastalarının demografik özellikleri .....	29
<b>Tablo 12</b>	: Serum galektin-1 değerleri .....	30

## 1.GİRİŞ

Kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kanser ölümünün önde gelen sebebidir. Kanser tanısı alan her 4 kadından 1' i meme kanseridir. Bir yıl içinde yaklaşık olarak toplam 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında iken %44,5 'i 50-69 yaş arasında yer almaktadır. Meme kanseri evreleri incelendiğinde %46 ' sını lokalize, %42.8' i bölgesel ve invaziv vakaların %11,1' i uzak evrededir.<sup>1</sup>

Meme kanseri gelişimini arttırdığı düşünülen başlıca etyolojik faktörler genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizliklerdir. <sup>2</sup>Meme kanseri risk faktörleri arasında ise kadın olmak, 30 yaşın üzerinde olmak, gebe kalmamak yada 30 yaşından sonra gebe kalmak, yağlı ve kalorisi yüksek diyetle beslenmek, ailesinde veya kendinde meme kanseri öyküsü olması, BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu taşımak , memede atipik hiperplazi, LCIS yada DCIS sahip olmak yer almaktadır.<sup>3</sup>

Galektinler, lektin proteinlerinin bir üyesidir. Galaktosid bağlayıcı olan bu proteinler ilk olarak 1994 yılında Barondes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır . İlk keşfedilen Galektin-1, insanda 22q12 kromozomda lokalize LSGALS1 geni tarafından kodlanmıştır.<sup>4</sup> Galektinler hücre çoğalması , hücre sikluslarının kontrolünü ve apoptozis ile hücreyel olaylarla ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca tümör invazyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>5</sup>

Galektin-1'in hücreyel aggregasyon, proliferasyon, tümör oluşumu, tümör-indüklü anjiyogenezis, invazyon , metastaz ve aktive T hücrelerinin apoptozisini içeren mekanizmalarla ilgili olduğu ve kanser patogenezeine katkıda bulunduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Galektin-1 ekspresyonu servikal karsinom<sup>7</sup> ,oral skuamöz hücreli karsinomda<sup>8</sup> ,ovaryan karsinom<sup>9</sup> ve meme kanserinde tümör progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.Galektin-1'in meme kanseri gelişiminde, progresyonunda ve prognozunda etkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>10</sup>

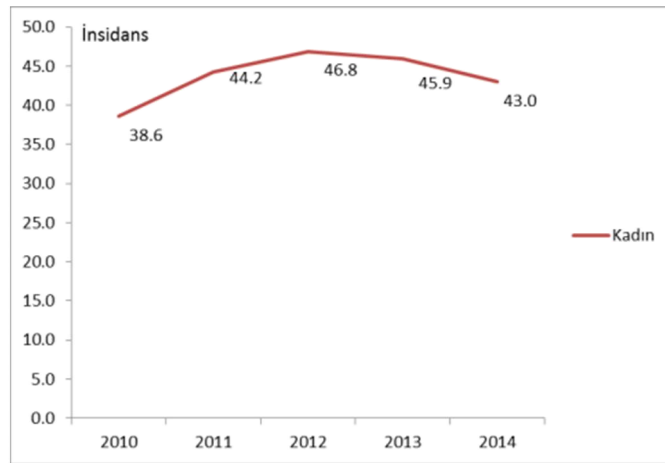
Çalışmamızda yeni tanı operabl meme kanserli hastalarda Galektin-1 düzeyini preoperatif , postoperatif ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirerek, Galektin-1'in meme karsinogenezinde tümör gelişiminde önemini ve tümör varlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, memenin duktus veya lobüllerini örten, epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu sonucu oluşur. Meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olacak şekilde dünya çapında kadınlarda en sık rastlanan kanserdir . İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa düşük seyrederken, Asya ve Sahra-altı , Afrika'da daha yüksektir. Uluslararası bu farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucudur. (örn. yağ alımındaki değişiklikler, vücut ağırlığı, menarş yaşı , üreme şekilleri).<sup>11 12 13 14</sup>

Dünya geneline baktığımızda her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmektedir ve yaklaşık olarak her yıl 400.000 kadın hastalıktan dolayı hayatını kaybetmektedir. 2014 verilerine baktığımızda Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Bir yıl içinde toplam 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2014 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 43.0/100.000 olarak rapor edilmiştir.(şekil 1)<sup>1</sup> Meme kanseri mortalitesinin zamanla azaldığı tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde mortalitenin azalmasının sebebi olarak erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi seçeneklerinin çoğalmış olması gösterilmiştir.<sup>15</sup>



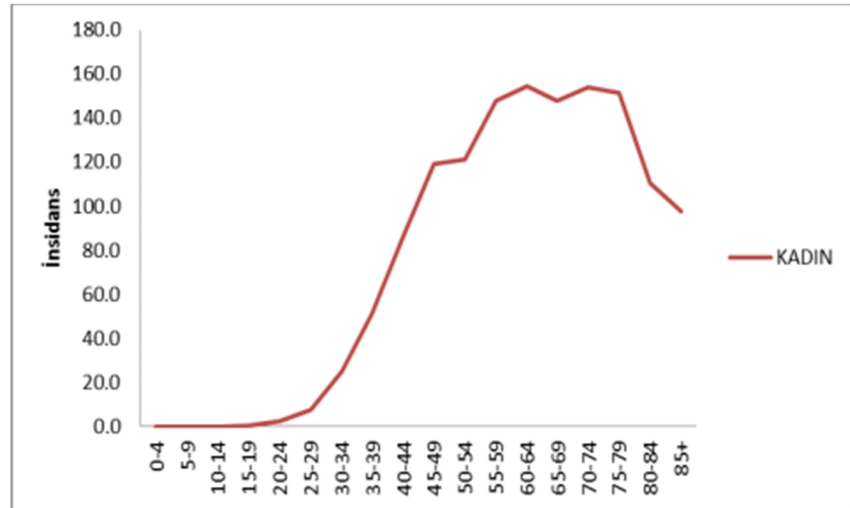
**Şekil 1:** Kadınlarda Görülen Meme Kanserin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı(Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)<sup>1</sup>

## 2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri etyolojisinde genetik, üreme faktörleri , hormonal dengesizlik , yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi birçok faktörün sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup>Yeni teşhis edilen meme kanseri olgularının yaklaşık olarak yarısında etyoloji menarş yaşı, ilk canlı doğum, menopoz ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri ile açıklanabilmiştir.Ek olarak %10 vakada da aile öyküsünün olduğu saptanmıştır.<sup>12</sup>

### 2.2.1. Yaş

Artan yaşla birlikte meme kanseri sıklığı ve mortalitesi artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 ve 2013 yılları arasında Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları veri tabanından elde edilen verileri kullanarak, bir kadında meme kanseri gelişme olasılığı; doğumdan 49 yaşına kadar %1.9 (53 kadında 1), 50 ila 69 yaş arası 2.3 (44 kadından 1' i), 60 ila 69 yaş arası %3.5 (29 kadından 1' i) ,70 yaş ve üstünde % 6.8 (15 kadında 1' i) olarak hesaplanmıştır.<sup>16</sup> Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %40,4 ünün 25-49 yaş aralığında iken ,%44,5' i 50-69 yaş arasında yer almaktadır.<sup>1</sup> (şekil-2)



Şekil 2: Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)<sup>1</sup>

### 2.2.2. Irk:

Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri her ana etnik grubun kadınları arasında en sık görülen kanser olmasına rağmen en yüksek meme kanseri oranı beyaz kadınlar arasında görülmektedir. Buna rağmen, siyah kadınlar ileri hastalık beyaz ırka göre daha çok görülmekte (beyaz ırkta yüzde 35'e iken siyah ırkta yüzde 45) ve daha yüksek mortalite oranına sahiptir (32,000 kişi başına 22 ölüm).<sup>1718</sup>

### 2.2.3 Obezite:

Obezite (tanımlanmış vücut kütle indeksi  $\geq 30 \text{ kg / }^2$ ) morbidite ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörüdür. Bununla birlikte obezite ile artan meme kanseri riski, kadınların menopoz durumuna bağlı olduğu görünmektedir.<sup>19</sup> Menopoz sonrası kadınların yüksek VKİ sahip olması ve / veya perimenopozal kilo alımına bağlı olarak postmenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riskinin arttığı görülmüştür.<sup>202122</sup> Obezite ve postmenopozal meme kanseri risk artışı (özellikle yağ dokusunda aromataz enziminin östrojen öncüllerini östrojene periferale dönüşümü ile) daha yüksek östrojen seviyelerin ile açıklanabilir.<sup>23</sup>

### 2.2.4 Aile öyküsü ve genetik yatkınlık:

Ailesinde (1. veya 2. derece akrabalarında) meme kanseri öyküsü olanlar, normal populasyon göre daha fazla meme kanseri görülme riskine sahiptir. 1. derece akrabasında meme kanseri olanlarda meme kanseri riski yaklaşık 2 kat artarken, 2 tane 1. derece akrabasında meme kanseri olanlarda risk yaklaşık olarak 3 kat artmıştır. Eğer bu vakaların yaşı 30 yaş ve altında ise risk yaklaşık 3 kat, 60 yaşın üstünde ise yaklaşık 1.5 kat artmaktadır. Meme kanserine yatkınlık gösteren kalıtsal genetik mutasyonlar nadir olarak görülmektedir. Meme kanserlerinin %5-6'sında görülen BRCA-1, BRCA-2, p53, ATM ve PTEN gibi kalıtsal genetik mutasyonlar kanser riskini arttırmaktadırlar.<sup>24</sup> (Tablo-1)

**Tablo-1:** Meme kanseri ile ilişkili majör genler

<b>GEN</b>	<b>İLİŞKİLİ SENDROM</b>	<b>MAJOR İLİŞKİLİ ANORMALLİKLER</b>
<b>BRCA-1</b>	Kalıtsal meme kanseri ve over kanseri	Meme, over, pankreas, prostat kanseri
<b>BRCA-2</b>	Kalıtsal meme kanseri ve over kanseri	Meme, over, pankreas, prostat kanseri
<b>TP53</b>	Li-Fraumeni	Meme kanseri, yumuşak doku ve kemik sarkomları, lösemi, beyin kanseri, adrenokortikal kanser, koroid pleksus kanseri, bronkoalveolar akciğer kanseri
<b>PTEN</b>	Cowden / PTEN hamartoma	Hamartomlar, dudak ve mukoza zarlarının papillomları, akral cilt keratozları, meme kanseri, endometrial kanser, meduler olmayan tiroit kanseri, kolon kanseri, renal hücre kanseri
<b>CDH1</b>	Hereditör diffüz mide kanseri	Lobüler meme kanseri, yaygın mide kanseri
<b>STK11</b>	Peutz-Jeghers	Hamartomatoz gastrointestinal sistem polipleri; karakteristik mukokutanöz pigmentasyon; meme kanserleri, ince bağırsak, mide, kolorektal, pankreas, akciğer, endometrium yumurtalık

### 2.2.5 Hormonel faktörler:

Hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda (özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri) endojen östrojen seviyelerinin yüksek olması meme kanseri riskini artırır.<sup>25 26</sup> Ekzojen hormon kullanımı ise kullanılan preparata (östrojen / östrojen-progesteron kombine) ve kişinin menopoz durumuna bağlıdır. Postmenopozal hastalarda uzun süreli hormon replasman tedavisi kullanım meme kanseri için yüksek riskle ilişkilendirilirken, kombine östrojen-progestin tedavisinin kısa süreli kullanımı (östrojen kullanımının önceki üç yıldan az) meme kanseri riskini önemli ölçüde artırmamıştır. Premenopozal KOK kullanımıyla meme kanseri riski hakkındaki veriler değişkenlik göstermektedir. Meme kanser artışı riski çok

düşük olmakla beraber , KOK kullanımına bağlı ovaryan ve endometrial kanser risklerinde azalma saptanmıştır.<sup>27 28 29</sup>

### 2.2.6 Doğurganlık öyküsü:

Nullipar kadınlar meme kanseri riski erken yaşta doğum yapan kadınlara göre daha yüksektir. Ancak bu risk , 35 yaşında ilk doğumunu yapan bir kadınla benzerdir.<sup>30</sup> İnfertilite ve meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalıdır ancak yapılan çalışmalarda, anovulatuvar bozukluklara bağlı infertilitenin meme kanseri riskini azalttığını göstermektedir.<sup>31</sup>

### 2.2.7 Yaşam tarzı faktörleri:

- **Alkol-** Alkol tüketimi artmış meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir.<sup>32</sup>
- **Sigara-** birçok çalışmada sigara içen kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>33</sup>
- **Diyetle ilgili faktörler** - Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bazı diyet faktörlerinin meme kanseri riskini değiştirebileceğini düşünülmüştür. Örneğin akdeniz diyeti ( bitkisel gıdalar, balık ve zeytinyağı) meme kanseri riskini azaltabileceği ön görülmüştür.<sup>34</sup>
- **Kafein** - Yapılan çalışmalarda kafein alımı ve meme kanseri riski arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.<sup>35</sup>

### 2.3. Meme Karsinomunda Karsinogenez Mekanizması:

Meme kanseri diğer malignitelerde olduğu gibi hücre büyümesine ve gelişimine katılan hücresel yolları içeren çok adımlı kompleks genetik değişimleri içerir. <sup>36 37</sup> Bu genetik değişimler, normal hücre büyüme ve farklılaşmasından sorumlu proteinleri içeren proto-onkogenlerin mutasyona uğraması ile oluşan, onkogenlerle ilişkili bulunmuştur. Onkogenler malign transformasyondan sorumludur. Onkogen aktivasyon mekanizmaları nokta mutasyonu, gen delesyonu, gen amplifikasyonu (çoğaltımı) ,kromozomal yeniden düzenlemeler şeklinde

sıralanabilir .<sup>38</sup> Meme kanserinde çoğunlukla saptanan özel onkogenler ras ,c-myc, EGFR ve cerbB-2 (veya HER2/ neu) şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>39</sup>

Kanser oluşumundan ikinci sorumlu mekanizma ise tümör supresör genlerdir. Tümör süpresör genler hücre büyümesinde yer alan genleri kontrol ederek tümör oluşumunu engellerler. <sup>40</sup>Tümör supresör genlerde hasar meydana gelirse kontrol ortadan kalkacağı için kanser ortaya çıkar. <sup>36</sup> Hücre çoğalmasını doğrudan baskılayan tümör süpresör genlere “bekçi” (gatekeeper) tipi genler denir. Hücre apoptozisini yönlendiren bekçi genler hücre siklusunu denetlerler. Bunlara örnek olarak TP53 verilebilir. Hücre çoğalmasını doğrudan baskılayan bekçi tipi tümör süpresör genlerden başka, dolaylı etki gösterenlere de “bakıcı” (caretaker) tipi tümör süpresör genler denir. Bakıcı tipi tümör süpresör genler genomun bütünlüğünden sorumlu DNA tamir genleridir ve mutasyon oluşumunu engellerler. Bunlar mutasyona uğrarsa genom boyunca mutasyonlar oluşur ve genomik instabilite gelişir. Genomik instabilite bekçi tipi tümör süpresör genleri ve protoonkogenlerin mutasyona uğramasıyla sonuçlanabilir.<sup>41</sup>

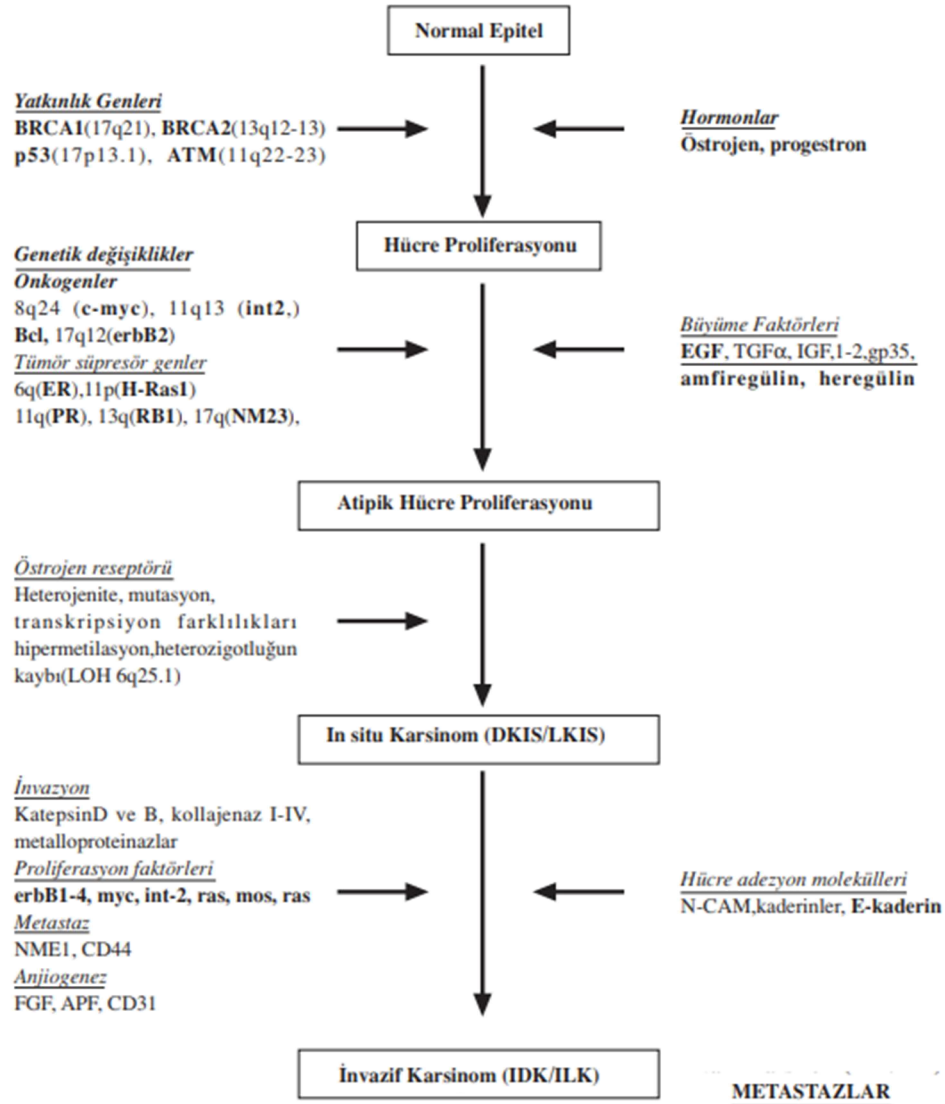
Kanser gelişiminde rol oynayan bir diğer faktör heterozigosite kaybı (LOH) olarak adlandırılan tümör baskılayıcı genin inaktivasyon mekanizmasıdır. Tümör baskılayıcı geninin tek bir fonksiyonel kopyası (normal alleli) normal hücre fenotipinin ortaya çıkması için yeterlidir. Ancak Retinoblastoma, Wilm tümörü ve nadir ailesel kanser tipi Li Fraumeni sendromunda heterozigot olan tümör baskılayıcı genler (gen hem mutant hem de normal allelini içerir) tümör dokusunda yalnızca mutant allelini taşımakta ve normal allel saptanamamaktadır. Bu durumda, tümör dokusunda gen lokusunda moleküler yöntemlerle heterozigozite kaybı saptanmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerden olan p53, 17.kromozomun kısa kolunda heterozigot kaybı ile meme kanserleriyle ilişkili bulunmuştur. <sup>39</sup>

Meme karsinogenezinde yaklaşık %5-10 kalıtsal nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal meme kanseri başlangıcında BRCA1-2 ve p53 gibi genetik mutasyonlar kansere yatkınlık oluşturmaktadır. <sup>24</sup>Tümör gelişimine neden olan hücre proliferasyonundan ise p53, Rb-1, PTEN, MSH2/MLH1 gibi tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ve ras , c-myc, EGFR ve cerbB-2 gibi onkogenlerin aktivasyonu sorumludur. Bunlara ek olarak çoğalmayı inhibe eden sinyallere



duyarsızlık , apoptozdan kurtulma, DNA tamirinde defektler , sınırsız kopyalama gücü , angiyoenez kanser oluşum basamaklarında yer almaktadır. Meme kanserinde heterozigosite kaybı ve gen kopya sayısı artışı ile atipik hücre proliferasyonundan in situ duktal/lobuler karsinoma (DCIS-LCIS) geçiş görülür. Onkogen amplifikasyonları da özellikle in situ duktal karsinom evresinde görülür<sup>4243</sup> Karsinogenezin en son basamağında ise karsinoma in situdan invaziv karsinoma geçiştir.İnvazyona neden olan spesifik bir gen gösterilememekle birlikte malign hücrelerinin proteolitik enzimlerle bazal membranı aşarak stromaya invazyon yeteneği kazandığı düşünülmektedir.<sup>44</sup>(tablo-2)

**Tablo-2:**Çok aşamalı meme karsinogenez modeli<sup>36</sup>



## 2.4 Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri:

Meme karsinomu epitel orijinli tümörlerdir. Meme karsinomları mikroskopik ve biyolojik olarak farklılık gösterir. Duktal ve lobuler karsinoma insitu (DCIS-LCIS) büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanılarak tanımlanmıştır. DCIS, memenin duktal sistemindeki malign epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Işık mikroskobu incelemesinde stromaya invazyon gösterdiğine dair kanıt yoktur. LCIS ise memenin terminal kanalı lobüllerinde ortaya çıkan ve invaziv olmayan bir lezyondur.<sup>45</sup> DCIS, radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve memede anatomik dağılım açısından LCIS'den farklıdır. DCIS komeda, mikropapiller, papiller, kribriiform ve solid olmak üzere beş tipi varken LCIS genelde solid şekilde görülür. Ayrıca DCIS'de invaziv kanser gelişme riski daha fazladır.<sup>46</sup>

İnvaziv meme karsinomları ise histolojik alt tiplere göre sınıflandırılmıştır.<sup>47</sup> En yaygın görülen (%70-80) invaziv duktal karsinomdur. İkinci en yaygın meme kanseri ise (% 5-10) invaziv lobuler karsinomdur.<sup>47</sup> IDC ile ILK histolojik olarak görünüşleri, mamografik özellikleri, biyolojik özellikleri ve prognozları farklılık gösterir. ILK, IDC'ya kıyasla daha fazla bilateral ve multisentriktir. ILK genel olarak daha iyi diferansiyedir.<sup>48 49</sup> ILK metastaz yapma eğilimi daha geç olmakla beraber periton, meninks, mide gibi farklı yerlere invazyon yapar.<sup>48</sup> Bunun dışında invaziv seyreden meme kanserleri arasında tübüler karsinom, müsinöz karsinom, medüller karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom ve diğerleri yer alır.<sup>47</sup>(Tablo-3)

**Tablo-3: Meme Kanseri Sınıflandırması**

EPİTELYAL TÜMÖRLER	<u>Benign</u>	<u>Fibroadenom,</u> <u>İntraduktal papillom,</u>
	<u>Malign</u>	<u>Noninvaziv :Duktal Karsinoma in situ,Lobüler Karsinoma in situ</u>  <u>İnvaziv: İnvaziv duktal karsinom,</u> <u>İnvaziv lobüler karsinom, Müsinöz</u> <u>karsinom, Papiller karsinom,</u> <u>Tübüler karsinom, Adenoid kistik</u> <u>karsinom, Sekretuar (juvenil)</u> <u>karsinom, Apokrin karsinom,</u> <u>İnflamatuvar karsinom</u>
		<u>Memenin Paget Karsinomu</u>

### 2.5.Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama:

DNA mikroarray ve PCR gibi molekuler tekniklerdeki gelişimi ile beraber meme karsinogenezinde sorumlu genlerin profilleri analiz edilmiştir. Meme kanserinde sorumlu genlerin ekspresyonuna göre moleküler sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflama ile meme kanseri Luminal A, Luminal B, HER 2 pozitif ve “Triple Negatif Meme Kanseri”(TNMK) olmak üzere 4 farklı alt gruba ayrılmaktadır. Bu moleküler sınıflamadaki gruplar klinik seyir, prognoz ve kemoterapiye yanıt açısından farklılık göstermektedir.<sup>50 51</sup>

Luminal A tipi meme kanserleri en sık görülen ve en iyi prognozlu alt gruptur.Luminal A tipi (%20 üzerinde) ER ve/veya PR pozitif , HER2 negatif ve Ki-67 oranı ise (%20 altında) düşüktür. Hormonoterapiye duyarlıdırlar ancak kemoterapiye yanıt oranları daha düşüktür.<sup>52</sup>

Luminal B alt tipi ise ER ve/veya PR pozitif , Ki 67 değeri yüksek, HER-2 pozitif veya negatif olabilen tümörlerdir. Luminal A’da ER ile ilişkili genler daha fazla ekspresse edilirken, Luminal B’de hücre proliferasyonunu gösteren genlerin ekspresyonu daha fazladır.<sup>53</sup> Luminal B , luminal A’ya göre daha kötü prognozludur.<sup>54</sup>

Meme tümörlerin yaklaşık %15-20’sini oluşturan HER-2 pozitif alt tipi ise ER ve PR negatif, HER-2 pozitif ve Ki- 67 yüksektir. Kemoterapi ve HER-2 hedefli tedavilere yanıt verirler. <sup>53</sup>Triple negatif alt tipi,ER negatif,PR NEGATİF ve HER-2 negatif özellik taşıdığı için üçlü negatif olarak isimlendirilmektedir.Bu grubun başlıca alt tipleri: bazal benzeri, kaludon düşük ve normal benzeridir.Triple negatif meme kanseri arasında en kötü prognoza sahip olandır.<sup>55</sup>(tablo-4)

**Tablo 4:** Meme kanserinin moleküler sınıflaması (HT:hormonoterapi  
KT:kemoterapi)

	<b>Luminal A</b>	<b>Luminal B</b>	<b>HER-2 pozitif</b>	<b>Triple negatif</b>
<b>Sıklık</b>	%40-50	%15	%15-20	%10
<b>ER-PR</b>	ER,PR(+) $\geq$ %20	ER(+),PR<%20	ER(-),PR(-)	ER(-),PR(-)
<b>Ki-67</b>	< %20	$\geq$ %20		
<b>HER-2</b>	(-)	(+) veya (-)	(+)	(-)
<b>HT-KT durumu</b>	HT en duyarlı KT düşük yanıtı	HT ve KT duyarlı	HER-2 hedefli tedavi ve KT duyarlı	KT duyarlı
<b>prognoz</b>	En iyi prognoz			En kötü prognoz
<b>Beklenen beş yıllık survey</b>	%95	%50	%30	%30-50

## 2.6. Meme Kanserinde Evreleme:

Meme kanseri evrelemesinde AJCC (American Joint Committee on Cancer; Amerikan Kanser Ortak Komitesi) tarafından belirlenen evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem sayesinde klinik ve patolojik veriler ışığında tümörün yaygınlığı, hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi edilmesini sağlar. TNM Evreleme Sistemi'nde kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M).<sup>56</sup> (Tablo-5 ve Tablo-6)

**Tablo 5.** Meme kanseri için TNM sınıflaması<sup>56</sup>

<b>T:Tümör</b>		<b>N:Bölgesel lenf düğümleri</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemez	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
T0	Primer tümör bulgusu yok	N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
Tis	Karsinoma in situ veya Paget hastalığı	N1	İpsilateral seviye hareket edebilen metastaz (fikse değil)
T1	En büyük boyut $\leq 2$ cm	N2	İpsilateral aksiller, fikse veya belirgin ipsilateral internal mammarian
T2	En büyük boyut 2-5 cm	N3	İpsilateral infra / supraklavikuler, klinikte belirgin ipsilateral int mammarian+aksiller
T3	En büyük boyut $>5$ cm		M:Uzak metastaz
T4	Herhangi bir büyüklükte ,göğüs duvarı veya deriye doğrudan yayılım	M0	Uzak metastaz yok
		M1	Uzak metastaz var

**Tablo 6:**Meme kanserinde TNM evrelemesi <sup>56</sup>

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	No	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

## 2.7.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler:

Prognostik faktörler ,tanı anında hastalığın tedavisinden bağımsız olarak hastalığın seyri hakkında bilgi sağlayabilirler.Bu belirteçler tümörün büyüme,invazyon ve metastatik potansiyelini gösterir.<sup>57 58</sup> Meme kanserinde de birçok prognostik faktör tanımlanmıştır.<sup>59</sup>

### **2.7.1 Hastanın özelliklerine bağlı prognostik faktörler:**

Meme kanserinde yaş hastalıktan bağımsız bir prognostik faktördür. Hastanın tanı yaşı arttıkça prognoz kötüleşir.<sup>60</sup> 65 yaşın üzerindeki meme kanseri hastalarında mortalite artmıştır.<sup>61</sup> Ayrıca ırk farklılığı meme kanseri sonuçlarını etkilemektedir. Siyah kadınlar, beyaz kadınlara göre daha düşük meme kanseri insidansına sahip olsa da, mortalitesi daha yüksek seyretmektedir.<sup>11</sup> Sosyoekonomik durumda meme kanseri seyrini etkilediği düşünülmektedir. Örneğin Afrikalı kadınlarda , Amerikalı kadınların göre daha agresif seyreden meme kanseri alt tipi teşhis edilmiştir.<sup>62</sup>

### **2.7.2. Patolojik faktörlere bağlı prognostik faktörler:**

Meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden birisi tümörün evresidir. TNM (tümör boyutu-lenf nodu tutulumu-metastaz) evreleme sistemine göre prognoza bakıldığında evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalığı olan kadınlarda beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla 95, 85, 70, 52, 48 ve 18 şeklinde bulunmuştur.<sup>63</sup>(Tablo-7) Tümörün boyutu özellikle erken evre meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutuna göre 5 yıllık sağ kalıma bakıldığında ise 2 cm altındaki tümörlerde %91, 2-5 cm arası tümörlerde %80 ve 5 cm üzeri tümörlerde ise %63 saptanmıştır. Tümör boyutu lenf nodu tutulumu ile korele olmakla birlikte, iki faktörün prognostik değerleri bağımsızdır. Axiller lenf nodu tutulumu negatif prognostik faktördür. Tümör boyutu 2 cm altındaki tümörler bile lenf nodu tutulumunun varlığında daha kötü prognoza sahiptir. Metastatik hastalık varlığı da zayıf bir prognostik faktördür.<sup>64</sup>

**Tablo-7:** Meme kanserinde evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları <sup>63</sup>

Evre	5 yıllık sağ kalım
1	95
2A	85
2B	70
3A	52
3B	48
4	18

Tümörün morfolojisi de meme kanseri prognozunu etkiler. Meme kanseri histolojik tiplerine bakıldığında tüm vakaların yaklaşık %70'ini invaziv duktal karsinom ve %10'unu invaziv lobuler karsinom oluşturur. IDC ve ILC arasında anlamlı prognostik farklılık yoktur. Bununla birlikte hastalığın ilk 6 yılında relaps riski ILC'nin , kıyasla daha az iken , 6 yıldan sonra ise tam tersi daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca diğer invaziv meme kanseri alt tipleri olan tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognoz gösterir. Bunun aksine mikropapiller, metaplastik karsinomlar,taşlı yüzük hücreli karsinom ,mikropapiller karsinom ve inflamatuvar meme karsinomu ise kötü prognoz gösterir.

47

Meme kanseri gradelemesinde en çok kullanılan Bloom'un 1950 yılında yaptığı,1957 yılında Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom-Richardson sistemidir . Bu sistemde tümörde tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. Grade 1-iyi diferansiye (3-5 puan), grade 2-orta derecede diferansiye (6-7 puan) grade 3-kötü diferansiye (8-9 puan) olarak derecelendirilmiştir.( tablo-8) Bloom ve Richardson histolojik gradenin potansiyel malignite derecesini yansıttığını belirtmiştir ve histolojik grade prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.<sup>65 66 67</sup> Ayrıca lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek dereceli meme kanserinde kötü prognostik bir faktör olarak görülmektedir.<sup>68</sup>



**Tablo-8** : Meme kanserinde Bloom-Richardson sisteminin (Nottingham) modifikasyonuna göre histolojik grade.<sup>65</sup>

<b>1-Tübül formasyonu</b>	<b>Puan</b>
%75'den fazla	1
%10-75 arası	2
%10'dan az	3
<b>2- Nükleer pleomorfizm</b>	
Hücre çekirdeği büyüklük ve şekil bakımından eşittir, nispeten küçüktür, kromatin desenleri dağılmıştır ve belirgin çekirdeksizdir	1
Hücre çekirdeği biraz pleomorfik, nükleolindir ve orta büyüklüktedir	2
Hücre çekirdeği biraz pleomorfik, nükleolindir ve orta büyüklüktedir.	3
<b>3-Mitoz sayısı</b>	
10 yüksek güç alanında 10 mitoz	1
> 10 ve <20 mitoz	2
> 10 yüksek güç alanı başına 20 mitoz	3
<b>Bloom-Richardson (Nottingham) Kombine Skorları</b>	<b>Skor</b>
İyi diferansiye	3-5
Orta diferansiye	6-7
Kötü diferansiye	8-9

### 2.7.3 Hormon reseptörleri ve moleküler prognostik parametreler:

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR), meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir.<sup>69</sup> ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastaliksız sağ kalım ve tedavi başarı süresi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. ER pozitif olanlarda ilk tedaviden sonraki ilk beş yıl içinde yıllık rekürrens riski daha düşük bulunmuştur.<sup>70</sup> Ayrıca ER pozitif tümörler histolojik olarak daha iyi diferansiye olduğu görülmüştür.<sup>71</sup> ER durumu ayrıca spesifik metastatik yayılma

alanı ile ilişkilendirilmiştir. ER-pozitif tümörler kemik, yumuşak doku veya üreme / genital bölgelerdeki metastazları geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. ER negatif tümörler daha kısa sağ kalımla ilişkili olarak beyin ve karaciğer metastazı yapma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ayrıca ER ve PR pozitif tümörler kötü prognozla giden p53 mutasyonu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2(HER 2) daha az ilişkili bulunmuştur.<sup>72</sup>

HER2 (Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2) aşırı ekspresyonu , özellikle hastalar kemoterapi ve HER2-yönelimli ajanlarla tedavi edilmezse, tedaviye yanıtın azalması ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca Lenf nodu metastazı varlığında, HER2/neu ekspresyonunun kötü prognozu işaret ettiği ve histolojik grade ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>73</sup>

Ki-67 erken meme kanserinde bağımsız bir prognostik faktördür ve tümörün proliferasyonu hakkında bilgi verir.<sup>74</sup> Ki-67 hücre döngüsünde G0 hariç tüm siklusların aktif fazlarına (G (1), S, G (2) ve mitoz) etkilidir. En çok meme ve prostat kanserinde Ki-67 pozitifliği klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur.<sup>75</sup>

P53 tümör supresör genindeki somatik mutasyonlarında meme kanserinde %20-30 oranında bulunur. P53'ün germline mutasyonu ise kalıtsal meme kanseri sendromlarında nadir görülmektedir.<sup>76</sup> P53 mutasyonu meme kanserinde tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve hormon reseptöründen bağımsız olarak kötü prognozu göstermektedir. Somatik P53 mutasyonu taşıyanlarda 10 yıl içinde ölüm oranı iki kat daha yüksek riskli olduğu gösterilmiştir.<sup>77</sup>

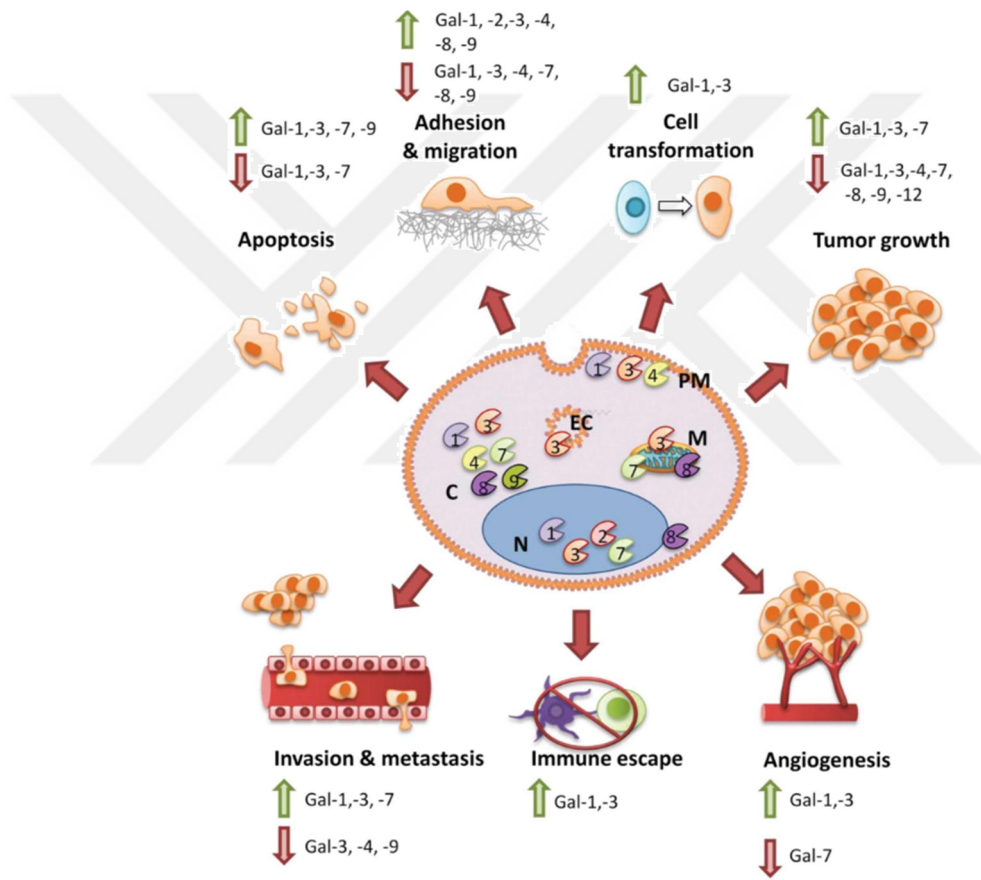
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), meme kanseri invazyonu ve metastazlarında önemli rol oynayan serin proteazdır. Yüksek uPA düzeyi, meme kanserinde daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>78</sup>

İnvazyon ve metastaz ile ilişkili olan ve sağkalım oranı azalma ile ilişkili olduğu düşünülen diğer prognostik faktörler ise nm23, E-kaderin, kateninler, metalloproteinazların (TIMP'ler) doku inhibitörleri, prostat spesifik antijen, doku faktörü , vimentin reaksiyon paterni, keratin reaksiyon paterni ve osteopontindir.<sup>79 80</sup>

81 82 83 84

## 2.8 İmmünohistokimyasal belirleyicisi Galektin-1:

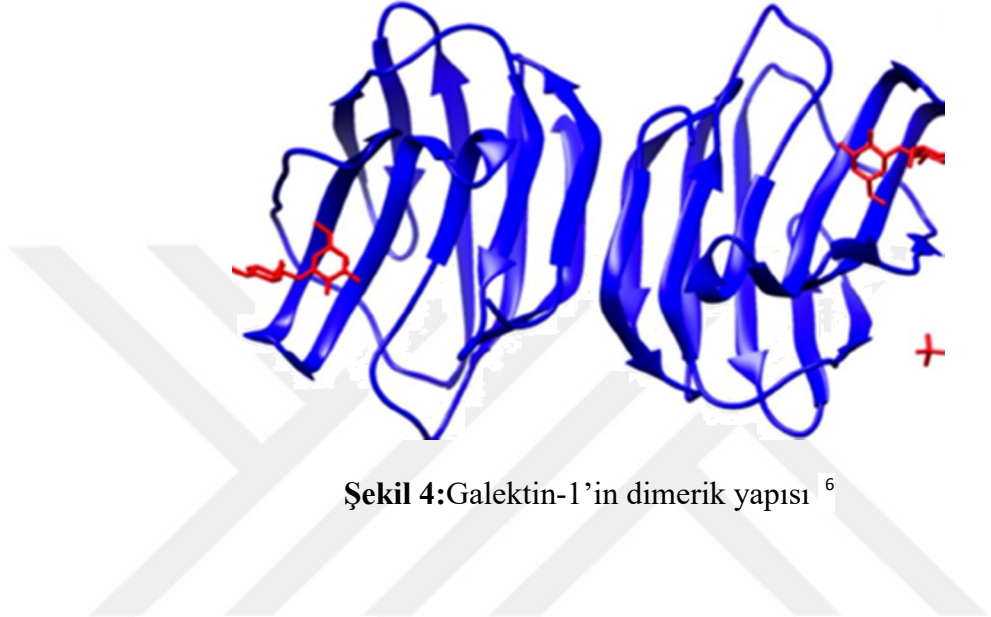
Galektinler , lektin proteinlerinin bir üyesidir ve galaktosid bağlayıcı proteinlerdir. İlk olarak 1994 yılında Barondes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır .Yaklaşık olarak günümüze kadar 15 tane memeli galektini tanımlanmıştır. Hem normal dokularda hem de kanser hücresinde tespit edilen galektinler sitoplazmada (C) ,mitokondride (M) ,endozomal kompartmanlarda (EC) ve plazma membranında(PM) bulunur. <sup>85</sup> (şekil-3)



Şekil-3:Kanser hücresinde galektinlerin fonksiyonları <sup>85</sup>

Galektin-1 insanda 22q12 kromozomda lokalize LSGALS1 geni tarafından kodlanmıştır.<sup>4</sup> Galektin-1 14.5 kDa alt birimlerinden oluşan bir homodimerik proteindir ve iki  $\beta$ -galaktosid bağlanma yerleri içerir. Dimer, monomerik arayüzde iyi tanımlanmış hidrofobik etkileşimlerle çekirdek tarafından tutulur . Monomerik

birimler, yaklaşık 5 nm bir mesafede dörtlü yapının karşıt uçlarında olan iki karbonhidrat tanıma alanı içerir.(şekil-4) Her bir karbonhidrat tanıma alanı bir tetrasakkarit bulundurur . Karbonhidrat tanıma alanları glikolize edilmiş ligandları uygun şekilde bağlayarak hüresel tanımayı ve sinyal iletim olaylarını başlatırlar. <sup>6</sup>

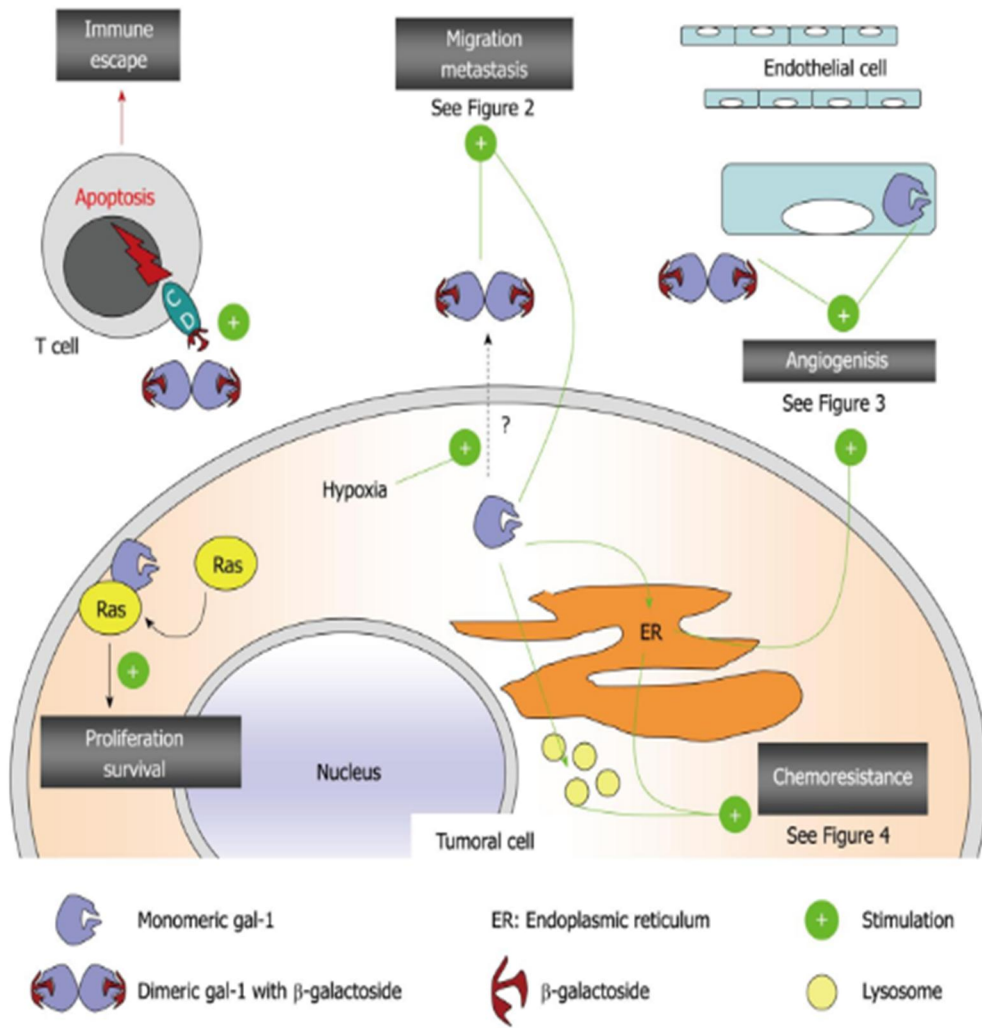


şekil 4:Galektin-1'in dimerik yapısı <sup>6</sup>

Galektin-1 hem intrasellüler ve ekstrasellüler işlevlere sahip olsa da, tanımlayıcı karbonhidrat bağlama rolü esas olarak ekstrasellüler olarak gösterir. Galektin-1 kanser hresinde intrasellüler olarak H-Ras ,protokadherin-24 ve Gemin4 ile karbonhidrattan bağımsız bir şekilde protein-protein etkileşimine katılır. <sup>86</sup> Ayrıca galektin-1 ekstrasellüler matriks komponentleri olan laminin ve fibronektin gibi glikoproteinler etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda normal hrelerin ve kanser hrelerinin adezyonun arttığı ve tümör oluşumuna aracılık ettiği görülmüştür. <sup>5</sup>

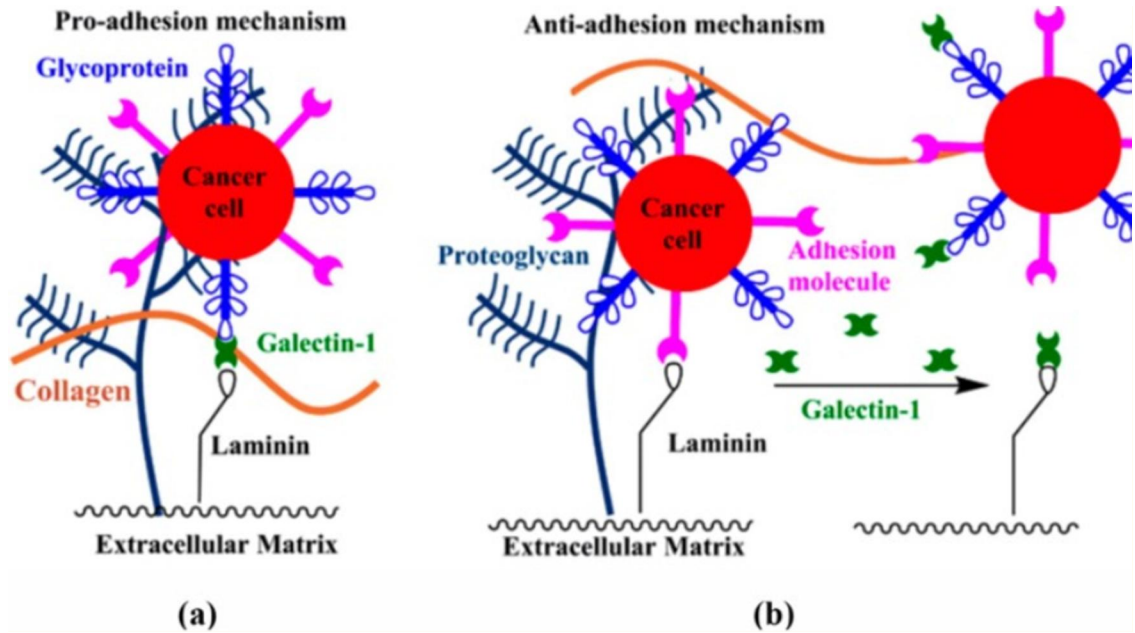
Galektin-1 sitozolik ribozomlar üzerinde sentezlenir .Galektin-1 sitozolden ,hre zarına yada hre i membranına transloke olabilir yada salgılanabilir. Bilinen mekanizmalardan farklı olarak protein sekresyonu için gerekli sinyal sekansı olmamasına rağmen ,vezikül aracılı endoplazmik retikulum / golgi yolağını atlayarak, plazma membranı boyunca translokasyonları içerecek sekilden sekrete olur. <sup>6</sup>Galektin-1 biyolojik aktivitesini hre içi ve hre dışı ligandlar ve /veya reseptör etkileşimi yoluyla meydana gelir. <sup>87</sup> Galektin-1 onkojenik H-ras ile etkileşim

göstererek tümör transformasyonuna katkıda bulunabilir. Ek olarak, bu protein hücre çoğalması, hücre adezyonu ve migrasyonunu düzenler. Bu şekilde tümörün metastaz sürecini etkiler.<sup>88 89</sup> Ayrıca Galektin-1 ekspresyonu, tümör hücrelerinin immün yanıtтан kaçışı ile ilişkili bulunmuştur. Galektin-1, CD45, CD43 ve CD7 gibi apoptozis ile ilişkili reseptörlerle etkileşerek apoptozis sinyal yollarında görev alır.<sup>5</sup> Tümör hücresi, galektin-1 ekspresyonu ile, T hücrelerinde apoptozu uyarır, T hücre aktivasyonunu bloke ederek immün yanıtından kaçarlar.<sup>90</sup> (Şekil-5)



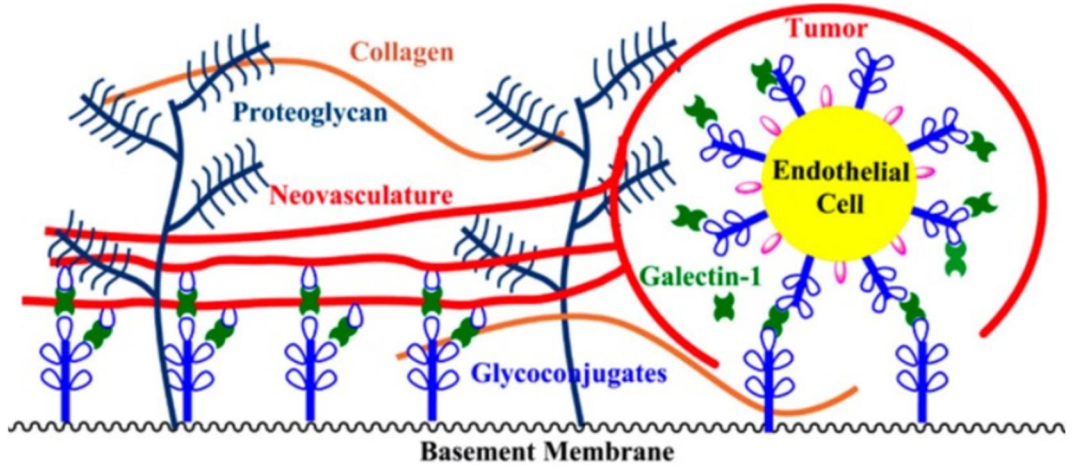
Şekil-5: Tümör biyolojisinde galektin-1'in başlıca rolü<sup>87</sup>

Galektin-1 kanserle ilişkisinde tümör ile stroma etkileşiminde önemli rol oynamaktadır. Galektin-1 kanser hücresi stromasında bulunabilir yada fibroblastlardan sentezlenebilir. Stromada galektin-1 ekspresyonu hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi ile kanser invazyonuna katkıda bulunur.<sup>91</sup> Galektin-1, hücre yüzeyindeki glikokonjugatlarla etkileşime girerek kanser hücrelerinin agregasyonuna aracılık ettiği bildirilmiştir. Galektin-1 birçok kanser hücresinde eksprese edilen Thomsen-Friedenreich (TF) antijeni ile müsin-1 aracılığı ile hücrelerel agregasyonu gerçekleştirir.<sup>86 89</sup> Ek olarak, galektin-1'in agregasyonu desteklemek için komşu hücreler üzerindeki hücre yüzeyi glikoproteini olan 90K / Mac-2BP'yi bivalent olarak bağladığı gözlenmiştir.<sup>92</sup> Bazal membranda bulunan laminin ,fibronektin ve diğer glikoproteinler galektin-1 aracılığı ile ECM'de çapraz bağlanır ve kanser hücresinin yapışmasını sağlar.(şekil-6a) Aynı zamanda galektin-1 ile ECM glikoproteinlerine rekabet edecek şekilde bağlanarak, yapışmalarını engelleyerek tümör hücrelerinin yayılmasını teşvik eder.<sup>93</sup>(şekil-6b)



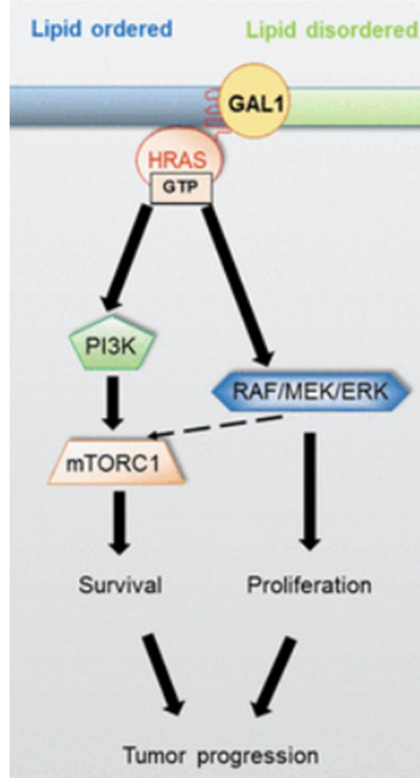
**Şekil-6:** Galektin-1 ile hücre-hücre dışı matris(ECM) etkileşimi <sup>6</sup>

Galektin-1 vasküler düz kas ve endotelial hücreler tarafından eksprese edildiği için tümör kaynaklı anjiyojenik süreçleri arttırdığı gözlenmiştir.<sup>94</sup>(şekil-7)



Şekil-7:Galektin-1'in neovaskularizasyondaki rolü <sup>6</sup>

Galektin-1 HRAS VE MAPK sinyal yolağında anahtar rol oynar. Galektin-1 GTP/HRAS ile etkileşime geçmesini sağlayan plazma membranına bağlanma proteini içerir. RAS proteini lipid kaplı mebranda yer almaktadır. Ras proteini lipid içeren kısım(Lo)-lipid içermeyen(Ld) membran kısmı arasına geldiğinde ve GDP'nin GTP'ye dönüşmesi ile aktifleşir.Galektin-1 ise HRAS'ın Lo-Ld aralığında tutunmasında , bu iki kısım arasındaki translokasyonda ve GTP dönüşümünde rol alır. Aktive RAS hücrede ,RAF/ERK/MEK ve IP3K /MTOR yolağı üzerinden ,mitojenite ve proliferasyona neden olan sinyalizasyonu başlatır.<sup>88</sup> (Şekil-8)



**Şekil 8:**Galektin-1 HRAS sinyal yolağı<sup>88</sup>

Gal-1 ekstraselüler ekspresyonu servikal karsinom<sup>7</sup>, oral skuamöz hücreli karsinomda<sup>8</sup>, ovaryan karsinom<sup>9</sup> ve meme kanserinde tümör progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (tablo-9)



**Tablo-9:**Galektin-1 bağlayıcı protein ve ilişkili olduğu kanserler <sup>6</sup>

<b>Lokalizasyon</b>	<b>Bağlayıcı glikoprotein</b>	<b>Biyolojik aktivite</b>	<b>Hücre tipi</b>
İntraselüler	H-Ras	H-Ras/MEK/ERK kaskad aktivasyonu	Mesane kanseri Meme kanseri
İntraselüler	Pro-24	$\beta$ -katenin sinyal inhibisyonu	Kolon kanseri
İntraselüler	Gemin-4	Pre-DNA ekleme modülasyonu	Servikal karsinom
Extrasselüler	90K/Mac-2BP	Homotipik hücre adezyonu	Malign melanom
Extrasselüler	Musin 1	Hücre adezyonu	Prostat kanseri
Extrasselüler	Laminin	Hücre-ECM adezyonu	Endotelial
Extrasselüler	Fibronektin	Hücre-ECM adezyonu	Endotelial
Extrasselüler	VEGFR	Neovaskülarizasyon Aktivasyonu	Endotelial
Extrasselüler	CD-7	T Hücresi apoptozu	T cell

Galektin-1 hücre sel agregasyon , hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu, tümör oluşumu, tümör-indüklü anjiyogenezisi, tümörün invazyon ve metastaz ve aktive T hücrelerinin apoptosisi ile içeren mekanizmalarla ile ilişkili olduğu ve kanser patogenezi ne katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Yapılan önceki çalışmalarda Gal-1'in , servikal karsinom<sup>7</sup> ,oral skuamöz hücreli karsinom<sup>8</sup> ,over karsinomu<sup>9</sup> serviks karsinomu<sup>7</sup> , oral mukoza karsinomu<sup>8</sup> , akciğer karsinomu<sup>95</sup> , böbrek karsinomu<sup>96</sup> , mesane karsinomu<sup>97</sup> ve meme karsinomunda tümör gelişiminde, progresyonunda ve prognozunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda non-metastatik meme kanserli hastalarda Gal-1 ekspresyonunu preoperatif , postoperatif ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirerek, Gal-1'in meme karsinogenezinde tümör gelişiminde önemini ve tümör varlığı ile ilişkisini araştırmayı planladık.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Materyal Metod**

Bu çalışmaya 2017-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniği'ne başvuran operasyon planlanan yeni 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 pre-op ve post-op (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 beden kitle indeksi (BMI) kg/m<sup>2</sup> formülü ile hesaplanmıştır.

#### **3.2.Antropometrik Ölçümler:**

Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hastaların vücut ağırlıkları (VA) ölçüldü. Hastanın kilosu ,boyunun karesine bölünerek vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 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 toplam 39 hasta ve 39 kontrol alındı. Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneği vakumlu jelli tüplere konuldu. Alınan kan örnekleri yarım saat bekletildikten sonra 4000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri kapaklı eppendof tüplerde polarize edilerek -20 °C'de testler çalışılana kadar saklandı.

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

Hastaların serum galektin-1 düzeyini ölçmek için ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri 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 mikrolate elisa okuyucunda 450 nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar hesaplandı.Serum galektin-1 düzeyleri Ligand marka 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-1 düzeyi karşılaştırmalarında eşleştirmeli t testi, kontrol ve hasta grubu galektin-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.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 2017-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniği'ne başvuran operasyon planlanan yeni meme kanseri tanısı almış metastazı olmayan 39 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalardan ameliyat sonrası 1. Ayda tekrar değerlendirildi. Hastaların yaş,boy,kilo ,BMI ölçümleri ve galektin-1 düzeyleri kaydedildi.

Hasta grubu ile sağlıklı grup yaş ortalama değerleri sırasıyla 56.37( $\pm$ 11.34 ) ve 52,25( $\pm$ 13.76 ) bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p değeri:0.5). Hasta grubu ile sağlıklı grup kilo ölçümleri ortalama değerleri sırasıyla 72,94( $\pm$ 13.4) kg ve 66( $\pm$ 2 ) kg bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0.31) .Hasta grubu ile sağlıklı grup boy ölçümleri ortalama değerleri sırasıyla 159,34( $\pm$ 5.4) cm ve 162,75( $\pm$ 5.5 ) cm bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0.24). Hasta grubu ile sağlıklı grup BMI ortalama değerleri sırasıyla 28,77( $\pm$ 5.2) kg/ m<sup>2</sup> ve 24 ( $\pm$ 1.64 ) kg/ m<sup>2</sup> bulunmuştur . Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0.07). Çalışma populasyonunun klinik karakteristik özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Grupların karakteristik özellikleri

	<b>Hasta(n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Kontrol(n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	56.37 $\pm$ 11.34	52,25 $\pm$ 13.76	<b>&gt;0.05</b>
<b>Kilo</b>	72,94 $\pm$ 13.4	66 $\pm$ 2	<b>&gt;0.05</b>
<b>Boy</b>	159,34 $\pm$ 5.4	162,75 $\pm$ 5.5	<b>&gt;0.05</b>
<b>BMI</b>	28,77 $\pm$ 5.2	24 $\pm$ 1.64	<b>&gt;0.05</b>

Hastaların evrelerine baktığımızda 16 hasta(41.1% ) evre 1, 14 hasta (35.8%) evre 2 ve 9 (23.1% ) hasta evre 3 olduğu saptanmıştır. Evreye göre

galektin-1 değeri ortalamalarına baktığımızda ise evre-1'de 1.91 ( $\pm 0.47$ ) ng/ml, evre-2'de 2.44 ( $\pm 0.91$ ) ng/ml ve evre -3'de 2.19 ( $\pm 0.48$ ) ng/ml bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0,11). Hastaların histolojik grade dağılımında 2 hasta ( 5.1% ) grade-1, 25 hasta (64.1% ) grade-2 ve 12 hasta (30.8% ) grade-3 olduğu saptanmıştır. Histolojik grade göre galektin-1 değeri ortalamalarına baktığımızda ise grade-1'de 3.11 ( $\pm 1.52$ ) ng/ml , grade-2'de 2.07 ( $\pm 0.80$  ) ng/ml ve grade -3'de 2.19 ( $\pm 0.42$  ) ng/ml olduğu bulunmuştur . Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p değeri:0.12). Meme kanseri hastalarının Ki-67 değeri ile galektin-1 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p değeri:0.31). (Tablo-11)

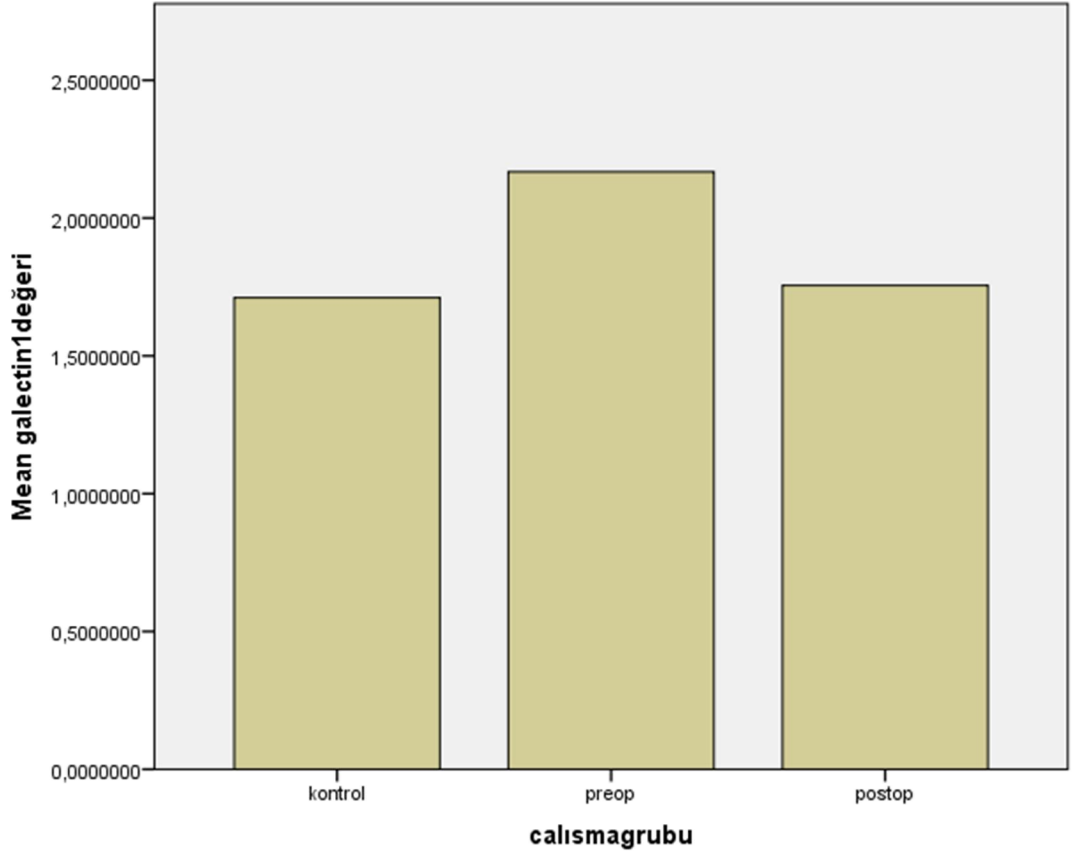
**Tablo 11:** Meme kanseri hastalarının demografik özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Hasta grubu(n:39) n(%)</b>
<b>Yaş,yıl (mean± SD)</b>	56.37±11.34
<b>Cerrahi tedavi</b>	
Modifiye Radikal Mastektomi	8(20.5%)
Basit Mastektomi	3(7.7%)
Meme Koruyucu Cerrahi	28(71.8%)
<b>Evre (TNM)</b>	
I	16(41.1%)
II	14(35.8%)
III	9(23.1%)
<b>Histolojik Grade</b>	
I	2( 5.1% )
II	25(64.1% )
III	12(30.8% )
<b>Hormon Reseptör Durumu</b>	
ER/PR Pozitif	30(76.9%)
ER/PR Negatif	3(7.7%)
ER negatif/PR Pozitif	1(2.5%)
ER pozitif/PR Negatif	5(12.9%)
<b>Cerb-B2 Durumu</b>	
Pozitif	13(33.3%)
Negatif	26(66.7%)
<b>Ki-67</b>	
0-10	13(33.3%)
10-20	13(33.3%)
>20	13(33.3%)
<b>Her-2 Durumu</b>	
Pozitif	6(15.3%)
Negatif	33(84.7%)

Gruplar arasında galektin-1 değerleri ortalaması karşılaştırıldığında en yüksek galektin-1 düzeyi preoperatif hasta grubunda saptanmıştır. Preoperatif ve postoperatif hasta grubu ortalama serum galektin-1 düzeyleri sırasıyla 2,16( $\pm$ 0.69 ) ng/ml ve 1,75( $\pm$ 0.31 ) ng/ml bulunmuştur. (Şekil-9) Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(p değeri<.001). Kontrol grubu ile preoperatif hastalar karşılaştırıldığında ortalama serum galektin-1 düzeyleri sırasıyla 1,64 ( $\pm$ 0.40 ) ng/ml ve 2,16( $\pm$ 0.69 ) ng/ml bulunmuştur.Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<.001).Kontrol grubu ile postoperatif hasta gurubu karşılaştırıldığında ise ortalama serum galektin-1 düzeyleri sırasıyla 1,64 ( $\pm$ 0.40 ) ng/ml ve 1,75( $\pm$ 0.31 ) ng/ml bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0.16).(Tablo-12)

**Tablo 12:**Serum galektin-1 değerleri

	<b>Pre-operatif hasta (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Post-operatif hasta (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>P değeri</b>
<b>Galektin-1 (ng/ml )</b>	2,16 $\pm$ 0.69	1,75 $\pm$ 0.31	<b>&lt;.001</b>
	<b>Pre-operatif hasta (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Kontrol grubu (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>P değeri</b>
<b>Galektin-1 (ng/ml )</b>	2,16 $\pm$ 0.69	1,64 $\pm$ 0.40	<b>&lt;.001</b>
	<b>Post-operatif hasta (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Kontrol grubu (n=39) mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>P değeri</b>
<b>Galektin-1 (ng/ml )</b>	1,75 $\pm$ 0.31	1,64 $\pm$ 0.40	<b>0.16</b>



**Şekil 9:** Galektin-1 düzeylerinin gruplar arası dağılımı



## 5.TARTIŞMA

Galektin-1'in farklı kanser tiplerinde karsinogenez ile ilişkisi gösterilmiştir. Bizde bu çalışmada, galektin-1'in meme karsinogenezinde tümör gelişimindeki önemini ve tümör varlığı ile ilişkisini araştırdık. Meme kanserinde literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte ,yapılan çalışmalarda galektin-1 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemlerle incelendiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise serum galektin-1 düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmaya yeni meme kanseri tanısı almış operabl hasta grubu dahil edilmiş olup serum galektin-1 düzeyi preoperatif, postoperatif ve sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 3 grupta değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda preoperatif ve postoperatif hasta grubu karşılaştırıldığında, preoperatif hastalarda postoperatif hastalara göre galektin-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca preoperatif hasta grubunda ,sağlıklı kontrol grubuna göre serum galektin-1 düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür.

Literatürde Jung ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ; 105 meme kanseri hastasında (16'sı karsinoma in situ, 89'u invaziv duktal karsinom) küratif cerrahi sonrası çıkarılan tümör dokusunda galektin-1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Çalışma örneklerinde kanser dokusunda galektin-1 ekspresyonu saptanmazken, kanserle ilişkili stromal dokuda ise galektin-1 düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada tümör evresi ile galektin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>10</sup>Bizim çalışmamızda ise Galektin-1 düzeyi ile evre yada histolojik grade arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada meme kanseri dokusu ile normal meme dokusunda galektin-1 ekspresyonu araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, meme tümörü dokularından izole edilen karsinom ilişkili fibroblastların , eşleştirilmiş normal fibroblastlara kıyasla daha yüksek seviyede galektin-1 sentezlediği görülmüştür.<sup>98</sup>

Meme kanseri haricinde , Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 140 epitelyal over kanserli hastada Elisa yöntemi ile serum galektin-1 düzeyi çalışılmıştır. Bu hastalarda postoperatif dönemde serum galektin-1 düzeyinde düşüş

saptanmıştır. Ancak preoperatif over kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamı fark saptanmamıştır. Ayrıca aynı çalışmada, nüks olarak değerlendirilen over kanserli olgularda galektin-1 seviyesinde tekrar artış saptanmıştır. Debulking cerrahi sonrası yine aynı nüks hasta grubunda galektin-1 serum düzeyinin azaldığını tespit edilmiştir.<sup>99</sup> Bu açıdan elde edilen veriler ışığında tümör varlığı ile plazma galektin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olabileceği düşünülmektedir. Punt ve arkadaşları tarafından serviks kanserli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise, 160 hastanın galektin-1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde galektin-1 düzeyi serviks kanserli olgularda yüksek saptanmıştır.<sup>100</sup> Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde galektin-1 düzeyi ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.<sup>100</sup>

Daha önce farklı kanser tiplerinde yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrole göre kanserli hastalarda galektin-1 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Örneğin Kaneko ve arkadaşlarının renal hücreli kanser hasta grubunda yaptığı çalışmada, kanser hastalarında daha yüksek serum galektin-1 düzeyi saptanmıştır.<sup>96</sup> Benzer şekilde Bosch N ve arkadaşları tarafından yüksek galektin-1 düzeyi pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda gösterilmiştir.<sup>101</sup> Malign troid dokusunda Arcolia ve arkadaşları tarafından yine sağlıklı kontrollere göre galektin-1 düzeyi yüksekliği tespit edilmiştir.<sup>102</sup> Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur.

Literatürde meme kanserinde ,kanserle ilişkili stromal dokuda fibroblastla ilişkili olarak galektin-1 düzeyi yüksekliği gösterilmiştir. Çalışmamızda immunhistokimyasal inceleme yapılamamış olması ve sadece serumda galektin-1 düzeyi bakılması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hasta sayısının az olması ve takip süresini kısa olması prospektif olarak yapılan çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda preoperatif meme kanseri hastalarında , sağlıklı kontrol ve postoperatif hastalara kıyasla galektin-1 düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da bize tümör varlığı ile plazma galektin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olabileceğini göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda

Galektin-1'in meme karsinogenezinde önemli bir rolü olabileceğini ve ilerleyen yıllarda tanı-tedavi protokollerinde yol gösterici bir marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Konuyla ilgili daha fazla kontrolü çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 6.ÖZET

### MEME KARSİNOGENEZİNDE GALEKTİN-1 İN YERİ

**Amaç:** Galektin-1 birçok kanser türünün karsinogenezinde rol oynayan bir lektindir. Çalışmamızda galektin-1'in meme karsinogenezindeki önemini ve tümör varlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık .

**Materyal ve metod:**Çalışmaya operasyon planlanan yeni meme kanseri tanısı almış hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alınmıştır. Hastalardan pre-operatif ve post-operatif (1 ay sonraki tıbbi onkoloji poliklinik kontrolünde ) olmak üzere toplam iki kez , sağlıklı gönüllü kontrol grubundan 1 kez serum örnekleri alındı. Çalışmaya katılan hastalarda beden kitle indeksi (BMI) kg/m<sup>2</sup> formülü ile hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Hastaların yaş, boy , kilo ve BMI leri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p değeri >0,05). Hastaların galektin-1 düzeyleri preoperatif 2,16(±0.69 ) ng/ml , postoperatif 1,75(±0.31 ) ng/ml , kontrol grubunda 1,64 (±0.40 ) ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında galektin-1 değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında en yüksek galektin-1 düzeyi preoperatif hastalarda bulunmuştur. Preoperatif ve postoperatif hastaların ortalama serum galektin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<.001). Kontrol grubu ile preoperatif hastalar karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri<.001). Kontrol grubu ile postoperatif hastalar karşılaştırıldığında ise bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri:0.16).

**Sonuç:** Bu çalışmada serum galektin-1 düzeyi , meme kanseri tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur.Ayrıca meme kanseri

hastalarının postoperatif galektin-1 seviyesinin düştüğü görülmüştür. Bu da serum galektin-1 düzeyinin meme karsinogenezinde önemli olduğunu ve tümör varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir. Konuyla ilgili daha fazla kontrolü çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelime:** galektin-1 , meme kanseri



## 7. ABSTRACT

### GALEKTIN-1 LOCATION IN BREAST CARCINOGENESIS

**Background:** Galectin-1 is a lectin involved in the carcinogenesis of many cancers. In our study, we aimed to investigate the importance of galectin-1 in breast carcinogenesis and its relationship with tumor presence.

**Method:** Patients who were diagnosed as new breast cancer and healthy volunteer population were included in the study. Serum samples are collected from breast cancer patients pre-op , post op (1 month later on medical oncology polyclinic control) and healthy volunteer control group. Body mass index (BMI) was calculated with  $\text{kg} / \text{m}^2$  formula.

**Results:** There was no difference statistically between patients' age, height, weight and BMI's ( $p$  value  $> 0,05$ ). Galectin-1 values of the groups; the mean gal-1 value of preoperative group  $2,16(\pm 0.69)$  ng/ml, postoperative group  $1,75(\pm 0.31)$  ng/ml , healthy control group  $11,64 (\pm 0.40)$  ng/ml . When the mean of galectin-1 values were compared between the groups, the highest galectin-1 level was found in preoperative patients. When the mean serum galectin-1 levels of preoperative and postoperative patients were compared, a statistically significant difference was found between the two groups ( $p$  value  $< .001$ ). When the control group and preoperative patients were compared, a statistically significant difference was found between the groups ( $p$  value  $< .001$ ). When the control group and postoperative patients were compared, no statistically significant difference was found between these two groups ( $p$  value: 0.16).

**Conclusion:** Serum galectin-1 level were higher in breast cancer patients compared to healthy control group. In addition, postoperative galectin-1 levels of breast cancer patients decreased.

This suggests that serum galectin-1 levels are important in breast carcinogenesis and positively correlated with the presence of tumors. Further control on the subject is needed.

**Key words:** galectin-1, breast cancer



## 8.KAYNAKLAR

1. Türkiye kanser istatistikleri 2017. (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014)
2. Ewertz M, Duffy SW, Adami H -O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer*. 1990;46(4):597-603. doi:10.1002/ijc.2910460408
3. Haigh PI, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Oper Tech Gen Surg*. 2000;2(2):161-165. doi:10.1053/otgn.2000.7063
4. Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*. 1994;269(33):20807-20810. doi:10.1016/j.celrep.2015.02.012
5. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: A small protein with major functions. *Glycobiology*. 2006;16(11). doi:10.1093/glycob/cw1025
6. Cousin JM, Cloninger MJ. The role of galectin-1 in cancer progression, and synthetic multivalent systems for the study of Galectin-1. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9). doi:10.3390/ijms17091566
7. Kim HJ, Do IG, Jeon HK, et al. Galectin 1 expression is associated with tumor invasion and metastasis in stage IB to IIA cervical cancer. *Hum Pathol*. 2013;44(1):62-68. doi:10.1016/j.humpath.2012.04.010
8. Chiang WF, Liu SY, Fang LY, et al. Overexpression of galectin-1 at the tumor invasion front is associated with poor prognosis in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2008;44(4):325-334. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.03.004
9. Kim HJ, Jeon HK, Cho YJ, et al. High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1914-1921. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.005
10. Jung EJ, Moon HG, Bok IC, et al. Galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast



- cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(11):2331-2338. doi:10.1002/ijc.22434
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
  12. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
  13. A. CK, J. LA, Susan S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;0(0):1-16. doi:10.1002/cncr.31551
  14. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Overview of the breast health global initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;113(8 SUPPL.):2221-2243. doi:10.1002/cncr.23844
  15. Breu F, Guggenbichler S, Wollmann J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.*; 2008. doi:10.1036/007149619X
  16. Siegel R, Miller KD, Ahmedin J. Cáncer Statistics. *Ca Cáncer J*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
  17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital Signs: Racial Disparities in Breast Cancer Severity — United States, 2005–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(45):909-913. doi:mm6347a4 [pii]
  18. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-1484. doi:10.1016/S0140-6736(11)61351-2
  19. 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(5):762-771. doi:10.1002/ijc.20315
  20. Eliassen A, Colditz G, & Rosner B. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201. doi:10.1001/jama.296.2.193

21. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(February):220-224. doi:10.1158/1055-9965.EPI-03-0301
22. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer.* 2014;135(12):2887-2899. doi:10.1002/ijc.28926
23. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218-1226. doi:10.1093/jnci/djg022
24. Phillips KA. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J.* 2001;31(6):349-356. doi:10.1046/j.1445-5994.2001.00075.x
25. Hormones TE, Cancer B, Group C. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women : Reanalysis of. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-616.
26. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: Results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2013;15(2):R19. doi:10.1186/bcr3394
27. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 2006;95(3):385-389. doi:10.1038/sj.bjc.6603260
28. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. prospective study contraceptive United. 2014;8(1):65-72.
29. Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. *Aust NZ J Public Health.* 2015;39(5):441-445. doi:10.1111/1753-6405.12444
30. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Bmj.* 1988;297(6656):1096-1098.

doi:10.1136/bmj.297.6656.1096

31. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol*. 1996;60(1):3-7.
32. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *Bmj*. 2015:h4238. doi:10.1136/bmj.h4238
33. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol the MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(11):917-925. doi:10.1093/aje/kwv092
34. Toledo E, Salas-Salvado 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(11):1752-1760. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4838
35. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: A 22-year follow-up. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2071-2076. doi:10.1002/ijc.23336
36. Öztürk PM. Meme Kanserinin Genetik ve Risk Faktörleri. 2006;(2):15-26.
37. Kiliç A. Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitörleri ve Dermatolojik Yan Etkiler. *Turk Dermatoloji Derg*. 2012;6(4):168-174. doi:10.5152/tdd.2012.36
38. Bates S, Vousden KH. Mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55(1):28-37. doi:10.1007/s000180050267
39. 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
40. Balabas A, Skasko E, Nowakowska D, Niwinska A, Blecharz P. Novel germline mutations in BRCA2 gene among breast and breast-ovarian cancer families from Poland. *Fam Cancer*. 2010;9(3):267-274. doi:10.1007/s10689-

010-9338-5

41. Çefle K, Üniversitesi İ, Fakültesi İT, et al. Kanser Genetiği.
42. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene , BRCA2 , to Chromosome 13q12-13 Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2885858> JSTOR is a not-for-profit service that helps scholars . 2017:84-87.
43. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev.* 1992;13(1):3-17. doi:10.1210/edrv-13-1-3
44. Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPATH AKA. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. 2005:1119-1154.
45. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: Morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(12):1650-1656. doi:10.1097/00000478-200012000-00009
46. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2010;(41):134-138. doi:10.1093/jncimonographs/lgq035
47. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-1052. doi:10.1038/sj.bjc.6602787
48. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):336-341. doi:10.1016/j.ejca.2003.08.007
49. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: Results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008;113(7):1511-1520. doi:10.1002/cncr.23811

50. Glas AM, Floore A, Delahaye LJMJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006;7:1-10. doi:10.1186/1471-2164-7-278
51. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi:10.1038/35021093
52. Sorlie 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(19):10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098
53. Peppercorn J, Perou CM, C LA. Molecular Subtypes in Breast Cancer Evaluation and Management: Divide and Conquer. 2008:1-10.
54. Wen B, Lampe JN, Roberts AG, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Cancer Treat Rev*. 2014;45(2):42-54. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1533.Intrinsic
55. Wood EH. Clinicopathological Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *J Med Libr Assoc*. 2004;92(3):382-383. doi:10.1002/cncr.27581.Clinicopathological
56. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628-3636. doi:10.1200/JCO.2002.02.026
57. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(15):1206-1219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331681>.
58. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is “statistically significant” clinically useful? *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):305-319. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066089>.
59. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001;51(6):434-443.

60. Hans-Olov Adami, M.D., Birgitta Malker, B.Sc., Lars Holmberg, M.D., Ingemar Persson, M.D., and Betty Stone PD. The Relation between Survival and Age at Diagnosis in Breast Cancer without permission. 2009.
61. Smith BD, Buchholz TA. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Dis.* 2012;23(3):242-243. doi:10.1016/j.breastdis.2012.06.027
62. Keenan T, Moy B, Mroz EA, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3621-3627. doi:10.1200/JCO.2015.62.2126
63. Newman LA. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(4):195-203. doi:10.1016/j.semradonc.2009.05.003
64. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187. doi:10.1097/00006534-198911000-00055
65. 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.* 1991;19(5):403-410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
66. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153-3158. doi:10.1200/JCO.2007.15.5986
67. Erdoğan Düzcü S, Gürbüz M, Barut SG. Comparison of Modified Scarff-Bloom-Richardson Grading System with p16 and bcl-2 Expression in Invasive Ductal Carcinoma. *Haseki Tıp Bülteni.* 2015;53(3):229-236. doi:10.4274/haseki.2443
68. PINDER SE, ELLIS IO, GALEA M, O'ROUKE S, BLAMEY RW, ELSTON CW. 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(1):41-47. doi:10.1111/j.1365-2559.1994.tb01269.x
69. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):966-978. doi:10.1043/0003-9985(2000)124<0966:PFIBC>2.0.CO;2
70. Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: A prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1531-1538. doi:10.1200/JCO.2010.30.3677
71. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(3):267-275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11556756>.
72. Pawlowski V, Revillion F, Hebbar M, Hornez L, Peyrat JP. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res*. 2000;6(11):4217-4225. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106235](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106235).
73. D C Allred, G M Clark, A K Tandon, R Molina, D C Tormey, C K Osborne, K W Gilchrist, E G Mansour, M Abeloff LE. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 10. 1992:599-605.
74. Luporsi E, André F, Spyratos 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(3):895-915. doi:10.1007/s10549-011-1837-z
75. Scholzen T GJ. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell*

- Physiol.* 2000;182(August 1999):311–322. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9
76. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007;26(15):2157-2165. doi:10.1038/sj.onc.1210302
  77. 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(4):1157-1167. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1029
  78. Stephens RW1, Brünner N, Jänicke F SM. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. 1998::99-111.
  79. Tuck a B, O'Malley FP, Singhal H, et al. Osteopontin expression in a group of lymph node negative breast cancer patients. *Int J Cancer*. 1998;79(5):502-508. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19981023)79:5<502::AID-IJC10>3.0.CO;2-3
  80. Heimann R, Lan F, Mcbride R, Hellman S. Separating Favorable from Unfavorable Prognostic Markers in Breast Cancer : The Role of E-Cadherin Separating Favorable from Unfavorable Prognostic Markers in Breast Cancer : The Role of E-Cadherin. *Cancer Res*. 2000;60(37):298-304. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/2/298.full.pdf>.
  81. Heimann R, Ferguson DJ, Hellman S. The relationship between nm23, angiogenesis, and the metastatic proclivity of node-negative breast cancer. *Cancer Res*. 1998;58(13):2766-2771.
  82. Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP. Enhanced prediction of breast cancer prognosis by evaluating expression of p53 and prostate-specific antigen in combination. *Br J Cancer*. 1999;81(3):490-495. doi:10.1038/sj.bjc.6690720
  83. Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin,  $\alpha$ - and  $\beta$ -catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in



- invasive breast cancer. *Int J Oncol.* 2001;18(3):513-520.  
doi:10.3892/ijo.18.3.513
84. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 level predicts decreased response and survival in metastatic breast cancer. *Cancer.* 2007;109(10):1933-1939.  
doi:10.1002/cncr.22637
  85. Vladioiu MC, Labrie M, St-Pierre Y. Intracellular galectins in cancer cells: Potential new targets for therapy (review). *Int J Oncol.* 2014;44(4):1001-1014.  
doi:10.3892/ijo.2014.2267
  86. Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, et al. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(2):307-319. doi:10.1016/j.ctrv.2013.07.007
  87. Lefranc F. Galectin-1-mediated biochemical controls of melanoma and glioma aggressive behavior. *World J Biol Chem.* 2011;2(9):193.  
doi:10.4331/wjbc.v2.i9.193
  88. MICHAEL J V, WURTZEL JG., GOLDFINGER LE. Inhibition of Galectin-1 Sensitizes HRAS-driven Tumor Growth to Rapamycin Treatment. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5053-5062. doi:10.21873/anticancerres.11074
  89. Rabinovich GA. Galectin-1 as a potential cancer target. *Br J Cancer.* 2005;92(7):1188-1192. doi:10.1038/sj.bjc.6602493
  90. Pace KE, Lee C, Stewart PL, Baum LG. Restricted receptor segregation into membrane microdomains occurs on human T cells during apoptosis induced by galectin-1. *J Immunol.* 1999;163(7):3801-3811. doi:10.1038/163n7p3801 [pii]
  91. Cooper DNW, Barondes SH. Evidence for export of a muscle lectin from cytosol to extracellular matrix and for a novel secretory mechanism. *J Cell Biol.* 1990;110(5):1681-1691. doi:10.1083/jcb.110.5.1681
  92. Tinari N, Kuwabara I, Huflejt ME, Shen PF, Iacobelli S, Liu FT. Glycoprotein 90K/mac-2bp interacts with galectin-1 and mediates galectin-1-induced cell aggregation. *Int J Cancer.* 2001;91(2):167-172. doi:10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1022>3.3.CO;2-Q

93. Elola MT, Wolfenstein-Todel C, Troncoso MF, Vasta GR, Rabinovich GA. Galectins: Matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(13):1679-1700. doi:10.1007/s00018-007-7044-8
94. Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, et al. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell.* 2014;156(4):744-758. doi:10.1016/j.cell.2014.01.043
95. Zhou X, Li D, Wang X, Zhang B, Zhu H, Zhao J. Galectin-1 is overexpressed in CD133+ human lung adenocarcinoma cells and promotes their growth and invasiveness. *Oncotarget.* 2015;6(5):3111-3122. doi:10.18632/oncotarget.3076
96. Kaneko N, Gotoh A, Okamura N, et al. Potential tumor markers of renal cell carcinoma:  $\alpha$ -Enolase for postoperative follow up, and galectin-1 and galectin-3 for primary detection. *Int J Urol.* 2013;20(5):530-535. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03206.x
97. Indolo LC, Envenuto GB, Alvatore PS, et al. GALECTIN-1 AND GALECTIN-3 EXPRESSION IN HUMAN BLADDER TRANSITIONAL-CELL CARCINOMAS. 1999;43(February 1998):39-43.
98. Zhu X, Wang K, Zhang K, et al. Galectin-1 knockdown in carcinoma-associated fibroblasts inhibits migration and invasion of human MDA-MB-231 breast cancer cells by modulating MMP-9 expression. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2016;48(5):462-467. doi:10.1093/abbs/gmw019
99. Chen L, Yao Y, Sun L, et al. Clinical implication of the serum galectin-1 expression in epithelial ovarian cancer patients. *J Ovarian Res.* 2015;8(1):1-11. doi:10.1186/s13048-015-0206-7
100. Punt S, Thijssen VL, Vrolijk J, De Kroon CD, Gorter A, Jordanova ES. Galectin-1, -3 and -9 expression and clinical significance in squamous cervical cancer. *PLoS One.* 2015;10(6):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0129119
101. Martinez-Bosch N, Barranco LE, Orozco CA, et al. Increased plasma levels of galectin-1 in pancreatic cancer: Potential use as biomarker. *Oncotarget.*

2018;9(68):32984-32996. doi:10.18632/oncotarget.26034

102. Arcolia V, Journe F, Wattier A, et al. Galectin-1 is a diagnostic marker involved in thyroid cancer progression. *Int J Oncol.* 2017;51(3):760-770. doi:10.3892/ijo.2017.4065

