

T.C.

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

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA
SERUM OMENTİN VE VİSFATİN DEĞERLERİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek YILMAZ

Danışman

Doç. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

İZMİR-2017

T.C.

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA
SERUM OMENTİN VE VİSFATİN DEĞERLERİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek YILMAZ

Danışman

Doç. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2016-TDU-TIPF-0017 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR-2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından bitimine kadar hiçbir desteği esirgemeyen, benim ihmalkarlıklarında bile her daim yanımda olup yardımlarını esirgemeyen, çalışkanlığı ile örnek aldığım tez danışmanım Doç.Dr.Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e ,

Asistanlık eğitimim süresinde sonradan ailemize katılan ve katıldığı andan itibaren her anımızda bizi bir abla, bir anne, örnek bir hekim olarak koruyup kollayan sevgili hocamız Prof.Dr.Servet AKAR'a

Hastanemizden ayrılmış olan fakat varlığı süresince bizi yetiştirmek için bizden daha çok emek harcayan çek değerli uzmanım Doç.Dr.Dilek Ersil SOYSAL'a, her türlü kahrımızı çeken ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Uz.Dr.Mehmet SONBAHAR'a

Asistanlığa ilk başladığım andan itibaren varlıkları ile beni her zaman destekleyen, eğitim hayatım boyunca hep bir abi abla gibi yardımlarını esirgemeyip bu yorucu maratonda acı tatlı tüm anlarımı paylaştığım, bu uzun yolculukta beni her daim mutlu eden başta koruyucum Dr.Melike Yüce AKTEPE, Uz. Dr. Toygar KALKAN, Uz.Dr.Gökhan KABADAYI, Uz.Dr.Halil TAŞKAYNATAN'a

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan uzaklarda olsa bile her zaman beni koruyup kolladıklarını bildiğim anneme, babama ve onlarla kardeş olmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve çok sevdiğim değerli ablam ve kardeşime,

Asistanlık hayatımın son günlerinde karşıma çıkmış olsa da bu en zor günlerde desteğini, sevgisini, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, mutluluk kaynağım sevgili eşim Ünal ERDOĞAN'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	sayfa
<u>TEŞEKKÜR.....</u>	<u>i</u>
<u>KISALTMALAR.....</u>	<u>iii</u>
<u>ŞEKİLLER LİSTESİ</u>	<u>v</u>
<u>TABLolar LİSTESİ.....</u>	<u>vi</u>
<u>1.GİRİŞ.....</u>	<u>1</u>
<u>2.GENEL BİLGİLER.....</u>	<u>3</u>
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3.Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri.....	5
2.4.Meme Kanseriinde Moleküler Sınıflama.....	7
2.5. Meme Kanseriinde Evreleme	10
2.6. pTNM Patolojik Sınıflama.....	12
2.7. Meme Kanseriinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	13
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
2.12.1.HER2/neu	16
2.12.2.Kİ-67.....	16
2.12.3.P53 Gen Analizi:	16
2.13.1.Omentin.....	17
2.13.2. Visfatin.....	18
<u>3.GEREC VE YÖNTEM</u>	<u>20</u>
3.1.Materyal Metod	20
3.2.Antropometrik Ölçümler.....	21
3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması	21
3.4.Biyokimyasal Parametreler.....	21
3.5.İstatistiksel Analiz.....	21
<u>4.BULGULAR.....</u>	<u>22</u>
<u>6.KAYNAKLAR</u>	<u>36</u>

KISALTMALAR

- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- ATM:** Mutant Ataxia-Telangiectasia
- BRCA 1/2:** “Breast Cancer 1” ve “ Breast Cancer 2”
- BMI:** Vücut kitle indeksi
- CERB2/HER2:** Epitelyal growth factor receptor 2
- CAT:** Katalaz
- DCIS:** Duktal karsinoma in situ
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EDRF:** Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör
- ER:** Östrojen reseptörü
- FGFR1:** Fibroblast growth faktör 1
- HCC:** Hepatocelüler karsinom
- IGF:** İnsülin enzeri growth faktör
- İHK:** İmmunohistokimyal
- İTH:** İzole tümör hücresi
- LCUS:** Lobuler karsinoma in situ
- MUT:** Mutasyon
- eNOS:** endotelial Nitrik oksit sentaz
- PR:** progesterone reseptörü
- PI3K:** phosphatidylinositol3kinase
- PTEN:** Phosphatase and tensin homolog
- PBEF:** PreB-cell koloni stimüle edici faktör
- SOD:** Süperoksit dismutaz
- TGF- β :** Transforming growth factor beta
- TNF- α :** Tümör nekrozis faktör alfa
- TNMK:** Triple negative meme kanseri
- TSG:** Tümör süpresör gen
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Visfatin ile kanser ilişkisi

Şekil 2: Omentin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Şekil 3: Visfatin düzeylerinin gruplar arası dağılımı



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Meme kanseri risk faktörleri

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

Tablo 3: Meme kanserinin patolojik sınıflaması

Tablo 4: Meme kanseri için TNM sınıflaması

Tablo 5 : Meme kanserinde TNM evrelemesi

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

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

Tablo 8: Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım.

Tablo 9: Grupların karakteristik özellikleri

Tablo 10: Hastalık özelliklerine göre değerlendirilmesi

Tablo 11: Serum omentin ve visfatin değerleri

Tablo 12 : Metastaz bölgelerine göre serum omentin ve visfatin düzeyleri

Tablo 13: Korelasyon analizi

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 (1).

Meme kanserinin etyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır; genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik bunların başlıcalarıdır. Hormon bağımlı bir hastalık olup artan östrojen maruziyeti ile meme kanseri riski artmaktadır. (2). Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir (3). Postmenapozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle birlikte obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir (4).

Meme kanserinde birçok prognostik faktör olup en temel değişken kanserin evresidir. Bunun dışında ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir ve pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptir (5)(6)(7). ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptirler. Bunun dışında moleküler düzeyde HER-2, p53, Ki-67 de prognostic ve prediktif öneme sahiptir(8).

Adipositokinler, 1994 yılında Friedman grubunun leptini keşfi ile araştırılmaya başlanmışlardır(9). Bu keşif ile adipoz dokunun insan biyolojisinde pasif bir mekanik bariyerden çok daha fazla öneme sahip olduğu anlaşılmıştır. Obezitenin bazı kanser ile ilişkisini bilen araştırmacılar; obezite, adipositokinler ve kanser ilişkisini araştırmaya başlamışlardır(10).

Omentinin ilk olarak barsak imünitesinde görev alan intestinal paneth hücrelerinde tespit edilmiştir (11). Zamanla AMPK/eNOS yolağı üzerinden inflamatuvar olaylar ve hücre farklılaşmasında da rolü olduğu gözlenmiştir(12). Günümüzde yapılan araştırmalarda ise omentinin bu fonksiyonlarının yanı sıra kanser biyogenetiğinde de rol aldığı düşünülmektedir. Zhang ve arkadaşları hepatocelüler kanser hücrelerinde omentinin Sirt1 yolağı üzerinden p53 deasetilasyonunu inhibe ederek p53 düzeyini arttırdığını gözlemlemiştir(13). Bu

mekanizmalar ışığında farklı kanser türlerinde serum omentin değerleri değerlendirilmiştir. Shen ve arkadaşları mesane kanseri tanılı, Alae ve arkadaşları meme kanseri tanılı , Yeung ve arkadaşları yüksek dereceli over kanseri tanılı hastalarla sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırdıklarında; kanser tanılı hastalarda omenti değerlerini düşük olarak tespit etmişlerdir(14)(15)(16). Bu çalışmalardan farklı olarak Yıldız ve arkadaşları over kanseri tanılı hastalarda serum omentin düzeylerini sağlık popülasyona göre yüksek bulmuşlardır(17). Farklı bir mekanizma ile Üyetürk ve arkadaşları tedavi sonrası evre 3 kolorektal kanserli hastalar ile kontrol grubunu kıyasladıklarında kanser tanılı hastalarda omentin düzeyini yüksek bulmuşlardır fakat bu bulgu omentinin inflamatuvar etkisi mi yoksa kanser mekanizmaları üzerindeki etkisinden kaynaklı mı olduğu netleştirilememiştir(56). Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda serum omentin düzeylerinin incelenmesi prognoz üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Visfatin, PBEF, Nambt benzer moleküller olduğu sonradan keşfedilen; immün hücre sinyal iletimi, insülinomimetik etki, NAD biyosentez yollarında regülasyon gibi çeşitli biyolojik rollerde görev alan sitokinlerdir(18). Serum visfatin düzeylerinin obez kişilerde yüksek bulunduğu son çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca kollmar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da kolorektal kanserli hastalarda, visfatinin kanser hücrelerinde CXCR4 ve CXCR7 kemokin reseptörlerini eksprese ederek kanser hücrelerinin sürvival ve migrasyon yeteneğini arttırdığı bulunmuştur(19). Ayrıca Buldak ve arkadaşları da visfatinin melanom tanılı hastalarda kanser hücrelerinde redox mekanizması üzerinden oksijen radikallerini arttırarak kanser hücrelerini oksidatif strese karşı koruduklarını bulmuşlardır(20). Bu moleküler temeller üzerine çalışmamızda meme kanseri ile serum visfatin 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. 2014 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 birisidir ve kadınlarda meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2014 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 20.088/100.000 olarak rapor edilmiştir (1).Meme kanseri mortalitesi gün geçtikçe azalmaktadır. Bunun en önemli sebebi olarak erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi alternatiflerinin çoğalması gösterilmektedir (21).

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, daha sonra deoksiribonükleik asit’in (DNA) hatalı replikasyon olasılığını artırarak 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 (2). 45 yaşından önce menopoza girenlerin memekanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza girenlerden % 50 oranında dahaazdır. 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 (2).

Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir (3). Et kaynaklı yağ ve kafeinin de şiddetli atipi ve insitu kanser riskini artırdığı düşünülmektedir. Diyetin lifden zengin olmasında memede epitelial proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (22). Premenopozal over kaynaklı olan östrojen, postmenopozal dönemde periferik yağ dokuda bulunan androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulmaktadır (2). Postmenopozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında artış olduğu görülmekle birlikte obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir (4).

Aynı popülasyonda etnik olarak farklı topluluklarda meme kanseri görülme insidansı da farklılıklar gösterir (23). 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 (24). Ailesinde 1. ya da 2. dereceden yakınlarında meme kanseri olanlar, normal popülasyondan daha fazla meme kanseri görülme 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 kanser ne kadar erken yaşta olursa, diğer bireylerde görülme riski o kadar artıyor (24). Ailesel meme kanseri sendromlarının başında BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör gen (TSG) mutasyonları yer alır. Bunlardan herhangi birinde mutasyon olması halinde meme ve over kanseri riski artar. 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 (24).

Meme dokusu radyasyon etkisine en hassas dokulardan birtanesidir, 40 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (25).

Memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığı bir diğer risk faktörüdür. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık %1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır (26). Memedeki benign non-proliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, soliter papillom, basit fibroadenom) meme kanseri riskinde artışla ilişkili değildir (27). Meme kanserinde risk faktörleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri.

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

2.3.Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri

Meme karsinomu, mikroskobik 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 epitelinde kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise % 5'den az bir grubu oluşturmaktadır. Meme karsinomu in situ

ve invaziv (infiltratif) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Işık mikroskopunda stromaya invazyon görülmemektedir. İnvaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invazyon mevcuttur. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzakorganlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir (5). En sık kullanılan tanısalsınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (Tablo 2) (27). Diğer önemli histopatolojik bulgular ise, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve histolojik derecedir. Histolojik olarak tümörün farklılaşma derecesi Bloom-Richardson sistemine göre 3'e ayrılır. Bu sistemde tümörde tubul oluşumu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; grade I, II, III olarak adlandırılır (iyi diferansiye Grade 1, orta derecede diferansiye Grade 2 ve kötü diferansiye Grade 3) (8).

Meme kanserinde son zamanlarda yeni sınıflamalar yapılmaktadır ve bu sınıflamalar üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır (28). 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.

<i>İnvaziv Olmayan Kanser</i>	<i>İnvaziv Kanser</i>	<i>Meme başının Paget's</i>
Duktal Karsinoma in situ (DCİS)	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 vermekle birlikte en uygun tedavi yöntemlerini seçmemizi de kolaylaştırmaktadır (29).

Meme tümörleri üzerinde DNA mikroarray ve gen ekspresyonu 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 ve TNMK' lerinde kendi içinde bazal benzeri, normal meme benzeri (normal breast

like), Klaudin Düşük gibi tiplerin olduğu saptanmıştır (30). Meme kanserinin moleküler sınıflamasında tanımlanan bu alt tipler farklı klinik seyirler gösterirler.

Meme kanseri immunohistokimyasal özelliklerine göre alttiplerle sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Luminal A alt tipi, ER ve/veya PR pozitif HER2 ise negatiftir. Ki 67 düşük oranda saptanır. En sık görülen bu tip düşük dereceli tümörler olup yinleme riski düşüktür ve genellikle iyi prognoz gösterirler. Anti hormonal tedaviye iyi yanıt verirken kemoterapiye daha az yanıt verirler (31). St Gallen 2009 konsensüsünde meme kanserinin Luminal A kabul edilmesi için Ki67'de kritik eşik değeri %14 olarak kabul edilmiştir(28). 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 değerde PR' ü olanlar Luminal B gruba alınmıştır(19). 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 ekspresyon edilirken, Luminal B'de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazladır. Luminal B grubunda ER'ne bağlı genlerin ekspresyonu orta düzeydedir(32). HER-2 pozitif alt tip(non Luminal); ER ve PR negatif, HER-2 pozitifdir. Ekseri yüksek derecelidir ve Ki- 67 yüksektir. Tanı anında lenf bezi tutuluşu sıklıkla vardır. Kemoterapi ve anti HER-2 tedavilere yanıt verirler (31). Klinik olarak HER-2 pozitif tümörler tüm meme tümörlerin %15-20'sini oluşturur ve ancak, bunların yaklaşık %30-40 ER pozitif ve çoğunluğu ER negatiftir (29).

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 (29). Bu gruba giren başlıca tipler; bazal benzeri, Klaudin düşük ve normal benzeri grupların ayrıntıları 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≥%20(+) Ki-67<%14	Orta ER (+) PR <%20 (+) Ki-67 >%14	ER (+) Herhangi PR Herhangi Ki-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)	HER2 ve HER3 (+) GRB7(+) P53 mutasyonu (%71)	CK 5/6 (+) EGFR (+) P53 mutasyonu (%80)	Klaudin3,4,7v eE- 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	HER-2 IGF 1	IGF 1 Wnt/β catenin		
Meme kanserleri	%30	%20	%15-20	%15-20	%10-25	%5-7	%7
Beklenen 5 yıllık	%95	%50	%30	%30	%30	%50	%50

ER:ÖstrojenReseptörü,PR:ProgesteronReseptörü,Mut.:Mutasyon,eksp.:ekspresyon;EGFR:Epider

malgrowthfactorreceptor,HER-2:Humanepidermalgrowthfactorreceptor-2;GATA3,GATAbindingprotein3;XBP1,Xboxbindingprotein1;FOXA1,forkeadboxA1;FGFR1,fi broblastgrowthfactorreceptor1;MYBL2,myeloblastosisoncogene-like2; IGF, insulin-like growth factor; PI3K, phosphatidylinositol3kinase.

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 boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasını (M) esas alan evreleme sistemi kullanılmaktadır (33). Buna göre klinik ve patolojik veriler tümörün yaygınlığı konusunda, dolayısıyla prognoz hakkında bilgi verir.

Tablo 4’te meme kanserinde TNM sınıflaması bulunmaktadır.

Tablo 4.Meme kanseri için TNM sınıflaması

Primer Tümör	
TX T (Tümör)	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Duktal karsinoma in situ
Tis	Lobüler karsinoma in situ
Tis	Meme başının Paget Hastalığı +/- invaziv/in situ karsinom
T1	≤20 mm
T1mi	≤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 ödem (inflamatuvar karsinom için kriter
T4c	T4a+T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom

Lenf nodu metastazı klinik	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral seviye I, II metastazı (fikse değil)
N2a	Fikse ya da grup oluşturmuş ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Klinik olarak aşikar aksiller lenf bezi metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak
N3a	İpsilateral infraklavikuler lenf bezi metastazı
N3b	İpsilateral aksiller ve internal mammaryan lenf bezi metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikuler lenf bezi metastazı
Lenf nodu metastazı patolojik	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0(i-)	Histolojik ve immunohistokimyasal olarak negative
pN0(i+)	Histolojik ve immunohistokimyasal olarak saptanmış izole tümör hücreleri
pN0(mol-)	Histolojik olarak metastaz yok, moleküler bulgu (RT-PCR*) yok
pN0(mol+)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR*) var, histolojik ya da immunohistokimyasal
pN1mi	Mikrometastaz (>0,2mm <2 mm)
pN1a	1-3 aksiller lenf bezinde metastaz
pN1b	İnternal mammaryan lenf bezinde makro ya da mikrometastaz
pN1c	pN1a+pN1b
pN2a	4-9 aksiller lenf bezinde metastaz
pN2b	Aksiller lenf bezi metastazı olmaksızın klinik olarak saptanmış internal mammaryan
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf bezinde metastaz ya da infraklaviküler (seviye III)
pN3b	Bir ya da daha fazla metastatik aksiller lenf bezi varlığında klinik olarak aşikar
	Üçtenfazlaaksillerlenf bezindemetastazveinternalmammaryanlenf bezlerindesentinellen
	Makrometastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf bezi metastazı
Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
cM0(i+)	
M1	Klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın kemikiliği, uzakorgan, lenf bezleri ve kanda dolaşan ≤ 0.2 mm tümör hücreleri Uzak metastaz var

**Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanma durumunda 'klinik olarak belirgin terimi kullanılır.

**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 (33) genellikle göstermez.

2.6. pTNM Patolojik Sınıflama

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskobik 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, gereksiz toksisitesine maruz kalmaktadır. Bu nedenle, adjuvan sistemik tedaviden fayda görecektir hastaların seçimi ve gereksiz toksisite ve maliyetten kaçınmak için, güvenilir prognostik faktörlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Prognozun belirlenmesinde rutin patolojik değerlendirme temeldir (5). Klasik prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonudur. Yaş ise bağımsız prognostik parametredir. Genç hastalar yaşlılara göre kötü prognoza sahiptirler, en kötü prognoz 30 yaş altı hastalarda gözlenmektedir. Prognozun kötü seyretme riski, 45-50 yaşa göre 30 yaş altında iki kat artmıştır (34). En önemli prognostik değişken, tümörün evresidir (Tablo 6) (21).

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) (35).

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

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

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 (21), (7). Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık hastalısız yaşam % 70-80, aksiller lenf nodu metastazı varlığında yaklaşık % 30 saptanmıştır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sistemik metastaz riski daha fazla artar ve prognoz daha kötüdür. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (35) (7).

2.9. Tümörün Histopatolojik Tipi ve Grade'i

Meme karsinomları iyi, orta ve kötü prognozlu histolojik alt tipler olarak üç gruba ayrılabilir (Tablo 8). (36). Meme kanserinin özel tiplerini belirleyen morfolojinin, bir tümörün % 90'ından fazlasını hatta % 100'e yakın bölümünü oluşturması önemlidir (37), (7).

Tablo 8. Histolojik alt tiplere göre prognostik dağılım.

<i>İyi prognostik grup</i>	<i>Orta derece iyi prognostik grup</i>	<i>Kötü prognostik grup</i>
Tübüler Kribriform Müsinöz Adenoid kistik Sekretuar	Medüller karsinom Tübulo 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 (35).

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 (35), (37).

2.11. Hormon Reseptörleri

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktörlerdir (37), (7). Endokrin tedavi için prediktif belirleyici olarak, adjuvant ve metastatik meme kanserinde önemli bir yer tutar. ER ve PR pozitif tümörler daha iyi prognoza sahiptirler (5).

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 (2).

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 vetamoksifene dirençten de sorumludur. HER2 pozitif hastaların spesifik hedefleyici tedavi olan Transtuzumab'a (Anti-HER2) yanıtı daha iyidir (34), (7).

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 proliferen olan hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgileri vermektedir (38), (39).

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 p53genindeki mutasyon ve delesyonların, hem nod (+) hem de nod (-) hastalarda, azalmış hastaliksız ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (41), (13).

2.13.Adipositokinler

Adipoz doku tanınmadan önce sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer, bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar esas olarak lipitlerin biyokimyasal kompozisyonu ve sonuç olarak da termogenezdaki kahverengi adipoz doku üzerinde odaklanmaktaydı. 1994 yılında Friedman grubunun leptini keşfi ile adipoz dokunun farklı bir görevi fark edildi(13). Adipositokinler, leptinin öncülük ettiği bir grup adipoz doku hormonlarıdır (42). Leptinden sonra günümüze kadar adipositokin ailesinin 20 civarında üyesi tespit edildi.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

- 1- Diğer doku veya organlarda da adipoz doku ile eş zamanlı üretilen sitokinler (örn:TNF-alpha)
- 2- Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Ancak, adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilenler (örn: resistin).
- 3- Ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örn: leptin ve adiponektin).

Obezitenin bazı kanser formlarıyla olan ilişkisi uzun bir zamandır bilindiğinden (13) araştırmacılar, adipositokinlerin kanserojen olarak obezite ve kanser arasında başka bir bağlantısının olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadırlar (10).

Leptin veya adiponektin gibi tipik adipositokinler ilk olarak enerji depolanması ile hemeostazın düzenlenmesindeki rolleriyle tanınmışlardır. Örneğin, Santral sinir sistemi içerisinde hareket eden leptin, iştah kontrolünde negatif bir düzenleyici olarak önemli bir rol oynamaktadır (43) (44).

Vasküler fonksiyon, bağışıklık düzenlenmesi ve adiposit metabolizması üzerindeki adipositokinlerin etkileri; bunları metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyonun da dahil olduğu bir dizi klinik semptomdaki ve dislipidemi patogenezindeki kilit oyuncular yapmaktadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölümün ana risk faktörlerinden birisidir. Adipositokin salınımı, esas olarak endotel ve vasküler fonksiyonu etkileme ve değiştirme kabiliyetleri aracılığıyla ama aynı zamanda da bağışıklık fonksiyonları (45) üzerindeki değiştirici etkileri aracılığıyla, hipertansiyon ve ateroskleroz da dahil olmak üzere obezite ile kardiyovasküler fenotipler arasındaki ilişkinin mekanizmalarını açıklayabilir (46).

2.13.1.Omentin

Omentin , ilk olarak intelectin ismiyle intestinal paneth hücrelerinde izole edilmiştir. Buradaki fonksiyonu patojenik bakterilere karşı barsak immunitesini sağlamaktı(11). 2006 yılında omentin- 1, 34 k-Da boyutunda protein, adipoz doku da

yüksek düzeyde eksprese edilip visseral adipoz dokudan salındığı tespit edildi (47). Omentin sistemik metabolizma da rol oynamak üzere adipoz doku stromal vasküler hücrelerinden sekrete edilir fakat ek olarak otokrin ve parakrin mekanizmalarla yüksek düzeylerinde insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasında da görev alır. Omentin ayrıca inflamatuvar olaylarda da hücre farklılaşmasında AMPK/eNOS yoluyla üzerinden (JNK aktivasyonunu arttırarak) hücre farklılaşmasını ve inflamatuvar olayları süprese eder. Sağlıklı bireylerde dolaşan omentin – 1 seviyesi 0.37 g/ml olup obez kişilerde bu değer 0.31 g/dl ye düşmektedir. Bu da omentin-1 seviyesi ile obezite arasında ters korelasyon olduğunu gösterir. Yine düşük omentin-1 seviyesi olanlarda bozulmuş glukoz toleransı, tip-2 DM , artmış bel çevresi, yüksek tansiyon daha çok tespit edilmiştir. Bunlardan yola çıkarak omentin – 1 seviyesi ile metabolik sendrom açısından prediktif bir değer olduğunu düşünebiliriz (48).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda omentin – 1 seviyesinin BMI, glukoz, lipid parametrelerinden bağımsız olarak mesane, böbrek, meme kanserinde sağlıklı popülasyon ile kıyaslandığında daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir(49)(15)(14). Bu çalışmalara benzer şekilde HCC hücrelerinde de omentinin kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyerek antikanserojen etki gösterdiği düşünülmektedir. Zhang ve Zhou'nun yaptıkları çalışmaya göre, omentin -1, bir tümör süpresör gen olan p21 protein düzeyini arttırarak HCC proliferasyonunu engellemektedir. Ayrıca bax-bcl-2 ve caspaz-3 aktivasyonunu da sağlayarak apoptozu tetiklemektedir (50). Omentin ile yapılan çalışmalar hala çok sınırlı olmakla birlikte inflamatuvar süreçler, tümör süpresör ve kanser mekanizmaları üzerindeki etkileri hala net anlaşılmamıştır (51).

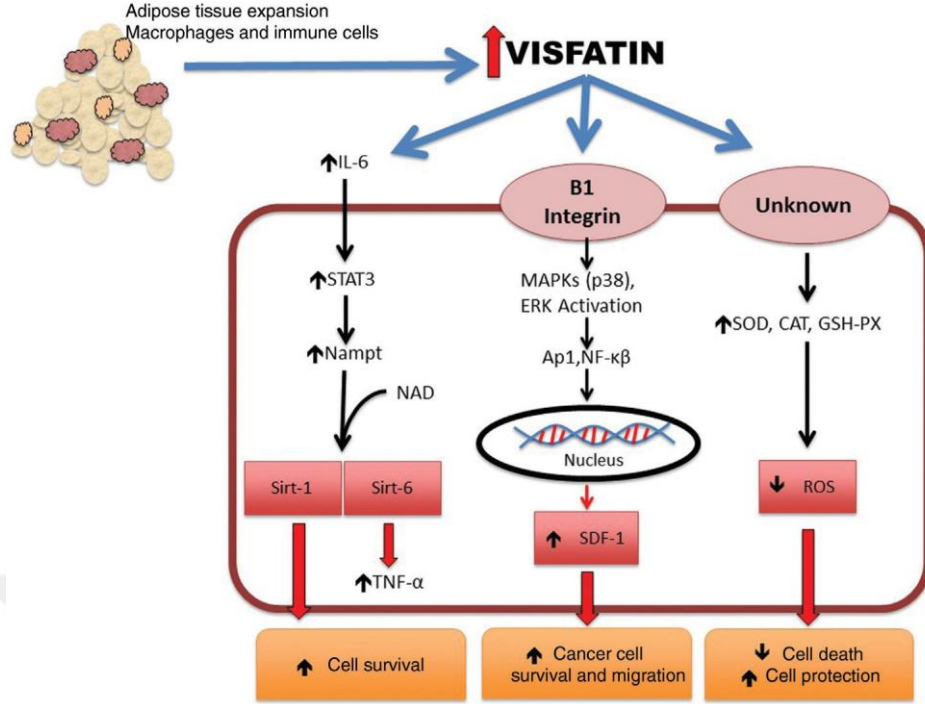
2.13.2. Visfatin

Visfatin 52 k–Da boyutunda preB-cell koloni sitümile edici faktör (PBEF) olarak tespit edilen küçük bir moleküldür(53). Nampt, 1957 yıllarında keşfedilen PBEF ve visfatin ile benzer özellikte moleküldür. Fakat keşfedildiği erken yıllarda karakteri net anlaşılamadığı için aynı molekül oldukları Rongvaux tarafından ilerleyen yıllarda bulunmuştur (54). Bu moleküller immün hücre sinyal iletimi, insülinomimetik etki, NAD biyosentez yollağında regülasyon gibi çeşitli biyolojik

rollerde görev almaktadırlar (54). Nampt, vücudun enerji dengesi ve diğer enzimlerin katolizörü olarak görev alan NAD biyosentezinde görev almaktadır. Yine visfatinin bir formu olan PBEF immün sistem hücrelerinde sekrete edilerek proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-alpha, IL-1B, IL-6) ekspresyonunu sağlar (54). Son form olan visfatin ise insülin benzeri görev yapar (55).

Chang tarafından yapılan son metaanalizde visfatin ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (57). Yine son çalışmalar da obez veya yüksek kilolu kişilerde serum visfatin değerlerinin yüksek saptandığını göstermiştir. Bu veriler ışığında obezite ile visfatin ilişkisi, kanser ve obezite ilişkisine de ışık tutacak olan visfatin kanser ilişkisi konusunda merak uyandırmaya başlamıştır.

Son yapılan çalışmalar farklı kanser patofizyolojisindeki rolleri üzerinde durmaktadır. Özellikle koloraktal kanser, postmenopazal meme kanseri ve over kanseri üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir (58) (59) (60). Visfatin ile kanser ilişkisi arasında çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Birincisi, visfatin direkt olarak IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır, fakat bu yolağın kanser üzerindeki ilişkisi hala netleşmemiştir (18). İkincil bir mekanizma da visfatinin kanser hücrelerinin yaşam süresini uzattığı temeli üzerinedir. Kanser hücrelerinde CXCR4 ve CXCR7 kemokin reseptörlerini eksprese ederek survival ve migrasyon yeteneğini arttırmaktadır (19). Üçüncül mekanizma da redox yolağını içermektedir. Visatin direkt olarak süperoksit dismutaz(SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelarini arttırmaktadır. Bundan dolayıdır ki kanser hücrelerinin oksidatif hasarlanma ve reaktif oksijen radikallerine karşı korumaktadır (20). Visfatin ile kanser ilişkisindeki mekanizmalar Şekil -1 da gösterilmiştir.



Şekil 1: Visfatin ile kanser ilişkisi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Materyal Metod

Çalışmaya 2015-2017 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran operasyon sonrası adjuvan kemoterapi öncesi meme kanseri tanılı hastalar, metastatik meme kanseri tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alınmıştır. Ayrıca adjuvan kemoterapi için başvuran hastalar 6. ayda kontrolleri de çalışmaya dahil edilmiştir. 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 ; 18 yaşından büyük ve 90 yaşından küçük olan meme kanserli kadın hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri de; 18 yaşından küçük hastalar, meme kanseri dışında ek malignitesi olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Adjuvan kemoterapi sonrasında ki hastalardan da 1 adet biyokimya tüpüne kan alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksi (BMI) kg/m^2 formülü ile hesaplanmıştır.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı (VA) hafif giysilerle, boy ayakkabısız ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplamasında, $\text{VA (kg)/Boy (m}^2\text{)}$ formülü kullanıldı.

3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Çalışmaya toplam 160 hasta alındı. Hastaların venöz kan örnekleri toplandı. venöz kan jelli tüplere (BD Vacutainer® serum ayırma tüpü, 8.5 ml) alındı. Alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 4000 g' de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri kapaklı eppendorf tüplerine porsiyonize edilerek $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ' de testler çalışılana kadar saklandı.

3.4. Biyokimyasal Parametreler

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

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı kullanıldı. Hasta gruplarının serum omentin, visfatin düzeyleri arasındaki ilişki düzeyini göstermek için non-parametrik Mann -Whitney U testi kullanıldı. Hastaların BMI, serum omentin, visfatin değerleri ve metastaz bölgeleri ve diğer prognostik faktörlerle ile korelasyonunu belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 2015-2017 yılları arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran 40 metastatik meme kanseri hastası, 40 postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu alındı. Adjuvan kemoterapi almış hastalar 6. Aylarında kontrole çağrılarak tekrar değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri, omentin ve visfatın düzeyleri kaydedildi. Grupların medyan yaşı adjuvan kemoterapi öncesi grupta 53, metastatik meme kanseri grubunda 56 kontrol grubunda ise 53 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p değeri:0,97). BMI'leri değerlendirildiğinde ise adjuvan kemoterapi öncesi grupta medyan değer 29 kg/m², metastatik hastalar grubunda 29.2 kg/m², kontrol grubunda ise 26,9 kg/m² olarak tespit edilmiştir (p değeri:0,10). Hastaların karakteristik özellikleri tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: Grupların karakteristik özellikleri

YAŞ	medyan	minumum	maximum
Nonmetastatik meme kanseri	53	33	78
Metastatik meme kanseri	56	23	77
Kontrol grubu	55.5	30	86
KİLO	(kg)	(kg)	(kg)
Nonmetastatik meme kanseri	72	48	118
Metastatik meme kanseri	70	52	105
Kontrol grubu	70	46	100
BMI	(kg/m ²)	(kg/m ²)	(kg/m ²)
Nonmetastatik meme kanseri	29	19.3	58.7
Metastatik meme kanseri	29.2	20.2	45.4
Kontrol grubu	26.9	20.4	34.8

Meme kanseri tanılı hastaların , hastalık özelliklerine göre değerlendirilmesi tablo 10 de gösterilmiştir.

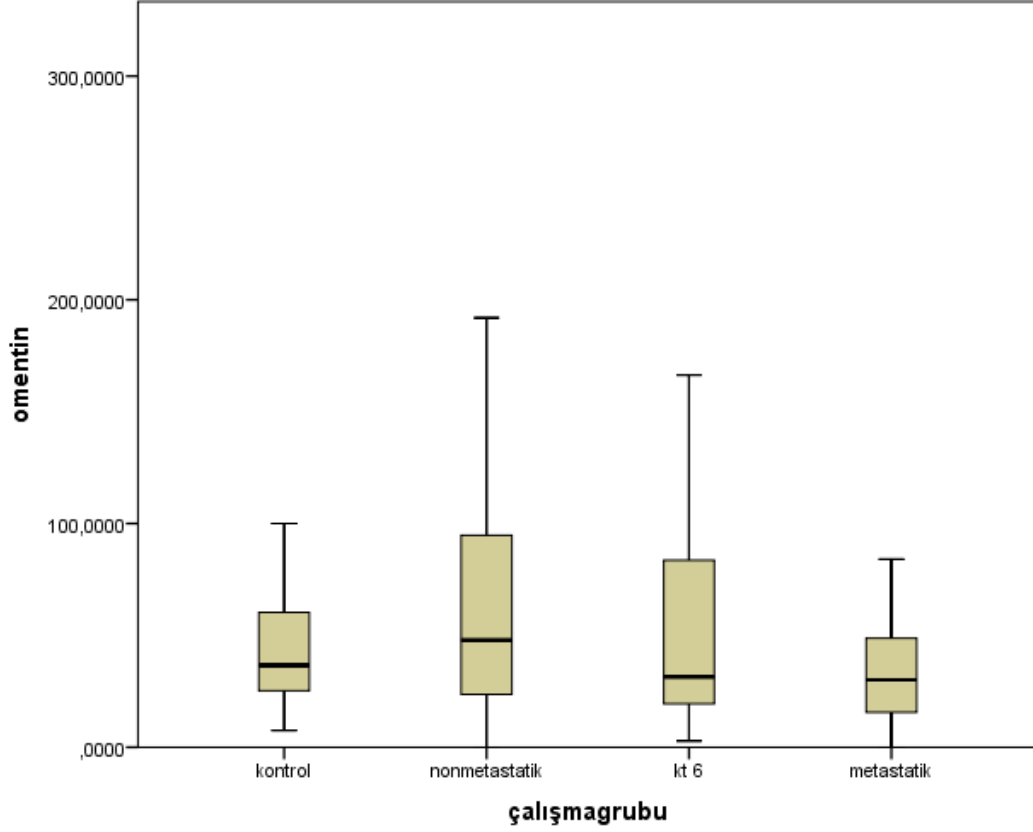
Tablo 10: Hastalık özelliklerine göre değerlendirilmesi

	nonmetastatik	metastatik	Toplam
1-10	19	7	26
ki67 10-20	14	8	22
20 üzeri	7	20	27
pozitif	35	22	57
Cerb-2 negatif	5	17	22
pozitif	5	13	18
hormon reseptör negatif	34	27	61

Metastatik meme kanseri tanılı hastalar kendi içinde metastaz yerlerine göre değerlendirildiklerinde 13 (%32) hastada kemik , 6 (%15) hastada karaciğer, 10 (%25) hastada yaygın, 8 (%20) hastada akciğer, 2 (%5) hastada beyin metastazı saptanmıştır.

Gruplar arasında omentin değerleri karşılaştırıldığında en yüksek değerler postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalarda (68.56 ng/ml), en düşük değerler ise metastatik meme kanseri tanılı hastalarda saptanmıştır (33.86 ng/ml). Kontrol grubunda ve adjuvan kemoterapi sonrası altıncı ay kontrolde ortalama serum omentin değerleri sırasıyla 49.62 ng/ml ve 55.08 ng/ml saptanmıştır. Metastatik meme kanseri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri:0,032). Kontrol grubu ile postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastaların omentin düzeyleri karşılaştırıldığında, postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastaların kontrol grubuna göre yüksek serum omentin düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p değeri:0,1). Postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastaların omentin değerlerinde 6.ayda düşme meydana geldiği kontrol grubu değerlerine

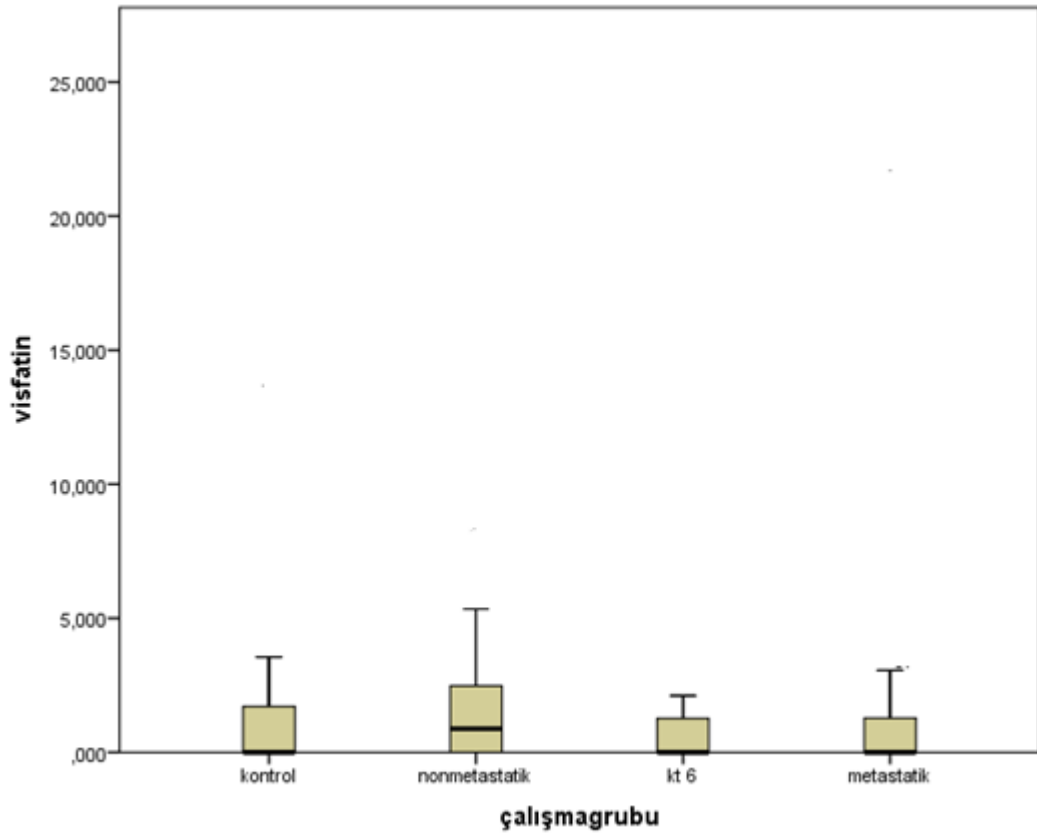
yaklaştığı saptanmıştır. Metastatik meme kanseri tanılı hastalar metastaz bölgelerine göre değerlendirildiklerinde, metastaz bölgelerine göre (beyin, karaciğer, akciğer, kemik, yaygın tutulum) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p değeri:0,6)



Şekil 2: Omentin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Visfatin değerleri ise hemen hemen tüm gruplarda benzer düzeylerde bulunmuştur. Ortalama visfatinde değerleri postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalarda 1.78 ng/ml, 6. Ay kontrollerinde 1,51 ng/ml, metastatik hastalarda 1.56 ng/ml, kontrol grubunda ise 1.68 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile metastatik hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p değeri:0,88). Yine kontrol grubu ile postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalar karşılaştırıldığında bu gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri:0,89). Omentin ve visfatin düzeyleri mean, minimum-maximum değerleri tablo 11 de gösterilmiştir. Metastatik hastalarda

metastaz bölgelerine göre hasta sayıları ve omentin visfatin düzeyleri ise tablo 12 de gösterilmiştir. Omentin değerlerinin tümör karakteristik özellikleri ve prognostik göstergelerle ile korelasyonu değerlendirildiğinde özellikle meme kanseri açısından kötü prognostik kriterlerinden olan HER2 ile negatif korelasyonu (p:0,049), iyi prognostik kriterlerden östrojen receptörü ile de pozitif korelasyonu (p:0,01) istatistiki anlamlı olarak tespit edilmiştir. CA 15-3, Ki-67, grade, evre ile de istatistiki anlama ulaşmayan negatif korelasyon saptanmıştır. Korelasyon analizi tablo 13' te gösterilmiştir.



Şekil 3: visfatin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Tablo 11: Serum omentin ve visfatin değerleri

		Mean değerleri	Minimum	Maximum
omentin	Kontrol grubu	49,629	7,5	182
	Adjuvan kt öncesi	68,568	5,6	282
	Adjuvan kt sonra	55,088	2,8	166,4
	metastatik	33,869	3,5	84,1
visfatin	Kontrol grubu	1,686	0,68	17,03
	Adjuvan kt öncesi	1,781	0,672	10,75
	Adjuvan kt sonra	1,516	0,66	12,11
	metastatik	1,565	0,6	21,47

Tablo 12 : Metastaz bölgelerine göre serum omentin ve visfatin düzeyleri

		N	Mean	Minimum	Maximum
omentin	kemik	12	31,717	3,5	69,5
	karaciğer	6	52,8	14,5	84,1
	yaygın	10	21,39	3,5	44,4
	akciger	5	37,52	24,7	54,5
	beyin	2	56,25	46,5	66
visfatin	kemik	13	2,284	0,71	21,47
	karaciğer	6	2,265	0,69	8,56
	yaygın	10	0,791	0,78	3,55
	akciger	8	1,192	0,7	5,15
	beyin	2	0,935	0,59	1,28

Tablo 13: Korelasyon analizi

		evre	omentin	visfatin	ca153	her2	er	qr	cerb2	kj67	grade
evre	Pearson Correlation	1	-,171	-,034	-,659**	,309**	-,177	-,221*	,260**	,265**	-,047
	Sig. (2-tailed)		,067	,710	,000	,006	,055	,017	,004	,004	,613
	N	120	116	120	39	79	118	116	119	115	120
omentin	Pearson Correlation	-,171	1	,028	-,214	-,228*	,306**	,110	-,045	-,112	-,117
	Sig. (2-tailed)	,067		,730	,217	,049	,001	,246	,633	,244	,212
	N	116	154	154	35	75	114	112	115	111	116
visfatin	Pearson Correlation	-,034	,028	1	-,113	,046	,058	,088	-,112	,011	,047
	Sig. (2-tailed)	,710	,730		,495	,685	,529	,348	,224	,905	,611
	N	120	154	160	39	79	118	116	119	115	120
ca153	Pearson Correlation	-,659**	-,214	-,113	1	-,136	,259	,140	-,070	-,194	,003
	Sig. (2-tailed)	,000	,217	,495		,417	,112	,394	,676	,273	,987
	N	39	35	39	39	38	39	39	38	34	39
her2	Pearson Correlation	,309**	-,228*	,046	-,136	1	-,060	-,274*	,883**	,181	,048
	Sig. (2-tailed)	,006	,049	,685	,417		,600	,016	,000	,122	,673
	N	79	75	79	38	79	78	77	79	74	79
er	Pearson Correlation	-,177	,306**	,058	,259	-,060	1	,459**	,058	,025	-,210*
	Sig. (2-tailed)	,055	,001	,529	,112	,600		,000	,534	,794	,022
	N	118	114	118	39	78	118	116	117	113	118
qr	Pearson Correlation	-,221*	,110	,088	,140	-,274*	,459**	1	-,201*	-,218*	-,093
	Sig. (2-tailed)	,017	,246	,348	,394	,016	,000		,031	,021	,320
	N	116	112	116	39	77	116	116	115	111	116
cerb2	Pearson Correlation	,260**	-,045	-,112	-,070	,883**	,058	-,201*	1	,202*	,025
	Sig. (2-tailed)	,004	,633	,224	,676	,000	,534	,031		,031	,791
	N	119	115	119	38	79	117	115	119	114	119
kj67	Pearson Correlation	,265**	-,112	,011	-,194	,181	,025	-,218*	,202*	1	,307**
	Sig. (2-tailed)	,004	,244	,905	,273	,122	,794	,021	,031		,001
	N	115	111	115	34	74	113	111	114	115	115
grade	Pearson Correlation	-,047	-,117	,047	,003	,048	-,210*	-,093	,025	,307**	1
	Sig. (2-tailed)	,613	,212	,611	,987	,673	,022	,320	,791	,001	
	N	120	116	120	39	79	118	116	119	115	120

5.TARTIŞMA

Bu çalışma da serum omentin ve visfatin düzeyleri postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi meme kanseri tanılı hastalar, adjuvan kemoterapi sonrası 6. Ayındaki hastalar, metastatik meme kanseri tanılı hastalar ve kontrol gruplarında değerlendirilmiştir .

Çalışmamızda serum omentin düzeyleri en düşük metastatik meme kanseri tanılı hastalarda saptanmıştır (mean değeri:33,869 ng/ml). Kontrol grubunda, postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası altıncı ay hasta gruplarında ortalama serum omentin değerleri sırasıyla 49.62 ng/ml, 68.56 ng/ml ve 55.08 ng/ml saptanmıştır. Kontrol grubu ile metastatik meme kanseri tanılı hasta grubunun serum omentin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p değeri:0,034). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi meme kanseri tanılı hastaların omentin düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p değeri:0,1). Postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastaların omentin değerlerinde 6.ayda düşme meydana geldiği kontrol grubu değerlerine yaklaştığı saptanmıştır. Alae ve arkadaşlarının meme kanseri tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada meme kanseri tanılı hastaların serum omentin seviyeleri çalışmamıza benzer özellikte kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır(15). Yeung ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada serum omentin düzeyleri normal popülasyon ile yüksek dereceli over kanseri tanılı hastalar karşılaştırıldığında, over kanseri tanılı hastalarda serum omentin seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (16).

Fakat çalışmamızdan farklı olarak Üyetürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu kolorektal kanserli olgularda omentin seviyesinin yüksek tespit edildiği çalışmada bulunmaktadır. Fakat bu çalışma incelendiğinde hastaların operasyon sonrası omentin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur(58). Çalışmamızda postoperatif adjuvan grupta kontrol grubuna göre serum omentin değerlerinde saptanan yüksekliğe benzer niteliktedir. Postoperatif erken dönemde kontrol grubuna göre omentin değerlerindeki yüksekliğin, altıncı ay kontrolde düşmesinin kontrol grubundaki değerlere yaklaşmasının postoperatif inflamatuvar

süreçlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Operasyon öncesi metastazı olmayan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birini oluşturmaktadır. Yeni tanı metastatik olmayan hastaların omentin seviyeleri bilinmemesi nedeniyle yorum yapılamamaktadır. Zhang ve arkadaşları hepatocelüler karsinom tedavi planlamasında omentini kullanarak moleküler düzeyde yapmış oldukları çalışmada omentinin HEPG2 ve HuH-7 hücrelerinde JNK yolağını aktive ederek inflamuar süreçte görev aldığı gözlenmiştir, bu da çalışmamızdaki postoperatif süreçte yükselmeyi destekler niteliktedir(13). Yine aynı çalışmada omentinin HEPG2 ve HuH-7 hücrelerinde özellikle p53 deasetilasyonu inhibe etmek suretiyle p53 düzeylerini arttırarak hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Obezite ve kanser ilişkisi arasında birçok çalışma olsa da henüz obezite ve visseral yağ dokusunun hangi mekanizmalar ve sitokinler üzerinden etki ettiği netleştirilememiştir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda ve farklı kanser dokularında farklı etkileri olduğu düşünülebilir.

Shen ve arkadaşlarının mesane kanseri tanılı hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada da serum omentin düzeyleri sağlıklı popülasyona göre değerlendirildiğinde anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (14).

Diğer taraftan Yıldız ve arkadaşlarının yapmış olduğu over kanserli hastaların omentin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada, over kanserli hastalarda omentin seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir(18). Benzer şekilde Üyetürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada da benign prostat hiperplazisi ile prostat kanseri tanılı hastaların serum omentin düzeyleri karşılaştırıldığında prostat kanseri tanılı grupta benign prostat hiperplazili gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır(62).

Çalışmamızda omentin değerleri ile diğer prognostik göstergelerin korelasyonu incelendiğinde omentin düzeylerinin meme kanserinde kötü prognostik kriterlerden birisi olan HER2 ile negatif korelasyon, iyi prognostik kriterlerden olan ER ile de pozitif korelasyon gösterdiği bu korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Serum omentin düzeylerinin evre, grade, CA15.3, Ki67 ile istatistiksel anlamlığa ulaşmayan negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu

sonuçlar meme kanserinde omentin düzeylerinin prognostik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Serum omentin düzeyleri ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatmak amacıyla daha fazla hasta grubuyla inceleme yapmak gerekmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen grupların ortalama visfatin değerleri postoperatif adjuvan kemoterapi alan hastalarda 1.78 ng/ml, 6. Ay kontrollerinde 1,51 ng/ml, metastatik hastalarda 1.56 ng/ml, kontrol grubunda ise 1.68 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Grupların serum visfatin seviyeleri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır (p değer > 0.05). Serum visfatin ve kanser ilişkisini farklı kanser türlerinde araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle serum visfatinin kanser patofizyolojisinde yer aldığına dair önemli çalışmalar bulunmaktadır. Hung ve arkadaşlarının yapmış olduğu visfatin ve meme kanseri ilişkisini inceleyen moleküler çalışmada özellikle c-abl ve STAT-3 üzerinden korelasyon tespit edilmiştir (63). Bu korelasyon üzerinden visfatin düzeyi yüksek tespit edilen hücelere imatinib tedavisi verildiğinde hücelerde proliferasyonun azaldığı gözlenmiştir. Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise visfatin ile meme kanserinin prognostik ilişkisi açısından, artan visfatin seviyelerinin kötü prognoz ve metastaz üzerine etkileri tespit edilmiştir (64). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olan bu sonucun hasta sayımızdaki yetersizlikten kaynaklı olduğunu düşünebilir. Serum visfatin ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalar yapmak daha yararlı olacaktır.

MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA SERUM OMENTİN VE VISFATİN DEĞERLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Amaç: Adipoz dokunun günümüzde vücudu koruma özelliğinden çok daha fazla öneme sahip olduğu farkedilmiştir. Adipositokinlerin özellikle kanser patofizyolojisinde de yer aldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda serum omentin ve visfatin değerlerinin meme kanseri üzerindeki prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya metastatik olmayan postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalar, aynı hastaların adjuvan kemoterapi sonrası 6. Ay kontrolü, metastatik meme kanseri tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların serum omentin, visfatin değerleri için serum örnekleri alındı. Boy, kilo ölçümleri yapılarak BMI'leri hesaplandı. Farklı gruplardaki hastaların serum omentin ve visfatin değerleri incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş, boy, kilo ve BMI leri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu (p değeri >0,05). En yüksek serum omentin değerleri postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalarda saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p değeri:0,14). Metastatik meme kanseri tanılı hastalarda ise omentin değerlerinin en düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir ve bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değeri:0,034). Ayrıca opere meme kanseri tanılı hastaların adjuvan tedavi sonrasında altıncı ay kontrol omentin değerleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum omentin değerleri birbirine benzer olarak bulunmuştur. Grupların serum visfatin değerleri incelendiğinde ortalama visfatinde değerleri postoperatif adjuvan kemoterapi öncesi hastalarda 1.78 ng/ml, 6. Ay kontrollerinde 1,51 ng/ml, metastatik hastalarda 1.56 ng/ml, kontrol grubunda ise 1.68 ng/ml olarak hesaplanmıştır Gruplar arasındaki serum visfatin değerlerinde ise farklılık gözlenmemiştir (p değeri >0,05).

Sonuç: Bu çalışmada serum omentin düzeylerinin metastatik meme kanseri tanılı hastalarda kontrol grubuna oranla düşük bulunduğu gözlenmiştir. Bu da serum

omentin düzeylerinin tümör yükü ile negatif korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca postoperatif adjuvan kemoterapi öncesinde bulunan yüksek değerlerinde omentinin inflamatuvar fonksiyonuna bağlı olduğu düşünülebilir. Serum omentin düzeyi ile kanser ilişkisini aydınlatabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda serum visfatin düzeyleri ile gruplar arasında fark bulunmamıştır. Fakat bu bulgunun desteklenebilmesi için de daha fazla hasta popülasyonu ile çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelime: omentin, visfatin, meme kanseri



PROGNOSTIC IMPORTANCE OF SERUM OMENTIN AND VISFATIN VALUES OF PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER

Purpose: It has lately been noticed that adipose tissue has much more importance than its body protection feature. Adipocytokines have been observed especially taking place in cancer pathophysiology. In our study; we aimed to research the prognostic importance of serum omentin and visfatin values on breast cancer in breast cancer patients.

Material and method: Postoperative before adjuvant chemotherapy, same patients' 6th month controls post adjuvant chemotherapy, metastatic breast cancer patients and a healthy control group were included in the study. Serum samples are collected from patients for serum omentin and visfatin values. Patients' height and weight measurements taken and BMI's calculated. Serum omentin and visfatin values from different patient groups have been analyzed.

Findings: There was no difference statistically between patients' age, height, weight and BMI's (p value $> 0,05$). The highest levels were detected postoperative before adjuvant chemotherapy treatment patients but this highness was not statistically meaningful when compared to the control group (p value:0,14). However the omentin values observed in metastatic breast cancer patients were on lowest level and these values have proven statistically meaningful when compared to the control group. Furthermore the post adjuvant treatment control omentin values and omentin values of control group were similar. Visfatin values of the groups; the mean visfatin value of postoperative before adjuvant chemotherapy group 1,78 ng/ml, six month controls of this group 1,51 ng/ml, the group of metastatic 1,56 ng/ml, healthy control group 1,68 ng/ml. There was no difference observed between the visfatin values of groups (p value $> 0,05$).

Conclusion: In this study; the serum omentin values in metastatic breast cancer patients were found to be low in comparison to the control group. And this can be

conceived as serum omentin levels being in negative correlation with the tumour burden. Also the high values found in postoperative before adjuvant chemotherapy can be thought to be connected to the inflammatory function of omentin. More studies are needed to lighten the connection between cancer and serum omentin levels. There was no difference of serum visfatin levels found between the groups. But to support these findings, more studies need to be made with a higher patient population.

Key words: omentin, visfatin, breast cancer



6.KAYNAKLAR

1. 2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri.
2. 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.
3. 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.
4. Engin K, Çetintaş SK. Meme kanserlerinde klinik prognostik faktörler. *Meme kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005 :207-211.
5. Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology. Third Edition* Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
6. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A. Prognostik significance of peritumoral lymphatic invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
7. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9:606-616.
8. Tavasoli F, Deville P. WHO classification of tumours, *Tumours of the Breast and Female Genital Tract*, ed.Tavasoli F, Deville P, IARC Press, 2003.
9. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *nature*, 1994, 372(6505), 425.
10. Garofalo C, Saurmaczea E: *Leptin and cancer*, *J Cell Physiol*, 2005, 207: 12-22.
11. Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998,251:759–62.
12. Yamawaki, H., Kuramoto, J., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., & Hara, Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in

human endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 2011,408: 339-343.

13. Zhang, Y. Y., & Zhou, L. M. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *European journal of pharmacology*, 2013, 698(1), 137-144.

14. Zhang, Y., Yang, C., Hao, Z., Shen, X., Zhou, J., Zhang, L., & Liang, C. Circulating levels of adipocytokines omentin-1 and adiponectin in patients with bladder cancer. *International Journal Of Clinical And Experimental Pathology*, 2016, 9(11), 11718-+.

15. Alaei, M., Farahani, H., & Mohaghegh, F. Circulating levels of omentin-1 in patients with breast cancer. *Archives of Medical Laboratory Sciences*, 2016, 2(1).

16. Yeung, C. L. A., Onstad, M., Yeung, T. L., Leung, C. S., Schmandt, R., Lu, K. H., & Mok, S. C. Omentin: A novel adipokine in the omental microenvironment associated with ovarian cancer progression. 2014: 4887-4887.

17. Yıldız Y, Küçükzeybek Y, Alacacioglu A, Taskaynatan H, Yıldız İ, Varol U, Demir L . Serum Levels Of Omentin-1 In Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Acta Medica Mediterranea*, 2017, 33: 549.

18. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* 2004, 279:50754–63., 279.

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.

20. Buldak RJ, Buldak L, Polaniak R, Kukla M, Birkner E, Kubina R, Kabala-Dzik A, Dulawa-Buldak A, Zwirska-Korczala K. Visfatin affects redox adaptive responses and proliferation in Me45 human malignant melanoma cells: an in vitro study. *Oncol Rep* 2013.

21. 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.

22. Hislop, T. G., Band, P. R., Deschamps, M., Ng, V., Coldman, A. J., Worth, A. J., & Labo, T. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *American journal of epidemiology*, 1990, 131(2), 263-270.

23. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. *Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol* 2001;2:133.
24. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. *Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. Intern Med J* 2001;31:349.
25. Boice JD, L.C.a.P.D., *Ionizing radiation. Cancer epidemiology and prevention Oxford University Press, New York* 1996, 319-354.
26. 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.
27. *Data on SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)* http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.
28. Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., Conway, K., S. L. *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Jama*, 2006, 295(21), 2492-2502.
- 29 Haydaroglu A. *Meme Kanserinde Molekuler Siniflama. Haydaroglu A, ed. Meme Kanserinde Modern Radyoterapi. Uygulamaları. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basım Evi; 2014,37-46.*
30. Cristofanilli, M., Hayes, D. F., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Reuben, J. M., H. A. *Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology*, 2005, 23(7), 1420-1430.
31. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. *Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. Cancer Invest* 2008;26(1):1-10.
32. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., 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.
33. Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., L. L. *. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. Journal of clinical oncology*, 2002,20(17), 3628-3636.

34. 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.*
35. 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.*
36. Ingle, J., *Prognostic factors in women with node negative breast cancer. ASCO Educational Book, 1991: 108-113.*
37. 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.*
38. Urruticoechea, A, Smith, IE, Dowsett, M. *Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7212.*
39. Trihia, H, Murray, S, Price, K. *Ki-67 expression in breast carcinoma. Cancer 2003; 97:1321.*
40. Patocs, A, Zhang, L, Xu, Y. *Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. N Engl J Med 2007; 357:2543.*
41. 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.*
42. Ricquier D: *Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. Proc Nutr Soc, 2005, 64: 47- 52.*
43. Kaminski, T., Smolinska, N., Gajewska, A., Siawrys, G., Okrasa, S., Kochman, K., & Przala, J. *Leptin and long form of leptin receptor genes. Journal of Physiology and Pharmacology, 2006, 57(1), 95-108.*
44. Konturek, S. J., Konturek, P. C., Pawlik, T., & Brzozowski, T. *Brain-gut axis and its role in the control of food intake. Journal of physiology and pharmacology, 2004, 55(2), 137-154.*

45. Tilg H, Moschen AR.: *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity*, *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 772-783.
46. Ostlund Jr, R. E., Yang, J. W., Klein, S., & Gingerich, R. *Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates*. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 1996, 81(11), 3909-3913.
47. Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., ... & Gong, D. W. *Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006, 290(6), E1253-E1261.
48. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, Higuchi A, Terasaki H, Kihara S, Murohara T. *Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors*. *Diabet Metab Syndr* 2012;4:37.
49. Shen, X. D., Zhang, L., Che, H., Zhang, Y. Y., Yang, C., Zhou, J., & Liang, C. Z. *Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer*, 2016, *Cytokine*, 77, 50-55.
50. Zhang YY, Zhou LM. *Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells*. *Eur J Pharmacol* 2013, 698:137-44.
51. Andrea Booth, Aaron Magnuson, Josephine Fouts and Michelle Foster*.
52. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. *Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor*. *Mol Cell Biol* 1994,14:1431-7.
53. Rongvaux, A., Shea, R. J., Mulks, M. H., Gigot, D., Urbain, J., Leo, O., & Andris, F. *Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis*. *European journal of immunology*, 2002, 32(11), 3225-3234..

54. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukocyte Biol* 2008,83:804–16.
55. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JCR, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 2006, 91:295–9.
56. Uyeturk, U., Alcelik, A., Aktas, G., & Tekce, B. K. Post-treatment plasma omentin levels in patients with stage III colon carcinoma. *J. BUON*, 2014, 19(3), 681-685.
57. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011,27:515–27.
58. Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, Nabipour I. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine* 2013,62:81–5.
59. Huang WS, Chen CN, Sze CI, Teng CC. Visfatin induces stromal cell-derived factor-1 expression by beta1 integrin signaling in colorectal cancer cells. *J Cell Physiol* 2013, 228:1017–24.
60. Dalamaga M. Nicotinamide phosphoribosyl-transferase/visfatin: a missing link between overweight/obesity and postmenopausal breast cancer? Potential preventive and therapeutic perspectives and challenges. *Med Hypoth* 2012, 79:617–21.
61. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with pro-inflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007, 178:1748–58.
62. Uyeturk, U., Sarici, H., Tekce, B. K., Eroglu, M., Kemahli, E., Uyeturk, U., & Gucuk, A. Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Medical oncology*, 2014, 31(4), 1.

63.. Hung, A. C., Lo, S., Hou, M. F., Lee, Y. C., Tsai, C. H., Chen, Y. Y., ... & Wu, S. C. Extracellular visfatin-promoted malignant behavior in breast cancer is mediated through c-Abl and STAT3 activation. *Clinical Cancer Research*. 2016.

64. Li, X. Y., Tang, S. H., Zhou, X. C., Ye, Y. H., Xu, X. Q., & Li, R. Z. Preoperative serum visfatin levels and prognosis of breast cancer among Chinese women. *Peptides*, 2014, 51, 86-90.

