



T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİNİN SERUM
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE ENDOTELİN 1
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mete KARA

İZMİR-2015



T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİNİN SERUM
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE ENDOTELİN 1
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mete KARA

Danışman

Doç. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU

İZMİR-2015

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının başlangıcından bitimine kadar hiçbir desteği esirgemeyen, çalışkanlığı ve karakteri ile örnek aldığım tez danışmanım Doç.Dr.Ahmet ALACACIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim ve tez yapım aşamasında çok önemli katkıları olan, her türlü zorlukta ve stresli durumda yol gösteren Uz.Dr.Murat AKYOL'a,

Tez yapımındaki katkılarından dolayı Uz.Dr.Leyla DEMİR'e,

Tez yapımındaki emeklerinden dolayı Recep BALIK'a ve Ece USLU GÜVENDİ'ye,

Asistanlık eğitimimde emeği geçen Doç.Dr.Dilek Ersil SOYSAL'a, Uz.Dr.Ebru TEKEŞİN'e, çalışmaktan mutluluk duyduğum Uz.Dr.Mehmet SONBAHAR'a, birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi, deneyim, disiplin ve mesleki prensiplerinden yararlandığım Prof.Dr.Servet AKAR'a,

Asistanlık süresince her anımda yanımda olan arkadaşlarım İlhan YILDIRAN'a, Altay İLDAN'a, Barış GELEN'e, Eyüp ÇOBAN'a ve mesai saatlerini ve zorlu nöbet akşamlarını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Tıbbiyelik ruhunu yaşatan, hayatımda unutulmaz yeri olan ve yüzünü kara çıkarmayacağıma söz verdiğim Prof.Dr.Necat İMİRZALIOĞLU'na,

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme, babama ve ağabeyime,

Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olduğunu bildiğim yol arkadaşım Müge MERCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mete KARA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Memenin Anatomisi	2
2.2. Memenin Fizyolojisi	4
2.3. Meme Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.4. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.5. Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri	8
2.6. Meme Kanserlerinde Evreleme	9
2.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler	13
2.8. Moleküler ve Genomik Faktörler	14
2.9. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi	15
2.9.1. Lokal/Bölgesel Tedavi	15
2.9.2. Erken Evre Meme Kanserinde Sistemik Adjuvan Tedavi	15
2.9.2.a. Antrasiklinler-Doksorubisin	16
2.9.2.b. Taksanlar	17
2.9.2.c. DNA Hasarı Yapan Ajanlar	17
2.9.3. Kemoterapi Ajanlarına Bağlı Yan Etkiler	18
2.10. Endotel	19
2.11. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)	22
2.11.1. ADMA ve Metabolizması	24
2.11.2. ADMA ve Oksidatif Stress	25
2.11.3. ADMA'nın Endotel Hasarı ile İlişkisi	25
2.12. Endotelin-1	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Materyal Metod	29
3.2. Antropometrik Ölçümler	29
3.3. Biyoelektrik İmpedans Analizi	29
3.4. Örneklerin Alınması ve Saklanması	29
3.5. Biyokimyasal Parametreler	30
3.6. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA-SONUÇ	35
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

ADP: Adenozin difosfat

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ANG II: Anjiotensin II

ATM: Mutant Ataxia-Telangiectasia

ATP: Adenozin trifosfat

BRCA 1/2: “Breast Cancer 1” ve “ Breast Cancer 2”

BMI: Vücut kitle indeksi

cNOS: Yapısal (konstitütif) nitrik oksit sentaz

DAG: Diaçilgliserol

DCIS: Duktal karsinoma in situ

DDAH: Dimetilaminohidrolaz

DNA: Deoksiribonükleik asit

ECE: Endotelin converting enzim

EDCF: Endotel kaynaklı konstriktör faktör

EDRF: Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör

eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz

EDRF: Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

ET-RA: ETA reseptörü

ET-RB: ETB reseptörü

ET-RC: ETC reseptörü

ET-1: Endotelin 1

ET-2: Endotelin-2

ET-3: Endotelin-3

FISH : Fluorescence in situ hybridization

cGMP: Guanozin monofosfat

IP3: İnositol trifosfat

İL-8: İnterlökin 8

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

LCUS: Lobuler karsinoma in situ

L-NMMA: NG-monometil-L-arjinin

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MORE: Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation

MRM: Modifiye radikal mastektomi

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PG I2: Prostatiklin

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

PRMT: Protein arjinin metil transferaz

SDMA: Simetrik dimetilarjinin

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TSG: Tümör süpresör gen

t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü

T2DM : Tip 2 diabetes mellitus

UICC: Union International Contre Cancere

VEGF: Vascular endothelial growth factor

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WHR: Bel kalça oranı

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri

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

Tablo 3. AJCC Evreleme Sistemi

Tablo 4. Bölgesel lenf nodülleri (N) klinik sınıflama

Tablo 5. Uzak metastaz (M)

Tablo 6. The American Joint Committee on Cancer 2010 sınıflaması

Tablo 7. İleri Evre Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Tablo 8. Güncel adjuvan kemoterapi uygulamaları

Tablo 9. Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

Tablo 10. Meme Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 11. Serum ADMA, Endotelin, Vücut Kompozisyonları ve Antropometrik Ölçümler

Tablo 12. Hasta Grubunda Pearson's ya da Spearman's Testine Göre Değişkenlerin Korelasyonu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memenin anatomik lokalizasyonu

Şekil 2. Memenin yapısı

Şekil 3. L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapıları

METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİNİN SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE ENDOTELİN 1 ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Metastatik olmayan meme kanserli hastalarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve endotelin-1 (ET-1) düzeyleri ile vücut kompozisyonlarının, adjuvant kemoterapi uygulanması öncesi ve sonrası değişimlerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya metastatik olmayan meme kanserli 72 hasta dahil edildi. Hastaların adjuvan kemoterapi öncesi antropometrik ölçümleri ve TANITA cihazıyla biyoelektrik impedans analizleri yapıldı. Hastaların aldıkları adjuvant tedavinin serum ADMA ve ET-1 düzeylerine ve vücut kompozisyonlarına etkileri incelendi.

Bulgular: Adjuvan kemoterapi sonrası hastalarda serum ADMA düzeyleri bazal düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken serum ET-1 düzeyleri bazal düzeylerine göre azalma göstermesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum ADMA düzeylerindeki artış hem adjuvan antrasiklin bazlı kemoterapi kolunda hem de adjuvan antrasiklin-taksan bazlı kemoterapi kolunda benzerdi. Adjuvan kemoterapi sonrası vücut kitle indeksi (BMI), yağsız vücut kitlesi (FFM), kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresinde artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışmada adjuvan kemoterapi sonrası serum ADMA düzeylerinde vücut kompozisyonlarından bağımsız olarak istatistiksel artış görülürken, bu artış antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi rejimlerine bağlı meydana gelen endotel disfonksiyonuna bağlı olabilir. ADMA düzeyi artışı nitrik oksit inhibisyonu ile vazodilatasyonu engellemektedir. Adjuvan kemoterapi ile tümöral dokuda perfüzyon

bozularak iskemi ve hipoksi meydana geliyor olabilir. Adjuvan kemoterapiye bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasada serum ET-1 düzeyleri azalmıştır. ET-1 düzeyindeki azalma adjuvan kemoterapi sonrası tümör yükündeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir. ET-1 düzeyindeki azalma adjuvan kemoterapinin anjiogenezi, proliferasyonu inhibe etmesini de desteklemektedir. Bunu aydınlatmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelime: ADMA, ET-1, meme kanseri, adjuvan kemoterapi

THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ASYMMETRIC DIMETHYL-ARGININE AND ENDOTHELIN 1 LEVELS IN NON-METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS

Summary

Objective: It was aimed to observe changes in body composition, serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and endothelin-1 (ET-1) levels that associated with endothelial dysfunction before and after implementation of adjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients.

Methods: Seventy-two patients with non-metastatic breast cancer were included in the study. Before adjuvant chemotherapy, patients' anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis with TANITA device was performed. Adjuvant treatment effects on patients' serum ADMA and ET-1 levels and body composition were examined.

Results: In this study, while patients' serum ADMA levels showed a statistically significant increase compared to the baseline after adjuvant chemotherapy; the decrease of serum endothelin levels compared to the baseline level wasn't statistically significant. The increase in ADMA levels were similar in both adjuvant anthracycline-based adjuvant chemotherapy group and anthracycline-taxane based chemotherapy group. Although there was an increase in BMI, FFM, weight, waist circumference, hip circumference and waist/hip ratio after adjuvant chemotherapy, this increase was not statistically significant.

Conclusion: In this study, after adjuvant chemotherapy, a statistically significant increase in the serum ADMA levels that independent of body composition was observed, this increase may be due to endothelial dysfunction that occurs

anthracycline and taxane containing chemotherapy regimens. Increased ADMA levels prevent vasodilatation by inhibition of nitric oxide. Adjuvant chemotherapy may deteriorate tumor tissue perfusion and result ischemia and hypoxia. There was a statistically insignificant decrease in serum endothelin-1 levels after adjuvant chemotherapy. The decrease in ET-1 levels after adjuvant chemotherapy may be due to the reduction in tumor load. The decrease in ET-1 levels also supports adjuvant chemotherapy's inhibition of angiogenesis and proliferation. More studies are necessary to clarify these findings.

Keywords: ADMA, ET-1, breast cancer, adjuvant chemotherapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda görülen en sık malign tümördür¹. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir¹. Kadınlar arasında tüm dünyada kanser olgularının %29'u ve kansere bağlı ölümlerin %14'ü meme kanserinden kaynaklanmaktadır¹.

Tanı esnasında uzak metastazların olmaması hastalığın sağkalım şansını arttırmaktadır². Bununla birlikte meme kanserine bağlı mortalitenin daha da azaltılabilmesi, hastalığın prognozunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesine bağlı olup, gelişebilecek metastazların yanı sıra diğer patolojik ek hastalıkların da öngörülebilmesi ile yakından ilişkilidir².

Meme kanseri sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalık sürecinde hem tümör dokusunda hem de serumda başta tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (İL-8), anjiotensin II (ANG II) olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve bu artışın kanserin evresi ve prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir³⁻⁴. Meme kanserli hastaların prognozunda kardiyovasküler hastalıkların, primer kanserden ölüm oranlarına yakın derece etkili olduğu bulunmuştur⁵. Meme kanserinde artmış kardiyovasküler hastalıkların ve endotel disfonksiyonu riskini sadece sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleriyle açıklamak yeterli değildir. Artmış inflamatuvar aktivite ve otoimmün faktörler kardiyovasküler sistem için ek risk gelişiminde suçlanmaktadır. Meme kanserinde artış gösterebilen sitokinlerin, vazoaktif peptitler sonucunda vasküler endotelyum disfonksiyona, ateroskleroza ve protrombotik olaylara neden olmaktadır⁶. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler risk faktörlerinin ortak bir sonucudur ve artan reaktif oksijen türevlerinin bu endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenlerinden birisi olduğu bilinmektedir⁷. Endotelin 1 (ET-1) gibi vazoaktif peptitler ile endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü asimetrik dimetil arjinin (ADMA) birikimi endotel disfonksiyonuna neden olabilir⁶⁻⁷.

Beden-kitle oranı, kilo alma, vücut kitle indeksi ya da yağ oranı gibi obezitenin tüm ölçümleri postmenapozal meme kanserinin artan riskiyle ilişkilidir. Tüm postmenapozal meme kanserli hastaların %20'si ve 70 yaşından büyük kadınların %27'si obeziteye dayandırılabilir⁸⁻⁹. Postmenapozal kadınlarda obezite

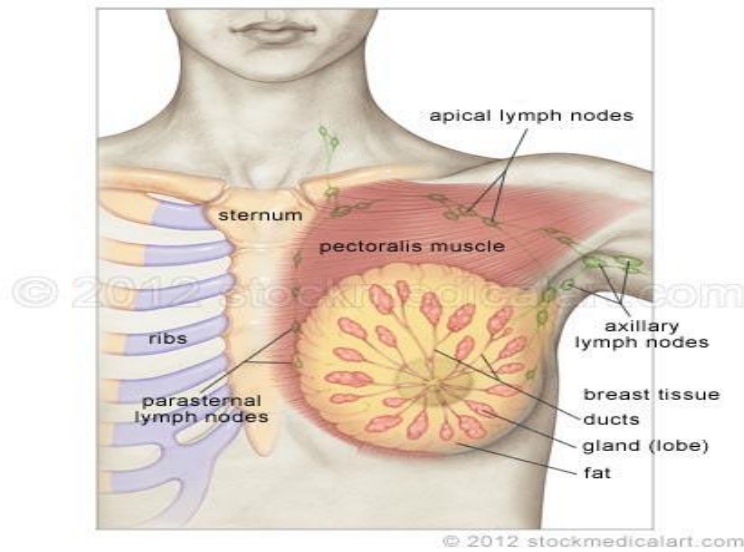
meme kanseri ile 1.15 kat daha fazla risk ile ilişkilendirilmekte¹⁰⁻¹¹ ve bu risk hormon replasman tedavisi almayan hastalarda daha fazla görülebilmektedir¹²⁻¹³⁻¹⁴. Bazı kanıtlar, bu riskin, östrojen reseptörü (ER) + postmenapozal kadınlarda daha da fazla olduğunu göstermektedir¹⁵⁻¹⁶. Bazı çalışmalar da yüksek vücut kitle indeksini (BMI), daha büyük tümör çapı ve/ya da aksiller nod gibi ilerlemiş tanı evresiyle ilişkilendirmektedir¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹.

Gelişen tarama programları sayesinde erken evrede tanı konan hastaların sayısında artış gözlenmekte ve erken tanı ile hastaların yaşam sürelerinin uzatılması mümkün olmaktadır²⁰. Çalışmamızda; metastatik olmayan meme kanserli hastaların, adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında; beden-kitle oranı, kilo alma, vücut kitle indeksi ya da yağ oranı gibi obezite ölçümleri ile endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen serum ET-1 ve ADMA düzeylerinin kıyaslanması ile adjuvan kemoterapinin endotel disfonksiyona katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi

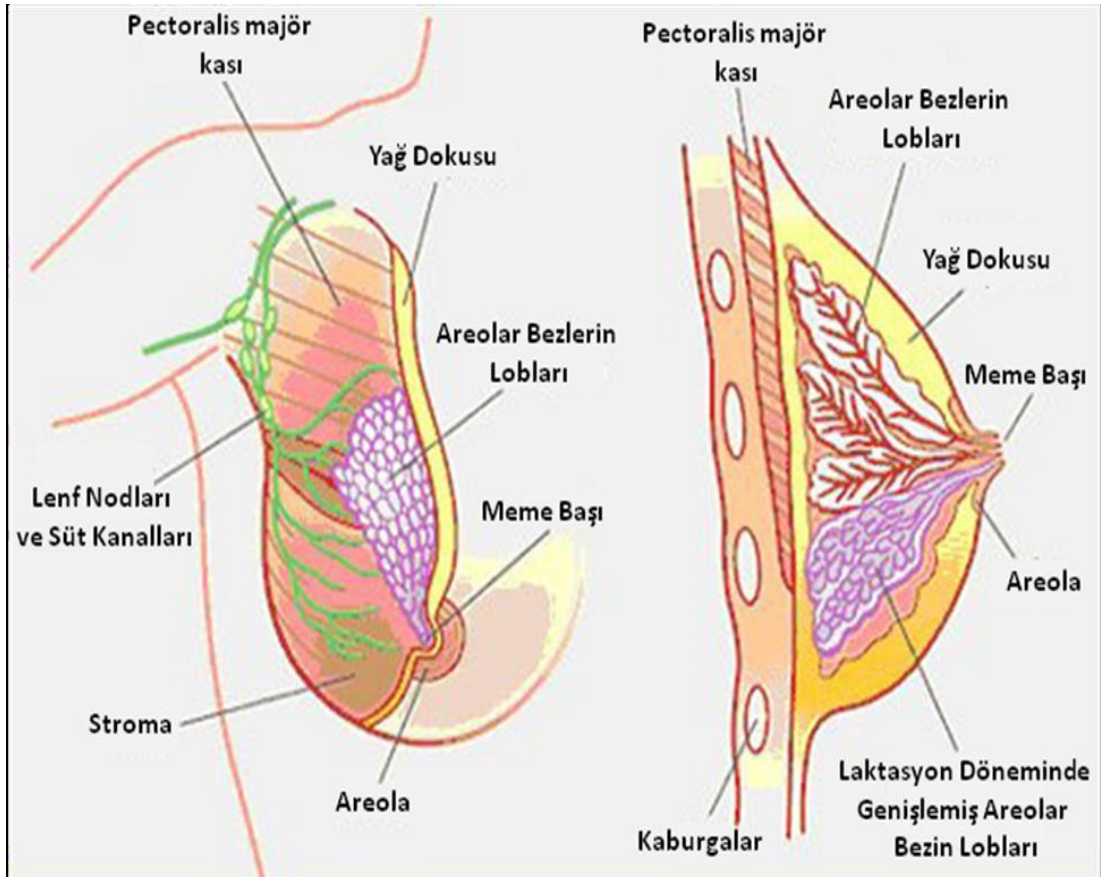
Meme bezi (glandula mammae) fibröz fasya ile çevrelenmiş, toraksın ön duvarında ikinci ve altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum, lateralde ön aksiler çizgi arasında yer alan modifiye apokrin bir bezdir. Meme üzerindeki kendisini kuşatan derisi, üzerinde bulunduğu pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür²¹.



Sekil 1: Memenin Anatomik Lokalizasyonu (www.stockmedicalart.com)

Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Cooper ligamentleri denilen fibröz bantlarla septalara ayrılmıştır ve bu bağlar cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında dik bir şekilde uzanarak meme parankimini sarar. Cooper ligamentlerinin klinik önemi, memenin malign tümörlerinde bu ligamentlerin tümörün infiltrasyonu ile fibrozis sonucu kısılması ve deride çekilmelere neden olmasına bağlı olarak ciltte malign tümörlere spesifik bir görüntü olan “Portakal kabuğu (Peau D’orange)” görüntüsüne yol açmalarıdır.

Meme süt bezleri (lobül) ve süt kanalları (ductus) olmak üzere iki kısımdan oluşur. (Şekil 2) Meme dokusunun aksiller bölgeyi de kapsayan üst dış kadranda fazla miktarda bulunması, bu bölümde tümörlerin daha fazla oluşmasına neden olur²².



Şekil 2. Memenin Yapısı

2.2. Memenin Fizyolojisi

Meme bezi, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitelyum ile döşelidir. Lümen epitelinin altında miyoepitel hücre bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Miyoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler. Meme gelişmesinde ve fonksiyonunda rol alan birçok hormon bulunmaktadır. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur²³.

Östrojenin meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Laktasyon için prolaktin mutlaka gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Plasenta çıktıktan sonra progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir²³⁻²⁴.

Progesteronun memeye tek başına etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjistik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda lobulus ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder²³.

Menstrüasyonun başlaması ile epitel dejenerasyonu ve döküntüsü ortaya çıkar. Menarşla başlayan bu değişiklikler artarak ya da azalarak menopoza kadar devam eder. İlerleyen yaşla beraber meme glandüler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menopozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır²³.

2.3. Meme Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri memenin duktus ve lobüllerini örten epitel hücrelerin kontrolsüz proliferasyonudur²⁵.

Her kanser tipi gibi meme kanseri de meme hücrelerinin büyümesinden ve sağlıklı kalmasından sorumlu olan genlerindeki mutasyonlar, ifade (ekspresyon)

değişimleri sonucu oluşur. Histolojik olarak süt bezlerinde veya sütü, süt bezinden meme uçlarına taşıyan kanalda ortaya çıkmaya başlar.

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık gözlenen malign tümör olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında kanser olgularının yaklaşık %29'undan ve kansere bağlı ölümlerinin %14'ünden sorumludur¹. Kanser spesifik ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer alır. Türkiye'de ise sağlık bakanlığının 2009 yılı verilerine göre meme kanseri sıklığı 40/100000 olarak bildirilmiştir²⁶. Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Bu risk güçlü aile hikâyesi olanlarda ve Breast Cancer 1 (BRCA-1) ya da Breast Cancer 2 (BRCA-2) gen mutasyonu taşıyanlarda daha yüksektir²⁷.

2.4. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etyolojisi multifaktöriyeldir ve genetik, diyet, üreme faktörleri, hormonal dengesizlik gibi pek çok faktöre bağlıdır (Tablo 1). Meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır, östrojenlerin meme epitelindeki proliferatif etkisi, daha sonra deoksiribonükleik asitin (DNA) hatalı replikasyon olasılığını artırarak mutasyonlara yol açabilmektedir. Bilinen birçok risk faktörü, endojen veya egzogen östrojen uyarısının süresi ve seviyesi ile ilişkilidir. Premenopozal kadınlarda; erken menarş, düzenli ovülasyon ve geç menopoz; postmenopozal kadınlarda ise obezite ve hormon replasman tedavileri, östrojen maruziyetini artıran faktörlerdir. Menarşta her iki yıllık gecikme, risk oranında %10 azalmaya yol açmaktadır. 45 yaşından önce menopoza girenlerin meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza girenlerden %50 oranında daha azdır. Menopozda her 1 yıllık gecikme, meme kanseri riskini % 1,03 artırmaktadır. 40 yaş öncesi bilateral ooferektomi, yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Gebelik, meme dokusunun somatik mutasyonlara duyarlılığını azaltır; böylece ilk gebeliğin erken yaşta olması, duyarlılık periyodunu kısaltmaktadır. Gebelik, özellikle erken yaşta ve sayıca çok olanlarda riski azaltırken, ilk gebeliğini 30 yaşından sonra yapanlarda veya hiç doğum yapmayanlarda risk artmıştır²⁸.

Sosyoekonomik şartları iyi olan toplumların kadınlarında meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır²⁹. Diyet ve vücut kitle indeksindeki değişiklikler meme kanseri riskini etkilemektedir³⁰. Beden-kitle oranı, kilo alma, BMI ya da yağ oranı

gibi obezite ölçümleri postmenapozal meme kanserinin artan riskiyle ilişkilidir. Tüm postmenapozal meme kanserli hastaların %20'si ve 70 yaşından büyük kadınların %27'si obeziteye dayandırılabilir⁸⁻⁹. Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini artırdığı bildirilmiştir. Diyetin lifden zengin olması ile de memede epitelial proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir³¹. Anovuluar siklusu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman kadınlarda düşük risk vardır. Premenopozal over kaynaklı olan östrojen, postmenopozal dönemde, periferik yağ dokuda androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile oluşturulur²⁸. Postmenapozal olgularda obezite ile birlikte meme kanseri görülme sıklığında 1,15 kat artış olduğu görülmekle beraber obezitenin meme kanserinin prognozu üzerine etkisi açık değildir¹⁰.

Etnik olarak farklı toplulukları barındıran aynı popülasyonda da meme kanseri görülme insidansı farklılıklar gösterir²⁹. Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalı kadınlardan daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da erken tanı ve gelişmiş tedaviler sonucu meme karsinomu mortalitesi azalmıştır³².

Hereditör risk faktörleri meme kanseri gelişimi için önemli olup tüm meme kanserleri içinde %5-10 oranında sorumlu tutulmaktadır. 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 artmışken, iki tane 1. dereceden yakınında meme kanseri varsa risk 2.93 kat artmıştır. Eğer bu vakalar 30 yaş ve altında ise risk 2.9 kat, 60 yaşın üstünde ise 1.5 kat artar. Yani aile bireyleri ve yakınında görülen kanser ne kadar erken yaşta olursa, diğer bireylerde görülme riski o kadar artmaktadır. 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. TSG mutasyonu olasılığının yüksek olduğu hastaların özellikleri şunlardır; erken yaşta (<40 yaş) meme kanseri, herhangi bir yaşta over kanseri, iki taraflı meme kanseri, aynı hastada meme ve over kanseri birlikteliği, erkek meme kanseri olması gibi. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları varlığında

gelişen tümörler, sporadik meme kanserlerinden daha kötü diferansiye tümörler olup prognozlarının kötü olduğu bilinmektedir. Bunların dışında P53, Phosphatase and tensin homolog (PTEN), Mutant Ataxia-Telangiectasia (ATM) gen mutasyonları artmış kanser ve meme kanseri riskinden sorumludur³³.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin meme karsinomu risk artışı ile ilişkili olduğu (özellikle de lobüler tip karsinomla) gösterilmiştir³⁴. Anti-östrojenik tedaviler (tamoksifen, kastrasyon) meme kanseri gelişimini azaltmaktadır, ancak meme kanseri riskindeki azalma ile serum östradiol seviyeleri arasındaki korelasyon, hormon seviyelerinin değişkenlik göstermesi nedeni ile tutarlı bulunamamıştır. Premenopozal hastalarda serum östrojen düzeyleri gebelik ve adet dönemlerinde belirgin dalgalanmalar göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda, meme kanseri riski ile hormon seviyeleri arasındaki ilişki daha tutarlıdır. Yapılan dokuz prospektif çalışmada, östrojen düzeyleri ile meme kanseri riskindeki artış açıkça gösterilmiştir. Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation (MORE) çalışmasında serum östrojen düzeyi yüksek olanlarda (>12 pmol/L) düşük olanlara göre meme kanseri riskinde 2 kat artış olduğu belirlenmiştir³⁵.

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, meme dokusu radyasyon etkisine en hassas dokulardan birtanesidir, 40 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir³⁶.

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. Memedeki benign non-proliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, soliter papillom, basit fibroadenom) meme kanseri riskinde artışla ilişkili değildir³⁵.

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

MAJÖR	MİNÖR
Yaş	İrk
Cinsiyet	Menstrüal öykü
Ailesinde meme kanseri öyküsü	Doğum öyküsü
BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu	Östrojen alımı
Atipik hiperplazi	Diyet
	Obezite

2.5. Patolojik Sınıflandırma ve Tümör Tipleri

Meme kanseri mikroskopik görünüm ve biyolojik özelliklerine göre gruplara ayrılmaktadır. Bu gruplandırma prognoz ve tedavi seçenekleri açısından önem taşımaktadır. Meme kanserlerinin %95'i meme duktus veya lobül epitelienden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise %5'den az bir grubu oluşturmaktadır. Meme karsinomu in situ ve invaziv (infiltratif) olarak iki ana gruba ayrılır. İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır, stromaya invazyon yoktur. İnvaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir³⁷. En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (Tablo 2).

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

İNVAZİV OLMAYAN KANSER	İNVAZİV KANSER	MEME BAŞININ PAGET'S HASTALIĞI
Duktal karsinoma in situ (DCUS)	İnvaziv duktal karsinom (%70-80)	
Lobuler karsinoma in situ (LCUS)	İnvaziv lobuler karsinom (%5-10)	
	Müsinöz karsinom (%1-2)	
	Medüller karsinom (%1-5)	
	Papiller karsinom (%1)	
	Tübüler karsinom (%2)	
	Adenoid kistik karsinom	
	Sekretuar (juvenil) karsinom	
	Apokrin karsinom	
	Metaplastik karsinom	
	İnflamatuvar karsinom	
	Diğerleri	

Diğer önemli histopatolojik bulgular ise, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve histolojik derecedir. Histolojik olarak tümörün farklılaşma derecesi Bloom-Richardson sistemine göre 3'e ayrılır. Bu sistemde tümörde tubul oluşumu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik derecesi; grade I, II, III olarak adlandırılır (iyi diferansiye Grade I, orta derecede diferansiye Grade II ve kötü diferansiye Grade III)³⁸.

Meme kanserinde son zamanlarda yeni sınıflamalar yapılmaktadır ve bu sınıflamalar üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır. Sınıflama sırasında dikkate alınan veriler, histopatolojik tümör tipi ve farklılaşma, tümörün yaygınlığı (boyut, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz), biyolojik belirteçler östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), cerb-B2(HER2/neu) ve tümör genetiğidir.

2.6. Meme Kanserlerinde Evreleme

Meme kanserlerinde evreleme klinik ve patolojik olarak yapılır. Klinik evrelemede günümüzde, hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir³⁹.

Tablo 3. AJCC Evreleme Sistemi

KLİNİK	PRİMER TÜMÖR(T)	PATOLOJİK
TX	Primer tümör saptanamamaktadır	TX
T0	Primer tümör yok	T0
Tis	Karsinoma in situ	Tis
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ	Tis(DCIS)
Tis(LCIS)	Lobuler karsinoma in situ	Tis(LCIS)
Tis(Paget's)	Meme başının Paget hastalığı	Tis(Paget's)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az	T1
T1mi	En büyük boyutu ≤ 0.1 cm olan mikroinvazyon	T1mi
T1a	En büyük boyutu >0.1 cm ancak ≤ 0.5 cm tümör	T1a
T1b	En büyük boyutu >0.5 cm ancak ≤ 1 cm tümör	T1b
T1c	En büyük boyutu >1 cm ancak ≤ 2 cm tümör	T1c
T2	En büyük boyutu >2 cm ancak ≤ 5 cm tümör	T2
T3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör	T3
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veveya (b) cilde direkt yayılım (ülserasyon yada cilt nodülü)	T4
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı	T4a
T4b	Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satelit deri nodülleri	T4b
T4c	T4a ve T4b birlikte	T4c
T4d	İnflamatuvar karsinom	T4c

Tablo 4. Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflama

KLİNİK	BÖLGESEL LENF NODÜLLERİ (N)
NX	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral seviye 1- 3 lenf nodlarına metastaz (fikse değil)
N2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
N2a	Fikse ipsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığı, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiler ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz
N3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 5. Uzak metastaz (M)

M0	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulunamıyor
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanmayan hastada, metastaza ait bulgu ve semptom olmaksızın 0.2 mm den daha az hücre depozitlerinin moleküler veya mikroskopik olarak periferik kan, kemik iliği yada bölgesel olmayan nodal tutulumlardan tesbit edilmesi
M1	Klinik ve radyolojik olarak tesbit edilmiş uzak metastaz ve-veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 6. The American Joint Committee on Cancer 2010 Sınıflamas

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

Erken evre meme kanserleri: Tümör çapının 5 cm'den küçük olduğu ve aksiler lenf nodu tutulumun 4'ten az olmak şartıyla lenf nodu tutulumun olabileceği, bunun dışında tümör yayılımının olmadığı meme kanser grubudur. Evre I, IIA VE IIB bu gruptadır⁴⁰.

Lokal ileri evre meme kanserleri: Daha önceden lokal ileri evre ve metastatik meme kanserli hastaların lokal tedaviden tek başına fayda görmedikleri, bu nedenle inoperabl kabul edildikleri bilinirken günümüzde, lokal ileri evre meme kanserlerinin artık opere edilebilir olduğu ortaya çıkmıştır⁴⁰. Tümör çapının 5 cm'den büyük cilde ve/veya göğüs duvarına invaze ve/veya lenf nodu tutulumu olan meme kanserleri bu gruptadır³⁹. Evre IIB (T3N0M0) IIIA, IIIB, IIIC bu gruptadır. Düşük sosyoekonomik kadınlarda sıklığı artmıştır. Evre IIIA'nın T3N2M0 grubu hariç diğerleri ve IIB operabl, evre IIIA'nın T3N2M0 grubu, IIIB ve IIIC inoperabldır. Bu evrede neoadjuvan KT rejimleriyle iyi yanıt elde edilmekte ve cerrahi uygulanabilirlik oranını artırmak mümkün olmaktadır. Özellikle evre IIB, IIIA'da neoadjuvan tedavi ile patolojik tam yanıt oranı ve genel sağkalım ile hastaliksız sağkalım oranı artmıştır⁴⁰.

Metastatik meme kanseri: Vücudun herhangi bir yerinde metastaz yapan meme kanser grubudur. Evre IV bu grubu oluşturur³⁹.

2.7. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Evre, aksiler lenf nod tutulumu ve derecesi, tümör büyüklüğü, histolojik grade önemli prognostik faktörlerdir³⁹. (Tablo 7)

Östrojen ve progesteron hormon reseptör durumu, mevcut durumda en önemli ve yararlı prediktif faktörlerdir. Antihormonal tedaviden faydalanacak hasta grubu buna göre saptanır. Hormon reseptör durumunun saptanmasının prognostik değeride vardır. Aynı evrede olan hormon reseptör negatif hastalara göre, pozitif olanların 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları daha iyidir⁴⁰.

Tümör büyüklüğü ve grade, östrojen reseptör durumu ve tutulan aksiler lenf nod sayısı kullanılarak kişi bazında prognozu tahmin etmek mümkündür⁴⁰.

Hastanın yaşı da prognostik bir faktör olarak rol oynar. Çok genç yaşta hastalarda (≤ 35 yaş) prognoz, daha yaşlı hastalara göre daha kötüdür. Genç yaş grupta yeralan meme kanserli hastaların tümörleri daha yüksek grade, daha az hormon reseptör pozitifliği ve daha fazla lenfovasküler invazyon göstermeye eğilimlidirler.

Meme kanserli hastaların yaklaşık %20'si glikoprotein aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan HER2/neu gen amplifikasyonuna sahiptir. Yaklaşık %5 hastada gen amplifikasyonu olmaksızın aşırı ekspresyon görülür. HER2 amplifikasyon ya da aşırı ekspresyonu, daha yüksek grade, östrojen reseptör negatifliği, daha yüksek düzeylerde tümör proliferasyonu ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. HER2 durumu, trastuzumab tedavisinden fayda için en önemli prediktif faktördür.

Lenfovasküler invazyon, daha yüksek lenf nodu metastaz olasılığı ile ilişkili bulunmuştur ve nod negatif ya da pozitif her iki hasta grubunda da bağımsız kötü prognostik bir faktördür⁴¹.

Bunlar dışında, rutin kullanımda olmayan fakat prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünülen faktörlerde vardır:

1) Proliferasyon belirteçleri : Ki67, MIB-1

2) Plazminojen aktivatör sistemler:

Ürokinaz plazminojen aktivatör,

Plazminojen aktivatör inhibitör 1

- 3) Tümör anjiyogenezisinin ölçümleri
- 4) İmmunhistokimya ile kemik iliğinde gizli metastazların saptanması⁴¹.

Tablo 7. İleri Evre Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Tümör biyolojisi (grade, östrojen reseptör durumu, <i>HER2</i> durumu)
Performans durumu
Kanser ilişkili semptomlar
Nüks bölgeleri
Nüks bölgelerinin sayısı
Daha önce alınan adjuvan tedavi
Hastaliksız geçen süre
Metastatik hastalık için alınan önceki tedaviler
Metastatik hastalık için daha önce alınan tedavilere yanıt ve süre

2.8. Moleküler ve Genomik Faktörler

Meme kanserinde genetik ve biyolojik özellikler tanımlandıkça tanı, ve tedavide de önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bunlar arasında en önemli olanlar tümörün hormon reseptör ve HER2 durumudur. Bu sayede, hedefe dönük tedavilerde önemli gelişmeler elde edilmiştir⁴².

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur. Farklı biyolojik özellikleri olan tümörler, farklı klinik seyir ve tedavi yanıtlarına sahiptir. Tedavi seçimleri ve prognoz ile ilgili yorumlar tümörün büyüme faktör reseptörü durumuna (ER,PR,HER2) göre yapılır. Bu belirteçler kullanılarak tümörler 4 farklı grupta tanımlanabilir. Bunlar; Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve Bazal like olarak adlandırılırlar. Bu alt tipler arasındaki gen ekspresyon farklılıkları, tümörlerin hücre biyolojisindeki farklılıkları yansıtır ve klinik seyirleri farklı şekilde olur⁴²⁻⁴³.

2.9. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

2.9.1. Lokal/Bölgesel Tedavi

Erken evre meme kanserinde ilk tedavi cerrahidir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) veya modifiye radikal mastektomi (MRM) şeklinde yapılabilir. Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda ipsilateral tüm meme radyoterapi uygulaması lokal rekürrensi azaltmakta, sağkalımı artırmaktadır.

Mastektomi sonrası radyoterapi, tümör boyutu 5 cm ve üzeri olan veya metastatik aksiller lenf nodu sayısı dört ve üzerinde olan veya cerrahi sınıra yakın (<1 mm) tümörü olan hastalara önerilmektedir. Metastatik lenf nodu sayısı bir ile üç arasında olan hastalar da radyoterapi açısından değerlendirilmelidir⁴⁴.

2.9.2. Erken Evre Meme Kanserinde Sistemik Adjuvan Tedavi

Meme tümörleri, meme ve lokorejyonel lenf nodlarına sınırlı kalır ise operabl kabul edilmektedir ve bu grup erken evre meme kanseri olarak tanımlanmaktadır⁴¹.

Erken evre meme kanserinin lokorejyonel tedavisinde meme koruyucu cerrahiye radyoterapi tamamlamaktadır. Radyoterapi lokal rekürrens riskini azaltmakta ve sağkalımı olumlu yönde etkileyebilmekte fakat klinik olarak okült mikrometastatik hastalığı önlemede yeterli olmamaktadır. Erken evre meme kanseri tanısı alan hastalarda mikrometastazları önlemek amacıyla sistemik adjuvan tedaviler (kemoterapi ve hormonoterapi) uygulanmaktadır⁴⁵

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group tarafından 2005 yılında yayınlanan 194 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, erken evre meme kanserinde adjuvan hormonal tedavi ve kemoterapi ile meme kanserine bağlı olumlarda %38 azalma olduğu saptanmıştır⁴⁶.

Günümüzde çoğu meme kanserli hasta en sık olarak antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanları içeren şemaları almaktadır⁴⁷.(Tablo 8)

Tablo 8. Güncel Adjuvan Kemoterapi Uygulamaları

KEMOTERAPİ REJİMLERİ	UYGULAMA DOZLARI	UYGULAMA SÜRESİ
CMF	Siklofosfamid 500mg/ m ² Metotreksat 50 mg/ m ² 5-Flourourasil 500mg/2 m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC	Doksorubisin 60 mg/ m ² Siklofosfamid 600 mg/ m ²	21 günlük aralarla 4 kür
FAC	5-Flourourasil 500 mg/ m ² Doksorubisin 50 mg/ m ² Siklofosfamid 500 mg/ m ²	21 günlük aralarla 6 kür
FEC	5-Flourourasil 500 mg/ m ² Epirubisin 100 mg/ m ² Siklofosfamid 500 mg/ m ²	21 günlük aralarla 6 kür
TAC	Dosetaksel 75 mg/ m ² Doksorubisin 50 mg/ m ² Siklofosfamid 500 mg/ m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC+ T	4 kür AC takiben 4 kür Paklitaksel 80 mg/ m ² /hafta x 3 4 kür Dosetaksel 100 mg/ m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC 4 kür taksan
AC+ T+ H	4 kür AC + 4 kür T takiben Herceptin (trastuzumab) 2 mg/kg/hafta ya da 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC 4 kür taksan ve 52 hafta trastuzumab
FEC+ T	5-Flourourasil 500 mg/ m ² Epirubisin 100 mg/ m ² Siklofosfamid 500 mg/ m ² 3 kür Dosetaksel 100 mg/ m ²	21 günlük aralarla 3 kür FEC sonrasında 3 kür taksan

2.9.2.a. Antrasiklinler-Doksorubisin

DNA'ya yüksek afinite ile bağlanıp topoizomeraz II'nin aktivitesini engellerler ve DNA-topoizomeraz II kompleksini stabilize ederek etkilerini gösterirler. Antrasiklinlerin kinon yapısından dolayı oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizlemektedir. Böylece serbest oksijen radikalleri artmakta olup antitümör etkinlik göstermektedir⁴⁸.

Erken evre meme kanserinin adjuvan kemoterapisinde antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri sıklıkla kullanılmaktadır⁴⁹. Cerb B2 ekspresyonu meme kanserli hastaların %30'a yakınında görülmekte olup kötü prognostik faktörlerden birisidir. Cerb B2 (+) meme kanserli hastalarda antrasiklinler hem tüm sağkalım hem de hastalısız sağkalımda olumlu etkileri bulunmuştur⁵⁰. DNA replikasyonunda önemli rol oynayan topoizomeraz IIA enzimi antrasiklinler tarafından inhibe edilmektedir. Topoizomeraz IIA ekspresyonu yüksek olan meme kanserli hastalarda antrasiklinlere hasssiyeti artmıştır⁵¹.

Adjuvan sistemik kemoterapilerin geç dönem yan etkileri arasında kardiyotoksisite, pulmoner toksisite, ikincil maligniteler, overyan yetersizlik ve kognitif disfonksiyonlar yer almaktadır⁵². Cerb B2 (+) meme kanserli hastaların %40'ında topoizomeraz IIA ekspresyonu izlenmekte olup cerb B2 (-) hastalarda topoizomeraz IIA ekspresyonu çok nadir gözlenmektedir⁵³.

2.9.2.b. Taksanlar

Taksanlar mikrotübüllerin beta tübülün alt ünitelerine bağlanıp hücre yapısını parçalayarak hücre ölümüne neden olur⁵⁴⁻⁵⁵. Mikrotübül proteini olan tau, mikrotübüllerin düzenlenmesini ve stabilizasyonunda rol oynar. Tau proteini ekspresyonu düşük olan hastalarda paklitaksel uygulaması ile kemoterapiye hassasiyetin arttığı gösterilmiştir⁵⁵. Tau ekspresyonu ER ekspresyonu ile de yakından ilişkili olup ER pozitif hastalarda düşük tau proteini ekspresyonu tümörün taksan kemoterapisine hassas olduğunu düşündürmektedir⁵⁶. Taksanlarla ilgili adjuvan kemoterapi çalışmaları hem cerb B2 (+) hem de cerb B2 (-) olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁷.

2.9.2.c. DNA Hasarı Yapan Ajanlar

Alkile edici ajanlar siklofosamid ve platin deriveleri hücre gelişimini inhibe ederler. DNA hasarı yaparak hücre ölümüne neden olurlar. Siklofosamid meme kanserinde adjuvan kemoterapide sıklıkla kullanılmakta fakat platin derivelerinin etkinliği kesin bilinmediği için için kullanılmamaktadır⁵⁵.

Meme kanserli olguların %5-10'unu herediter meme kanseri oluşturmaktadır. Herediter meme kanserlerinin ise %24-40'ında ise BRCA 1 mutasyonu bulunmaktadır⁵⁵. BRCA 1 mutasyonu olan kadınlarda tüm yaşamları boyunca % 56-85 meme kanseri gelişme riski bulunmaktadır. 17. kromozom üzerinde bulunan

BRCA 1 geninde DNA onarıcı proteinler bulunmaktadır. BRCA 1 genindeki mutasyon DNA onarımını engellemektedir. DNA onarım bozukluğunda ise DNA hasarlayıcı siklofosfamid etkili olmaktadır⁵⁸⁻⁵⁹.

2.9.3. Kemoterapi Ajanlarına Bağlı Yan Etkiler

Doksorubisin kullanımına bağlı görülen akut yan etkiler arasında kemik iliği baskılanması, mukozit, bulantı, kusma ve saç dökülmesi gelir⁶⁰. Kemik iliği baskılanması sıklıkla tedavinin 10-14. günlerinde olur ve doz kısıtlayıcı bir toksisitedir⁶⁰. Yoğun dozda kemoterapi kullanılması ile oluşabilecek febril nötropeniye engellemek için yaygın olarak G-CSF kullanılmaktadır⁶¹.

Doksorubisin kullanımına bağlı ishal, bulantı, kusma ve mukozit görülebilmektedir. Vezikan bir ilaç olması nedeni ile damar dışına çıktığında nekroza neden olmaktadır. Doksorubisin diğer bir yan etkisi ise geç dönemde lösemi gelişmesidir⁶⁰.

Antrasiklinlerin kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kronik kardiyak toksisiteleri 1-3 aylık dönemde gelişmektedir. Hipertansiyon, daha önceden bilinen kardiyak hastalığının olması, mediastene radyoterapi alım öyküsü, diğer kardiyotoksik ilaçların ya da antrasiklinlerin daha önce kullanılmış olması ve paklitaksel, siklofosfamid, transtuzumab gibi kardiyotoksik ilaçların eş zamanlı kullanılması kardiyak toksisite gelişiminde etkilidir⁶².

Antrasiklinler endotel hücrelerini hasara uğratarak endotel fonksiyon kaybına neden olurlar. Doksorubisin kullanımından 5 gün sonra organ kültürlerinde endotel bağımlı relaksasyonun azaldığı gösterilmiştir⁶³. Tavşan modellerinde de doksorubisinin indüklediği kardiyomiyopatide adenzin veya asetilkoline endotelin vazodilatasyon yanıtının bozulduğu izlenmiştir⁶⁴. Antrasiklinin neden olduğu endotel hasarının nedeni bilinmezken, doksorubisinin endotel hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak apoptoza neden olduğunun gösterilmesi ile endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir⁶³⁻⁶⁵.

Nötropeni yapan önemli bir diğer ilaç grubu da taksanlardır. Tedavinin 8-10. gününde nötropeni gelişir. Paklitakselin kullanımına bağlı genellikle ilk 10 dakikada ciddi hipersensivite reaksiyonları gelişmektedir ve ilacın kesilmesi ile hemen geçmektedir⁶⁰. Paklitaksel kullanımına bağlı simetrik eldiven çorap tarzında dağılım gösteren periferik nöropati gelişebilmektedir⁶⁶. Hastaların %30'undan fazlasında

kardiyak ritm bozuklukları, kısa süreli sinüs bradikardileri olduğu bilinmektedir. İlaça bağlı ishal, bulantı, kusma çok sık görülmektedir. Nadiren de hepatotoksisite ve pankreatit gelişebilmektedir⁶⁰.

Dosetaksel kullanımında paklitaksele benzer nötropeni, alerjik reaksiyon, bulantı, kusma, nöropati görülebilmektedir. Nöromuskuler yan etkiler paklitaksele göre daha az görülmektedir. Üçüncü boşlukta sıvı birikimi, ödem ve kilo alımı ile karakterize olan sıvı retansiyon sendromu gelişmektedir. Sıvı retansiyonu kümülatiftir ve artmış damar geçirgenliğinden kaynaklanmaktadır. Sıvı retansiyonunu önlemek için profilaktik steroid tedavisi ve diüretik uygulaması önerilmektedir⁶⁷.

En sık kullanılan alkilleyici ajan siklofosfamid olup karaciğerde metabolize olup aktif hale gelen öncül bir ilaçtır⁶⁰. Alkilleyici ajanların doz kısıtlayıcı en önemli etkilerinden biri kemik iliği toksisitesidir. Bütün kan hücrelerinde baskılama yapar⁶⁸. Siklofosfamid ağır nötropeni yapar fakat çabuk geri döner, diğer alkilleyici ajanlara göre daha az şiddette trombositopeni yapar. Çok yüksek dozlarda (>200 mg/kg) kullanıldığında kan elemanlarının sayılarının normale dönüşü 21-28 günü bulmaktadır. Diğer toksisiteleri arasında bulantı, kusma, saç dökülmesi, immünsüpresyon, akut nonlenfositik lösemi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, pulmoner fibrozis ve hemorojik sistit yer almaktadır⁶⁰.

2.10. Endotel

Endotelial tabaka, damarların biyolojik olarak aktif görev gören en iç tabakasıdır. Endotelin vasküler tonusun sağlanması, geçirgenliğin düzenlenmesi, fibrinoliz ve koagülasyon arasındaki denge, subendotelial matriks bileşenlerinin düzenlenmesi, lökositlerin damar duvarına yapışması ve geçişinin kontrolü ile enflamatuvar aktivitenin düzenlenmesinde rol oynar⁶⁹. Bir endokrin organ olan endotel hücreleri; 70 kg'lık bir insanda 6 tenis kortu büyüklüğünde bir alan kaplar. 5 normal kalp büyüklüğünde kitleye sahiptir. Total 1800 gr ağırlığında olup karaciğerden büyüktür. Total endotel hücre sayısı 1 trilyondur. Son 20 yıl içerisinde yapılan araştırmalar, tek katlı yassı hücrelerden oluşan bu yapının koagülasyon kontrolü, fibrinolizis, vasküler tonus, büyüme ve immün sistemde önemli roller üstlendiğini göstermiştir⁷⁰.

Endotelin önemli fonksiyonlarından biri de vasküler tonusu sağlayarak uygun kan akımını sağlamaktır. Endotel otokrin ve parakrin etki ile vazodilatör (nitrik oksit, prostasiklin), vazokonstriktör (endotelin-1, anjiotensin-2), antiproliferatif, proliferatif, antitrombotik, protrombotik, inflamatuvar markırlar, permeabiliteyi sağlayan maddeler ve anjiogenesize neden olan maddeler salgılar. (Tablo 9) Prostrasiklin ve nitrik oksit (NO), endotelden salınan iki temel vazodilatatördür. Prostrasiklin ve nitrik oksit'in vazodilatatör etkisine ilave olarak trombosit agregasyonunu önleme etkisi de vardır. Vazokonstriksiyon ise endotelden salınan endotelin-1, anjiotensin-2, tromboksan A2 ve reaktif oksijen ürünleri ile meydana gelir. NO, argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile üretilir ve endotelden salınan gevşeme faktörü olup vasküler gevşemeden ve vazodilatasyonun hiperemi fazından sorumludur⁷¹.

Endotel fonksiyonlarının bozulması çeşitli inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile vazodilatasyonda azalma ve protrombik özelliklerin belirginleşmesi ile meydana gelir. Meme kanseri olan hastalarda da endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Meme kanserli hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmuştur. Bu bozulma Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF) üretiminde azalma, yıkımında artma, vasküler düzeyde duyarsızlık ve endotel kaynaklı konstriktör faktör (EDCF) üretiminde artış sonucu oluşur. Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktörün en önemlisi NO olup, endotel bağımlı vazodilatasyondan sorumludur⁷².

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel, vazodilatatör (NO, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi) ve vazokonstriktör (Anjiyotensin II, tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi) özelliğe sahip bazı vazoaktif maddeleri salgılayarak vasküler tonusu ayarlamaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin fonksiyonlarında bozukluk olduğunda, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisinin vazokonstriksiyon lehine olması beklenmektedir⁷³.

Nitrik oksit, endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile bir aminoasit olan L-argininden üretilen ve vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir maddedir. Aynı zamanda, trombosit agregasyonu, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi ateroskleroz oluşumu için önemli basamakların oluşumuna engel olmaktadır⁷⁴. Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından ortaya konulmuştur⁷³. Bu faktörün NO olduğu, 1987 yılında Palmer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir⁷⁵.

Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO salgılatığı gösterilmiştir⁷³⁻⁷⁶.

NO sentezinde görev alan enzim, nitrik oksit sentazdır. NOS aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre üç izoform halinde tespit edilmiştir⁷⁷.

1-endotelial NOS (eNOS)

2-nöronal NOS (nNOS)

3-indüklenebilir NOS (iNOS)

Her üç enzim de değişik hücre ve dokularda bulunabilir. nNOS ve eNOS “yapısal (konstitütif) NOS” (cNOS) olarak da tanımlanır. Bunlar intraselüler kalsiyum/kalmoduline bağımlı olan NOS izoformlarıdır⁷⁸. nNOS, santral ve periferik sinir sisteminde nöronal transmisyonunda görev alan NO sentezinden sorumludur. iNOS ilk olarak makrofajlarda tanımlanmış, ancak daha sonra pek çok hücre tipinde iNOS ile NO sentezlenebildiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, IL-1, INF- α gibi immünolojik uyarılara cevap olarak iNOS ekspresyonu ve dolayısıyla NO üretimi artar. eNOS, endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunur. eNOS ile NO üretimi, intraselüler kalsiyum (Ca^{+2}) seviyeleri tarafından kontrol edilir⁷⁹.

NO, pek çok biyolojik etkisini guanilat siklaz/siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile gösterir. NO sentezlendikten sonra, hızla difüze olduğu hücrenin sitozolüne girer. Burada guanilat siklazın aktif bölgesinde bulunan hem demirine (Fe^{+2}) reversibl olarak bağlanır. Aktiflenen guanilat siklaz ile cGMP'nin hücre içi seviyesi yükselir. cGMP, kinazlar aracılığı ile Ca^{+2} 'nin hücre dışına çıkmasını ya da hücre içinde depolanmasını uyarıp intraselüler Ca^{+2} seviyelerini

düşürür. Hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur.

Tablo 9. Endotel Hücrelerinden Salgılanan Maddeler

Vazoaktif Proteinler	Büyüme Faktörleri ve Sitokinler
<ul style="list-style-type: none"> - Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF,NO) - Endotelin - Prostatiklin (PG I2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü - Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör - Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) - İntörlekin (1,6,8)
Prokoagülanlar	Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> - Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) - Fibronektin - Faktör IX Bağlayıcı Protein - Faktör V ve XII Aktivatörü 	<ul style="list-style-type: none"> - Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) - Trombomodulin - Protein S - NO - Antitrombin III - Prostatiklin (PG I2)

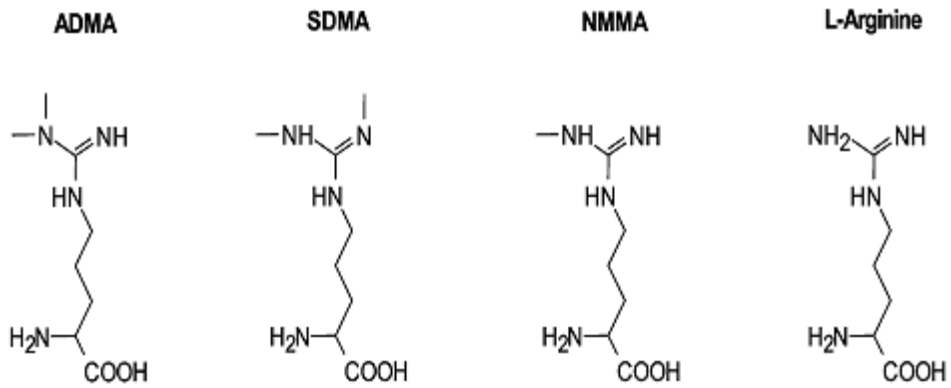
2.11. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentezi sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir⁸⁰. Metillenen arjininlerin 3 tipi mevcuttur. Bunlar asimetrik dimetilarjinin, NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve ADMA'nın inaktif stereoizomeri simetrik dimetilarjinin (SDMA). ADMA, nitrik oksit sentaz enzimi üzerinden nitrik oksitin (NO) endojen, spesifik ve yarışmalı bir inhibitördür. Doğal olarak bulunan bir aminoasit olan ADMA kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi çok çeşitli hücre ve organlarda bulunmaktadır⁸¹. ADMA'nın yıkımından

sorumlu olan sitozolik dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi de (sitrlin ve dimetilamine yıkar) hem subkutan hem de visseral adipoz dokuda gösterilmiştir⁸¹. ADMA vücut sıvılarına salgılanır ve idrarla atılır. Fakat ADMA'nın yıkılımındaki ana yol DDAH enzimi ile metabolizmasıdır⁸².

NO, e-NOS aracılığı ile bir aminoasit olan L-arjininden üretilen ve vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir maddedir. Aynı zamanda, trombosit agregasyonu, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi ateroskleroz oluşumu için önemli basamakların oluşumuna engel olmaktadır⁷⁴.

ADMA, e-NOS'un endojen yarışmalı inhibitörüdür ve e-NOS'un üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır⁸³. ADMA, vasküler endotel hücreler de dahil birçok dokuda normal protein döngüsü sırasında arjinin kalıntılarının metilasyonu ile elde edilmekte ve DDAH aracılığıyla sitriline metabolize olmaktadır⁸⁴⁻⁸⁵. Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁷⁻⁸⁸. Ayrıca ADMA, NO'ı inhibe ederek damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta ve kan akımını sınırlandırmaktadır⁸³.



Şekil 3. L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapıları

Endotel kaynaklı NO, endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik olaylar ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biyosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla

beraber çok sayıda vasküler olayla birlikte. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik tablolardır. Bu hastalıklarda akut damarsal olaylar sonucu ölüm sık görülür⁸⁰.

2.11.1. ADMA ve Metabolizması

Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir. PRMT'nin başlıca iki tipi vardır; PRMT1 ve PRMT2. PRMT1 enzimi başlıca histon ve histon dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT2 ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir⁸⁹. Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur. Her iki tip PRMT'nin birkaç izoformu vardır, her iki izoformu da monometilasyon ile L-NMMA oluşumuna yol açabilir⁹⁰. Tip1 PRMT en çok rastlanılan tipidir ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir⁷⁴. Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır. Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğu ve hipoksinin akciğerde PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA konsantrasyonlarının da düzenleyici olduğu gösterilmiştir⁹¹.

ADMA'nın yaklaşık %10-20'lik kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan %80-90'lık kısım ise DDAH tarafından metabolize edilmektedir⁹². DDAH enziminin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazla iken, tip 2 DDAH aktivitesi kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. ADMA'nın DDAH tarafından metabolize edilmesi sonucunda sitrülün ve dimetilamin oluşmaktadır⁹³.

L-arjinin NOS enziminin substratıdır. Proteinlerdeki arjinin rezidüleri PRMT tarafından metilasyona uğrar. Arjinin-metil proteinin proteolizini takiben, metilarjininler (ADMA ve L-NMMA) sitozolde birikirler ve NOS aktivitesini yarışmalı olarak inhibe ederler. İnhibitör metilarjininler DDAH tarafından metabolize edilirler⁹⁴.

2.11.2. ADMA ve Oksidatif Stress

Vücutta oksidatif stresin arttığı durumlarda ADMA düzeylerinde artış meydana gelir. ADMA düzeylerindeki bu artış DDAH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sistemin yükseltgenmesi önemlidir. Bu yükseltgenme NO tarafından gerçekleştirilmekte ve böylece aktivitesi geri dönüşümlü olarak azaltılabilmektedir⁹⁵⁻⁹⁶. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (i-NOS) aktivitesi inflamasyonda çok artar ve NO çok fazla miktarda üretilir. Üretilen NO süperoksit (O₂•-) radikalleriyle birleşip peroksinitrite (ONOO-) dönüşür ve NO'nun yarılanma ömrünü azaltır⁹⁷. Peroksinitrit oluşumu süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından daha hızlı gelişmektedir. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır, böylece ADMA miktarında artışa ve NO düzeylerinde azalmaya yol açar. Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır⁹⁴. PRMT aktivitesi reaktif oksijen türleriyle artırılır ve ADMA düzeyleri artar⁹⁸.

2.11.3. ADMA'nın Endotel Hasarı ile İlişkisi

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler daha çok vazokonstrüksiyona sebep olurken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alır. Endotel tarafından salgılanan NO'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adhezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akıma bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır⁹⁹.

Klinik ve deneysel çalışmalar endotel disfonksiyonunu, artmış oksijen kökenli serbest radikal üretimiyle ilişkilendirmiştir⁹⁵. Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltır ve hücre hasarını tetiklerler. Artmış oksidatif stres, bozulmuş endotel vazodilatasyon fonksiyonu ile ilişkilidir ve endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir

azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

2.12. Endotelin-1

1988 yılında ilk kez tanımlanan endotelin 1 (ET 1) bilinen en güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir. Makrofajlar, astrositler ve endotelial hücrelerce üretilmektedir. Keşfinden hemen sonra yapılan çalışmalarda beyin, kalp, böbrek, akciğer, bağırsak ve göz gibi pek çok dokuda mevcudiyeti gösterilmiştir. Ana endotelin kabul edilen ET-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin-2 (ET-2), endotelin-3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin-β ya da diğer adıyla vazoaktif intestinal konstriktördür¹⁰².

212 aminoasit içeren preproendotelin-1 olarak sentezlenir. Daha sonra preproendotelin-1, proendotelin-1 (big endotelin)'i oluşturmak üzere proteolitik yıkıma uğrar. Biyolojik olarak inaktif olan big endotelin, endotelin converting enzim (ECE) aracılığıyla 21 aminoasit içeren ET-1'i oluşturur¹⁰³. ECE membrana bağlı nöral endopeptidaz-24 ile benzer homolojiye sahiptir. Endopeptidaz-24 çeşitli dokularda bu peptidlerin düzeyini regüle etmektedir. ECE-1, çinko bağımlı-fosforamidona sensitif bir matriks metalloproteinazdır. ECE, hücrelerde plazmalemma içinde olup ET üretimini azaltmak için iyi bir terapötik hedefdir.

Tüm endotelinlerin genleri farklı doku ekspresyonuna sahiptir: ET-1 primer olarak endotel hücrelerinden, ET-2 böbrek ve intestinal epitelden ve ET-3 beyinden eksprese edilir. Fakat endotelinler ve reseptörleri, monositler ve makrofajlar gibi hareketli inflamatuvar hücrelerden de salgılanır. Bu hücrelerde nispeten daha düşük seviyelerde endotelin sentezi olur, fakat bu hücrelerdeki ET genleri hipoksi veya sitokinlerin salınımı gibi inflamatuvar stimuluslarda kolayca indüklenebilir¹⁰⁴.

ET-1, hücre içinde endoplazmik retikulum ve golgi veziküllerinde lokalize olup ekzositoz ile hücre dışına salınmaktadır. Doku bütünlüğüne bağlı olarak hücrelerin bazolateral veya apikal yüzünden salınmakta ve parakrin etki oluşturmaktadır. TGF β, TNFα, IL-1, interferon-γ, trombin ve kalsiyum ET-1 sentez ve sekresyonunu artırır¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Plazma ET düzeylerinin aşırı artışını engelleyen ajanlar arasında en önemlileri olan ANP ve NO, etkilerini cGMP üzerinden gösterirler. Bazı hallerde ise bizzat ET, bir negatif feedback mekanizması ile endotel hücresinden NO ve PGI2 salınımını uyarır, bu maddeler de ET sentezini inhibe

ederler. Nitrik oksit aynı zamanda ET-1'in reseptöründen ayrılmasına neden olmaktadır¹⁰⁷.

Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dakikadan kısadır. ET'lerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir. Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup bu organların dışında vasküler düz kas hücrelerinde de bulunur¹⁰⁷.

ET reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan affinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

1- ETA reseptörü (ET-RA): ET-1'e yüksek affinite gösterirler; affinite sıralaması:

ET-1 > ET-2 > ET-3

2- ETB reseptörü (ET-RB): Non-selektif, affinite sıralaması: ET-1 = ET-2 = ET-3

3- ETC reseptörü (ET-RC): Yüksek affinite gösterir.

ETA reseptörü, vasküler düz kas hücresi tarafından sentezlenir ve ET-1'in kasıcı etkisinden sorumludur. Bu tip reseptörler vasküler düz kas hücresi, böbrek ve kalpte bulunur .

ETB reseptörü ise tüm ET'lerle aynı oranda bağlanır, endotel hücresi, vasküler düz kas hücresi, karaciğer, böbrek, uterus ve santral sinir sisteminde yer alır. ET'lerin endotel hücresi yüzeyindeki ETB reseptörü ile etkileşmesi sonucu endotel hücresinden açığa çıkan NO ve PGI2 vazodilatasyona yol açar. Vasküler düz kas hücresinde ise, hem A hem de B tipi reseptörler kontraksiyon ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna yol açarlar. ETC reseptörü ise en son keşfedilen reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalizedir ancak memeli hücresinde varlığı gösterilememiştir.

ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktifler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) sentezlenir. IP3 sitozolik kalsiyum düzeyini artırırken, DAG ise protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar¹⁰⁸.

Kanser dokusu farklı tiplerde hücreler içerir. Bunlar kanser hücreleri ve kanserle ilişkili hücrelerdir (fibroblast, makrofaj ve endotel hücreleri). Kanser

hücrelerinin de kanserle ilişkili hücrelerin de aşırı miktarda ET-1 eksprese ettikleri gösterilmiştir. ET-1'in kanserle ilişkili otokrin ve parakrin etkileri; proliferasyon, apoptoza direnç, göç ve invazyondur. ET-1 aynı zamanda anjiyogenez, hücre dışı matriks yıkımı ve makrofajların bölgeye çağırılmasına da katkıda bulunur. ET-AR aktivasyonu, hücre büyümesi, anjiyogenez ve invazyonu artırırken apoptozu azaltır. ET-BR ise apoptozu artırarak tümör büyümesini azaltır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi bazı kanser türlerinde hipermetilasyon ve ET-BR geninin sessizleştirilmesi gösterilmiştir. ET-BR geninin hipermetilasyonu sonucu gen ekspresyonunun susturulması nazofarenks ve prostat tümörlerinde ve melanom hücre dizilerinde de gösterilmiştir. ET-BR aynı zamanda ET-1 klirensini de düzenler. ET-BR blokajı sonucu dolaşımdaki ET-1 miktarı artarak, ET-AR'a bağlanma konusunda antagonistlerle yarışmaya girer. Bunun sonucunda da ET-AR aktivasyonunda artışa neden olur¹⁰⁹.

Plazma ET-1 seviyesinin yüksek olduğu durumlar; hipertansiyon, ateroskleroz, astım, akut böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, beyin travması, serebral vazospazm, konjestif kalp yetmezliği ve hiperkolesterolemidir¹¹⁰.

ET-1; vasküler düz kas hücresi, aorta, pulmoner arter, fibroblastlar, beyin kapiller endoteli, osteoblastlar, melanositler ve böbrek glomerul hücresi gibi pek çok hücrede DNA sentezini G-proteinler aracılığıyla uyarır, 1 nM konsantrasyonda ET-1, hücre kültüründe vasküler düz kas hücresi sayısını 2 kat artırır, otokrin büyüme faktörü gibi etki eder. DNA sentezi üzerine etki, ET-1 ve ET-2'de birbirine esit, ET-3'de ise daha zayıftır¹¹¹.

ET-1 ve ET-AR hücre proliferasyonunu doğrudan etkilemekle birlikte vascular endothelial growth factor (VEGF) ve reseptörleriyle sinerjistik çalışarak kanser progresyonunu da sağlar¹¹².

VEGF, ET-1 mRNA ekspresyonunu artırır ve endotel hücrelerinden ET-1 salınımı artırır. ET-AR üzerinden ET-1, VEGF mRNA ekspresyonunu, sekresyonunu artırır. VEGF'in indüklediği endotel hücre proliferasyonu ve invazyonu artır. Buna göre VEGF ve ET-1 resiprokal uyarıcı etkiyle endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olmaktadır¹¹³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.MATERYAL METOD

Çalışmaya 2013-2014 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvuran metastatik olmayan toplam 72 meme kanseri tanılı kadın hasta alındı. Çalışmaya başlanmadan önce üniversitemizin etik kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak ; 18 yaşından büyük olma ve metastatik olmayan meme kanserli kadın hastalar olarak belirlendi. . Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri de; 18 yaşından küçük hastalar, metastatik meme kanserli hastalar, arteriyal hipertansiyonu olan ve/veya antihipertansif tedavi alanlar, hiperlipidemisi olan ve/veya antihiperlipidemi tedavisi alanlar, diabetes mellitusu olan ve/veya antidiabetik tedavi alanlar ve hiper/hipotiroidi tanılı hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan adjuvant kemoterapi öncesi ve sonrasında, sabah 08-09 saatleri arasında 8-12 saat açlık sonrası iki tüp etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA), bir tüp sodyum sitratlı ve bir tüp jelli tüpe venöz kan alındı.

Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksi (BMI) kg/m^2 formülü ile hesaplandı. Hastalara adjuvant tedavi başlanmadan önce bazal (0.ay) ve kemoterapi sonrası antropometrik ölçüm ve TANITA cihazı ile biyoelektrik impedans analizi yapıldı.

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. Standart mezura kullanılarak kosta yayı alt kenarı ve iliyak krest arası orta noktadan bel çevresi, trokanter major hizasından kalça çevreleri ölçüldü.

3.3.Biyoelektrik İmpedans Analizi

Antropometrik ölçümlerin yapıldığı gün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karna ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden Tanita Body Composition Analyzer TBF 300 cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara

kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları çıkartıldı. Ölçüm yapılacak bireyin elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde tanita aletin alüminyum tabanlıklarına basarak dikey durumda durması istendi. Kişi ile ilgili veriler (yaş, cinsiyet, boy) cihaza yüklendi. Cihazın sahip olduğu bilgisayar yazılımı yardımıyla kilo, BMI, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ölçümleri hesaplandı.

3.4.Örneklerin Alınması ve Saklanması

Çalışmaya toplam 72 hasta alındı. Hastalardan tedavi öncesi (0. ay) ve tedavi sonrası venöz kan örnekleri toplandı. Tüm hastalardan 8-12 saat açlığı takiben sabah 8:00- 9:00 arası oturur pozisyonda venöz kan jelli tüplere (BD Vacutainer® serum ayırma tüpü, 8.5 ml) alındı. Alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 2000 g' de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri kapaklı eppendorf tüplerine porsiyonize edilerek -20 °C' de testler çalışılana kadar saklandı.

3.5.Biyokimyasal Parametreler

Hastaların serum ADMA ve Endotelin 1 düzeyleri bilimsel araştırmalar için kullanılan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile belirlendi. Hastaların adjuvant kemoterapi öncesi ve sonrası serum örneklerinde sırasıyla bu iki parametre çalışıldı. Hastaların serumları oda ısında çözüldükten sonra vorteks kullanılarak dibe çöken protein moleküllerin karışması ve örneğin homojen bir hal alması sağlandı. Elisa kitlerinin içinde bulunan çalışma prosedürleri uygulanarak hasta serumları çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra mikropate elisa okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar hesaplandı. Serum Endotelin 1 düzeyleri Cusabio marka(Cusabio Biotech Co., LtD. P. R. China) çalışma içi % CV'si <8, çalışmalar arası % CV'si <10 olan elisa kiti ile ölçüldü. Serum ADMA düzeyleri Cusabio marka (Cusabio Biotech Co., LtD. P. R. China) çalışma içi % CV'si <8, çalışmalar arası % CV'si <10 olan elisa kiti ile ölçüldü.

3.6.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (version 20) programı kullanıldı. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası serum ADMA, endotelin-1, BMI, kilo, yağsız vücut kitlesi (FFM), yağ kitlesi (FM), total vücut suyu (TBW) ve antropometrik ölçümlerdeki değişiklikleri saptamak için Paired-Samples T test kullanıldı. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası serum ADMA ve endotelin-1 düzeyleri ile BMI, kilo,

FFM, FM, TBW ve antropometrik ölçümler arasındaki aylara göre korelasyonu değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca antrasiklin ve antrasiklin+taksan kemoterapi kollarının hastaların serum ADMA , endotelin-1, vücut kompozisyonları ve antropometrik ölçüm sonuçları üzerine olan etkilerini karşılaştırmak için non-parametrik Mann -Whitney U testi kullanıldı. Hastaların evresi ve grade ile serum ADMA ve endotelin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ değeri kullanıldı

4. BULGULAR

Çalışmaya 2012-2014 yılları arasında 53.24 ± 11.56 yaş ortalamasında 72 hasta alındı. Hastalar kemoterapi boyunca ve sonrasında izlendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, aldıkları adjuvant kemoterapileri ve kemoterapi öncesi ve sonrası ADMA ve endotelin 1 düzeyleri ile BMI, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ölçümleri kaydedildi. Çalışma popülasyonunun klinik karakteristik özellikleri tablo 10'da özetlendi.

Meme kanserli hastaların ortalama yaşı $53.24 (\pm 11.56)$ idi. 17 hasta (23.6%) evre 1 , 32 hasta (44.4 %) evre 2, 23 hasta (31.9%) evre 3 idi. 29 hasta (40.3%) antrasiklin bazlı kemoterapi, 43 (59.7%) hasta antrasiklin ve taksan bazlı tedavi almıştı. Bazal serum ADMA ve endotelin seviyeleri sırası ile 112.10 ± 52.24 ng/ml ve 2.19 ± 6.65 pg/ml idi. Bazal ağırlık 74.90 ± 13.78 kg, bazal BMI 30.09 ± 6.19 kg/m² ve bazal bel-kalça oranı (WHR) 0.92 ± 0.08 idi.

Tablo 10. Meme Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri	
Özellikler	Hasta Grubu (n=72) n (%)
Yaş, yıl (mean±SD)	53.24±11.56
Sigara Kullanımı	
Evet	6(8.3%)
Hayır	60(83.3%)
Bırakmış	6(8.3%)
Alkol Kullanımı	
Evet	4(5.6%)
Hayır	68(94.4%)
Cerrahi Tedavi	
Modifiye Radikal Mastektomi	38(52.8%)
Basit Mastektomi	5(6.9%)
Meme Koruyucu Cerrahi	29(40.3%)
Evre (TNM)	
I	17(23.6%)
II	32(44.4%)
III	23(31.9%)
Hormon Reseptör Durumu	
ER/PR Pozitif	48(66.7%)
ER/PR Negatif	10(13.9%)
ER Pozitif PR Negatif	11(15.3%)
ER Negatif PR Pozitif	3(4.2%)
Cerb-B2 Durumu	
Positif	17(23.6%)
Negatif	55(76.4%)
Kemoterapi	
Antrasiklin temelli	29(40.3%)
Antrasiklin+Taksane temelli	43(59.7%)
Histolojik Grade	
Grade I	5(6.9%)
Grade II	43(59.7%)
Grade III	24(33.3%)

Tablo 11. Serum ADMA, Endotelin, Vücut Kompozisyonları ve Antropometrik Ölçümler

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Ağırlık (kg)	74.9	75.17	0.57
BMI (kg/m²)	30.09	30.22	0.5
Bel-Kalça Oranı	0.92	0.92	0.65
Yağ Kütlesi (kg)	27.78	27.39	0.41
Yağ Yüzdesi (%)	36.06	35.41	0.18
Yağsız Vücut Kütlesi (kg)	47.02	47.76	0.054
Yağsız Vücut Kütlesi / Yağ Kütlesi (kg)	1.9	1.99	0.19
Total Vücut Suyu (kg)	34.27	34.17	0.77
ADMA (ng/ml)	112.1	206.34	p<0.001
Endotelin (pg/ml)	2.19	1.68	0.57

Tablo 12. Hasta grubunda Pearson's ya da Spearman's Testine Göre Değişkenlerin korelasyonu								
Variables	ADMA Bazal		ADMA Kemoterapi Sonrası		Endotelin-1 Bazal		Endotelin-1 Kemoterapi Sonrası	
	R	P	R	P	R	P	R	P
ADMA Bazal	1		0.509**	<0.001	0.025	0.832	0.07	0.955
ADMA Kemoterapi Sonrası	0.509**	<0.001	1		0.034	0.775	0.315**	0.007
Endotelin-1 bazal	0.025	0.832	0.034	0.775	1		-0.015	0.903
Endotelin-1 Kemoterapi Sonrası	0.07	0.955	0.315**	0.007	-0.015	0.903	1	
Ağırlık (kg) Bazal	0.142	0.234	0.125	0.297	0.069	0.532	0.034	0.780
Ağırlık (kg) Kemoterapi Sonrası	0.167	0.162	0.113	0.343	0.05	0.664	0.084	0.481
BMI (kg/m2) bazal	0.091	0.447	0.015	0.901	0.084	0.483	-0.045	0.710
BMI (kg/m2) Kemoterapi Sonrası	0.114	0.341	-0.001	0.994	0.072	0.55	-0.009	0.940
Bel-Kalça Oranı Bazal	0.264 *	0.025	0.193	0.104	0.099	0.406	0.006	0.959
Bel-Kalça Oranı Kemoterapi Sonrası	0.224	0.059	0.174	0.144	0.088	0.461	-0.001	0.991
Yağ Kütlesi (kg) Bazal	0.142	0.233	0.087	0.466	-0.091	0.466	0.014	0.907
Yağ Kütlesi (kg) Kemoterapi Sonrası	0.189	0.111	0.131	0.271	0.035	0.770	0.064	0.594
Yağsız Vücut Kütlesi (kg) Bazal	0.106	0.378	0.161	0.176	0.341**	0.003	0.063	0.06
Yağsız Vücut Kütlesi (kg) Kemoterapi Sonrası	0.079	0.511	0.047	0.695	0.066	0.579	0.098	0.411
Yağ Yüzdesi (%) Bazal	0.134	0.261	0.062	0.603	-0.203	0.087	0.007	0.953
Yağ Yüzdesi (%) Kemoterapi Sonrası	0.203	0.087	0.166	0.163	0.028	0.813	.048	0.692
Total Vücut Suyu (kg) Bazal	0.095	0.426	0.160	0.179	0.346**	0.003	0.039	0.744
Total Vücut Suyu (kg) Kemoterapi Sonrası	-0.009	0.939	-0.002	0.985	0.048	0.687	0.072	0.550

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin ** korelasyonu 0.01 seviyesinde anlamlı (2-uçlu)
* korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı(2-uçlu)

5.TARTIŞMA-SONUÇ

Bu çalışmada, adjuvan kemoterapi sonrası hastalarda serum ADMA düzeyleri bazal düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken serum ET-1 düzeyleri bazal düzeylerine göre azalma göstermesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum ADMA düzeylerindeki artış hem adjuvan antrasiklin bazlı kemoterapi kolunda hem de adjuvan antrasiklin-taksan bazlı kemoterapi kolunda benzerdi.

Doksorubisin bir çok önemli tümör ve hodgkin lenfoma, myelom, sarkom ve meme kanseri gibi çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan antrasiklin antibiyotiktir. Tekrarlayıcı ve uzun dönem antrasiklin tedavisi kardiyotoksisite yan etkisi nedeni ile kısmen sınırlıdır¹¹⁴⁻¹¹⁵. Organ kültürü ve tavşan modellerinde yapılan güncel araştırmalar doksorubisinin vasküler endotel üzerinde endotel hücrelerinin apoptozunu indüklemeye ve endotel disfonksiyona sebep olma gibi zararlı etkileri olduğunu göstermiştir⁶³⁻⁶⁴. Organ kültüründe 5 günlük doksorubisin tedavisi sonrasında endotel bağımlı gevşeme de belirgin azalma gösterilmiştir⁶³.

Son dönemde yapılan bir çalışma docetaxelin endotel disfonksiyona PKCb/NADPH oksidaz yolağı ile sebep olduğunu göstermiştir¹¹⁶. Önceki çalışmalar oksidatif stresin endotel disfonksiyona neden olmasında PKC aktivasyonunun önemini göstermiştir¹¹⁷. PKC aktivasyonunun artması endotel NO sentazın insan endotel hücrelerinde (eNOS) fonksiyonunu azaltır, ROS üretimi ve hücre ölümüne neden olur¹¹⁸⁻¹¹⁹. Bir başka çalışma paklitaksel kombinasyonlarının kullanılmasının in-vivo endotel fonksiyonlara zarar verdiğini göstermiştir ancak endotel fonksiyon bozukluğu inflamasyon belirteçlerinin serum seviyeleri ile ilişkili değildir¹²⁰.

ADMA NO'nun endojen inhibitörüdür, bu molekülün yüksek seviyeleri azalmış NO sentezi ile ilişkilidir¹²¹. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Konjestif kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar ADMA yüksekliği ve endotel fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli klinik tablolardır⁸⁰.

NO üretiminin düzenlenmesi anjiyogenez ve bunun sonucunda tümör progresyonunda önemli bir rol oynayabilir. İnsanda meme, jinekolojik, kafa, boyun

ve nöronal tümörlerde NOS aktivitesi ve tümör evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttur¹²²⁻¹²³⁻¹²⁴ ve NOS inhibitörlerinin tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir¹²⁵. Ancak tümörden elde edilen NO'nun rolü, iNOS' un aşırı üretimi tümör büyüme ve metastazını arttırabileceği ya da inhibe edebileceğinden belirsizdir¹²⁶⁻¹²⁷. ADMA, NO konsantrasyonunu düzenleyip VEGF üretimini değiştirdiğinden tümör vaskülarizasyonu ve tümör büyümesinde önemli rol oynar¹²⁸. Güncel çalışmalar akciğer kanseri, hematopoetik tümörler, mide kanseri ve meme kanseri gibi bazı kanser tiplerinde plazma ADMA seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir¹²⁸⁻¹²⁹. Başka bir güncel çalışma normal kişilere göre kolon kanserli hastalarda serum ADMA seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir¹³⁰. Bizim çalışmamızda da adjuvan kemoterapi sonrası ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. ADMA düzeyi artışı nitrik oksit inhibisyonu ile vazodilatasyonu engellemektedir. Adjuvan kemoterapi ile tümöral dokuda perfüzyon bozularak iskemi ve hipoksi meydana geliyor olabilir. Hypoxia-inducible factor 1 ve VEGF bu etkileşimde rol oynuyor olabilir ve bu mekanizmanın aydınlatılmasında daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. ADMA temelde DDAH tarafından regüle edilen bir metabolik yolda oluşur, artmış DDAH 1 ekspresyonunun , azalmış ADMA düzeyleri ve artmış NO sentezi ile birlikte in vivo tümör büyümesini arttırdığı bildirilmiştir¹³¹. Ancak tümör gelişiminde ADMA'nın rolü tam bilinmemektedir.

ET-1, ET-2, ET-3' ü içeren endotelinler küçük bir peptid ailesidir. Temelde kardiyovasküler ve renal mediatörler olarak ve endojen vazokonstrüktörler olarak rol alırlar¹³². Tümör progresyonunda proliferasyon, apoptoz ve anjiyogenezi engelleyerek önemli bir rol oynayabilirler¹³³⁻¹³⁴. İnsan over, prostat, kolorektal ve meme kanserinde artmış ET-1 sekresyonu bildirilmiştir. Bunun yanında normal meme dokusu ile kıyaslandığında meme kanserinde ET-1'in artmış ekspresyonu da bildirilmiştir¹³⁵. Dahası endotelinler tümör rekürrensinde ve anti-kanser ilaçlara direnç gelişimde de aktif rol oynarlar¹³⁶.

Literatürde kemoterapinin serum ADMA ve endotelin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen çalışma oldukça nadirdir. Alacacioğlu ve arkadaşlarının adjuvan taksan bazlı kemoterapinin meme kanserli hastalarda serum ADMA ve endotelin üzerine etkilerini incelediği bir çalışmada, adjuvan kemoterapi sonrası serum ADMA ve endotelin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir¹³⁷. Bizim çalışmamızda adjuvan

antrasiklin veya antrasiklin+taksan bazlı adjuvan kemoterapi sonrası ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamız 72 hasta ile yapılmış olup, Alacacioğlu ve arkadaşlarının çalışması 19 hasta ile yapılmıştır. Bu konu ile ilgili geniş çaplı başka bir araştırma olmayıp bu konunun aydınlatılması ile ilgili VEGF düzeylerini de içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Başka bir çalışmada bevacizumab içeren kemoterapi sonrası 36 kolon kanserli hastalarda ADMA düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır¹³⁸. Bizim çalışmamızda ise adjuvan kemoterapi sonrası hastaların serum ADMA düzeylerinde vücut kompozisyonlarında önemli değişiklik olmaksızın istatistiksel olarak anlamlı artış olmuştur. Bu artış antrasiklin ve antrasiklin-taksan bazlı kemoterapi rejimlerine bağlı meydana gelen endotel disfonksiyonuna bağlı olabilir. ADMA düzeyi artışı nitrik oksit inhibisyonu ile vazodilatasyonu engelleyerek tümöral dokuda hipoksi ile etki gösteriyor olabilir. Serum ADMA düzeylerinde yükselme literatürde çeşitli kanser tiplerinde görülmesine rağmen, meme kanserli hastalarda tümör progresyonu ve hastalık prognozu üzerine etkileri çok açık değildir. Serum ET-1 düzeylerinde ise adjuvan kemoterapi sonrası bazal düzeylerine göre azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu azalma, kanserli hücrelerden aşırı eksprese edildiği bilinen ET-1'in, adjuvan kemoterapi sonrası tümör yükündeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir. Adjuvan kemoterapi karsinogenez, invazyon, anjiogenez ve metastaz gelişiminde rol oynayabilen serum ET-1 düzeylerini azaltarak meme kanseri nüksünü ve metastaz gelişimini bu yolla engelleyebilir.

Obezite ilişkili metabolik sendromda endotel bağımlı vazodilatörlere maruz kaldıktan sonra vazodilate olamama ile kendini gösteren endotel disfonksiyon belirgindir, bu fenomen bozulmuş NO biyoyararlanımının yanında artmış vazokonstrüktör tonusu gösterir¹³⁹. Obezitede, artmış ADMA konsantrasyonunun endotel disfonksiyon oluşumuna katkıda bulunması olasıdır¹⁴⁰. Bel-kalça oranının BMI'ye göre endotel disfonksiyonunu ve dolayısı ile kardiyovasküler riski göstermede daha iyi bir tahmin aracı olabileceğini gösteren bir çalışma mevcuttur¹⁴¹. Bizim çalışmamızda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan serum ADMA düzeyi ile bel/kalça oranı arasında pozitif korelasyon mevcutken BMI ile korelasyon saptanmamıştır. Böylece endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde bel/kalça oranı BMI göre daha değerli bir belirteç olabilir.

Endotel fonksiyonu düzeltme ve kardiyovasküler riski sınırlamada yaşam tarzına ve farmakolojik müdahalelerin rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur¹⁴². Woo ve arkadaşları genç obezlerde tek başına ya da egzersiz eğitimi ile kombine diyet modifikasyonlarının ile endotel fonksiyonlarında iyileşme sağladığını bildirerek, birincil müdahalenin kardiyovasküler riski değiştirebildiğini göstermiştir¹⁴³. Böylece meme kanserli hastalarda yaşam stili değişiklikleri ile hastalarda endotel disfonksiyona bağlı kardiyak komplikasyonlar ve tümör progresyonu engellenebilir.

Meme kanseri tanısı sonrasında kilo alımı sık ve klinik olarak iyi bilinen bir fenomendir. Kilo alımının sebebi henüz tam belirlenememiş olmakla birlikte adjuvan kemoterapi tedavisi önemli bir etkidir¹⁴⁴. Erken evre meme kanserli hastalarda kilo alımında adjuvan kemoterapi güçlü bir klinik belirteç iken tanıda bildirilen yaş, nodal durum, BMI ve kalori alımı ile ilişki saptanamamıştır. Kemoterapi sırasındaki kilo alımının önemi, hayatta kalım üzerine etkisi ile artmaktadır; meme kanser tanısı sonrası kilo alımı artmış rekürrens ve ölüm oranı ile ilişkilidir¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Buna ek olarak bu popülasyondaki kilo alımında beden kompozisyonunda yağsız kitleye göre primer yağ kitlesi artması gibi ek değişiklikler de eşlik etmektedir¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Nissen ve arkadaşları aşırı kilolu ya da obez kadınlara göre meme kanseri için kemoterapi alan normal kilolu kadınların takip eden yılda daha çok kilo aldığını ve yağ kitlelerinin arttığını göstermişlerdir¹⁴⁹. Bazı bildiriler daha kısa tedavi takvimleri içeren yeni kemoterapi rejimleri ile kilo alımını azaltabildiğini düşündürmektedir¹⁵⁰. Bizim çalışmamızda adjuvan kemoterapi sonrası BMI, FFM, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresinde artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kilo ve vücut kompozisyonundaki bu değişiklikler diyet alışkanlıkları, egzersiz ve kemoterapi ajanları ve uygulama sürelerine bağlı farklılıklardan kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızın sınırlı yanları hasta sayısının az olması ve takip sürelerinin kısa olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada adjuvan kemoterapi sonrası serum ADMA düzeylerinde vücut kompozisyonlarından bağımsız olarak istatistiksel olarak artış görülürken, bu artış antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi rejimlerine bağlı meydana gelen endotel disfonksiyonuna bağlı olabilir. Adjuvan kemoterapiye bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasada serum ET-1 düzeyleri azalmıştır. Bu azalma

adjuvan kemoterapinin anjiogenezi, proliferasyonu inhibe etmesine bağlı olabilir. Yine serum ADMA düzeylerinde meydana gelen yükselmenin meme kanseri sürecini ve hastalığın prognozunu nasıl etkilediği yönünde literatürde tartışmalı sonuçlar mevcut olup bu konunun aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 62, 10–29
2. Zhong, L. *et al.* Autoantibodies as potential biomarkers for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 10, R40 (2008).
3. Positivity, A. A. & Patients, N. B. C. Metastazı Olan ve Olmayan Meme Kanseri Hastalarında Anti-Endotel Hücre Antikoru Pozitifliği. 2, 9–15 (2014).
4. Hamed, E. A., Zakhary, M. M. & Maximous, D. W. Apoptosis, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress: basic interactions in patients with early and metastatic breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138, 999–1009 (2012).
5. Patnaik, J. L., Byers, T., DiGuseppi, C., Dabelea, D. & Denberg, T. D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 13, R64 (2011).
6. Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J. & Moncada, S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20 Suppl 1, S60–2 (1992).
7. Bhalla, A., Haque, S., Taylor, I., Winslet, M. & Loizidou, M. Endothelin receptor antagonism and cancer. *Eur. J. Clin. Invest.* 39 Suppl 2, 74–7 (2009).
8. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 348, 1625–38 (2003).
9. Calle, E. E. & Kaaks, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 4, 579–91 (2004).
10. Cheraghi, Z., Poorolajal, J., Hashem, T., Esmailnasab, N. & Doosti Irani, A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One* 7, e51446 (2012).
11. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371, 569–78 (2008).
12. Gunter, M. J. *et al.* Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 48–60 (2009).

13. Huang, Z. *et al.* Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 278, 1407–11 (1997).
14. Kerlikowske, K. *et al.* Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 100, 1724–33 (2008).
15. Li, C. I., Malone, K. E. & Daling, J. R. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 17, 695–703 (2006).
16. Suzuki, R. *et al.* Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center-based prospective study. *Int. J. Cancer* 129, 1214–24 (2011).
17. Petrelli, J. M., Calle, E. E., Rodriguez, C. & Thun, M. J. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 13, 325–32 (2002).
18. Daling, J. R. *et al.* Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 92, 720–9 (2001).
19. Ryu, S. Y. *et al.* Is body mass index the prognostic factor in breast cancer?: a meta-analysis. *J. Korean Med. Sci.* 16, 610–4 (2001).
20. Kohler, B. A. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 714–36 (2011).
21. Sayek İ. *Temel Cerrahi.* (2004).
22. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, O. I. O. *Principles and Practice of Oncology.* (2005).
23. W.B.Saunders. in *The normal physiology of the breast* (ed. CD, H.) (1986).
24. W.B.Saunders. in *Breast physiology: Normal and abnormal development and function.* (ed. Rosenbloom AL) (1988).
25. Fauci AS, Braunwald E, K. D. in *BreastCancer* (ed. DL, K.) (2005).
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2009 Yılı Türkiye Kanser İnsidansı. at www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanserraporu.pdf
27. Hortobagyi GN, Esserman L, B. T. in *Holland-Frei Cancer Medicine* (ed. Frei, E.) 643–1584 (2006).

28. Ewertz, M. *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* 46, 597–603 (1990).
29. Key, T. J., Verkasalo, P. K. & Banks, E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet. Oncol.* 2, 133–40 (2001).
30. Cohort Studies of Fat Intake and the Risk of Breast Cancer — A Pooled Analysis — NEJM. at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199602083340603>
31. Hislop, T. G. *et al.* Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 131, 263–70 (1990).
32. Jatoi, I. & Miller, A. B. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet. Oncol.* 4, 251–4 (2003).
33. Phillips, K. A. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern. Med. J.* 31, 349–356 (2001).
34. Chen, C.-L., Weiss, N. S., Newcomb, P., Barlow, W. & White, E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 287, 734–41 (2002).
35. Dupont, W. D. & Page, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 146–51 (1985).
36. Boice, JD, L. C. P. . *Ionizing radiation. Cancer epidemiology and prevention Oxford University Press.* (1996).
37. Rosen, P. P. *Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins.* (2008).
38. Tavasoli F, D. WHO classification of tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Tract, ed.Tavasoli F, Deville P, IARC Press, 2003. (2003).
39. Edge, S. B. & Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1471–4 (2010).
40. Olivotto, I. A. *et al.* Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 2716–25 (2005).
41. Braun, S. *et al.* A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 793–802 (2005).
42. Slamon, D. J. *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244, 707–12 (1989).

43. Paik, S. *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 8, 103–12 (1990).
44. Carlston R.W., A.D.C., Anderson B.O., Burnstein H.J., Carter W.B., E. S. . *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 1.2011.*
45. Clarke, M. *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366, 2087–106 (2005).
46. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365, 1687–717
47. Levine, M. N. & Whelan, T. Adjuvant chemotherapy for breast cancer--30 years later. *N. Engl. J. Med.* 355, 1920–2 (2006).
48. Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, S. A. R. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* (2008).
49. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane database Syst. Rev.* CD000487 (2002). doi:10.1002/14651858.CD000487
50. Gennari, A. *et al.* HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 100, 14–20 (2008).
51. Burgess, D. J. *et al.* Topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 9053–8 (2008).
52. Shapiro AP, Medsger TA Jr, S. VD. in *Diseases of the Kidney.* Little, Brown and Company (ed. Schrier RW, G. C.) 203–2048 (1993).
53. Järvinen, T. A. *et al.* Amplification and deletion of topoisomerase IIalpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am. J. Pathol.* 156, 839–47 (2000).
54. International Journal of Hematology and Oncology. at <<http://www.uhod.org/summary.php3?id=272>>
55. Oakman, C. *et al.* Recent advances in systemic therapy: new diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 11, 205 (2009).

56. Andre, F. *et al.* Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 13, 2061–7 (2007).
57. Dhesy-Thind, B. *et al.* HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 109, 209–29 (2008).
58. James, C. R., Quinn, J. E., Mullan, P. B., Johnston, P. G. & Harkin, D. P. BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 12, 142–50 (2007).
59. Moynahan, M. E., Cui, T. Y. & Jasin, M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res.* 61, 4842–50 (2001).
60. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, S. A. T. *Devita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology.*
61. Du, X. L., Lairson, D. R., Begley, C. E. & Fang, S. Temporal and geographic variation in the use of hematopoietic growth factors in older women receiving breast cancer chemotherapy: findings from a large population-based cohort. *J. Clin. Oncol.* 23, 8620–8 (2005).
62. Chanan-Khan, A., Srinivasan, S. & Czuczman, M. S. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J. Support. Oncol.* 2, 251–6; discussion 259–61, 264–6
63. Murata, T. *et al.* Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sci.* 69, 2685–95 (2001).
64. Kaye, D. M., Jennings, G. & Angus, J. A. Evidence for impaired endothelium dependent vasodilation in experimental left ventricular dysfunction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 21, 709–19 (1994).
65. Wu, S. *et al.* Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 34, 1595–607 (2002).
66. Von Hoff, D. D. *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 91, 710–7 (1979).
67. Alken, S. & Kelly, C. M. Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 5, 357–65 (2013).
68. Dan, D., Fischer, R., Adler, S., Förger, F. & Villiger, P. M. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre

experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med. Wkly.* 144, w14030 (2014).

69. Zankov, D. P. & Ogita, H. Actin-Tethered Junctional Complexes in Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Association with Vascular Endothelial Growth Factor. *Biomed Res. Int.* 2015, 314178
70. Calles-Escandon, J. & Cipolla, M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. *Endocr. Rev.* 22, 36–52 (2001).
71. Verma, S. & Anderson, T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105, 546–9 (2002).
72. Dengel, D. R. *et al.* Endothelial Function in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 30, 20–25 (2008).
73. Furchgott, R. F. & Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373–376 (1980).
74. Landmesser, U. & Drexler, H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr. Opin. Cardiol.* 20, 547–51 (2005).
75. Palmer, R. M., Ferrige, A. G. & Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524–6
76. Anderson, T. J. *et al.* Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 75, 71B–74B (1995).
77. Siekmeier, R., Grammer, T. & Marz, W. Roles of Oxidants, Nitric Oxide, and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 13, 279–297 (2008).
78. Moncada, S. & Higgs, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br. J. Pharmacol.* 147 Suppl , S193–201 (2006).
79. Cuzzocrea, S., Riley, D. P., Caputi, A. P. & Salvemini, D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol. Rev.* 53, 135–59 (2001).
80. Vallance, P. & Leiper, J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1023–30 (2004).

81. Pan, X. R. *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20, 537–44 (1997).
82. Li, G. *et al.* The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371, 1783–9 (2008).
83. Leiper, J. & Vallance, P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* 43, 542–8 (1999).
84. Cooke, J. P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 109, 1813–8 (2004).
85. Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J. & Moncada, S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339, 572–5 (1992).
86. Lin, K. Y. *et al.* Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 106, 987–92 (2002).
87. Fard, A. *et al.* Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2039–44 (2000).
88. Eid, H. M. A., Arnesen, H., Hjerkin, E. M., Lyberg, T. & Seljeflot, I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism.* 53, 1574–9 (2004).
89. Ghosh, S. K., Paik, W. K. & Kim, S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein- and histone-specific enzyme. *J. Biol. Chem.* 263, 19024–33 (1988).
90. Lenzen, H., Tsikas, D. & Böger, R. H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62, 45–49 (2005).
91. Yildirim, A. O. *et al.* Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: role of protein arginine methyltransferases. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 35, 436–43 (2006).
92. Tran, C. T. L., Leiper, J. M. & Vallance, P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler. Suppl.* 4, 33–40 (2003).

93. Jacobi, J. & Tsao, P. S. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am. J. Nephrol.* 28, 224–37 (2008).
94. Böger, R. H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann. Med.* 38, 126–36 (2006).
95. Leiper, J., Murray-Rust, J., McDonald, N. & Vallance, P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: Further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 13527–13532 (2002).
96. Valkonen, V.-P. & Laaksonen, R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin. Chim. Acta.* 348, 9–17 (2004).
97. Noris, M., Perico, N. & Remuzzi, G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 1, 98–114; quiz 120 (2005).
98. Sydow, K. & Münzel, T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler. Suppl.* 4, 41–51 (2003).
99. Cooke, J. P. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc. Med.* 10 Suppl 1, S11–7 (2005).
100. Tomasian, D., Keaney, J. F. & Vita, J. A. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc. Res.* 47, 426–35 (2000).
101. Cai, H. & Harrison, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 87, 840–4 (2000).
102. Yanagisawa, M. *et al.* A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411–5 (1988).
103. Fagan, K. A., McMurtry, I. F. & Rodman, D. M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir. Res.* 2, 90–101 (2001).
104. Xu, D. *et al.* ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78, 473–85 (1994).
105. Kitazumi, K. & Tasaka, K. Thrombin-stimulated phosphorylation of myosin light chain and its possible involvement in endothelin-1 secretion from porcine aortic endothelial cells. *Biochem. Pharmacol.* 43, 1701–9 (1992).
106. Woods, M. *et al.* Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol. Pharmacol.* 55, 902–9 (1999).

107. Wiley, K. E. & Davenport, A. P. Nitric oxide-mediated modulation of the endothelin-1 signalling pathway in the human cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 132, 213–20 (2001).
108. Bhalla, A., Haque, S., Taylor, I., Winslet, M. & Loizidou, M. Endothelin receptor antagonism and cancer. 39, 74–77 (2009).
109. Knight, L. J. *et al.* Epigenetic silencing of the endothelin-B receptor gene in non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.* 34, 465–71 (2009).
110. Rossi, G. P. *et al.* Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation* 99, 1147–55 (1999).
111. Hahn, A. W., Resink, T. J., Kern, F. & Bühler, F. R. Peptide vasoconstrictors, vessel structure, and vascular smooth-muscle proliferation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22 Suppl 5, S37–43 (1993).
112. Zhang, W.-M., Zhou, J. & Ye, Q.-J. Endothelin-1 enhances proliferation of lung cancer cells by increasing intracellular free Ca²⁺. *Life Sci.* 82, 764–71 (2008).
113. Bagnato, A. & Spinella, F. Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 14, 44–50 (2003).
114. Bristow, M. R. *et al.* Early anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Med.* 65, 823–32 (1978).
115. Lipshultz, S. E. *et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* 324, 808–15 (1991).
116. Hung, C.-H., Chan, S.-H., Chu, P.-M. & Tsai, K.-L. Docetaxel Facilitates Endothelial Dysfunction through Oxidative Stress via Modulation of Protein Kinase C Beta: The Protective Effects of Sotrastaurin. *Toxicol. Sci.* 145, 59–67 (2015).
117. Churchill, E., Budas, G., Vallentin, A., Koyanagi, T. & Mochly-Rosen, D. PKC Isozymes in Chronic Cardiac Disease: Possible Therapeutic Targets? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48, 569–599 (2008).
118. Fleming, I. *et al.* Oxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide synthase by inhibiting PKC α . *Cardiovasc. Res.* 65, 897–906 (2005).
119. Tsai, K.-L. *et al.* Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, S227–S240 (2011).

120. Vassilakopoulou, M. *et al.* Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. *Vascul. Pharmacol.* 53, 115–121 (2010).
121. Böger, R. H., Maas, R., Schulze, F. & Schwedhelm, E. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a marker of cardiovascular disease and mortality. *Clin. Chem. Lab. Med.* 43, 1124–9 (2005).
122. Thomsen, L. L. *et al.* Nitric oxide synthase activity in human gynecological cancer. *Cancer Res.* 54, 1352–4 (1994).
123. Cobbs, C. S., Brenman, J. E., Aldape, K. D., Bredt, D. S. & Israel, M. A. Expression of nitric oxide synthase in human central nervous system tumors. *Cancer Res.* 55, 727–30 (1995).
124. Gallo, O. *et al.* Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 587–96 (1998).
125. Thomsen, L. L. *et al.* Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase inhibits tumor growth in vivo: studies with 1400W, a novel inhibitor. *Cancer Res.* 57, 3300–4 (1997).
126. Dong, Z., Staroselsky, A. H., Qi, X., Xie, K. & Fidler, I. J. Inverse correlation between expression of inducible nitric oxide synthase activity and production of metastasis in K-1735 murine melanoma cells. *Cancer Res.* 54, 789–93 (1994).
127. Jenkins, D. C. *et al.* Roles of nitric oxide in tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 4392–6 (1995).
128. Szuba, A. *et al.* Asymmetric dimethylarginine in hematological malignancies: a preliminary study. *Leuk. Lymphoma* 49, 2316–20 (2008).
129. Yoshimatsu, M. *et al.* Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int. J. Cancer* 128, 562–73 (2011).
130. Li, H. *et al.* Asymmetric dimethylarginine attenuates serum starvation-induced apoptosis via suppression of the Fas (APO-1/CD95)/JNK (SAPK) pathway. *Cell Death Dis.* 4, e830 (2013).
131. Kostourou, V., Robinson, S. P., Cartwright, J. E. & Whitley, G. S. J. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase I enhances tumour growth and angiogenesis. *Br. J. Cancer* 87, 673–80 (2002).
132. Bagnato, A. & Rosanò, L. The endothelin axis in cancer. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40, 1443–51 (2008).

133. Wülfing, P. *et al.* Endothelin-1-, endothelin-A-, and endothelin-B-receptor expression is correlated with vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 10, 2393–400 (2004).
134. Rosanò, L. *et al.* Endothelin-1 induces tumor proteinase activation and invasiveness of ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.* 61, 8340–6 (2001).
135. Wülfing, P. *et al.* Expression of endothelin-1, endothelin-A, and endothelin-B receptor in human breast cancer and correlation with long-term follow-up. *Clin. Cancer Res.* 9, 4125–31 (2003).
136. Wülfing, P. *et al.* Expression of endothelin-A-receptor predicts unfavourable response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer* 91, 434–40 (2004).
137. Alacacioglu, A. *et al.* Taxane-based adjuvant chemotherapy reduces endothelin-1 and symmetric dimethylarginine levels in patients with breast cancer. *J. BUON.* 15, 572–6
138. Dirican, A. *et al.* Impact of pre-angiogenic factors on the treatment effect of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Med. Oncol.* 31, 905 (2014).
139. Steinberg, H. O. *et al.* Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 97, 2601–10 (1996).
140. Krzyzanowska, K., Mittermayer, F., Kopp, H.-P., Wolzt, M. & Schernthaner, G. Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 6277–81 (2004).
141. Villela, N. R., Aguiar, L. G. K., Bahia, L., Bottino, D. & Bouskela, E. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? *Clinics (Sao Paulo)*. 61, 53–8 (2006).
142. Widlansky, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F. & Vita, J. A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1149–60 (2003).
143. Woo, K. S. *et al.* Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 109, 1981–6 (2004).
144. Demark-Wahnefried, W. *et al.* Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clin. Breast Cancer* 8, 70–9 (2008).

145. Kroenke, C. H., Chen, W. Y., Rosner, B. & Holmes, M. D. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 23, 1370–8 (2005).
146. Chlebowski, R. T. *et al.* Long-term survival following relapse after 5-FU but not CMF adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 7, 23–30 (1986).
147. Demark-Wahnefried, W. *et al.* Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 19, 2381–9 (2001).
148. Freedman, R. J. *et al.* Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2248–53 (2004).
149. Nissen, M. J., Shapiro, A. & Swenson, K. K. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 11, 52–60 (2011).
150. Ingram, C. & Brown, J. K. Patterns of weight and body composition change in premenopausal women with early stage breast cancer: has weight gain been overestimated? *Cancer Nurs.* 27, 483–90