



**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA OMENTİN DÜZEYİ**

**Dr. AHSEN ZEYREK İŞÇİ  
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Doç.Dr. ÜMMÜGÜL ÜYETÜRK  
TEZ DANIŞMANI**

**BOLU-2015**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen, fikirlerine başvurduğum tez danışmanım Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk ve hocam Doç Dr. Aytakin Alçelik'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım; Prof. Dr. Haluk Şavlı, Doç Dr. Muhittin Ertılav ve Yrd. Doç. Dr. Hikmet Tekçe'ye,

Yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Gülali Aktaş'a,

Tezimin istatistik çalışmasında bana yol gösteren Doç. Dr. Mevlüt Kurt'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimde büyük katkısı olan ve bir doktor ve insan olarak kendime örnek almaya çalıştığım sevgili hocam Doç. Dr. Cemal Bes'e,

Asistanlık eğitim süreci boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, onlarca hüznü ve mutlu anıları paylaştığım, ayrılmayı hiç istemediğim birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız İç Hastalıkları servis hemşireleri, poliklinik sekreterleri ve çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde bana her koşulda destek olan annem, babam ve kardeşlerime; hep yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim İsmail'e ve minicik kızım Şebnem'e sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MEME KANSERİ.....	2
2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	2
2.1.2.1. Yaş .....	2
2.1.2.2. Cinsiyet .....	2
2.1.2.3. Irk .....	3
2.1.2.4. Aile öyküsü .....	3
2.1.2.5. Doğurganlık, emzirme ve hormonlar .....	3
2.1.2.6. Genetik yatkınlık.....	4
2.1.2.7. Memedeki öncül lezyonların varlığı .....	4
2.1.2.8. Daha önce meme kanseri öyküsü.....	5
2.1.2.9. Obezite .....	5
2.1.2.10. Sigara ve alkol kullanımı .....	6
2.1.2.11. Eksojen hormon kullanımı .....	6
2.1.2.12. İyonize radyasyona maruz kalma.....	7
2.1.2.13. Diyet ile ilişkili faktörler.....	7
2.1.2.14. Fiziksel aktivite .....	7
2.1.3 Klinik Özellikler ve Tanı.....	7
2.1.4. Histopatolojik Sınıflama.....	8
2.1.5. Evreleme.....	11
2.1.6. Prognostik Faktörler .....	17
2.1.6.1. Tümöre bağlı özellikler .....	17
2.1.6.1.1. Aksiller lenf bezi tutulumu.....	17
2.1.6.1.2. Tümör büyüklüğü.....	17
2.1.6.1.3. Tümör gradı.....	17
2.1.6.1.4. Lenfovasküler ve perinöral invazyon.....	18
2.1.6.1.5. Östrojen ve progesteron reseptörleri .....	18
2.1.6.1.6. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 .....	18
2.1.6.2. Hastaya ait özellikler.....	18
2.1.6.2.1. Tanı sırasında yaş.....	18

2.1.6.2.2. Etnik özellikler .....	18
2.1.7. Meme Kanseri Tedavisi.....	19
2.1.7.1. Cerrahi tedavi .....	19
2.1.7.2. Radyoterapi .....	19
2.1.7.3. Sistemik tedaviler.....	19
2.1.7.3.1 Hormonal tedaviler.....	19
2.1.7.3.2 Kemoterapi.....	19
2.2 OMENTİN.....	20
3. MATERYAL METOD .....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ .....	44
7. ÖZET.....	45
8. ABSTRACT.....	46
9. KAYNAKLAR .....	47

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması .....	9
Tablo 2. Meme kanserinde tümör boyutuna göre evreleme.....	12
Tablo 3. Meme kanserinde klinik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme.....	13
Tablo 4. Meme kanserinde patolojik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme.....	14
Tablo 5. Meme kanserinde metastaz durumuna göre evreleme.....	16
Tablo 6. Meme Kanseri Evrelemesi .....	16
Tablo 7: Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri .....	23
Tablo 8: Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri .....	23
Tablo 9: Katılımcıların hemogram değerleri.....	26
Tablo 10: Evrelere göre hemogram değerleri .....	34
Tablo 11: Katılımcıların lipid parametreleri .....	35
Tablo 12: Meme kanserli hastaların omentin düzeylerinin yaş, vücut kütle indeksi, evre ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon değerleri .....	37

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun beyaz küre değerleri .....	27
Şekil 2: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun nötrofil değerleri .....	28
Şekil 3: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun lenfosit değerleri .....	29
Şekil 4: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri .....	30
Şekil 5: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun eritrosit dağılım genişliği değerleri	31
Şekil 6: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun platelet değerleri.....	32
Şekil 7: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun ortalama platelet hacmi değerleri	33
Şekil 8: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun omentin düzeyleri.....	36

## KISALTMALAR

- VKI: Vücut kitle indeksi  
ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
BRCA-1: Breast kanser tip-1  
BRCA-2: Breast kanser tip-2  
ATM: Ataksi telenjektazi-mutated  
p53: Protein 53  
PTEN: Fosfataz ve tensin homolog  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
ER: Östrojen reseptörü  
PR: Progesteron reseptörü  
HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2  
SHBG: Sex hormon bağlayıcı globulin  
IGFBP 1 ve 2: İnsülin like growt faktör binding protein 1 ve 2  
IGF: İnsülin like growt faktör  
HR: Hormon reseptör  
USG: Ultrasonografi  
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi  
ESMO: Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü  
TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network  
DCIS: Duktal karsinoma in situ  
LCIS: Lobüler karsinoma in situ  
ALB: Aksiller lenf nodu  
İMLB: İterna mammaria lenf nodu  
SKLB: Supraklavikular lenf nodu  
İKLB: İnfraklavikular lenf nodu  
İTC: İzole tümör hücreleri

IHK: İmmünohistokimyasal  
SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi  
RT-PCR: Ters transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonu  
MRM: Modifiye radikal mastektomi  
MKC: Meme koruyucu cerrahi  
GnRH: Gonadotropin releasing hormon  
DM: Diyabetes mellitus  
HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance  
HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol  
eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz  
TK: Total kolesterol  
LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol  
TG: Trigliserid  
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay  
NLR: Nötrofil/lenfosit oranı  
Plt: Platelet  
MPV: Ortalama platelet volumü  
PLR: Platelet/lenfosit oranı  
WBC: Beyaz küre  
Neu: Nötrofil  
Lym: Lenfosit  
Hgb: Hemoglobin  
RDW: Eritrosit dağılım hacmi  
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü  
HCC: Hepatoselüler karsinom



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanan, artmış yağ dokusu birikimi ile karakterize olan önemli bir sağlık problemidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde obezite insidansı ciddi şekilde artmış ve gelecekte daha da artması beklenmektedir. Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, inme ve bazı kanserler için risk faktörüdür (1). Yapılan çalışmalarda obezitenin endometrium, kolon ve meme kanseri başta olmak üzere birçok kanserin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (2).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Son yıllarda insidansında özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış görülmektedir (3). Bu nedenle bu hızlı artışın önlenmesinde meme kanserinin modifiye edilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve önlenmesi önemlidir. Obezite meme kanseri etyolojisinde modifiye edilebilir en önemli risk faktörüdür (4).

Yağ dokusu aslında aktif bir endokrin organdır. Adipokin veya adipositokin adı verilen temel olarak enerji metabolizmasını düzenleyen leptin, rezistin adiponektin ve omentin gibi birçok adipositokinin yağ dokusundan salgılandığı bildirilmiştir (5). Bazı adipokinlerin artması veya azalması kanser biyolojisinde rol oynar. Vücut kitle indeksi (VKİ) artışına paralel olarak artan leptinin obezite ve meme kanseri ilişkisini düzenlediği; özellikle post menapozal kadınlarda leptinin meme kanseri gelişimi ve metastazında rol oynadığı bulunmuştur. Diğer bir adipokin olan adiponektinin ise leptinin tersine seviyesinin azalmasının meme kanseri gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (6).

Yağ dokusundan salgılanan diğer bir adipokin de omentindir. Azalan omentin seviyelerinin artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Obezite ve buna bağlı oluşan hastalıklarda omentin seviyeleri önemlidir (7). Obezitenin predispozan faktör olduğu düşünülen kanserlerden prostat ve kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda omentin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (8,9). Ancak literatürde omentin ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma henüz yoktur. Bu çalışmada etyolojisinde obezitenin önemli rol oynadığı meme kanserli hastalarda omentin seviyesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. MEME KANSERİ**

#### **2.1.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji**

Kanser gelişmiş ülkelerde ilk, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci en sık ölüm nedenidir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en sık tanı konan ve en sık ölüme neden olan kanser erkeklerde akciğer, kadınlarda ise meme kanseridir. 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 1.658.370 yeni kanser vakası ve 589.430 kansere bağlı ölüm beklenmektedir (10).

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen ve 15-49 yaş arası kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (11). ABD'de her 8 kadından birinin yaşamı boyunca meme kanseri olması beklenmektedir (12).

Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde kansere bağlı ölümlerde ilk sırada %16 ile (yaklaşık 88.000 ) meme kanseri olması beklenmektedir (13). Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadınlar arasında en sık görülen kanser olarak meme kanseri (%23.3) bulunmuştur (14). Başka bir insidans çalışmasında ise meme kanseri, tüm kanserler içinde dördüncü sıradadır (100.000'de 17.96) ve kadınlar arasında en sık görülen (%36.4) kanser olarak saptanmıştır (15).

#### **2.1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri**

##### **2.1.2.1. Yaş**

Yaş meme kanseri için en önemli risk faktörlerindedir (16). En sık beşinci ve altıncı dekatlarda görülür. Hastaların %75'i tanı konulduğu sırada postmenapozal dönemdedir (17). Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19.608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir( 18).

##### **2.1.2.2. Cinsiyet**

Cinsiyet ile meme kanseri arasında kuvvetli ilişki mevcuttur. Meme kanseri kadınlarda erkeklerden yüz kat daha fazla görülmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık

207.000 kadın hastaya meme kanseri tanısı konulurken erkeklerde yılda yaklaşık 2.000 vaka saptanmaktadır (19).

### **2.1.2.3. Irk**

Meme kanseri dağılımı ve insidansı ırksal özellik göstermektedir. İnsidans beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazladır (20). Amerikan Kanser Topluluğu en yüksek meme kanseri insidansının beyaz ırkta, bunu takip ederek azalan insidanda siyahlarda, Asyalılarda, Latinlerde ve Alaska halkında görüldüğünü rapor etmiştir(21).

### **2.1.2.4. Aile öyküsü**

Aile öyküsü, meme kanseri için önemli risk faktörlerinden biridir (22). Meme kanserli hastaların %15-20'sinde aile öyküsü rapor edilmektedir (23). Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski yaklaşık olarak 2 kat artırırken, birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kata yükselmektedir (24). Akrabalarında 30 yaş öncesi meme kanseri varsa risk yaklaşık 3, 60 yaş üzeri meme kanseri varsa risk 1.5 kat artmaktadır (25). Akrabalarından biri bilateral meme kanserine sahipse veya 50 yaşından küçük ise yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (26).

### **2.1.2.5. Doğurganlık, emzirme ve hormonlar**

Meme kanseri oluşumunda önemli risk faktörlerinden biri de östrojen ve progesteron gibi hormonlara maruziyettir. Erken menarş, geç menopoz, hiç doğum yapmamış olmak, ilk doğum yaşının ileri olması, emzirme döneminin kısa olması veya hiç emzirmemek gibi faktörler meme kanseri riskini arttırmaktadır (25-27).

Meme kanserini gelişme riskini oral kontraseptiflerin 1.24 kat arttırdığı, bırakılması ile ise bu riskin azaldığı ve 10 yıl sonra ortadan kalktığı bildirilmiştir (28). Menopoz sonrası hormon replasmanı riski arttırmaktadır, bu risk ilaçların bırakılmasıyla azalır ancak düşük de olsa risk devam eder (29).

### **2.1.2.6. Genetik yatkınlık**

Meme kanserli hastalarda meme ve/veya over kanseri için aile öyküsü olabilsede tüm meme kanserlerinin % 10'undan azı germline genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Yatkınlık oluşturan genler Breast kanser (BRCA)-1, BRCA-2 daha az sıklıkla da ataksi telenjiektazi-mutated (ATM), protein 53 (p53), fosfataz ve tensin homolog (PTEN)'dir (25).

Meme kanseri risk faktörleri arasında en iyi tanımlanmış kalıtsal risk faktörü BRCA-1 ve BRCA-2 genlerine sahip olmaktır. Bu genler tümör süpresör genlerdir ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının onarılması ile ilişkilidir. BRCA-1 gen mutasyonu over, kolorektal, meme ve prostat kanseri ile ilişkilidir. Sıklıkla östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptör2 (HER2) gen amplifikasyonu düşüktür (üçlü negatif hastalık). Kötü prognostik özellikler; yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda p53 mutasyonu içermektedir. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %50-85, over kanseri gelişme riski %15-45'tir (17, 30).

BRCA-2 mutasyonu melanom, meme kanseri, over ve pankreatik kanser ile ilişkilidir. BRCA-2 mutasyonlu meme kanserleri sıklıkla ER pozitifdir. BRCA-1 mutasyonlu hastalardan daha ileri yaşlarda görülmeye eğilimlidirler. BRCA-2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-70, over kanseri gelişme riski %20'dir. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir (17,24,30).

### **2.1.2.7. Memedeki öncül lezyonların varlığı**

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile benign epitelyal meme lezyonlarının saptanma sıklığında artış meydana gelmiştir. Yapılan birçok çalışmada daha önceden meme biyopsisi yapıp benign sonuçlanmış kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin bu benign lezyonun histolojik kategorisi ile değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (31).

Fibrokistik değişiklik, soliter papilloma, basit fibroadenoma gibi tek ve proliferatif olmayan lezyonların artmış meme kanseri riski mevcut değildir (21,32).

Kompleks fibroadenoma, sklerozan adenozis, intraduktal papillomalar gibi atipisiz proliferatif lezyonlar için ise hafif artmış meme kanseri riski mevcuttur (rölatif risk 1.3-2). Atipi ile birlikte olan atipik lobüler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi proliferatif lezyonlar için ise meme kanseri riski biraz daha artmakta (rölatif risk 4-6), eğer atipi birkaç farklı yerde ise bu risk belirgin olarak artmaktadır (rölatif risk 10) (33).

#### **2.1.2.8. Daha önce meme kanseri öyküsü**

Daha önceden meme kanseri öyküsü olan kadınlarda karşı memede meme kanseri gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır (34). İn situ meme kanserlerinde 10 yıl içinde karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riski %5 oranındadır (35).

#### **2.1.2.9. Obezite**

Postmenopozal kadınlarda VKİ artışı ile birlikte meme kanseri gelişimi riski artmaktadır. Premenopozal kadınlarda ise obezite ile meme kanseri arasında net bir ilişki saptanmamıştır (36,37).

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da seks hormonları, büyüme hormonu ve sitokinler arası ilişkilerin sorumlu tutulduğu bazı hipotezler kurulmuştur.

Kadınlarda obezite ve reproduktif sistem kanserleri arasındaki ilişki artmış östrojenik uyarı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkide üç faktör rol oynamaktadır. Bunlardan ilki artan adrenal sekretuar aktivitenin periferel dokularda östrojene çevirmek üzere birçok androjen prekürsörü sağlamasıdır. İkincisi androstenedionun östrona dönüşümünün yağ dokuda gerçekleşmesi nedeniyle obez bireylerde bu dönüşümde artmış olmasıdır. Yağ doku androjenik prekürsörlerin östrojene dönüşümünden sorumlu olan enzimler salgılar. Menapoz sonrası ovaryan estrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak vücutta esas estradiol kaynağı adipöz doku haline gelir. Üçüncüsü ise östradiol bağlayan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinin obez bireylerde düşük olmasına bağlı olarak dolaşımda serbest östradiol seviyesinin artmış olmasıdır.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak serumda serbest östrojen seviyelerinin artması obez bireylerde meme kanseri sıklığının artmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38).

Ek olarak obezite ilişkili hiperinsülinemi hepatik SHBG salınımını inhibe eder. Bu iki mekanizma sonucu obez postmenapozal kadınlarda serbest estradiol ve testosteron seviyeleri yüksek saptanır. Serbest estradiol ve testosteron ise hücre proliferasyonunu artırırken apoptozu inhibe eder (39). Post menapozal obez kadınlarda meme kanseri gelişiminden bu serbest estradiol ve testosteron sorumlu tutulmaktadır.

Obezite ek olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP)1 ve 2 seviyelerini azaltarak serbest IGF ve insülin seviyelerini artırır (39). Serbest IGF ve insülin ise hücre proliferasyonunu artırırken apoptozu inhibe eder (40-42).

Tüm bunların yanı sıra yapılan birçok çalışmada yağ dokudan salınan adiponektin ve leptin gibi adipositokinlerin direk olarak meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5).

#### **2.1.2.10. Sigara ve alkol kullanımı**

Sigara içimi ile meme kanseri gelişimi arasında ilişki net olarak gösterilememiştir. Postmenapozal dönemde sigaraya başlayanlarda meme kanseri riskini azalttığı bulunurken, menarş yaşı civarında başlayanlarda ve 20 paket/yıldan uzun süre içenlerde riski arttırdığı bulunmuştur (43).

Yapılan çalışmalarda meme kanseri gelişimi ile alkol kullanımı arasında ise alınan doz ile doğru orantılı olarak artış saptanmıştır (44,45). Bu ilişkinin özellikle hormon reseptör (HR) pozitif meme kanserli hastalarda olduğu, hormon tedavisi ile aditif hale geldiği bildirilmektedir. Alkol ayrıca kilo alımına neden olarak özellikle postmenapozal kadınlarda kanser riskinin artmasına neden olmaktadır (46).

#### **2.1.2.11. Eksojen hormon kullanımı**

Yapılan çalışmaların birçoğu menopozal hormon tedavisi ile meme kanseri arasında ilişkiyi göstermektedir. Meme kanseri riski hormon replasman tedavisi alanlarda süre ile doğru orantılı olarak artmaktadır(47-49).

#### **2.1.2.12. İyonize radyasyona maruz kalma**

İyonize radyasyona maruziyet, örneğin Hodgkin hastalığı tedavisi, atom bombasına ve nükleer santral kazasına maruz kalma meme kanseri için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Risk alınan doz ile doğrusal olarak artmaktadır (50). Ama 45 yaşından sonra iyonize radyasyona maruz kalma meme kanseri riskinde herhangi bir artışa neden olmamaktadır (51).

#### **2.1.2.13. Diyet ile ilişkili faktörler**

Meme kanseri ile diyet arasındaki ilişki birçok çalışmada konu edilmiştir. Ancak veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda postmenopozal kadınlarda Akdeniz tarzı diyetin meme kanserinden koruyucu olduğu görülmüştür (52). Ayrıca meme kanseri riski lifli beslenme ile azalırken kırmızı et ve satüre yağ tüketimi ile risk artışı saptanmıştır (53-55).

#### **2.1.2.14. Fiziksel aktivite**

Düzenli fiziksel aktivite kadınlarda meme kanseri riskini azaltmaktadır. Bu etkinin premenapozal kadınlarda anovulatuvar siklulara neden olarak östrojenin azalmasına ve sonuçta meme kanseri riskinin azalması ile olduğu, post menopozal kadınlarda ise kilo kontrolü sağlayarak koruyucu etki ile olduğu gösterilmiştir (56,57).

#### **2.1.3 Klinik Özellikler ve Tanı**

Klinik, radyolojik ve patolojik incelemeler sonucu meme kanseri tanısı konulmaktadır (58). Klinik olarak meme kanseri ile ilişkilendirilmiş belirtiler arasında memede bir kitlenin (genellikle sert, hareketsiz, düzensiz sınırları olan tek lezyon) varlığı, memenin portakal kabuğu şeklinde bir görüntü alması, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem meydana gelmesi, doğumsal nedenlere bağlı olmaksızın meme başının içe çekilmesi, meme başından kanlı ya da kansız akıntı gelmesi, memede ağrı olması, aksiller lenf bezlerinde şişlik olması ve kolda şişlik ve ödem oluşması sayılabilir (59,60).

Ancak, bu semptomlar oluşmadan saptanan meme kanseri tanısı kendi kendini muayene ve mamografi ile taramanın yaygınlaşmasıyla birlikte artmıştır. Metastatik meme kanserinde yayıldığı organa özel belirti ve bulgular da klinik tabloya eklenmektedir (61-63).

Meme kanseri taraması ve tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri mamografi, meme ultrasonografisi (USG) ve bazı özel vakalarda manyetik rezonanstır (58).

Kesin tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılabilmektedir. Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu (ESMO), herhangi bir operasyon öncesi mutlaka manuel veya tercihan USG veya stereotaktik kılavuz eşliğinde tru-cut biyopsi yapılmasını önermektedir (58).

#### **2.1.4. Histopatolojik Sınıflama**

Meme kanseri heterojen bir hastalık olduğu için prognozu belirlemek ve tedavi planlaması yapmak için histopatolojik sınıflama yapılması gerekmektedir. Meme kanserinin sınıflaması, kanserin ışık mikroskopisindeki morfolojik görünümü esas alınarak yapılmaktadır (64). En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıdır (Tablo 1) (65).



**Tablo 1.** Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO Classification of Tumours of the Breast 2012'den alınmıştır)

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>
Mikroinvaziv karsinom
<b>İnvaziv meme karsinomu</b>
İnvaziv karsinom, özel tipi olmayan
İnvaziv lobüler karsinom
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller özellik gösteren karsinom
Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Metaplastik karsinom, özel tipi olmayan
<i>Nadir görülenler</i>
Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom
Sekretuar karsinom
İnvaziv papiller karsinom
Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorfov karsinom
Onkositik karsinom
Lipid-rich karsinom
Glukojen-rich berrak hücreli karsinom
Sebaseöz karsinom
Tükrük bezi/deri adneksal tip tümörler
<b>Epitelyal-myoepitelyal tümörler</b>
Pleomorfik adenom
Adenomyoepitelyom
Adenoid kistik karsinom
<b>Prekürsör lezyonlar</b>
Duktal karsinoma in situ (DCIS)
Lobüler neoplazi
Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
Atipik lobüler hiperplazi

<b>İntraduktal proliferatif lezyonlar</b>
Olağan duktal hiperplazi
Atipik duktal hiperplazi
Flat epitelyal atipiyi içeren kolumnar hücre lezyonları
<b>Papiller lezyonlar</b>
İntraduktal papillom
İntraduktal papiller karsinom
Enkapsüle papiller karsinom
Solid papiller karsinom
<b>Benign epitelyal proliferasyonlar</b>
Sklerozan adenozis
Apokrin adenozis
Mikroglandular adenozis
Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar
<b>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</b>
Nodüler fasiit
Myofibroblastom
Desmoid tip fibromatoz
İnflamatuvar myofibroblastik tümör
Benign vasküler lezyonlar
Psedoanjimatöz stromal hiperplazi
Granüler hücreli tümör
Periferel sinir kılıfının benign tümörleri
Lipom
Liposarkom
Anjiosarkom
Rabdomyosarkom
Osteosarkom
Leiomyom
Leiomyosarkom
<b>FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER</b>
Fibroadenom
Filloides tümör
Hamartom
<b>MEME BAŞI TÜMÖRLERİ</b>
Meme başı adenomu
Syringomatöz adenom
Meme başı Paget hastalığı

<b>MALİGN LENFOMA</b>
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
Burkit lenfoma
T-hücreli lenfoma
MALT tipinde ektranodal marjinal zon B-hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
<b>METASTATİK TÜMÖRLER</b>
<b>ERKEK MEME TÜMÖRLERİ</b>
<b>KLİNİK PATERNLER</b>
İnflamatuvar karsinom
Bilateral meme karsinomu

### 2.1.5. Evreleme

Hastalığın tanısı konduktan sonra yaygınlığını belirlemek amacıyla evreleme tetkikleri yapılmaktadır. Bu sayede hastanın prognozu hakkında bilgi edinilmekte birlikte tedavi seçimi ve planlaması kolaylaşmaktadır. En sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Lenf bezi-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Bu sistemde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf bezleri; M, uzak metastazı temsil eder (Tablo 2-6) (66).

**Tablo 2.** Meme kanserinde tümör boyutuna göre evreleme

TX: Primer tümör değerlendirilemez.
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis: Karsinoma in situ
Tis: DCIS
Tis: LCIS
Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı (Meme parankiminde İnvaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkisi yok). Paget hastalığı var olmasına rağmen, Paget hastalığı ile ilişkili meme parankiminin karsinomları parankimal hastalığın karakteristikleri ve boyutuna dayandırılarak sınıflandırılır.
T1: En büyük boyutu $\leq 20$ mm
T1mi: Tümör en büyük boyutu $\leq 1$ mm
T1a: Tümör en büyük boyutu $> 1$ mm ancak $\leq 5$ mm
T1b: Tümör en büyük boyutu $> 5$ mm ancak $\leq 10$ mm
T1c: Tümör en büyük boyutu $> 10$ mm ancak $\leq 20$ mm
T2: En büyük boyutu $> 20$ mm ancak $\leq 50$ mm
T3: En büyük boyutu $> 50$ mm
T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya deri nodülleri) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez).
T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım.
T4b: Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil)
T4c: T4a ve T4b
T4d: İnflamatuvar karsinom

DCIS: Duktal karsinoma in situ; LCIS: Lobüler karsinoma in situ

**Tablo 3.** Meme kanserinde klinik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)
N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1: Hareketli, aynı taraf seviye I, II ALB (ler) metastazı
N2: Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf level I, II ALBlerinde metastaz; veya klinik belirgin lenf bezi metastazı yokluğunda klinik olarak tespit* edilen aynı taraf İMLB lerde metastaz.
N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II ALB lerin de metastaz.
N2b: Klinik belirgin level I, II ALB metastazı kanıtı yokluğunda klinik olarak tespit* edilen sadece aynı taraf İMLB lerinde metastaz.
N3: Seviye I, II ALB tutulumu olan veya olmayan aynı taraf İKLB (ler) de (seviye III aksiller) metastaz; veya klinik belirgin seviye I, II ALB metastazı ile birlikte klinik olarak tespit* edilen aynı taraf İMLB (ler) metastazı; veya aksiler ya da İMLB tutulumu olan ya da olmayan aynı taraf SKLB (ler) de metastaz.
N3a: Aynı taraf İKLB(ler) metastazı.
N3b: Aynı taraf İMLB (ler) ve ALB(ler) metastazı.
N3c: Aynı taraf SKLB(ler) metastazı.

ALB: Aksiller lenf bezi; İMLB: İnterna mammaria lenf bezi. SKLB: Supraklavikular lenf bezi; İKLB: İnfraklavikular lenf bezi

\*Klinik olarak tespit, görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır.

**Tablo 4.** Meme kanserinde patolojik olarak bölgesel lenf bezine (pN)\* göre evreleme

pNX: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemez
pN0: Bölgesel lenf bezi metastazı histolojik olarak yok [Not: ITC, 0,2 mm den büyük olmayan küçük hücre kümeleri, ya da tek bir tümör hücreleri, ya da tek bir histolojik kesitte 200 den az bir hücre kümesi olarak tanımlanır. ITC leri rutin histoloji veya İHK metodlarla tespit edilebilir. Sadece ITC leri içeren bezler, N sınıflandırmasına göre pozitif bez olarak değerlendirilmezler, fakat toplam bez sayısına dahil edilmelidirler).
pN0 (i-): Histolojik olarak bölgesel lenf bezi metastazı yok, İHK negatif.
pN0 (i +): Bölgesel lenf bezi (ler) de 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (ITC dahil H&E veya İHK ile saptanılır)
pN0 (mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf bezi metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0 (mol +): Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik ya da İHK ile tespit edilen bölgesel lenf bezi metastazı yok.
pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 ALB de metastaz; ve/veya klinik olarak tespit** edilemeyen ancak SLNB ile saptanılan İMLB (ler) de metastaz
pN1mi: Mikrometastaz (> 0.2 mm ve/veya 200 den daha fazla hücreler, ama hiçbirisi > 2.0 mm değil)
pN1a: 1-3 ALB metastazı, en az bir metastaz > 2.0 mm
pN1b: Klinik olarak tespit <sup>3</sup> edilemeyen ancak SLNB ile ortaya çıkarılan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN ların da metastaz
pN1c: 1-3 ALB metastazı ve klinik olarak saptanılmayan ancak SLNB ile ortaya konulan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLB ler de metastaz.
pN2: 4-9 ALB de metastaz; veya ALB metastazı yokluğunda klinik olarak tespit*** edilen İMLB de metastaz
pN2a: 4-9 ALB metastazı (en az bir tümör depoziti > 2.0 mm)
pN2b: ALB metastazı yokluğunda klinik tespit*** edilen İMLB de metastaz.

pN3: On veya daha fazla ALB lerin de metastaz; veya İKLB lerinde (seviye III aksiller) metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II ALN nin varlığında klinik olarak tespit*** edilen İMLB de metastaz; veya klinik olarak tespit** edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLBlerin de ve 3 den fazla ALB lerinde metastaz; veya aynı taraf SKLB lerinde metastaz
pN3a: On veya daha fazla ALB de metastaz (en az bir tümör depoziti > 2.0 mm); veya İKLBlerinde metastaz (seviye III ALB leri)
pN3b: Bir veya fazla pozitif ALB varlığında klinik olarak tespit*** edilen aynı taraf İMLB lerinde metastaz; veya klinik olarak tespit** edilemeyen ancak SLNB ile tespit edilen makrometastaz veya mikrometastazlı İMLB de ve üçten fazla ALB de metastaz.
pN3c: Aynı taraf SKLB lerinde metastaz

İTC: İzole tümör hücreleri; IHK: İmmünohistokimyasal; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; H&E: Hematoksilen ve eozin; RT-PCR: Ters transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonu; ALB: Aksiller lenf bezi; İMLB: İnterna mammaia lenf bezi. SKLB: Supraklavikular lenf bezi; İKLB: İnfraklavikular lenf bezi

\*Sınıflandırma SLNB olan veya olmayan ALN diseksiyona dayanmaktadır. Aksiller diseksiyon olmadan sadece SLNB ne göre sınıflamada 'sentinel lenf' için sn ifadesi kullanılır. Örnek: pN0 (sn).

\*\* "Klinik olarak tespit edememe", görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya fizik muayene ile tespit edememe olarak tanımlanır.

\*\*\*"Klinik olarak tespit" görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır.

**Tablo 5.** Meme kanserinde metastaz durumuna göre evreleme

M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.
cM0 (i +): Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer nonregional nodal dokularda 0,2 mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin moleküler veya mikroskopik olarak depozitlerinin saptanması.
M1: Klasik klinik ve radyolojik yöntemlerle ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm den daha büyük uzak metastaz saptanması.

**Tablo 6.** National Comprehensive Cancer Network Guidelines™ Versiyon 2.2015 Meme Kanseri Evrelemesi

<b>EVRE</b>	<b>TNM</b>
<b>0</b>	TisN0M0
<b>IA</b>	T1*N0M0
<b>IB</b>	T0N1miM0 T1*N1miM0
<b>IIA</b>	T0N1**M0 T1*N1**M0 T2N0M0
<b>IIB</b>	T2N1M0 T3N0M0
<b>IIIA</b>	T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0
<b>IIIB</b>	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
<b>IIIC</b>	T,Herhangi N3,M0
<b>IV</b>	T,Herhangi N ,Herhangi M1

\* T1, T1mi içerir.

\*\* Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak sınıflandırılır. M0, M0 (i+) içerir



### **2.1.6. Prognostik Faktörler**

Bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla kullanılan faktörlere prognostik faktörler denir. Meme kanserinde tümöre ve hastaya ait bazı özellikler prognozda etkilidir. Tümöre bağlı ana prognostik faktörler tutulan lenf bezi sayısı, tümörün büyüklüğü, grad, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ve reseptör durumudur (67).

#### **2.1.6.1. Tümöre bağlı özellikler**

##### **2.1.6.1.1. Aksiller lenf bezi tutulumu**

Aksiller lenf bezlerinde tutulum, meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller lenf bezi tutulumu saptanır. Tutulan sayı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (68).

##### **2.1.6.1.2. Tümör büyüklüğü**

En güçlü ve tutarlı prognostik faktörlerden biri de tümör büyüklüğüdür. Yapılan çalışmalarda tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki saptanmıştır (69). Tümör çapı, tutulan aksiller lenf bezi sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli bir prognostik faktördür (70).

##### **2.1.6.1.3. Tümör gradı**

Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili parametrelere bağlıyken nükleer grad, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini gösterir. Grad I iyi, grad II orta ve grad III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar (71).

#### **2.1.6.1.4. Lenfovasküler ve perinöral invazyon**

Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72).

#### **2.1.6.1.5. Östrojen ve progesteron reseptörleri**

Meme kanserli hastalarda tedavi kararlarını vermede steroid reseptör durumu kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ER pozitif hastalarda hastalısız sağkalımın ER negatif hastalara göre daha uzun olduğu ve ER veya PR pozitifliğinin klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hem ER, hem de PR düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir (73,74).

#### **2.1.6.1.6. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2**

HER-2 normal meme dokusunda %15-30 oranında eksprese olur. Diğer prognostik faktörlerden bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktördür. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile ilişkilidir (75).

### **2.1.6.2. Hastaya ait özellikler**

#### **2.1.6.2.1. Tanı sırasında yaş**

Otuz beş yaş altındaki olguların prognozu daha kötü seyretmektedir. Bu durumun, hastanın yaşı ile ilişkili olmadığı, tümörlerin tipi ve doğal seyri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Doğal seyirleri zaten saldırgan olan bu tümörlerin klinik olarak belirgin hale gelmesi daha çabuk olmakta ve bu nedenle tanı daha genç yaşta konulmaktadır (76).

#### **2.1.6.2.2. Etnik özellikler**

Yapılan çalışmalar ve metaanalizlerde, diğer tüm prognostik faktörler kontrol altına alındığında, prognoz siyah ırkta beyaz ırka göre daha kötü saptanmıştır (77).

## **2.1.7. Meme Kanseri Tedavisi**

### **2.1.7.1. Cerrahi tedavi**

Erken evre meme kanserinde cerrahi küratif tedavi seçeneğidir. En sık kullanılan yöntemler modifiye radikal mastektomi (MRM) ve meme koruyucu cerrahi (MKC)'dir. Yapılan çalışmalarda yaşam süresi bakımından erken evre meme kanserli hastalarda MRM veya MKC ve radyoterapi uygulaması arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır. Metastatik evrede tedavi yaklaşımı ise palyatifdir (78).

### **2.1.7.2. Radyoterapi**

Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide radyoterapi önemli yer tutmaktadır. Hem lokal kontrol sağladığı hem de genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (79). Meme koruyucu cerrahiyapılmış tüm erken evre hastalarda adjuvan radyoterapi yapılması standart bir uygulamadır.

### **2.1.7.3. Sistemik tedaviler**

#### **2.1.7.3.1 Hormonal tedaviler**

Yapılan çalışmalarda HR pozitifliği saptanan hastalarda hormonal tedavinin etkinliği gösterilmiştir. Bu hastalarda menopoz öncesi dönemde tamoksifen ve gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH), menopoz sonrası dönemde ise aromataz inhibitörleri veya tamoksifen kullanılabilir. (80)

#### **2.1.7.3.2 Kemoterapi**

Klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmek adjuvan kemoterapide istenilen sonuçtur. HR negatif, yüksek grad, kötü diferansiye, mitotik indeksi yüksek, lenfovasküler invazyonu olan hastalar adjuvan sistemik kemoterapi açısından değerlendirilmelidir. Sistemik kemoterapi için en sık kullanılan

ajanlar arasında Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin), taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), siklofosfamid, fluorourasil, vinorelbin, gempitabin, sisplatin sayılabilir (17). Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık nüks oranında azalma sağladığı gözlenmiştir (80).

Metastatik meme kanseri tedavisinde özellikle ER ve PR pozitif kanserli hastalarda hayatı tehdit eden durumlar (lenfanjitik pulmoner metastaz veya ilerleyici karaciğer metastazı gibi) mevcut değilse tek ajan hormonal tedavi önerilmektedir (17). Hayatı tehdit edici durumlar varlığında metastatik meme kanserinde de kemoterapi uygulanmaktadır. Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin) ve taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel) kullanılan ajanların başında gelir. Genelde monoterapi şeklinde kullanılmaktan ziyade siklofosfamid ve fluorourasil ile kombine şekilde kullanılırlar. Taksan ve antrasiklin kombinasyonu ile metastatik meme kanserinde yüz güldürücü neticelere ulaşıldığı gösterilmiştir. Metastatik meme kanseri tedavisinde antrasiklin ve taksan sonrası ikinci sıra tedavide kapesitabin kullanılmaktadır. Vinorelbin ve gempitabin ise üçüncü ve dördüncü sıra destek tedavide kullanılmaktadır (81).

## 2.2 OMENTİN

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağlı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kD' lik polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kD bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir. İntestinal laktoferrin reseptör, galaktofuronoz bağlayan lektin olarak da adlandırılmaktadır.

Omentin, insan omental yağ dokusunda en fazla olmak üzere sırasıyla azalan yoğunlukla incebarsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir (82).

Serumda Western Blot yöntemiyle tayin edilen omentinin predominant olarak subkutan yağ dokudan değil, visseral yağ dokudan salgılandığı gösterilmiştir. İnvitro

çalışmalarda insan omental ve subkutan adipositlerinde insülin ile uyarılmış glikoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (83).

İnsülin direnci, Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden daha çok visseral obezite etkilidir. Visseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Visseral yağ dokusundan salınan omentin, glikoz metabolizmasında insülinin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikozalımını artırmaktadır (84).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, visseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını düzenlemektedir. Bu parakrin etkiye ek olarak, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, omentin besin depolanması ve kullanılmasında önemli bir rol oynamaktadır (5).

Aşırı kilolu ve obezlerde, zayıf bireylere göre plazma omentin düzeyleri düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, VKİ ve Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters orantılı iken, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (82).

Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeylerinin, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (82).

Omentinin insülinin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak protein kinaz B (AKT) sinyal yolağı aracılığıyla etki ettiği saptanmıştır (83). AKT hücrede glikoz metabolizması, hücre çoğalması, vasküler permeabilite düzenlenmesi, anjiogenez, vasküler maturasyon ve apoptoz gibi birçok önemli işlevde rol alan bir serin/threonin protein kinazdır (84). Anjiogenez ve apoptozda önemli role sahip olması nedeniyle AKT sinyal yolağının karsinogenezde rol oynadığı da düşünölmektedir (85). Bu bağlamda Itoh ve ark yaptıkları çalışmada AKT sinyal yolağının kanser gelişiminde hücre proliferasyonunu arttırdığı ve apoptozu durdurduğunu göstermiştir (86). Ek olarak bir grup kanserde AKT yolağının alt

hedefi olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla tümör gelişiminde rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (87, 88). Bu nedenle literatürde omentinin AKT sinyal yolağını aktive etmesi sonucunda eNOS aracılığıyla kanser gelişiminde rol oynadığını düşünen çalışmalar mevcuttur (89). Literatürde içlerinde gastrik adenokarsinom, kolon kanseri, prostat kanseri ve hepatoselüler karsinom olmak üzere birçok kanser tipinde omentin düzeyinin çalışıldığı ve kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptandığı yayınlar mevcuttur (8, 9, 89, 90, 91).

Özet olarak omentin düzeyinin obezite ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak obezite ile doğru ilişkili olduğu gösterilen meme kanseri ile omentin düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma literatürde henüz yoktur.

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, 01 Nisan 2013-30 Kasım 2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı başvuran 37 meme kanseri olmayan ve tıbbi onkoloji polikliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran 51 hasta alındı. Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21.03.2013 tarih ve 23625361-050.01.04-79 sayılı onay alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun, dahil edilme ve dışlama kriterleri tablo 7 ve 8 de belirtilmiştir.

**Tablo 7:** Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Yaş 19 - 75 yıl
- VKİ 18.5 - 40 kg/m<sup>2</sup>
- Evre 1,2,3 meme kanseri

**Tablo 8:** Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri

- Evre 4 meme kanseri
- Kreatinin >1.5 mg/dl
- Koroner arter hastalığı olması
- Tip 2 DM olması
- Aktif inflamasyonu olmamak (son 2 hafta içinde antibiyotik kullanım öyküsü olmamak)

Çalışma kriterlerine uyan hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip aydınlatılmış onamları alınarak hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo ölçümleri ve VKİ hesaplamaları yapıldı. VKİ, 'Quetlet indeksi' kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi (kilo/boy<sup>2</sup>) ile hesaplandı. Hastaların boy cm cinsinden ölçülürken, kilo kg, yaş ise yıl cinsinden belirlendi.

Hastaların kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası, sabah alındı. Kuru tüplere alınan örnekler en geç bir saat içinde 1000 g' de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum örneklerinden glukoz, total kolesterol (TK), HDL-K düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG) ölçümleri otoanalizör aracılığı ile aynı gün içinde yapıldı (Architect c 8000, Abbot Laboratories, USA). Tam kan sayımı ölçümü yine aynı gün içinde antikoagulan olarak K3 EDTA içeren tüplere alınan kan ile otoanalizörler aracılığı ile gerçekleştirildi(BC-6800, Mindray Medical International Limited, Shenzhen, P.R.C). Elde edilen serumların bir kısmı alikotlanarak polipropilen tüplere alındı. Bu serum örnekleri omentin analizlerinin yapılacağı zamana kadar -70 °C de saklandı. Tüm örneklerin serum omentin analizi eş zamanlı olarak, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (Bio Vendor, Brno, Czech Republic). Kit için belirlenmiş linearite aralığı 0.5- 64 ng/ml idi. Gün içi ve günler arası değişkenlik katsayısı sırasıyla %4.4 ve %3.2 idi.

Toplanan veriler SPSS 17.0 (Illniosis, Chigago, USA) programına bilgisayar ortamında kaydedilerek değerlendirme yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı vizüel olarak (histogram ve probability spots) ve analitik metodlarla (Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro-Wilk test) ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik sayısal verilerin analizi için Independent Sample T test, non-parametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Omentin ile yaş, VKİ, evre ve diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Tüm sonuçlar için p değerinin 0.05' in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 51 meme kanserli ve 37 meme kanseri olmayan toplam 88 kadın alındı. Meme kanserli hastaların ortanca yaşı 53 (minimum 28-maksimum 64) yıl, kontrol grubunun ise 48 (minimum 27-maksimum 73) yıldır ( $p=0.08$ ).

Meme kanserli hastalar evrelerine göre gruplandırıldığında 11 (%22) hastanın evre 1, 14 (%27) hastanın evre 2, 26 (%51) hastanın ise evre 3 olduğu görüldü. Hastaların yaşları evrelere göre tekrar incelendiğinde ise evre 1 hastaların ortanca yaşı 45 (minimum 28-maksimum 64), evre 2 hastaların ortanca yaşı 54 (minimum 43-maksimum 59) ve evre 3 hastaların ortanca yaşı 53 (minimum 34-maksimum 64) olduğu görüldü.

Meme kanserli hastaların ortalama VKİ 27.91 (minimum 19.8-maksimum 36.63)  $\text{kg/m}^2$  kontrol grubunun 27 (minimum 19-maksimum 35)  $\text{kg/m}^2$  idi ( $p=0.157$ ). Hastaların VKİ leri evrelere göre tekrar incelendiğinde ise evre 1 hastaların ortanca VKİ 27.92 (minimum 22.6 - maksimum 35.16), evre 2 hastaların ortanca VKİ 27.01 (minimum 19.82-maksimum 33.09) ve evre 3 hastaların ortanca VKİ 28.4 (minimum 21.63-maksimum 36.63) olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların beyaz küre (WBC) değerleri meme kanserli hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 6.15 ( $\pm 1.37$ ) K/uL ve 7.23 ( $\pm 1.75$ ) K/uL saptandı ( $p < 0.001$ ). Meme kanserli hastaların nötrofil (Neu) sayısı 3.83 ( $\pm 1.5$ ) K/uL iken kontrol grubunun ki 4.71 ( $\pm 2.06$ ) K/uL olarak bulundu ( $p=0.065$ ). Beyaz kürenin diğer bir komponenti olan lenfosit (Lym) sayısı meme kanserli hastalarda 1.76 ( $\pm 0.61$ ) K/uL saptanırken kontrol grubunda 2.42 ( $\pm 0.66$ ) K/uL saptandı ( $p < 0.001$ ). Hastaların ve kontrol grubunun nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sırasıyla 2.46 ( $\pm 1.69$ ) ve 2.08 ( $\pm 1.13$ ) bulundu ( $p=0.92$ ).

Meme kanserli hastaların ortalama hemoglobin değeri 12.56 ( $\pm 1.09$ ) g/dL iken kontrol grubunda ortalama hemoglobin 13.45 ( $\pm 1.13$ ) g/dL saptandı ( $p < 0.001$ ). Bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) hasta grubunda 14.76 ( $\pm 1.81$ ) % bulunurken kontrol grubunda 14.12 ( $\pm 1.77$ ) % idi ( $p=0.076$ ).

Çalışmada bakılan diğer hemogram parametrelerinden meme kanserli hastaların ortalama platelet (Plt) değeri 253.47 bin ( $\pm 70.94$ ) K/uL iken kontrol grubunda ortalama Plt 274.27 bin ( $\pm 75.3$ ) K/uL saptandı ( $p=0.189$ ). Bakılan ortalama platelet hacmi (MPV) ise meme kanserli hastalarda 9.39 ( $\pm 1.29$ ) fL saptanırken

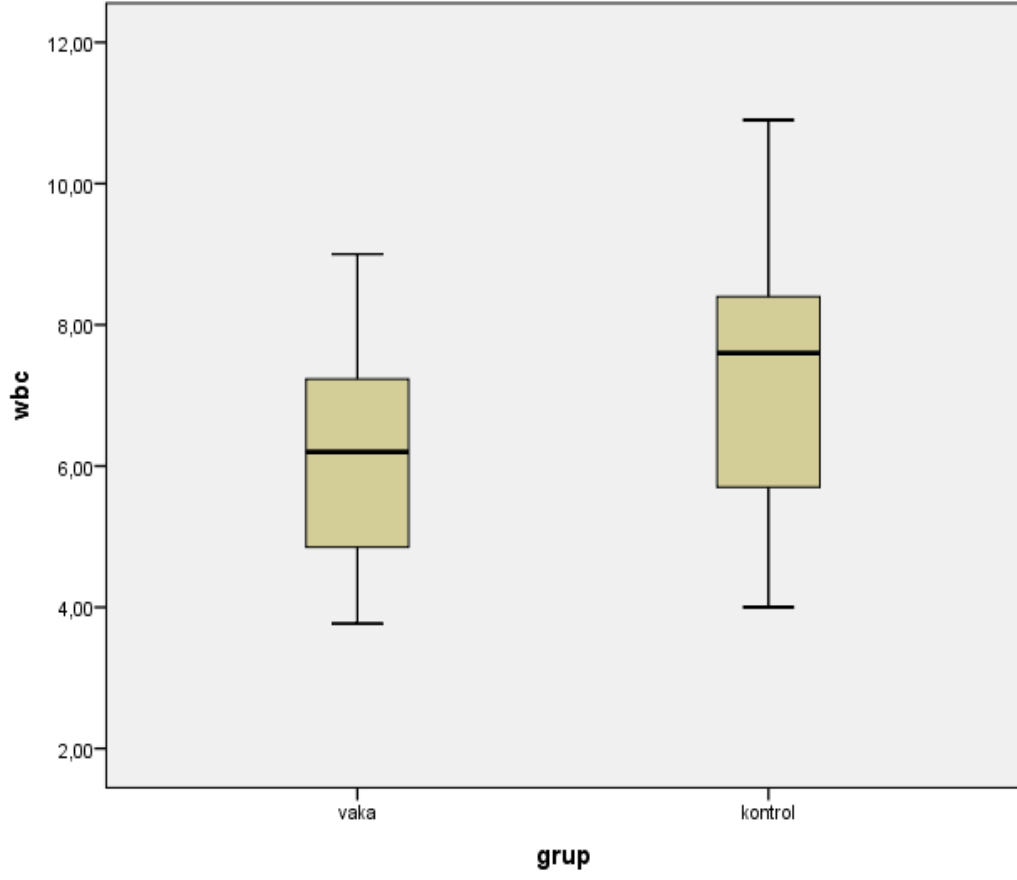
kontrol grubunda 9.08 ( $\pm 1.47$ ) fL bulundu ( $p=0.299$ ). Platelet/lenfosit oranının (PLR) hasta grubunda 160.15 ( $\pm 70.30$ ) iken kontrol grubunda 118.73 ( $\pm 39.73$ ) olduğu görüldü ( $p=0.002$ ).

**Tablo 9:** Katılımcıların hemogram değerleri

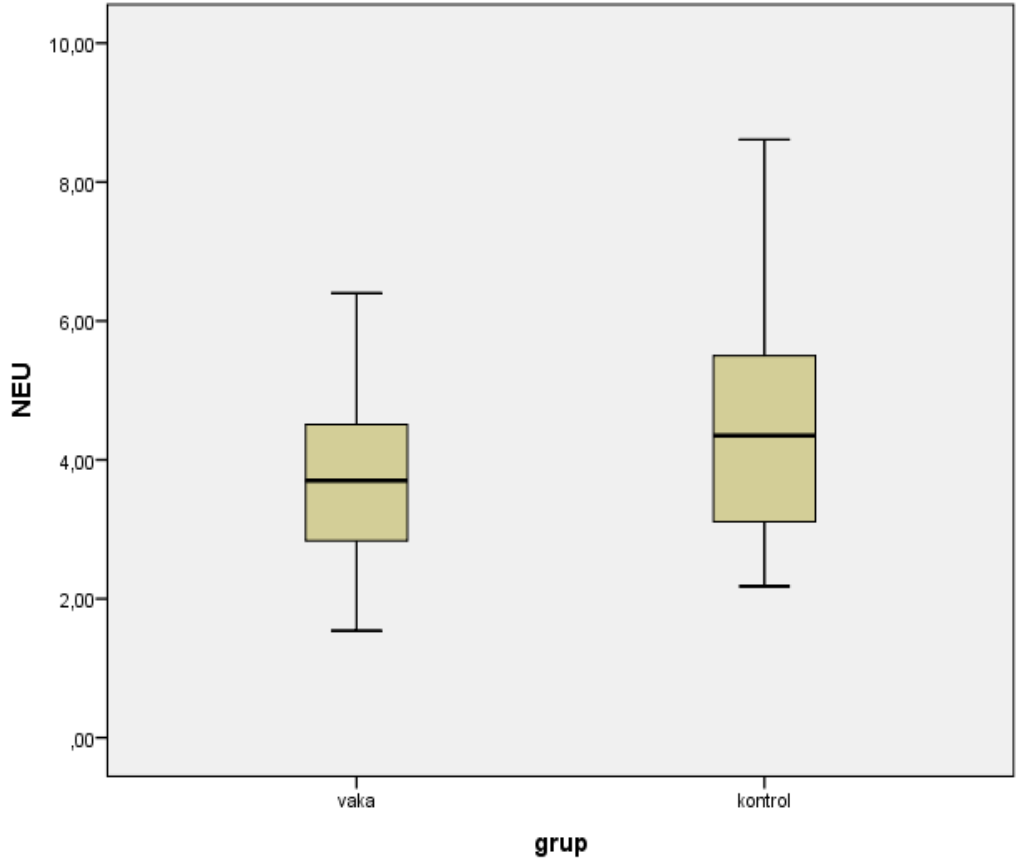
	<b>Meme Kanseri Grubu (n=51)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=37)</b>	<b>P değeri</b>
<b>WBC (K/uL)</b>	6.15 ( $\pm 1.37$ )	7.23 ( $\pm 1.75$ )	<0.001*
<b>Neu (K/uL)</b>	3.83 ( $\pm 1.51$ )	4.71 ( $\pm 2.06$ )	0.065
<b>Lym (K/uL)</b>	1.76 ( $\pm 0.61$ )	2.42 ( $\pm 0.66$ )	<0.001*
<b>NLR</b>	2.46 ( $\pm 1.69$ )	2.08 ( $\pm 1.13$ )	0.920
<b>Hgb (g/dL)</b>	12.56 ( $\pm 1.09$ )	13.45 ( $\pm 1.13$ )	<0.001*
<b>RDW (%)</b>	14.76 ( $\pm 1.81$ )	14.12 ( $\pm 1.77$ )	0.076
<b>Plt (K/uL)</b>	253.47 bin ( $\pm 70.94$ )	274.27 bin ( $\pm 75.3$ )	0.189
<b>MPV (fL)</b>	9.39 ( $\pm 1.29$ )	9.08 ( $\pm 1.47$ )	0.299
<b>PLR</b>	160.15 ( $\pm 70.30$ )	118.73 ( $\pm 39.73$ )	0.002*

WBC: beyaz küre, Neu: nötrofil, Lym: Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı Hgb: hemoglobin, RDW: eritrosit dağılım genişliği, Plt: platelet, MPV: ortalama platelet hacmi. PLR: Platelet/ Lenfosit oranı Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir.

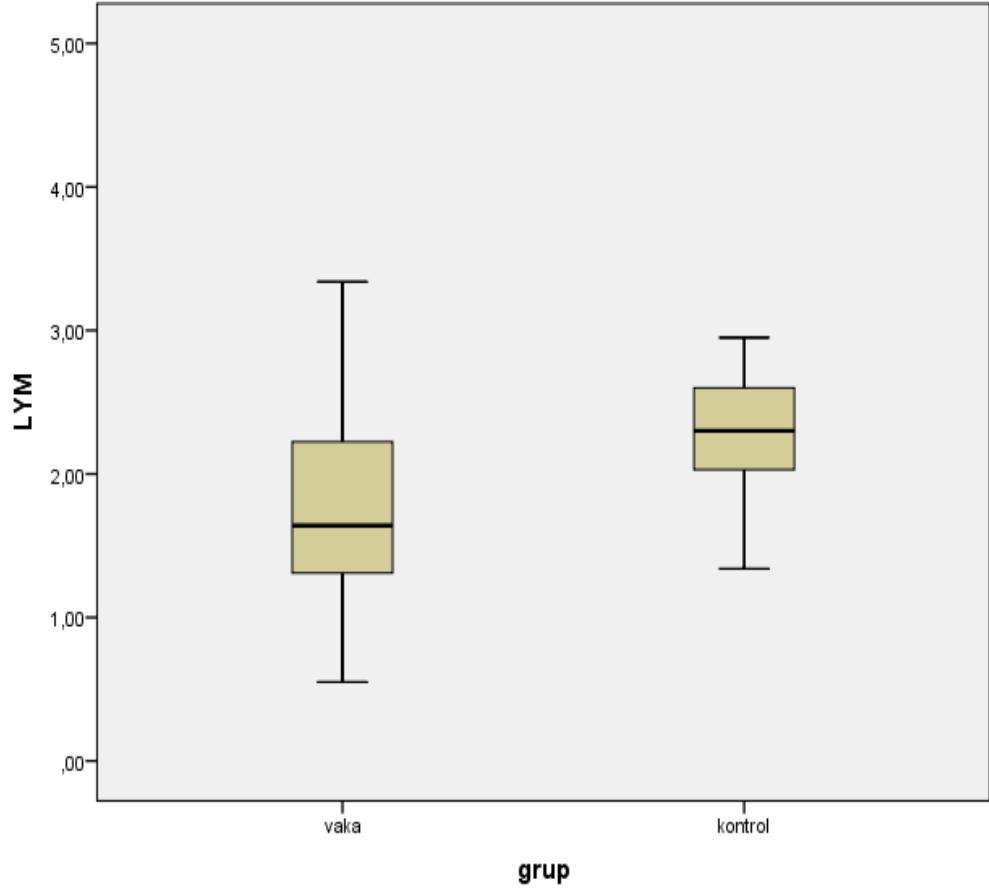
\*: istatistiksel olarak anlamlı



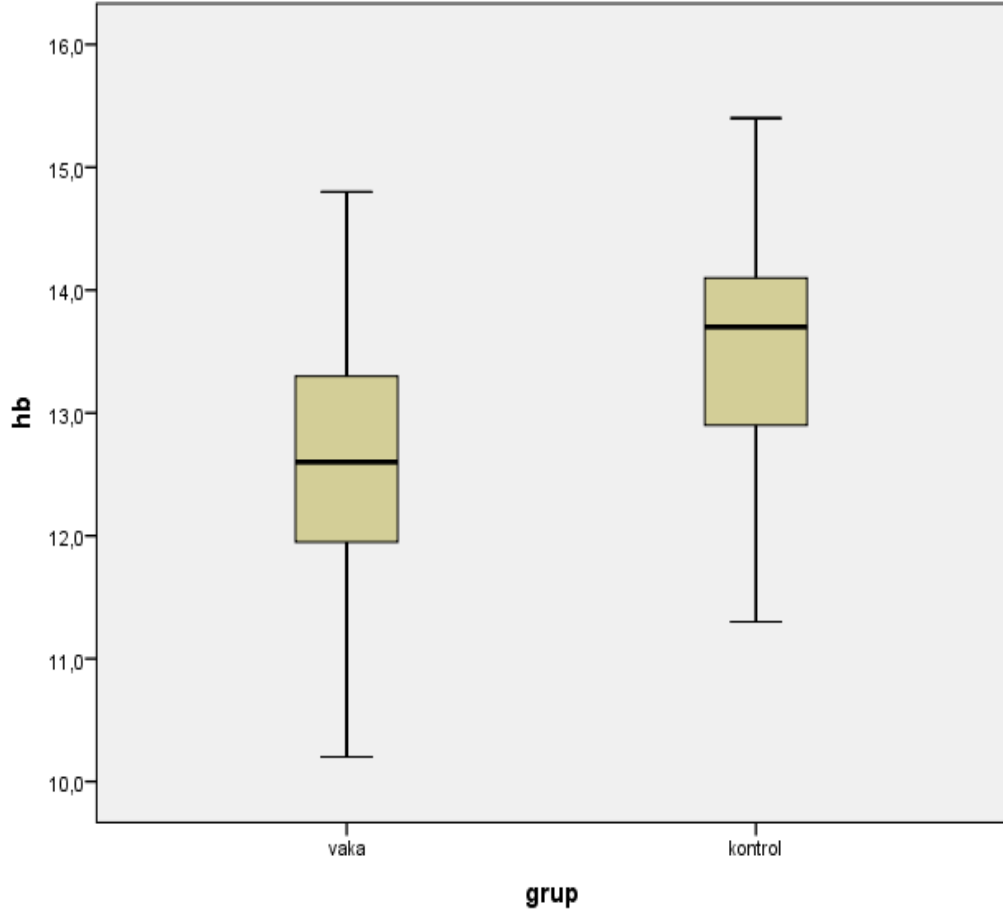
**Şekil 1:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun beyaz küre değerleri



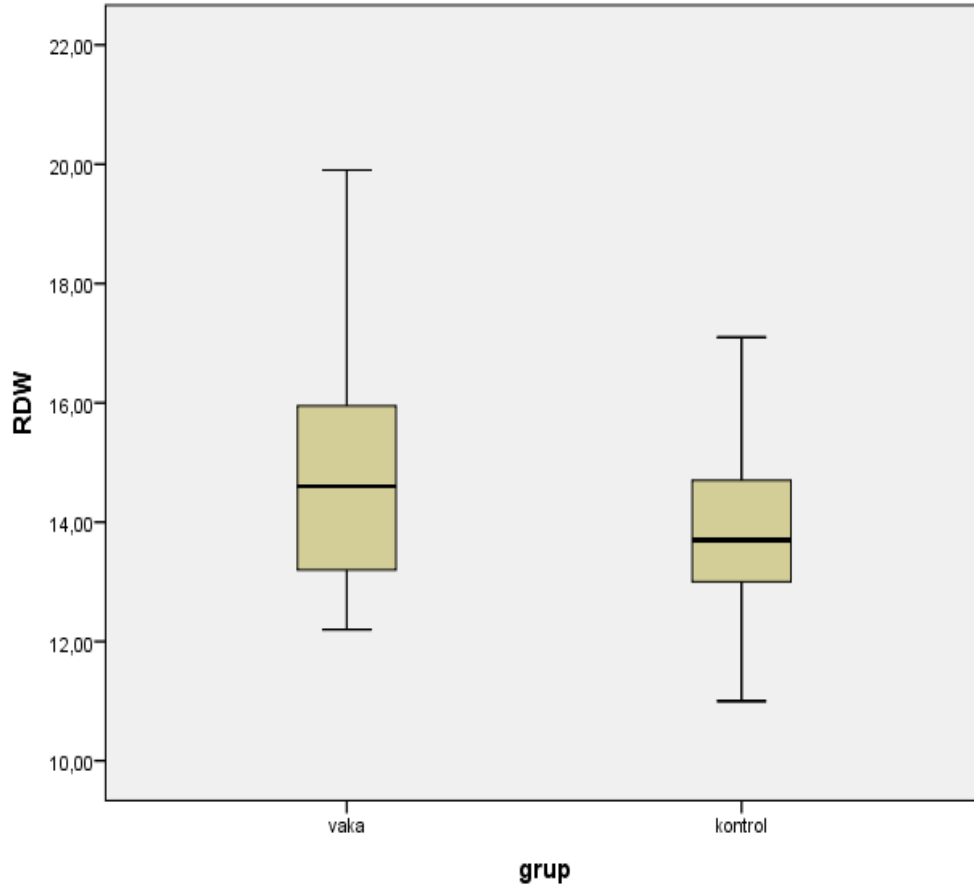
**Şekil 2:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun nötrofil değerleri



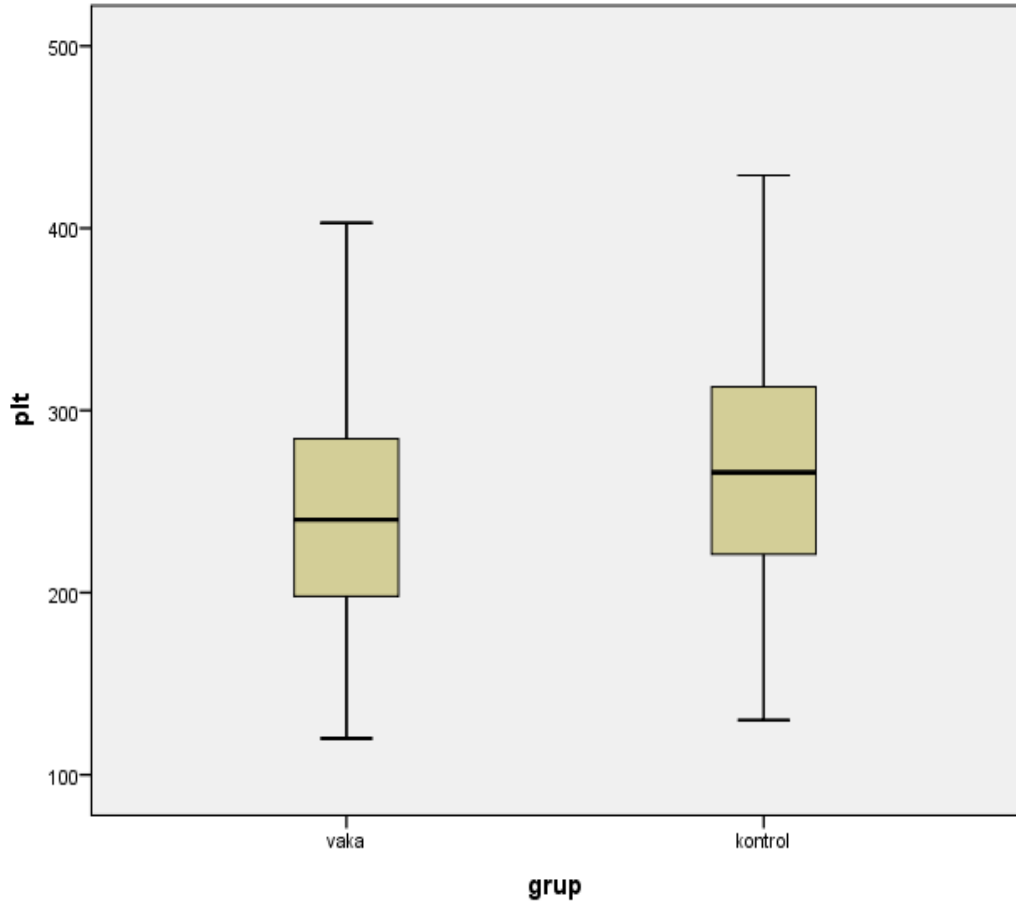
**Şekil 3:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun lenfosit değerleri



**Şekil 4:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri

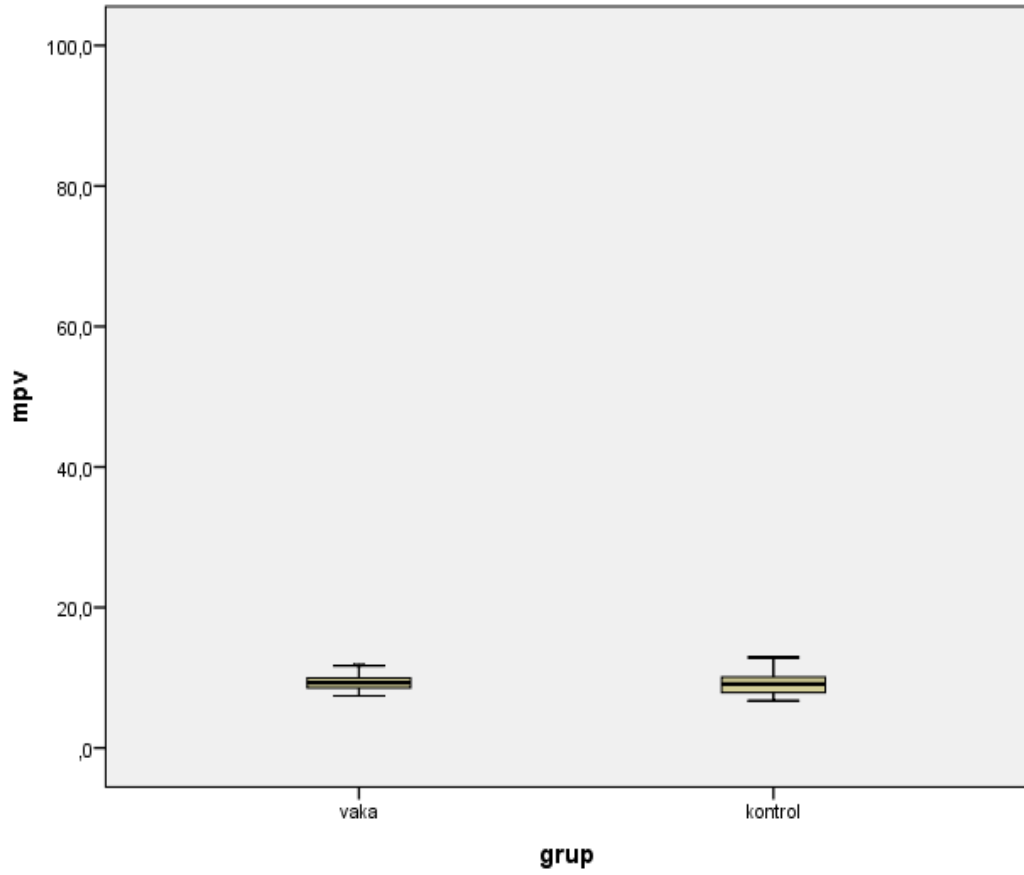


**Şekil 5:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun eritrosit dağılım genişliği değerleri



**Şekil 6:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun platelet değerleri





**Şekil 7:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun ortalama platelet hacmi değerleri

Çalışmamızda hastaların hemogram parametrelerinden WBC, Neu, Lym, NLR, Hgb, RDW, Plt, MPV ve PLR için evrelere göre alt grup analizi yapıldı. p değerleri sırasıyla 0.201, 0.786, 0.106, 0.398, 0.436, 0.837, 0.170, 0.664 ve 0.621 idi (Tablo 10).

**Tablo 10:** Evrelere göre hemogram değerleri

	<b>Evre 1 (n=11)</b>	<b>Evre 2 (n=14)</b>	<b>Evre 3 (n=26)</b>	<b>P değeri</b>
<b>WBC (K/uL)</b>	5.49 (±1.28)	6.23 (±1.18)	6.39 (±1.45)	0.201
<b>Neu (K/uL)</b>	3.60 (±1.37)	4.07 (±1.98)	3.79 (±1.30)	0.786
<b>Lym (K/uL)</b>	1.52 (±0,68)	1.92 (±0.47)	1.77 (±0.63)	0.106
<b>NLR</b>	2.55 (±0.91)	2.28 (±1.49)	2.52 (±2.04)	0.398
<b>Hgb (g/dL)</b>	12.14 (±1.24)	12.67 (±0.96)	12.67 (±1.09)	0.436
<b>RDW (%)</b>	14.88 (±1.62)	14.82 (±2.18)	14.68 (±1.73)	0.837
<b>Plt (K/uL)</b>	219.09 bin (±64.92)	267.14 bin (±67.29)	260.65 bin (±73.12)	0.170
<b>MPV (fL)</b>	9.55 (±1.25)	9.62 (±1.33)	9.20 (±1.30)	0.664
<b>PLR</b>	155.02 (±44.33)	154.86 (±86.47)	165.17 (±77.57)	0.621

WBC: beyaz küre, Neu: nötrofil, Lym: Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı Hgb: hemoglobin, RDW: eritrosit dağılım genişliği, Plt: platelet, MPV: ortalama platelet hacmi. PLR: Platelet/ Lenfosit oranı Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

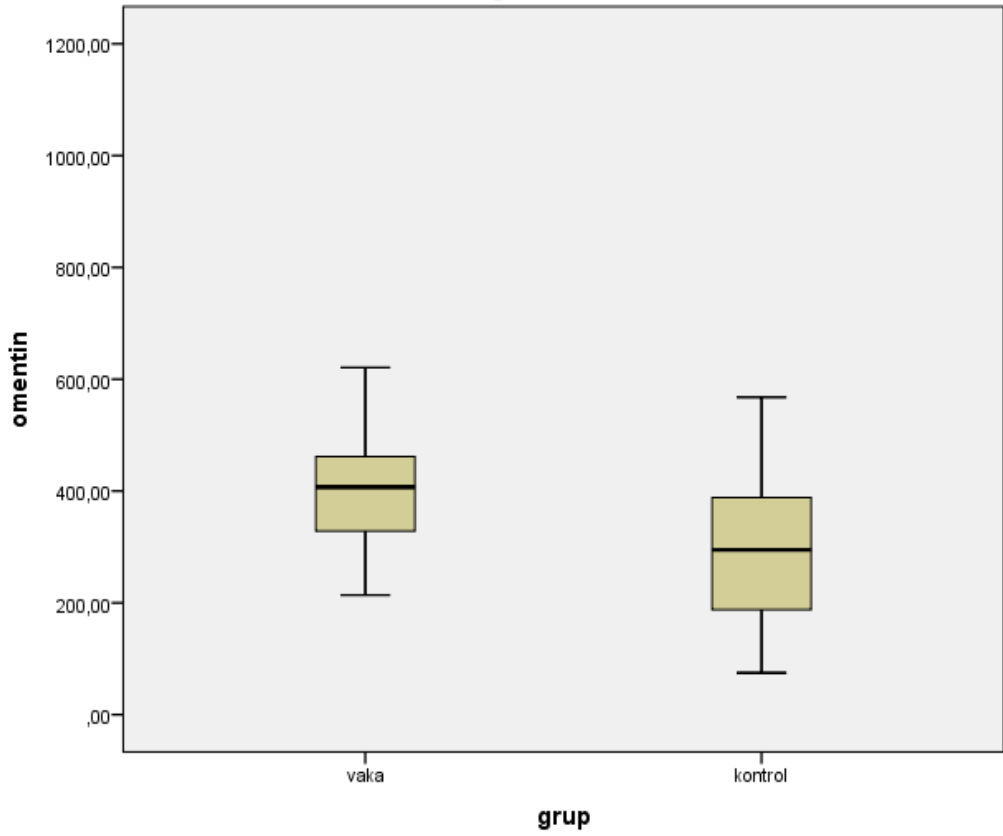
Meme kanserli hastaların ortalama TK değeri 206.88 (±45.24) mg/dl iken kontrol grubunda 201.35(±34.74) mg/dl saptandı (p=0.519). Bakılan HDL-K değeri meme kanserli hastalar ve kontrol grubunda sırasıyla 45.7 (±9.31) mg/dl ve 47.27 (±9.77) mg/dl idi (p=0.597). LDL-K değeri meme kanserli hastalarda 133 (±40.6) mg/dl saptanırken kontrol grubunda 126 (±32.5) mg/dl olduğu görüldü(p=0.385). TG ise meme kanserli hastalarda 140.56 (±54.4) mg/dl iken kontrol grubunda 140.4 (±52.54) mg/dl olarak bulundu(p=0.989) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Katılımcıların lipid parametreleri

	<b>Meme Kanseri Grubu (n=51)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=37)</b>	<b>P değeri</b>
<b>TK (mg/dl)</b>	206.88 (±45.24)	201.35(±34.74)	0.519
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	45.7 (±9.31)	47.27 (±9.77)	0.597
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	133 (±40.6)	126 (±32.5)	0.385
<b>TG (mg/dl)</b>	140.56 (±54.4)	140.4 (±52.54)	0.989

TK: total kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K:düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol TG: trigliserid. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

Ortalama plazma omentin düzeyleri meme kanserli hasta grubu için 428.82 pg/ml (±149.11) iken, kontrol grubu için 313.57 pg/ml (±144.68) saptandı. Aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 8).



**Şekil 8:** Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun omentin düzeyleri

Hastaların evrelerine göre omentin seviyeleri değerlendirildiğinde ise fark olmadığı izlendi ( $p=0.183$ ). Evre 1 hastaların ortalama omentin düzeyleri 382.18 ( $\pm 98.71$ ), evre 2 hastaların ortalama omentin düzeyleri 434.92 ( $\pm 22.22$ ) ve son olarak evre 3 hastaların ortalama omentin düzeyleri 444.73 ( $\pm 116.8$ ) saptandı.

Omentin düzeyleri ile yaş, VKİ, evre, WBC, Neu, Lym, NLR, Hgb, RDW, Plt, MPV, PLR, TC, HDL-K, LDL-K, TG arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Meme kanserli hasta grubunda yaş ile omentin arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.001$  ve korelasyon kat sayısı=0.445). Ancak kontrol grubunda bu korelasyona rastlanmadı ( $p=0.566$  ve korelasyon kat sayısı=0.097). Bakılan diğer parametreler ile omentin düzeyi arasında anlamlı korelasyona rastlanmadı.

**Tablo 12:** Meme kanserli hastaların omentin düzeylerinin yaş, vücut kitle indeksi, evre ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon değerleri

	Vaka grubu		Kontrol grubu	
	R değeri	p değeri	R değeri	p değeri
<b>Yaş</b>	0.445	0.001*	0.097	0.566
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.258	0.067	0.122	0.471
<b>Evre</b>	0.252	0.074		
<b>WBC (K/uL)</b>	-0.023	0.871	0.071	0.678
<b>Neu (K/uL)</b>	0.150	0.293	-0.031	0.854
<b>Lym (K/uL)</b>	0.030	0.834	0.122	0.470
<b>NLR</b>	0.240	0.870	-0.120	0.480
<b>Hgb (g/dL)</b>	-0.028	0.847	-0.119	0.481
<b>RDW (%)</b>	0.147	0.302	0.042	0.803
<b>Plt (K/uL)</b>	-0.136	0.343	0.012	0.943
<b>MPV (fL)</b>	0.034	0.811	-0.300	0.071
<b>PLR</b>	-0.064	0.655	-0.025	0.884
<b>TK (mg/dl)</b>	0.111	0.437	-0.079	0.644
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	-0.171	0.231	0.003	0.988
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	0.118	0.410	-0.189	0.261
<b>TG (mg/dl)</b>	0.124	0.384	0.204	0.226

VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: beyaz küre, Neu: nötrofil, Lym: Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı Hgb: hemoglobin, RDW: eritrosit dağılım genişliği, Plt: platelet, MPV: ortalama platelet hacmi. PLR: Platelet/ Lenfosit oranı TK: total kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K:düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol TG: trigliserid. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Sistemik inflamatuvar sürecin göstergesi olarak WBC, WBC komponentleri ve Plt sayımı prognostik ve prediktif belirleyici olarak birçok kanserde değerlendirilmiştir (92). Cerrahi tedavi öncesi artmış WBC ve nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda meme kanserli hastalar cerrahi sonrası başvurmuştu. Hem meme kanserli hem de kontrol grubunun WBC, WBC komponentleri normal aralık içindeydi.

Hematolojik hücrelerin mutlak sayısı birçok fizyolojik ve patolojik durumdan etkilenmektedir. Bu yüzden prognoz belirlemede yeni bir inflamatuvar belirteç olan NLR diğer hematolojik parametrelerden daha üstündür. İnflamasyon periferik kanda NLR oranının yükselmesine neden olur. NLR inflamasyon ve tümör ilişkisini gösteren pratik, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntemdir. Birçok değişik kanser tipinde yapılan çalışmalar NLR nin tanı ve prognoz belirlemede önemini göstermiştir (94). Akciğer, kolorektal, meme, mide ve pankreas gibi birçok kanser tipinde yüksek NLR atmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (95).

Azab B ve arkadaşlarının 316 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek NLR oranına sahip hastaların kontrollere kıyasla daha yüksek 1 ve 5 yıllık mortalite oranlarına sahip olduğu, NLR oranının kısa ve uzun dönem mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (96).

NLR nin çalışıldığı bir diğer kanser tipi olan epitelyal over kanserli hastalarda yapılan çalışmada preoperatif yüksek NLR oranının ve preoperatif/postoperatif NLR değişiminin progresyonsuz sağ kalımda anlamlı olduğu gösterilmiştir (97).

Özyalvaçlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meme kanserli hastaların fibrokistik hastalık ile kıyaslandığında daha yüksek NLR ye sahip olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada fibrokistik hastalık ile meme kanserinin ayırımında NLR nin cut-off değeri 2.96 olarak belirlenmiş ve spesifite ve sensitivitesi sırasıyla %79.7 ve %76.2 bulunmuştur (98). Çalışmamızda da benzer şekilde meme kanserli hastaların NLR si artmış olarak bulunsa da kontrol grubuyla arasındaki fark anlamlı değildi.

Anemi kanserli hastalarda yaygın bir komplikasyondur. Kanserli hastaların %30-90 ında anemi olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (99). Kanser

hastalarında anemi genellikle tedavinin yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır ancak herhangi bir antineoplastik tedavi almamış hastalarda da ortaya çıkabilir ve buna kanser ilişkili anemi denir. Tam anemide %30 dan fazla hastada anemi ortaya çıkabilir. Anemi tümör bölgesi ile anlamlı olarak ilişkilidir ve örneğin over kanserli hastalarda daha düşük hemoglobin seviyeleri görülmektedir. Yapılan çalışmalarda anemi ileri evre ve kötü performans durumu ile de ilişkili bulunmuştur. (100).

Kanser ilişkili aneminin etyopatogenezinde inflamatuvar mediyatörlerin rolü birçok çalışmaya konu olmuştur. Pro-inflamatuvar sitokinlerin eritroid öncüllerin proliferasyonunu, eritropoetin yapımını ve dolaşımdaki eritrositlerin ömrünü değiştirerek anemiye neden olduğu görülmüştür (101). Düşük Hgb seviyelerinin yüksek inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu belirteçlerden serum interlökin 6 (IL-6) seviyelerinin Hgb seviyeleri için kuvvetli bir prediktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak IL-6'nın C-reaktif protein, fibrinojen, interlökin-1, hepsidin, ferritin ile doğru; ve eritropoetin ve nutrisyonel parametreler (kolesterol, leptin, albümin) ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Çalışmamızda meme kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde Hgb seviyelerine sahip oldukları görüldü. Çalışmamıza meme kanserli hastalar ve kontrol grubu dahil edilirken çeşitli nedenlere bağlı olabilecek anemi dışlama kriteri olarak alınmadığından iki grup arasında fark saptanmış olabilir.

RDW anizositoz olarak da bilinen eritrosit hacminin heterojenitesini gösteren ucuz ve basit bir parametredir ve genellikle anemilerin ayırıcı tanısında kullanılır. Artmış RDW seviyesi inflamasyon, kötü nutrisyonel durum, oksidatif stres gibi altta yatan metabolik anormalliklere bağlı bozulmuş eritrosit homeostazını gösterir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar, venöz tromboemboli, DM, toplum kökenli pnömoni ve kanser gibi birçok akut ve kronik hastalıkta anizositoz gösterilmiştir. Yüksek RDW seviyeleri birçok hastalığın tanısında negatif prediktif değere sahiptir. Daha da önemlisi genel popülasyonda yüksek RDW'nin ölüm açısından güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (102).

Inflamasyonun RDW seviyelerini etkileme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak artmış demir metabolizması, azalmış eritropoetin cevabı ve azalan eritrosit ömrü potansiyel mekanizmalar arasında sayılmaktadır (103).

Yapılan bir çalışmada prostat kanserli hastalarda yüksek RDW seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

Bir diğer çalışmada RDW düzeyinin akciğer kanserinde kanser evresi ve prognozu ile ilişkili olduğu, kötü prognozlu hastalarda RDW nin yüksek olduğu saptanmıştır (105). Seitanides ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise artan RDW düzeyinin solid tümörlerin kemik iliğine metastaz yapması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (106).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada RDW düzeyinin meme lezyonlarının benign-malign ayrımında kullanılabilecek bir biyomarker olabileceği ve artan RDW düzeyinin primer tümör çapı ve infiltre olan aksiller lenf nodu sayısı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (107). Yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek RDW seviyelerinin meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve RDW nin prognoz belirlemede bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (108). Çalışmamızda RDW meme kanseri ve kontrol grubu arasında farklı değildi. Çalışma grubumuzun RDW değerleri ile meme ca evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Plateletler tümör progresyonunda çok yönlü ve önemli rol oynarlar. Serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi ile dolaşımdaki platelet sayısı arasında direk ilişki bulunmaktadır (109). Ek olarak Wiesner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kanser hastalarında VEGF düzeyinin artmış olduğunu bildirmiştir (110). Plateletlerin VEGF aracılığıyla angiogenezi artırarak tümör büyümesinde rol oynadığı gösterilmiştir (111). Tümör hücrelerinin etrafında agregatlar yaparak tümör hücre sağkalımını artırması plateletlerin tümör progresyonuna neden olmasında suçlanan diğer mekanizmalar arasındadır (112). Bu mekanizmalara ek olarak ovaryen kanserlerde aktive plateletlerin doz bağımlı olarak tümör hücrelerinin invazyonunu arttırdığı bildirilmiştir (113). Bu çalışmada katılımcıların Plt değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Büyük plateletlerin metabolik ve enzimatik olarak küçük olanlara göre daha aktif olduğu ve MPV nin bu aktivitenin gösterilmesinde iyi bir biyolojik değişken olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (114,115).

Kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada MPV düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tümör



rezeksiyonu sonrası bakılan MPV değerlerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Tümörün TNM evresi ile MPV düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (116).

Hepatoselüler karsinomlu (HCC) hastalarda yapılan bir çalışmada ise MPV düzeyinin sağlıklı kontrol, kronik hepatit ve siroz hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. HCC tanısında MPV nin alfa fetoproteinden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir(117).

Yapılan bir diğer çalışmada ise MPV düzeyinin gastrik kanser hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (118). Preoperatif epitelial over kanserli hastalarda MPV düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve operasyon sonrasında MPV de anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (119). Çalışmamızda meme kanserli hasta ve kontrol grubumuz arasında MPV değerleri açısından belirgin fark olmamasına rağmen kanserli grupta MPV nin daha yüksek olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda PLR'nin kanser mortalitesini belirlemede NLR ile benzer olduğu bildirilmiştir. Epitelial over kanserli vakalarda yapılmış bir çalışmada PLR>200 olanların progresyonsuz ve genel sağ kalımlarının PLR<200 olanlara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada PLR nin artmış Plt sayısına ya da NLR>2.6 ya göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu da bildirilmiştir (120).

Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada preoperatif yüksek PLR oranının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (121). Preoperatif yüksek PLR oranının pankreatik adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise düşük sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (122). Meme kanserli hastalarda üzerinde yapılan bir diğer çalışmanın verilerine göre lenfosit sayısı normal hastalarda yüksek PLR oranının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Çalışmamızda sağkalım değerlendirilmemesine rağmen PLR meme kanserli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Meme kanseri ile adipokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Meme kanserli hastalarda çalışılan adipositokinler adiponektin, leptin, visfatin ve rezistindir. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum adiponektin seviyelerinin meme kanserli vakalarda anlamlı olarak düşük olduğu, buna karşılık serum leptin seviyelerinin ise anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır (124).

Meme kanserli hastalarda adiponektin seviyeleri üzerine yapılan başka bir çalışmada düşük adiponektin seviyelerinin lenf nodu metastazı ve yüksek histolojik grade ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Leptinin mitojenik, proinflamatuvar, antiapoptotik ve proanjiogenik olduğu bilinmektedir (125). Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da: leptinin estrogen sinyallerini arttırdığı, aromataz enziminin ekspresyonunu artırarak estrogen üretimini arttırdığı ve leptin reseptörlerinin hem normal hemde malign meme epitel hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir (126,127). Leptinin hücre proliferasyonu ve transformasyonunu artırarak meme kanserine neden olduğu invitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (128).

Pre-B-cell colony-enhancing factor olarak ta bilinen visfatin inflamasyon, anjiogenez, enerji metabolizması ve sirkadyen ritmin düzenlenmesinde rol oynar. Visfatin kolon, mide, beyin, pankreas, karaciğer prostat ve meme kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Visfatin invitro ve invivo çalışmalarda meme kanserli hücrelerde yüksek oranda saptanmıştır. DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu artırarak meme kanseri gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (129).

Literatürde meme kanserli hastalarda çalışılan diğer bir adipositokin rezistindir. Rezistin yağ dokuda adipositlerden ziyade makrofajlardan salgılandığı, obezite, insülin direnci, tip 2 DM gibi hastalıklar ve meme, mide, kolorektal ve özefageal kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (130). Bir çalışmada serum rezistin seviyelerinin özellikle postmenapozal meme kanserli kadınlarda sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ve tümör büyüklüğü ile korele olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada rezistin seviyelerinin metastaz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (6).

Günümüze kadar literatürde meme kanserli hastalarda omentin seviyeleri ile ilgili yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Ancak birçok kanser tipinde omentin düzeyi çalışılmıştır.

Omentin 1 temel olarak kolonik goblet hücrelerinden salınır. Mide kanserinde altta yatan mekanizmalardan biri intestinal metaplazidir. Bu bilgiler göz önüne alınarak Çin halk cumhuriyetinde yapılan bir çalışmada gastrik adenokarsinomlu hastalarda omentin düzeyi çalışılmış ve anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Mide kanserinde anormal omentin artışının klinikopatolojik özellikler ile korele olduğu ve bu hastalarda prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bulunmuştur (90).

Post operatif kemoterapi almış evre 3 kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada omentin seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (9). Yine kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise VKİ, bel-kalça oranı ve yaştan bağımsız olarak bakılan serum omentin, visfatin ve vaspin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve obezite ve kolorektal kanser ilişkisinden bağımsız olarak bu adipositokinlerin kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür (89).

Hepatoselüler karsinom hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise omentinin bu hücrelerde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Ek olarak omentin tedavisinin p21 ve p53 düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında omentinin hepatoselüler karsinomların tedavisinde katkıda bulunacağı öne sürülmüştür (91).

Omentin kanser ilişkisinde bakılan diğer bir kanser tipi ise prostat kanseridir. Prostat kanserli hastalar ile benign prostat hiperplazili hastalar karşılaştırıldığında omentin seviyelerinin kanserli hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada opere edilmiş evre 1, 2 ve 3 meme kanserli hastalarda omentin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bu sonuç mide, kolon, hepatoselüler ve prostat karsinomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ile uyumluydu. Omentin seviyelerindeki bu yükseklik yaş, VKİ, evreden bağımsızdı. Omentin yüksekliğinin nedeninin omentinin anti-inflamatuar ve apoptozu indükleyen etkisi ile ilişkili olabileceği ve omentinin vücudun bir savunma mekanizması olarak kanser hücrelerine karşı yükselmiş olabileceği sonucuna varıldı.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanserli hastalarda serum omentin seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç kanserli hastalarda yapılan ve omentin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı diğer çalışmalarla benzerdi. Meme kanserli hastalarda omentin seviyelerinin ilk kez bakılması ve anlamlı olarak yüksek saptanmış olması çalışmamızın önemli sonucudur. Bu bakımdan önümüzdeki yıllarda serum omentin seviyelerinin meme kanserli hastaların tanısında kullanılabileceği düşünülebilir. Omentin seviyelerinin kanserli hastalara yükselme mekanizması ise henüz net değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda bakılan hemogram parametrelerinden olan WBC, Neu ve Lym sayısı normal aralıktaydı. Literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu olmaması ise hasta hastaların cerrahi tedavi almış olmasına bağlandı. NLR literatürdeki çalışmaları destekler şekilde meme kanserli hastalarda yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu ise hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda meme kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde Hgb seviyelerine sahip oldukları görüldü. Bu fark katılımcıların çalışma dışı bırakılma kriteri olarak anemi alınmamasına bağlandı. Eritrositlerin dağılım genişliğini gösteren RDW de beklenildiği üzere meme kanserli hastalarda yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Plt sayısı beklenenin aksine meme kanserli hastalarda düşük saptanırken MPV ise kanserli hasta grubunda yüksekti. Böylece hastaların Plt sayısı düşük olsa da metabolik olarak aktif oldukları düşünüldü. Bakılan bir diğer parametre olan PLR de beklendiği üzere kanserli hastalarda daha yüksek saptandı.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir. Son yıllarda insidansında özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış görülmektedir. Artan VKİ meme kanseri riski açısından anlamlı bulunmuştur. Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da seks hormonları, büyüme hormonu ve sitokinler arası ilişkilerin sorumlu tutulduğu bazı hipotezler kurulmuştur. Bunların yanı sıra yapılan birçok çalışmada VKİ artışına paralel olarak artan yağ dokudan salınan adiponektin ve leptin gibi adipositokinlerin direk olarak meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada omentin düzeyinin daha önce çalışılmamış bir kanser türü olan meme kanserli hastalarda tayini amaçlandı.

**Materyal metod:** Çalışmaya meme kanseri tanısı almış toplam 51 hasta ve 37 meme kanseri olmayan gönüllü olmak üzere toplam 88 kadın alındı.

**Bulgular:** Ortalama yaş meme kanseri grubunda 51( $\pm$ 8.57) iken kontrol grubunda 48 ( $\pm$ 8.61) idi ( $p=0.08$ ). Meme kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında VKİ ( $p=0,157$ ), LDL kolesterol (0.385), HDL kolesterol ( $p=0.597$ ), trigliserid ( $p=0.989$ ), total kolesterol ( $p=0.519$ ), platelet (0.189), MPV (0.299), ve RDW (0.076) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Meme kanserli hastalarda ortalama hemoglobin 12.56 ( $\pm$ 1.09) iken kontrol grubunda 13.45 ( $\pm$ 1.13) idi ( $p<0.001$ ). Ortalama plazma omentin düzeyleri meme kanserli hasta grubu için 428.82 pg/ml ( $\pm$ 149.11) iken, kontrol grubu için 313.57 pg/ml ( $\pm$ 144.68) saptandı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız serum omentin düzeylerinin meme kanseri tanısı almış hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi. Bu yükseklik cinsiyet, yaş, VKİ ve serum kolesterol düzeyleri gibi faktörlerinden bağımsızdı. Bu omentinin muhtemel anti-inflamatuar etkisine bağlandı.

**Anahtar kelimeler:** meme kanseri, omentin, obezite, adipositokin

## 8. ABSTRACT

**Purpose:** Breast cancer is the most common and also the most important cause of neoplastic deaths among women worldwide. In recent years the incidence of breast cancer has increased substantially especially in industrialized countries. Increased body mass index is a risk factor for breast cancer. The association between obesity and breast cancer is not clear. Sex steroids, growth hormone and interaction between adipocytokines are responsible mechanisms. It has been reported that in parallel to the increase in body mass index increased adiponectin and decreased leptin levels play a role in the development of breast cancer. In this study, we aimed to assess the level of omentin in breast cancer patients which has not investigated before.

**Methods:** This study consisted of 51 breast cancer and 37 healthy women subjects

**Results:** The median age of the breast cancer and control groups was 53 (range 28-64) and 48 (range 27-73) years, respectively ( $p=0.08$ ). There were no significant differences between the breast cancer and control groups in terms of body mass index ( $p=0.157$ ), total cholesterol (TC) ( $p=0.519$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $p=0.385$ ), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ( $p=0.597$ ), triglycerides (TC) ( $p=0.989$ ). The median plasma omentin concentration was 407 pg/mL (range 214-1055 ) in the breast cancer group and 294 pg/mL (range 75-708) in the control group ( $p<0.001$ ). No significant correlation was found between omentin and the other parameters examined in the breast cancer group.

**Conclusion:** The results of the present study suggest that omentin levels are significantly elevated in breast cancer patients. This elevation was independent of the basic risk factors such as gender, age, BMI and serum cholesterol levels. The elevation in omentin levels in breast cancer patients was due to the anti-inflammatory effects of omentin.

**Key words:** breast cancer, omentin, obesity, adipocytokine

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Rao KR, Lal N, Giridharan NV. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res.* 2014 Nov;140(5):589-603.
- 2- Pischon T, Nothlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:128–145.
- 3- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2008.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- 4- Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13: 279-292.
- 5- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Aug;19(8):1552-1559.
- 6- Hou WK, Xu YX, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, Sun Y, Wu Q, Chen L. Adipocytokines and breast cancer risk *Chin Med J (Engl).* 2007 Sep 20;120(18):1592-1596.
- 7- De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56; 1655-1661.
- 8- Uyeturk U, Sarıcı H, Kın Tekce B, Eroglu M, Kemahlı E, Uyeturk U, Gucuk A. Serum omentin level in patients with prostate cancer *Med Oncol.* 2014 Apr;31(4):923. doi: 10.1007/s12032-014-0923-6. Epub 2014 Mar 23.
- 9- Uyeturk U, Alcelik A, Aktas G, Tekce BK Post-treatment plasma omentin levels in patients with stage III colon carcinoma *J BUON.* 2014 Jul-Sep;19(3):681-685.
- 10- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan 5. doi: 10.3322/caac.21254.
- 11- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128.
- 12- DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A cancer statistics, 2013 *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):52-62. doi: 10.3322/caac.21203. Epub 2013 Oct 1
- 13- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):1044-1052.

- 14- Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1731-1739.
- 15- Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EO, Ozgul N, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Jan;41(1):10-16.
- 16- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001 Mar;2(3):133-140.
- 17- Pegram MD, Casciato DA. Breast cancer. In: Casciato DA. *Manual of clinical oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. s237–262.
- 18- Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. s233-253.
- 19- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60(5): 277–300.
- 20- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
- 21- American Cancer society. *Breast Cancer Facts&Figures 2009–2010*. Atlanta: American Cancer Society, Inc
- 22- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA Family history, age, and risk of breast cancer: Prospective data from the nurses' health study. *JAMA.* 1993;270(3):338-343.
- 23- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291): 1389–1399.
- 24- Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. s26-53.
- 25- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000 Sep 9;321(7261):624-628.
- 26- Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R43.
- 27- Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 May 1;156(9):635-648.



- 28- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-1727.
- 29- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-1059.
- 30- Conzen SD, Grushko TA, Olopade OI. Cancer of the Breast. Section 1: The Molecular Biology of Breast Cancer. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1595–1605.
- 31- Dupont WD, Page DL. Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146-151.
- 32- Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Cheng J, Wolman SR. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 15;13(18 Pt 1): 5474–5479.
- 33- Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2671-2677.
- 34- Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A Prospective study of the development of breast cancer in 16 692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol*. 1988;128(3):467-477.
- 35- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RHTamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169): 1993–2000.
- 36- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C, Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Amiano P, Pera G, Quirós JR, Martínez C, Tormo MJ, Wirfält E, Berglund G, Hallmans G, Key TJ, Reeves G, Bingham S, Norat T, Biessy C, Kaaks R, Riboli E Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20;111(5):762-771.

- 37- van den Brandt PA<sup>1</sup>, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000 Sep 15;152(6):514-27.
- 38- Siiteri PK Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jan;45(1 Suppl):277-282.
- 39- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004 Aug;4(8):579-591.
- 40- Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc.* 2001 Feb;60(1):91-106.
- 41- Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul 3;94(13):972-980.
- 42- Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res.* 2002 Feb 15;62(4):1030-1035.
- 43- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet.* 2002 Oct 5;360(9339):1044–1049.
- 44- Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012 May-Jun;47(3):204-212.
- 45- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 1998 Feb 18;279(7):535-540.
- 46- Winstanley MH, Pratt IS, Chapman K, Griffin HJ, Croager EJ, Olver IN, Sinclair C, Slevin TJ. Alcohol and cancer: a position statement from Cancer Council Australia. *Med J Aust.* 2011 May 2;194(9): 479–482.
- 47- Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Jun 3;90(11):814-823.
- 48- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):419-427.

- 49- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):573-587.
- 50- van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 2;95(13):971-980.
- 51- John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1): 157–162.
- 52- Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 15;170(10):1257-1267.
- 53- Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1394-1402.
- 54- Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer*. 2007 Apr 10;96(7):1139-1146.
- 55- Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):451-462.
- 56- Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *Natl Cancer Inst*. 2008 May 21;100(10): 728–737.
- 57- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2): 193–201.
- 58- Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:12-24.
- 59- Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):829-838.

- 60- Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. *Int J Prev Med*. 2012 Nov;3(11):810-814.
- 61- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243-6249.
- 62- Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1203-1214.
- 63- Wyld L1, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, Robertson JF, Evans AJ. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Jul 21;89(2):284-290.
- 64- Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Disease of the breast*, editor. Harris JR, Morrow M, Lipmann ME, Osborne CK. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. s. 541
- 65- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC; 2012
- 66- National Comprehensive Cancer Network. Version 2.2015
- 67- Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608: 1–22.
- 68- Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-1558.
- 69- Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-2149.
- 70- Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
- 71- Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-1922.
- 72- Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-1724.
- 73- Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary Breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-25.

- 74- Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1102-1109.
- 75- Winstanley J1, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, Myskov M, Spedding A, Barraclough BR, Rudland PS. The long- term prognostic significance of c-HER-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-450.
- 76- Elledge RM, Clark G, Chamnes GC, Osbome C. Tumor biologic factors and Breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-712.
- 77- Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):439-448.
- 78- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;333: 1456–1461.
- 79- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-453.
- 80- De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
- 81- Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist.* 2001; 6(2): 133–146.
- 82- Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57; 801-808.
- 83- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290; 1253-1261.
- 84- Chen J, Somanath PR, Razorenova O, Chen WS, Hay N, Bornstein P, Byzova TV. Akt1 regulates pathological angiogenesis, vascular maturation and permeability in vivo. *Nat Med* 2005;11:1188–1196.

- 85- Somanath PR, Razorenova OV, Chen J, Byzova TV. Akt1 in endothelial cell and angiogenesis. *Cell Cycle* 2006;5:512–518.
- 86- Itoh N, Semba S, Ito M, Takeda H, Kawata S, Yamakawa M. Phosphorylation of Akt/PKB is required for suppression of cancer cell apoptosis and tumor progression in human colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:3127–3134.
- 87- Lim K-H, Ancrile BB, Kashatus DF, Counter CM. Tumour maintenance is mediated by eNOS. *Nature* 2008;452:646–649.
- 88- Yeh CC, Santella RM, Hsieh LL, Sung FC, Tang R. An intron 4 VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with early-onset colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009;124:1565–1571.
- 89- Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, Nabipour I. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):81-85.
- 90- Zheng L, Weng M, Qi M, Qi T, Tong L, Hou X, Tong Q. Aberrant expression of intelectin-1 in gastric cancer: its relationship with clinico-pathological features and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:163-172.
- 91- Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1-3):137-144. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.016. Epub 2012 Nov 21
- 92- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, Muscat JE, Yang P, Wichmann HE, Brueske-Hohlfeld I, Schwartz AG, Cote ML, Tjønneland A, Friis S, Le Marchand L, Zhang ZF, Morgenstern H, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Bencko V, Schejbalova M, Brennan P, Mates IN, Lazarus P, Field JK, Raji O, McLaughlin JR, Liu G, Wiencke J, Neri M, Ugolini D, Andrew AS, Lan Q, Hu W, Orlov I, Park BJ, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(7):573-85. Epub 2012 Sep 17.)
- 93- Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T (2009) Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer research* 29: 2687–2690.
- 94- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218-230.
- 95- Zhang T, Jiang Y, Qu X, Shen H, Liu Q, Du J. Evaluation of preoperative hematologic markers as prognostic factors and establishment of novel risk stratification in resected pN0 non-small-cell lung cancer. *PLoS One*. 2014 Oct 31;9(10):e111494. doi: 10.1371/journal.pone.0111494.

- 96- Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):217-224.
- 97- Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai*. 2011 Jul;94(7):871-877.
- 98- Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(23):10363-10366.
- 99- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl 7A):11–26.
- 100- Antonio Macciò, Clelia Madeddu, Giulia Gramignano, Carlo Mulas, Luciana Tanca, Maria Cristina Cherchi, Carlo Floris, Itaru Omoto, Antonio Barracca, and Tomas Ganz. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015 Jan; 100(1): 124–132 doi: 10.3324/haematol.2014.112813
- 101- Means RT, Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80(7):1639–1647
- 102- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Dec 23:1-20.
- 103- de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine*. 2012;58(2):193–198.
- 104- Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Bakirtas H, Imamoglu A, Gurdal M. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7781-7784.
- 105- Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, Koyama M, Okada N, Nakashima N, Masuya D, Yoshimatsu H, Suzuki Y. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):e80240
- 106- Seitanides B, Giakoumakis G, Tsakona C. Increased red cell volume distribution width in patients with bone marrow metastases. *J Clin Pathol*. 1988;41(11):1246.
- 107- Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res*. 2013;5(2):121–126.

- 108- Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H, Du C, Wang S, Wei B, Fu P. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2014 Sep 26;7:1743-52. doi: 10.2147/OTT.S69657. eCollection 2014
- 109- Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002;2:311-315.
- 110- Wiesner T, Bugl S, Mayer F, Hartmann JT, Kopp HG. Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12, and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin Exp Metastasis* 2010;27: 141-149.
- 111- Bambace NM, Holmes CE The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237-249.
- 112- Fidler IJ The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3: 453-458.
- 113- Holmes CE, Levis JE, Ornstein DL Activated platelets enhance ovarian cell invasion in a cellular model of metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2009;26:653-661.
- 114- Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M Platelet activation patterns in plateletsize sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30: 251-262.
- 115- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039.
- 116- Li JY, Li Y, Jiang Z, Wang RT, Wang XS. Elevated Mean Platelet Volume is Associated with Presence of Colon Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(23):10501-10504.
- 117- Kurt M, Onal IK, Sayilir AY, Beyazit Y, Oztas E, Kekilli M, Turhan N, Karaman K, Akdogan M. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 2012;59(117):1580–1582.
- 118- Osada J, Rusak M, Kamocki Z, Dabrowska MI, Kedra B. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma* 2010;57(2):145–150.
- 119- Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K, Yücel I Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Aug;34(6):515-8. doi: 10.3109/01443615.2014.912620. Epub 2014 May 15.
- 120- Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct;23(4):265-273.



- 121- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyteratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):181-184.
- 122- Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009 Apr;197(4):466-472.
- 123- Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, et al. (2013) Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Medical Oncology* 30: 1–11.
- 124- Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, Chen HY, Hou MF, Yuan SS: Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006, 237: 109-114.
- 125- De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546. Epub 2013 Aug 29
- 126- Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, Andò S. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(31):28668–28676.
- 127- Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(22):1704–1711.
- 128- Andò S, Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Catalano S. The Multifaceted Mechanism of Leptin Signaling within Tumor Microenvironment in Driving Breast Cancer Growth and Progression. *Front Oncol*. 2014 Nov 26;4:340. doi: 10.3389/fonc.2014.00340. eCollection 2014. Review
- 129- Park HJ, Kim SR, Kim SS, Wee HJ, Bae MK, Ryu MH, Bae SK. Visfatin promotes cell and tumor growth by upregulating Notch1 in breast cancer. *Oncotarget*. 2014 Jul 15;5(13):5087-5099.
- 130- Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-170.
- 131- Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- $\alpha$ -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2012;686:116.