

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE
ASPROSİNİN SAĞ KALIMLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şeyma ULUSOY**

**1. TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cüneyt KIRKIL**

**2. TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ASLAN**

**ELAZIĞ
2024**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Cüneyt KIRKIL

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cüneyt KIRKIL _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bildiğim her şeyi öğreten ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımları esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Cüneyt Kırkıl'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a, Prof. Dr. Erhan Aygen'e, Dr. Öğr. Üy. Ahmet Bozdağ'a, Dr. Öğr. Üy. Mesut Yur'a, Dr. Öğr. Üy. Ahmet Aslan'a beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ameliyathane hemşirelerimize ve tüm personellerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bu günlere getiren, sevgi ve desteğini esirgemeyen aileme; hayatıma girdiği ilk günden itibaren her konuda en büyük destekçim olan sevgili eşim Burak Ulusoy'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmamda büyük katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gökhan Artaş'a ve Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tuncay Kuloğlu'na ve Patoloji ve Histoloji laboratuvar çalışanlarına ayrıca teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Obezite meme kanseri gelişimi, nüksü ve prognozu açısından bilinen bir risk faktörüdür. Obez kişilerde daha fazla biriken yağ dokusu tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler ve medyatörler, kanser istilasını ve metastazını teşvik eden bir ortam yaratır. Asprosin, çoğunlukla beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve hepatik glikoz salınımını artıran oreksijenik bir protein hormonudur. Asprosinin kanser hücrelerinin değişen enerji metabolizmasında etkili olması mümkündür. İnvaziv duktal karsinomda asprosin immünoreaktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, nonspesifik tipte invaziv duktal karsinom (NOS) tedavisi gören kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ), asprosin immünoreaktivitesi ve genel sağkalım arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2000-2007 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanede tedavi gören ve invazif duktal karsinom NOS tanısı alan kadınların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar BMI 35 kg/m²'nin altında olanlar (grup 1) ve BMI 35 kg/m² ve üzerinde olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tümör dokularından alınan kesitler anti-asprosin antikoru ile boyandı ve boyamanın yaygınlığına ve yoğunluğuna göre histoskor belirlendi. VKİ, asprosin immünoreaktivitesi ve genel sağkalım arasındaki korelasyon analiz edildi.

Yirmi hastanın VKİ'si 35 kg/m²'nin altındayken yedi hastanın VKİ'si 35 kg/m² veya daha fazlaydı. Ortanca asprosin düzeyi 0.4 (0.1-1.8 aralığı) idi. 24 Ocak 2023 tarihinde hastaların 21'i (%77.8) halen hayattaydı, 6'sı (%22.2) kansere bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybetmişti. Ortalama genel sağkalım süresi 211.6±68.7 ay (dağılım 36-276) idi. Gruplar arasında ortalama VKİ (24.9±3.0 kg/m² vs 37.1±3.4 kg/m², p<0.001) ve ortanca asprosin immünoreaktivitesi (0.20 vs 0.80, p=0.016) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ancak ortalama genel sağkalım açısından fark yoktu (201.0±76.1 ay vs 241.7±26.3 ay, p=0.182).

Bu çalışmadaki sınırlı sayıdaki katılımcıya göre, invaziv duktal kanserde yüksek asprosin düzeylerinin hayatta kalma üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmektedir. Ancak kesin bir sonuca varmak için daha fazla sayıda hastayı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve asprosinin meme kanserinin seyrini nasıl etkilediğini değerlendirmek için moleküler araştırmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: asprosin, obezite, invaziv duktal meme karsinomu

ABSTRACT

ASSOCIATION OF BODY MASS INDEX AND ASPROSIN WITH SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS

Obesity is a known risk factor for breast cancer development, recurrence, and even worse prognosis. Inflammatory cytokines and mediators are produced by the adipose tissue which is more accumulated in obese people create an environment promoting cancer invasion and metastasis. Asprosin is an orexigenic protein hormone that is mostly generated by white adipose tissue and increases hepatic glucose release. It is possible that asprosin acts in the altered energy metabolism of cancer cells. It was shown that asprosin immunoreactivity is higher in invasive ductal carcinoma.

In this study, it was aimed to investigate the relationship between body mass index (BMI), asprosin immunoreactivity and overall survival in women treated for invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS).

The records of women treated in a tertiary hospital between 2000 and 2007 who were diagnosed with invasive ductal carcinoma, NOS were reviewed retrospectively. The patients were divided into two groups: those with a BMI below 35 kg/m² (group 1) and those with a BMI of 35 kg/m² or above (group 2). Sections taken from tumor tissues were stained with anti-asprosin antibody and histoscore was determined according to the pervasiveness and intensity of staining. The correlation between BMI, asprosin immunoreactivity and overall survival was analyzed.

Twenty patients had a BMI of less than 35 kg/m², whereas seven had a BMI of 35 kg/m² or more. The median asprosin level was 0.4 (range 0.1-1.8). On January 24, 2023, 21 (77.8%) of the patients were still alive, 6 (22.2%) died of cancer-related causes. The mean overall survival time was 211.6±68.7 months (range 36 to 276). There was a statistically significant difference in mean BMI (24.9±3.0 kg/m² vs 37.1±3.4 kg/m², p<0.001), and median asprosin immunoreactivity (0.20 vs 0.80, p=0.016) between groups. However, there was no difference in mean overall survival (201.0±76.1 months vs 241.7±26.3 months, p=0.182).

The elevated levels of asprosin in invasive ductal cancer, does not appear to have any influence on survival, according to the limited number of participants in this study. But in order to reach a firm conclusion, further studies involving a larger number

of patients are needed, and molecular research is also required to assess how aspirin affects the course of breast cancer.

Key Words: aspirin, obesity, invasive ductal breast carcinoma



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.2. Tarihçe	3
1.3. Embriyoloji	5
1.4. Anatomi	6
1.4.1 Memenin Kanlanması	7
1.4.2. Memenin İnnervasyonu	7
1.4.3 Memenin Lenfatikleri	8
1.5. Memenin Histolojisi	9
1.6. Meme Yapısını ve Fonksiyonlarını Etkileyen Hormonlar ve Diğer Faktörler	9
1.7. Meme Kanseri	10
1.7.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi	10
1.7.2. Meme Kanserinin Risk Faktörleri	11
1.7.3. Meme Kanserinin Tanısı	13
1.7.3.1. Tarama	13
1.7.3.2. Klinik Özellikler	14
1.7.3.3. Görüntüleme Yöntemleri	15
1.7.3.4. Kalın İğne Biyopsisi	15
1.7.4. Meme Kanserinde Histoloji ve Evreleme	15
1.7.5. Meme Kanserinde Hormon Reseptörleri	19
1.7.6. Meme Kanserinin Tedavisi	20
1.7.6.1. Meme Koruyucu Cerrahi	21
1.7.6.2. Onkoplastik Cerrahi	21

1.7.6.3. Mastektomi	21
1.7.6.4. Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi	22
1.7.6.5. Radyoterapi	22
1.7.6.6. Adjuvan Tedavi	22
1.7.6.7. Meme Kanseri Prognoz	23
1.8. Obezite ve Meme Kanseri İlişkisi	23
1.9. Asprosin	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1 İmmünohistokimya	28
2.2. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri histolojik tiplendirme	16
Tablo 2. Meme Kanseri AJCC-UICC TNM Sınıflaması	19
Tablo 3. Grupların özellikleri	31
Tablo 4. VKİ, asprosin histoskoru ve genel sağkalım için korelasyon analizi sonuçları	31
Tablo 5. Asprosin histoskoru medyan değerinin altında olan hastaların östrojen, progesteron ve c-erbB2 reseptör pozitifliğinin diğerleriyle karşılaştırılması	31



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kadınlarda Meme Kanserinin Yaş a Özel Hızları (Semi-Log)	11
Şekil 2. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları	19
Şekil 3. Akış şeması diyagramı	27



KISALTMALAR

AgRP	: Agouti-related peptide
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BMI	: Body mass index
BRCA 1	: Breast cancer 1 geni
BRCA 2	: Breast cancer 2 geni
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
EGF	: Epidermal Büyüme Faktör
ER	: Östrojen reseptörü
FBN1	: Fibrilin 1 geni
HER1	: Human epidermal growth factor 2
IGF 1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6	: interlökin 6
JNK	: C-Jun N-Terminal Kinaz
LCIS	: Lobüler carsinoma in situ
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
NF-κB	: Nükleer faktör kapa B
NPS	: neonatal progeroid sendrom
OPC	: Onkoplastik Cerrahi
PKA	: Protein kinaz A
PR	: Progesteron reseptörü
PTEN	: Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu
RT	: Radyoterapi
SNLB	: Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi
TLR4	: Toll-like receptor
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNM	: Tumour node metastasis
VKI	: Vücut kitle indeksi
WAT	: White adipose tissue

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Meme kanseri kadınlarda görülme sıklığı en yüksek olan kanser türüdür. Yılda 2,1 milyon kişi meme kanseri tanısı almakta olup her yıl 617 bin kişi meme kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1). Meme kanseri tanı alma yaşı ortalama olarak 53 olarak hesaplanmıştır ve bu hastaların kanser evreleri değerlendirildiğinde olguların %11'i uzak evrededir (2).

Kadın meme kanseri insidans oranları 2000'li yılların ortalarından bu yana her yıl yaklaşık %0,5 oranında artmaktadır, bu durum zamanla doğurganlığın azalması ve vücut ağırlığında fazlalığın artmasıyla ilişkilendirilmektedir (3). İnsidansın giderek artmasındaki diğer nedenler yaşam süresinin uzaması, hayat tarzının (çevresel faktörler, beslenme, egzersiz, stres vs.) değişiklik göstermesi, kanser tarama çalışmalarının yaygınlaşması ve kanser vakalarının bildirimindeki artışlar şeklinde gösterilebilir. Kanser görülme sıklığı tüm dünyada artış göstermekte iken, mortalite düzeyi gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi için tercih edilen yöntemlerin gelişmesiyle birlikte azalmaktadır (4).

Mortaliteyi belirleyen en önemli etkenlerden biri başvuru anındaki hastalık evresidir. Bu evreye göre 5 yıllık survey lokalize hastalıkta %98, bölgesel hastalıkta %84 iken metastatik hastalıkta %24 olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın evresiyle birlikte tanı yaşı, kadın cinsiyette olma, hormon reseptör pozitiflik durumu, tümörün çapı, gibi birçok parametrenin mortalite ile bağlantısı vardır (5). Bu nedenle yaşam süresini uzatabilmek için en etkin yöntem erken tanı koymaktır. Erken tanı için en uygun görüntüleme yöntemi düşük maliyetli, kolay uygulanır ve ulaşılabilir olması nedeniyle mamografidir (6).

Meme kanseri farklı mekanizmalarla açıklamaya çalışılmıştır. İçlerinden biri hormonların kanser yapıcı etkileri hakkındadır. Östrojen reseptörü pozitifliği (ER+) ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği (PR+) mevcut meme kanserlilere hormon verildiğinde mitoz sayısında artış olduğu görülmüştür. Bununla birlikte 1970'lerden beri meme kanseri ve fazla kilolu olmak arasındaki bağlantıyı inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak çoğunlukla obezitenin, postmenopozal dönemde meme kanseri ile ilişkili olduğunu görülmüştür (7). Meme kanserinden dolayı ölüm riski VKİ

≥ 40 kg/m² olan kadınlarda, VKİ <20,5 kg/m² olanlara karşı 3 kez daha yüksek olarak bildirilmiştir (8). Bu kötü prognozla ilişkili olarak östrojen reseptörü pozitif olan obezlerde sürekli bir östrojenik stimülasyonun var olduğu bildirilmiştir (9). Bununla birlikte daha önce hormon replasman tedavisi almayan hastalarda, VKİ ve postmenapozal meme kanseri ilişkisinin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (7).

1920'li yıllarda Otto Warburg tarafından sağlıklı hücre metabolizması ve kanser hücrelerinin metabolizması arasında fark olduğu bulunmuştur. Daha sonra metabolizmadaki bu fark Warburg fenomeni olarak isimlendirilmiştir. Bu fenomene göre sağlıklı hücreler sadece anaerobik ortamlarda glikoliz yolağını kullanıp laktik asit oluştururken, tümör hücreleri oksijen varlığından ilişkisiz bir şekilde ana besin olarak glukozu kullanır ve glikoliz ile laktik asit üretir (10). Yapılan yeni çalışmalarda, kanserde farklı molekülerin ve biyobelirteçlerin kullanılmasıyla birlikte erken teşhis, kanserden korunma, hastalığın seyri gibi konularda faydalar elde edilmiştir (11).

Antiflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri olan adipokinler, adiposit hücrelerde üretilen biyoaktif proteinlerdir. Yağ dokudan kan dolaşımına salgılanan adipokinler düşük seviyede kronik inflamasyona sebebiyet verirler. Özellikle adipoz dokunun fazla olduğu obez hastalarda kronik inflamasyonun obeziteyle ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (12). Asprosin, beyaz adipoz doku tarafından salgılanan bir adipokindir. İlk defa 2016'da FBN1 (Fibrilin 1) gen mutasyonu sahip neonatal progeroid sendrom (NPS) lularda gösterilmiştir. Glukoz metabolizması üzerinde rol alan asprosinin ikinci haberci olarak siklik adenozin monofosfatı (cAMP) kullandığı ve G protein-cAMP-protein kinaz (PKA) yolağını aktifleyerek hepatik glukoz üretimini uyardığı ve kan dolaşımına hızlıca glukoz salınmasına neden olduğu bildirilmiştir (13). Asprosin, beyinde Agouti Related Peptide (AgRP) nöronlarında aktivasyona neden olup oreksijenik etkiyle obeziteye sebep olmaktadır (14). Bunun yanında asprosin düzeylerinin yükselmesinin pankreatik beta hücrelerde apoptozise ve inflamasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (15,16).

Bu çalışmamızda; meme kanseri tanısı alan hastaların kanser dokularında asprosin immünreaktivitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, meme kanseri tanı ve derecelendirilmesindeki rolü, vücut kitle indeksi ve survey ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.2. Tarihçe

Meme ile alakalı tıbbi kaynaklardan günümüze kadar gelebilmiş en eski örnekler, M.Ö. 1578-1328 ait Mısır papiruslarında bulunmaktadır. Bu papiruslarda cerrahi müdahalenin yapıldığı 48 hastadan bahsedilmekte olup bu hastaların 8'i tümörü düşündürmektedir. Olguların memelerinde sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle abse ve inflamasyondan ayrılanlar olarak anlatılmış, tedavinin mümkün olmadığı ifade edilmiştir (17). Yunan tıbbında Hipokrat kanlı meme başı akıntısına sahip meme kanserli bir olguyu tanımlamış ve menopoza ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu ifade etmiştir. Meme kanserini mastektomi ve aksiller kürataj ile tedavi eden ilk hekim Leonides (M.S 100)'dir. Koterizasyon ve damar bağlama teknikleriyle memeyi eksize etmiştir. Aynı yüzyılda Romalı Celsus (M.S 30) iltihabın dört kardinal belirtisini ifade etmiştir. Bununla birlikte -meme kanserinin 4 aşamasını; erken, ülseriz, ülserli, karnabahar şeklinde ülserli kanser şeklinde sınıflandırmış ve adeta bugün kullandığımız TNM sınıflamasında T1,T2,T3,T4 tümörleri tariflemiştir. Celsus sadece erken kanserlere cerrahi uygulanabileceğini savunmuştur. Ortaçağ'da Aeginalı Paul (M.S 625) ve Milanolu Lanfranc (M.S 1250) kitaplarında meme cerrahisi ile alakalı oldukça geniş bilgilere değinmişlerdir. Aynı dönemde yaşayan Razi meme kanserinin tüm olarak çıkarıldığı durumlarda cerrahi tedavi ve alttaki dokuların koterizasyonunu tavsiye etmiştir. Kadavralar üzerinde çalışan Andreas Vesalius meme kanserinde mastektomi yapılmasını ve kanamayı durdurmak için koter yerine dikiş kullanılmasını önermiştir. XVI. yy.'ın başlarında dönemin en büyük cerrahı olarak görülen Ambrose Pare küçük ve yüzeysel tümörlerin yalnızca eksize edilerek tedavi edilebileceği ancak büyük olanların kurşun plakalar koyarak dolaşımının yavaşlatılması gerektiğini savunmuştur. Memedeki tümör kaynaklı olarak aksiller lenf nodüllerinin büyüdüğünü ve bunların çıkarılması gerektiğini bildirmiştir. Aynı yüzyılda yaşamış olan Micheal Servetus aksiller bezlerle birlikte pektoral kasın da çıkarılmasını önermiştir (18). 1757'de Henri LeDran'a ait yayınlanan tezde meme kanserinin bölgesel bir hastalık olduğu ve cerrahi ile tedavi edilebileceği ifade edilmiştir (19,20). XVI. yy.'ın sonlarında W.Fabry ve J.Schulteus meme ameliyatının bütün teknik aşamalarını anlattıkları bir kitap yazmışlardır. Avrupada XVI. ve XVII yy.'larda kanama ve infeksiyonların görülmesine binaen meme ameliyatları tehlikeli ve ölümcül olarak görülmüştür fakat tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması gerektiği

tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte meme ve aksiller lenf nodüllerinin anatomisi ve aralarındaki ilişki anlaşılmış olup cerrahi operasyonlar esnasında çıkarılması kabul görülmüştür. Bu dönemde memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkarıp yarayı primer olarak kapatma Paris'te J.L. Petit, B. Perilhe ve R. Wiseman tarafından yapılmıştır (20).

1894'de W.S Halsted; meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller dokuyu bir bütün olarak çıkarıp cilt defektini greft ile kapatarak radikal mastektomi operasyonlarını uygulamıştır. C.D Haagensen memenin fizik muayenesini standardize edip Columbia klinik sınıflamasını yapmış ve inoperabilite kriterlerini ortaya koyarak lüzumsuz yere radikal mastektomi operasyonlarını uygulanmasının önüne geçmiştir. Bu sayede bu çalışmalar TNM sınıflamasının temelini oluşturmuş ve 1954' de International Union Against Cancer ilk TNM sınıflamasını tamamlamıştır (18). Cerrahi bir teknik olarak radikal mastektomi W.S Halsted'in meme kanserinin lenf yolları vasıtasıyla merkezden lenf nodlarına doğru sentrifugal olarak 'permeasyon' yoluyla yayıldığı teorisiyle desteklenmiş ve sonrasında yaklaşık 80 yıl uygulanmıştır. XX. yy.'ın başlarında X ışınlarının ve ardından radyumun keşfi, over hormonları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin saptanması meme kanserinin hem tanısı hem de tedavisi hakkında büyük devrimlerin gerçekleşmesine olanak sağlamıştır. 1895'te C. Roentgen X ışınlarının dokuya penetre olarak kanser hücrelerini öldürdüğünü saptamıştır. Bunun ardından Amerika ve Almanya'da 1896'da meme kanseri olan hastalar X ışınları kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. 1895'te radyumun Pierre ve Marie Curie tarafından keşfedilmesinden 30 yıl sonra G.L. Keynes operabl meme kanserlerini operasyon öncesi veya sonrası iyonize radyasyon ile tedavi etmeye başlamıştır. 1896'da G.T. Beatson oofektomi yapılan meme kanserli 3 hastada kanserin gerilediğini bildirmiştir. Yine 1899'da A.Schinzinger oofektomi yaparak genç hastalarda meme kanserinin gidişini yavaşlatmayı önermiştir. Bu tarihten sonra mastektomiye oofektomi ilave edilmesi birçok ülkede standart ameliyat haline gelmiştir (18,19). 1905'te H. Starling'in hormonları tanımlamasının ardından aromatoz inhibitörleri, LHRH antagonistleri ve östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen) gibi östrojenin üretimini veya etkilerini azaltan veya ortadan kaldıran preparatlar ameliyatların yerini almıştır. 1967'de östrojen ve

progesteron reseptörlerinin E. Jensen tarafından bulunmasıyla hormonal tedaviden fayda görebilecek hastaların seçilmesi sağlanmıştır (19).

XX. yy.'ın başlarında pek çok cerrah tarafından supraklavikuler, mediastinal ve internal mammarian lenf nodülü diseksiyonları uygulanarak radikal mastektomi daha da genişletilmiştir. Fakat bu tür uygulamaların prognoza faydasının olmadığı görülmüştür. Londra' da R.S Handley ve D.H. Patey modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmişlerdir. Bu teknikte 'tümör tarafından istila edilmediği sürece major pektoral kasın çıkarılmaması' tezini ortaya atmışlardır ve böylelikle büyük deformitelerin kısmen de olsa engellenmesini sağlamışlardır. XX. yy.'ın ortalarında Edinburg'dan McWhirter, Daanimarka'dan Kaane ve Johansen basit mastektomi + aksiller ışınlamayı savunup radikal mastektomi karşıtı bir tutum sergilemişlerdir (18,19). Cleveland'dan G.Crile, geniş cerrahi girişimlerin mortalite oranlarını azaltmadığını ileri sürerek konservatif cerrahiyi savunmuştur. Bu uygulamayla sadece tümör ve aksiller lenf nodularının çıkarılmasını hedeflemiştir. 1939'da Gray meme kanserinin erken lenfatik yayılmasının permeasyon ile değil embolizasyon yoluyla olduğunu ve uzak metastazlardan kan yoluyla yayılmanın sorumlu olduğunu ileri sunmuştur. İlerleyen yıllarda B. Fisher meme kanseriyle alakalı birçok teorelin doğru olmadığını iddia etmiş ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu, seyrinin nasıl olacağını vücut ile kanser arasındaki biyolojik savaş neticesinde belirleneceğini ifade etmiştir. Bu nedenle sistemik tedavilerin uygulanması gerektiğini, lokal tedavilerin şekil ve büyüklüğünün şifa oranını etkilemediğini bildirmiştir (19). Bu ifade birçok kontrollü randomize çalışma yapılmasına neden olmuş ve tedavide kemoterapinin kullanılmasına öncü olmuştur. Giderek artan randomize çalışmaların, MRM ve meme koruyucu cerrahinin eşit sonuçlar sağladığını göstermesi üzerine aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Erken tanı oranlarının artması aksiller lenf nodu tutulumunu azaltmış ve rutin aksiller diseksiyon yapılmasını tartışma konusu haline getirmiştir. 1995'te Guiliano tarafından 'sentinel lenf nodülü biyopsisi' tekniği uygulanmış ve sonuçları yayınlanmıştır (21).

1.3. Embriyoloji

Meme bezi fetal hayatın erken dönemlerinde gelişmeye başlayıp doğum sonrası laktasyonda gelişiminin zirvesine ulaşır. Fetal gelişimin 5-6. haftalarında

gövdenin ön tarafında, aksilladan inguinal bölgeye uzanan ektoderm kaynaklı 2 ventral banttardan (mamarian sırtlar, süt çizgileri) iki taraflı bir kalınlaşma görülür. Süt çizgileri olarak ifade edilen bu hat boyunca gelişen meme dokuları normal insan gelişiminde ön torakstaki 4. interkostal boşluk seviyesi dışında kaybolur. Şayet kaybolmazsa aksesuar meme bezi ve aksesuar meme başı oluşur. Kaybolmayan çıkıntıdan birincil meme tomurcuğu oluşur. Bu tomurcuk, alttaki dermise doğru çoğalarak yedinci haftada divertikül oluşur. Tomurcuklar dallanmaya başlayarak 12.haftada meme lobüllerine dönüşür. Fetal dolaşıma giren plasental hormonlar ile süt kanallarının oluşumu, tomurcukların kanalizasyonu indüklenir. Östrojen tarafından süt kanalları ve fibroadipoz doku etkilenir. Lobüler yapı ve alveolar tomurcuklanma progesteron tarafından indüklenir. 20. Haftada tomurcukların içinde süt kanallarını oluşturmak için birleşen ve uzayan lümenler oluşur. Oluşan kanal kübik veya prizmatik epitel ile çevrilidir. Epitel çevresinde devamlılık göstermeyen miyoepitelyal hücre tabakası meydana gelir ve en dışında gevşek bağ dokusu ve kapiller ağ ile sarıdır (22,23). Her biri bir laktifer kanal barındıran 15-20 lob glandüler doku oluşmuş olur. Glandüler dokular Cooper'in fibröz asıcı ligamanları sayesinde deri kılıfından major pektoral fasyasına asılarak memeye destek sağlanır. Ektodermin içe doğru büyümesinin uyarılmasıyla deride bir çukur oluşur ve süt kanalları birleşerek retroareolar ampulla denilen bu alana drene olurlar. Bu alanın çevreindeki mezoderm çoğalarak longitudinal ve dairesel düz kas liflerini oluşturur. 32-40, haftalarda meme dokusu boyutunda üç kata kadar artış olur; lobüloalveolar yapılar ve areola oluşur (24).

1.4. Anatomi

Meme, lateral ve anterior göğüs duvarında genellikle ikinci ve yedinci kostalar arasında olacak şekilde konumlanır. Medialde sternum lateral kenarına lateralde ise midaksiller çizgiye kadar gelir. Memenin büyük çoğunluğu anterior göğüs duvarı üzerinde pektoralis major kasının yüzeyi ile komşudur. Kalan bölümü serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın üst tarafı ile komşuluk yapar. Spence'in kuyruğu denilen aksiller kuyruk aksillanın tepesine kadar gelir (25).

Tipik olarak meme eliptik bir tabanda hemisferik şekildedir. Meme başı (papilla) genellikle 4. interkostal aralıkta, orta klaviküler hat hizasında bulunur. Papillayı çevreleyen pigmentli alana areola adı verilir. Areolanın pigmentasyonu

pubertede artar hamilelikte ise areola büyür ve ikinci aydan itibaren pigmentasyon daha da artar. Areolada ter bezleri, yağ bezleri ve etrafında çıkıntı şeklindeki aksesuar meme bezleri (Montgomery bezleri) bulunur. Mimari yapısı meme başı-areola kompleksi etrafında radyal şekilde bulunan laktiferöz kanallar ve loblardan oluşur. Embriyolojik gelişime bağlı olarak memenin üst dış kadranı diğer kadrانlarından daha çok glandüler yapı ihtiva eder (26).

Meme dokusu; meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokusundan oluşur. Memenin büyüklüğünü asıl olarak yağ doku miktarı belirler. Bağ dokusunda fibröz kalınlaşmalardan oluşan ve memenin parankimal dokusuna kadar uzanan yapılara Cooper bağları denir. Klinik muayenede meme derisi üzerindeki portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü diye ifade edilen bulgu meme kanserli hastalarda bu bağların etkilenmesi nedeniyle olur. Memenin arka yüzeyinde yüzeyel fasyanın derin tabakası ile meme arasında kalan potansiyel aralığa retromammarian bursa (Chassaignac bursa) denir memenin göğüs duvarı üzerindeki hareketliliği sağlar (27).

1.4.1 Memenin Kanlanması

Memenin arteriyel kanlanmasını internal mammarian ve lateral torasik arter ile beraber interkostal arterlerin lateral ve anterior yüzeyel dalları ile subdermal damarlar sağlar. İkinci, üçüncü ve dördüncü anterior perforatör arterin dalları memeyi medial meme arterleri olarak besler. Lateral torasik arter, serratus anterior ve her iki pektoral ve subskapularis kaslarına dallar verir. Posterior interkostal arterler iki, üç ve dördüncü interkostal aralıklarda memeye dallar verir (28).

Venöz drenaj primer olarak aksillaya doğru olur. Memenin medial tarafından çıkan perforan dallar internal torasik vene drene olur. Memeden bir veya iki adet pektoral dal aksiller vene katılır. 3.- 5. posterior interkostal venlerin perforan dalları arkada Batson pleksusu denilen vertebral ven pleksusuna, santralde ise azyos venine açılırlar. Bu pleksus ile torasik, abdominal ve pelvik organların venleri arasında valvül bulunmadığı için kanın her iki yönde akımı mümkün olup bu yolla vertebralara ve santral sinir sistemine metastazlar olur (29,30).

1.4.2 Memenin İnnervasyonu

Meme derisinin innervasyonu başlıca 2.-6. lateral interkostal sinir tarafından sağlanır. Torakodorsal sinir genelde skapular ve santral lenf nodlarından geçtiğinden

dolayı bazen aksiller disseksiyon esnasında korunamayabilir. Ayrıca aksiller disseksiyon esnasında dikkatli olunması gereken diğer bir sinir serratus anterior kasını uyaran torasikus longus siniridir. Disseksiyon esnasında korunamazsa serratus anterior kasının felcine ve skapula alata (kanat skapula) durumuna neden olur (31).

1.4.3 Memenin Lenfatikleri

Memenin lenfatikleri deri lenfatikleri dediğimiz yüzeysel ve parantimal lenfatikler dediğimiz derin lenfatikler şeklinde gruplandırılır. Yüzeysel lenfatikler; Subepitelyal (papiller) pleksus ve subdermal pleksus olmak üzere iki gruptur. Subdermal pleksusta kapak olup akım tek yönedir fakat subepitelyal pleksusta kapak olmayıp lenf akımı herhangi bir yöne olabilir. Areolanın altında bulunan subareolar pleksusa Sappey pleksusu adı verilir. Yüzeysel lenfatikler, derin lenfatikler yolu ile aksiller lenf nodlarına dökülürler (28,32).

Memenin lenfatikleri öncelikle aksiller lenf nodlarına, bunun yanı sıra aksiller olmayan, internal mammarian arter ve ven boyunca bulunan internal mammarian lenf nodlarına dökülür. Aksiller bölgede pektoral minör kasına olan komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu mevcuttur. İnferiordan superiora doğru: a) seviye I (alt grup) lenf nodları pektoral minör kasının laterali ve aşağısında, b) seviye II (orta grup) lenf nodları pektoral minör kasının arkasında ve c) seviye III (üst grup) lenf nodları pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını oluşturur (28,32).

Aksilladaki lenf nodları anatomik olarak gruplara ayrılır. Bunlardan a) lateral veya aksiller ven grubu olup 4-6 adettir ve aksiller venin mediali veya posteriorunda bulunurlar, b) anterior veya eksternal meme grubu olup 4-5 adettir ve lateral torasik damarların yanında bulunan pektoral minör kasının alt kenarında bulunan memenin lenfatiklerinin drene olurlar, c) posterior veya skapular grup olup 6-7 adettir ve aksillanın arka kenarında ve skapulunun lateral kenarında bulunan daha çok arka boyun ve sırttan gelmektedir, d) santral grup lateral, anterior ve posterior gruplardan drenaj alan 3-4 adet lenf nodu olup pektoral minör kasının altındaki yağlı bölümünde bulunurlar, e) subklaviküler veya apikal grup olup 6-12 adettir ve aksillanın apeksinde aksiller venin medialinde ve pektoral kasın superioründe bulunurlar, diğer tüm lenf nodlarından da drenaj alır ve f) interpektoral veya Rotter ganglionları pektoralis major

ile pektoralis minör kaslarının arasında 1-4 adettir, santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olurlar. Sentinel lenf nodları (bekçi düğümü) primer tümörün lenfatik drenajı yolundaki ilk durağıdır (28,32).

1.5. Memenin Histolojisi

Meme lobüller, duktuslar ve bunların arasındaki fibröz destek dokusu ve yağ dokudan oluşur (33). Erişkin her kadın memesinde 15-20 grup lobdan oluşan sekretuar bezler bulunur. Bu bezler yoğun yağ dokusu içinde bulunup Cooper ligamanları denilen dermisten derin fasiyaya kadar uzanan bağlar ile birbirinde ayrılırlar. Herbir lobdaki lobüller kendisine ait laktifer duktusa drene olurlar ve bu intralobüler duktuslar da bir araya gelip meme başı orifisine açılarak tek bir laktifer duktusta birleşirler. Her laktifer duktus yassı epitel hücrelerle çevrilidir ve meme başı orifisine yakın tabakalaşır. Laktifer duktuslar areolanın tabanında genişleyerek ufak bir havuz görevi gören sinüs denilen yapıyı meydana getirirler (34,35). Meme bezinin fonksiyonel üniteleri olan terminal duktal lobüler üniteler; intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya duktül) oluşmaktadır. Bu sakküller gebelik ve laktasyonda salgılanan hormonların etkisiyle ‘asini’ veya ‘alveoli’ denilen sekretuar ünitelere dönüşmektedir (35). Laktifer duktusları çevreleyen epitel memebaşı orifisine doğru kalınlaşmakta; küçük duktuslar basit küboidal epitelle, büyük duktuslar tabakalaşmış kolumnar epitelle çevrilidir (36).

1.6. Meme Yapısını ve Fonksiyonlarını Etkileyen Hormonlar ve Diğer Faktörler

Ergenlik döneminde overlerin östrojen ve progesteron üretmesi ile beraber meme bezinin telarj olarak adlandırılan ilk gelişim dönemi başlar. Meme gelişmesi ve fonksiyonu östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve growth hormon gibi hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündeki birçok hormonun etkisi ile olur (37).

Duktuslardaki epitelin kalınlaşma, uzama ve dallanması östrojen tarafından yönlendirilir. Stromal ve yağ dokusunun genişlemesi ve farklılaşması da östrojen etkisindedir. Bu yüzden östrojen reseptörleri hem epitelde hem de stromada bulunur. Meme için östrojen çok güçlü bir hormondur, normal meme gelişimi olmayan gonadal disgenetik Turner sendromlu hastada östrojen tedavisi meme gelişimini sağlar.

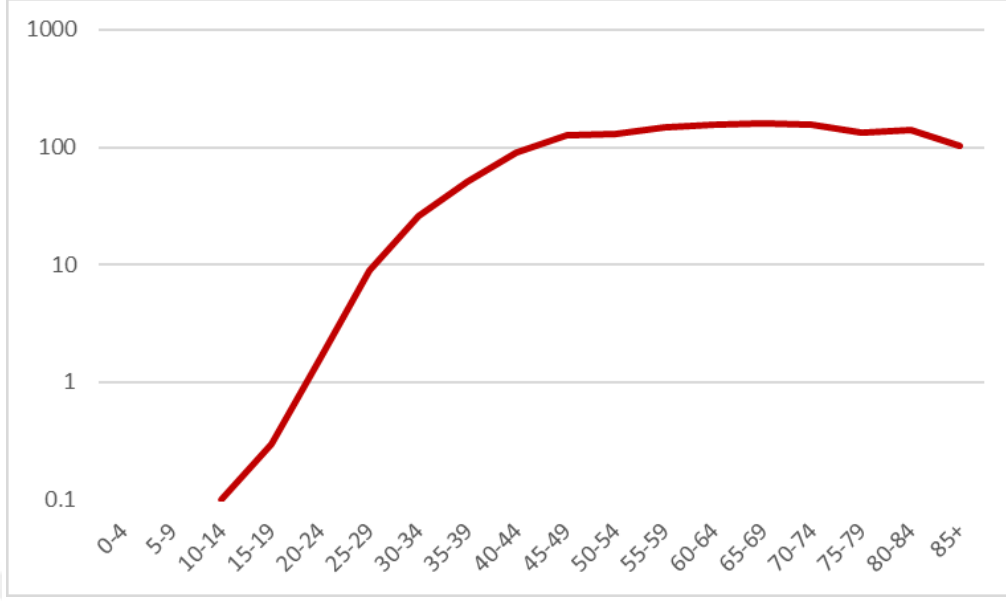
Ergenlikte ve tüm dönemlerde proliferasyonları yüksek olan lobüller de yüksek sayıda östrojen ve progesteron reseptörleri ve yüksek proliferasyon oranlarına sahiptir. Lobüller diferansiye oldukça hem proliferasyonda hem de steroid reseptörü ekspresyonunda azalma olur. Glukokortikoidler ve vitamin D3 ergenlikteki meme gelişiminde rol alan diğer iki hormondur (38).

Progesteron etkisini tek başına değil de östrojen reseptörlerinin sentezini uyarak gösterir. Prolaktin ile sinerjik etki gösterip epitel hücrelerinin farklılaşmasında, lobülüs ve asinüs gelişiminde önemlidir. Laktasyonda inhibe edici etki gösterir. Hipofizde salınan prolaktin gebeliğin son zamanlarında doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalıkta yüksek değerlerde bulunur. Meme gelişiminin her aşamasında önemli etkileri vardır. Hamilelikte düzeyleri artan östrojen ve progesteron seviyeleri doğumdan sonra hızla düşerken prolaktin ve adrenal kortikoid seviyeleri yükselerek süt sekresyonunu başlatır. Prolaktin salgısı nörohormonal refleks ile düzenlenir ve sütün sentez ve sekresyonunu sağlayarak laktasyonun gerçekleşmesinde en önemli hormondur. Prolaktin sinyal iletimi östrojenle uyarılan prolaktin reseptörü aracılığı ile olur (28).

1.7. Meme Kanseri

1.7.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Dünyada kadınlarda en sık görülen malign hastalık meme kanseridir. İnsidans dünyanın farklı coğrafyalarında değişiklik göstermekte olup, insani gelişim endeksi yüksek veya çok yüksek olan bölgelerde 54.4, düşük veya çok düşük olanlarda ise 31.3 olarak öngörülürken, genel olarak yaş standardize oran 46.3'tür (39). Yüksek insani gelişim endeksine sahip ülkelerdeki yüksek insidans; menstrüasyon, reproduksiyon, eksojen hormon tüketimi, beslenme, antropometri ve benzeri bilinen risk faktör prevalansının yüksek olmasına dayandırılmaktadır (40).



Şekil 1. Kadınlarda Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log) (41).

1.7.2. Meme Kanserinin Risk Faktörleri

Meme kanseri için risk faktörleri östrojene aşırı maruz kalmak gibi hormonal risk faktörleri; yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti, alkol kullanımı, aile hikayesi gibi nonhormonal risk faktörleri şeklinde gruplandırılabilir.

Yaşlanma ile birlikte meme kanseri riski artmaktadır. Doğumdan ölüme kadar her 8 kadından birinde meme kanseri görülürken, 50-69 yaş arası her 44 kadından birinde, 60-69 yaş arası her 29 kadından birinde, 70 yaş ve üzerinde ise her 15 kadından birinde meme kanseri gelişmektedir. Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Meme kanseri erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda 100 kez daha sık görülmektedir (42).

Meme kanseri her etnik grupta görülebilmekle birlikte beyaz ırkta daha sıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı alan meme kanseri beyaz ırkta 122/100.000 iken, siyah ırkta 117/100.000 olarak bildirilmektedir. Ancak siyah kadınların daha ileri evrede başvurmaları ve kanser özgül mortalitelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir (43).

Vücut kitle indeksinin (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması olarak tanımlanan obezitenin genel olarak morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Ancak obezitenin meme kanseri riskine eşlik etmesi kadının menapozal durumu ile bağlantılıdır. Postmenapozal kadınlarda yüksek VKİ ve/veya perimenapozal ağırlık artışı yüksek

meme kanseri riski doğurmaktadır. Yüksek VKİ ile yüksek postmenapozal meme kanseri riski arasındaki ilişki, yağ dokudan salınan östrojen öncülerinin periferik dönüşüm ile östrojene dönmesi sonucu dolaşımında östrojen seviyesinin artması ile açıklanabilir (28,44,45). Uzun boy hem premenapozal, hem de postmenapozal kadınlarda meme kanser riskini arttırmaktadır. Bu birlikteliğin altındaki mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte, çocukluk ve puberte döneminde maruz kalınan beslenmenin etkisi olabileceği düşünülmektedir (46).

Pre ve postmenapozal kadınlarda yüksek endojen östrojen düzeyleri meme kanseri riskini artırır. Postmenapozal kadınlar için artmış kanser riski ile yüksek hormon düzeyi arasında korelasyon gösterilmiştir. Premenapozal kadınlarda ise östrojen düzeyinin meme kanseri gelişiminde oynadığı rol ile ilgili kısıtlı veri mevcuttur (47,48).

Proliferatif olmayan meme lezyonları meme kanseri riskini arttırmaz. Memede duktal hiperplazi, intraduktal papillom, sklerozan adenozis, radyal skar ve gibi atipisiz proliferatif lezyon varlığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında 1.5-2 kat gibi meme kanser gelişim riskinde küçük bir artışa eşlik eder. Atipi varlığı ise meme kanseri gelişim riskinde önemli artışa yol açmaktadır (49). Meme dokusunun yoğunluğu yağ dokusuna göre memede glandüler ve parankimatöz doku miktarının fazla olduğunu gösterir. Mamografik olarak yoğun meme yapısına sahip kadınlarda aynı yaştaki yoğun olmayan meme dokulu kadınlarla karşılaştırıldığında 4-5 kat fazla meme kanseri riski vardır (50). Kemik mineral yoğunluğu yüksek olan kadınların meme kanser riski de yüksek bulunmuştur. Kemikte östrojen reseptörlerinin bulunması ve dansitenin dolaşımdaki östrojen düzeylerine yüksek korelasyon göstermesi uzun dönemli endojen ve eksojen östrojen maruziyeti konusunda önemli bir belirteçdir (51).

Hormon replasman tedavisi ile meme kanseri arasında nedensel bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hormon replasman tedavisi kullanım süresi ve kullanılan formülasyon risk açısından önem taşır. Aması riski arttırırken, üç yıldan kısa süreli kombine östrojen-progestin tedavisinin riskte anlamlı artışa yol açtığı düşünülmemektedir (52).

Erken menarş yüksek meme kanser riskine neden olur. Menarşta her iki yıllık gecikme meme kanseri riskinde %10 azalmaya yol açar. Menapozda gecikme ise her yıl için yaklaşık %1.03 oranında riski arttırmaktadır (53). Geç gebelik yaşı meme

kanseri riskini arttırır. Gebelikte ve sonrasında meydana gelen hücrel farklılaşmanın meme kanserinden koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (54,55). invaziv veya in situ meme kanseri hikâyesi kontralateral memede invaziv meme kanseri gelişim riskini arttırır. Pozitif aile hikâyesine eşlik eden meme kanseri riski ise kanserli veya kansersiz birinci derece kadın akrabaların sayısı ile kuvvetli etkileşim gösterir. Bir kadının etkilenmiş bir tane birinci derece akrabası olması riskini yaklaşık iki kat arttırırken, iki akraba olması üç kat arttırmaktadır. Birinci derece akrabanın meme kanserine yakalanma yaşı da riski etkilemektedir (56,57).

Meme kanserine yatkınlık sağlayan özgül genetik mutasyonlar nadir olup tüm meme kanserlerinin sadece %5-6'sı direk olarak BRCA1, BRCA2, p53, ATM ve PTEN gibi meme kanseri susceptibilite genlerinin aktarılmasına atfedilmektedir. BRCA 1-2 mutasyonları meme kanseri rölâtif riskini 3-7 kat arttırmaktadır (58,59).

Hem düşük (günde bir kadeh) hem de yüksek (günde üç kadehten fazla) alkol tüketimi meme kanseri riskini arttırır. Sigara içenlerde meme kanseri riskinin hafif arttığını gösteren çalışmalar vardır. Rölâtif riskin 1.10 olduğu ve pasif içiciler için de geçerli olduğu iletilmektedir (60). Hodgkin lenfoma tedavisi veya atom bombası ve nükleer santral kazaları gibi nedenlerle göğüs duvarına genç yaşta iyonize radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini arttırır. En hassas olunan yaşlar 10-14 yaş (prepuberte) olup, 45 yaşına kadar alınan radyasyonda da artmış risk bildirilmektedir (61,62). Uluslararası Kanser Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü (IARC/WHO) gece vardiyalı çalışmayı kanser tetikleyici olarak kabul etmektedir. Havayolu hostesleri ve gece vardiyasında çalışan kadınları içeren çalışmaların meta analizi meme kanseri rölâtif riskini 1.48 olarak bildirmektedir. Hemşirelerin incelendiği diğer bir çalışmada ise gece yarısından sonra çalışmanın meme kanseri riskini yaklaşık 1.8 kat arttırdığı ve riskin en yüksek uzun süreli gece-gündüz rotasyonlu çalışanlarda olduğu (rölâtif risk 2.6) gösterilmiştir (63,64).

1.7.3. Meme Kanserin Tanısı

1.7.3.1. Tarama

Amerikan Radyoloji Derneği'nin meme kanseri tarama rehberinden fatdalanarak Türk Radyoloji Derneği, meme ile ilgili şikayeti ve yüksek riski olmayan kadınlarda 40 yaşından itibaren yılda bir defa mamografik taramayı tavsiye etmektedir.

Kişinin yaşam beklentisi 5-10 yıl olana kadar taramaya devam etmesi gerekmektedir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Dairesi Başkanlığınca yürütülen ulusal meme kanseri tarama programında 40-69 yaş arasındaki kadınlara iki yılda bir mamografi taraması yapılmaktadır.

Meme kanseri yakalanma açısından yüksek riskli olan kadınlarda mamografi taramasına 40 yaşından önce başlanmaktadır. Yüksek riskli hasta grupları; 1. derecede akrabasında menopoz öncesi meme kanseri olanlar, 10-30 yaşları arasında göğüs bölgesine yüksek doz radyasyon tedavisi almış olanlar, BRCA 1-2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlar ve test edilmese de bunların birinci derece akrabaları, kişisel meme kanseri hikayesi olanlar ve daha önce yapılan meme biyopsilerinde atipi gibi yüksek riskli lezyon saptanan kadınlar şeklindedir. Tanımlanan bu grupta mamografik tarama başlama yaşı için belli kurallar uygulanmaktadır. Örneğin annesinde menopoz öncesi meme kanseri bulunan kadınlarda mamografi taramasına 35 yaşında başlanır. BRCA 1-2 gen mutasyonu olanlarda ise taramaya 30 yaşında, erken yaşlarda göğüs bölgesine ışın tedavisi alanlarda, ışın tedavisinin bitiminden 8 yıl sonra mamografi taramasına başlanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek riskli hasta grubunda bile mamografi taramasına başlanma yaşı en erken 25 yaş olmalıdır.

Meme ile ilgili şikâyet ve muayene bulguları olan 30-35 yaşından büyük kadınlarda, 40 yaşından genç olmalarına rağmen mamografi çekilebilmektedir. 30-35 yaşından genç hastalarda ise meme ile ilgili şikâyet ve klinik muayene bulgularında ilk başvuru görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografiden sonra kanseri işaret eden bulgular varsa, radyolog mamografik incelemeyi de isteyebilmektedir (65).

1.7.3.2. Klinik Özellikler

Meme kanseri farklı klinik bulgular ile kendini gösterebilir. En sık bulgu memede kitle ele gelmesidir. Kitleye ağrı ve meme başı akıntısı eşlik edebilir. Deride kalınlaşma, asimetri varlığı, kitlenin sertliği, göğüs duvarından veya deriden hareketliliği (mobil-fikse) ve hassasiyeti önem taşır. Ekimoz, eritem, deride portakal kabuğu görüntüsü (peau d'orange) veya ülserasyon, meme başı akıntısı, meme başı retraksiyonu veya deri çekintisi bulunabilir (28).

1.7.3.3. Görüntüleme Yöntemleri

İçinde birincil yöntem olarak mamografi kullanılır. Mamografide malign bir kitle lezyonu; düzensiz, spiküler sınırlı, etrafa yıldızvari uzanımları olan veya yapısal distorsiyona yol açan bir lezyon olarak veya bazı klinik durumlarda malignite şüpheli mikrokalsifikasyon içeren opasiteler şeklinde belirebilir. Mamografi anormal veya kanser şüpheli kitleyi tanımlayabilmekle birlikte hiç bir görüntüleme metodu kesin tanı koyabilmek için yeterli değildir. Kesin tanı kitleden alınan örneklerin histopatolojik analizi (biyopsi) doğrultusunda konulabilir. Ayrıca özellikle premenapozal yoğun meme yapısına sahip kadınlarda ele gelen kitle lezyonlarının tamamının mamografide görüntülenememesi söz konusudur. Meme ultrasonografisi (USG) ile kitlesel bir lezyonun solid veya kistik ayrımı yapılabilir. Ayrıca kenar özelliği, vasküler kaynaklar ve çevre dokuya invazyon ile anatomik planların bozulması konusunda malignite açısından uyarıcı olabilecek bulguları tespit edebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) malign kitlelerin en karakteristik bulgusu kontrastlanmanın hızlı olmasıdır (66).

1.7.3.4. Kalın İğne Biyopsisi

Doku tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yerine kalın iğne biyopsisinin tercih edilmesinin temel nedenleri İİAB'nin tanı için deneyimli sitopatoloğa ihtiyaç göstermesi ve invaziv kanserin invaziv olmayan kanserden bu yöntemle ayrılabilmesidir. Kalın iğne biyopsisinde elde edilen dokudan malign-benign ayrımı yapmanın yanı sıra immünohistokimyasal yöntemler ile hormon reseptör analizi yapılabilen ve tümörün prognostik özellikleri hakkında da bilgi sahibi olunabilmektedir. İnce veya kalın iğne biyopsi sonucu benign olup klinik veya radyolojik olarak malignite düşündürülen veya takipte boyut artışı gösteren kitle varlığında klinikoradyopatolojik uyumsuzluk nedeni ile tekrar değerlendirme ve eksizyon gerekebilir (67).

1.7.4. Meme Kanserinde Histoloji ve Evreleme

Meme kanserinde heterojenite intertümöral veya intratümöral olabilir. Mikroskopik görüntü ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli meme kanseri histolojik tipleri mevcuttur. En sık görülen tip epitelyal meme karsinomu

invaziv duktal karsinom olup invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Bu lezyonlar değişken miktarlarda gland formasyonları oluşturan hücre şeritleri ve kordonları ile karakterize olup, sitolojik özellikleri hareketsizden, yüksek maligne kadar değişebilmektedir. İnvaziv lobüler karsinom invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %8'ini oluşturur. Mikroskopik olarak meme stroması ve yağ dokusunu tek file paterni ile öznel olarak infiltre eden küçük hücreler ile karakterizedir. İnfiltratif duktal karsinom ile karşılaştırıldığında infiltratif lobüler karsinom daha multisentrik ve/veya bilateral olmaya, daha iyi diferansiye olmaya, daha hormon reseptör pozitif olmaya, daha ileri yaşta ortaya çıkmaya, daha geç metastaz yapmaya ve menings, periton ve gastrointestinal sistem gibi daha beklenmedik lokalizasyonlara metastaz yapmaya eğilimlidir (68).

Tablo 1. Meme kanseri histolojik tiplendirme (41)

Histolojik Tip (n=10529)	Yüzde
Duktal ve Lobüler	94.8
Invaziv Duktal Karsinom	83.1
Lobuler Karsinom	7.0
Intraduktal Karsinom ve In Situ Lobuler Karsinom	2.3
Invaziv Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür Karsinom	3.3
Invaziv Duktuler Karsinom	0.2
Medüller Karsinom	0.9
Invaziv Lobuler Mikst/ Karışık Diğer Tür Karsinom	0.4
Diğer	2.8
Müsinöz	1.5
Adenokarsinom	1.7
Kompleks epitelyal	0.8
Yassı Hücreli	0.5
Fibroepitelyal	0.2
Deri ekleri	0.1
Diğer*	0.3
Toplam	100,0

Meme kanserinin klinik evrelemesi primer olarak cildin, meme dokusunun ve bölgesel lenf nodlarının (aksiller, supraklaviküler ve internal mammariyan) fizik muayenesi ile yapılır (69) Meme kanseri, American Joint Committee on Cancer ve International Union for Cancer Control (AJCC-UICC) klasifikasyon sistemine göre tümör, nod ve metastaz (TNM) verilerine göre evrelenir.

HER-2 reseptör durumu, histolojik grade ve multi gene analizleri neticelerinde alınan sistemik tedaviye yanıt ya da rekürrens olma ihtimalleri tahmini ile TNM'yi anatomik bir sınıflama sisteminden çıkararak prognostik bir sınıflama sistemine sokmuştur.

Patolojik TNM sınıflaması

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör varlığı yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (Paget): Altta yatan invaziv karsinom ya da DKIS olmayan Paget hastalığı

T1: $T \leq 2$ cm

T1mi: ≤ 0.1 cm (mikroinvaziv tümör)

T1a: >0.1 cm, 0.5 cm, ≤ 1 cm

T1c: >1 cm, ≤ 2 cm

T2: >2 cm, ≤ 5 cm

T3: $T > 5$ cm

T4: Tümörün büyüklüğünden bağımsız olarak; göğüs duvarı ya da cilde uzanımları olan ülserasyon veya nodul varlığı

T4a: Pektoralis majör kası da dahil olmak üzere göğüs duvarına invazyon. Sadece pektoral kasa invazyon T4a olarak değerlendirilmez.

T4b: Ödem, portakal kabuğu görünümü, ülserasyon, ipsilateral memede makroskopik satellit cilt nodülleri (inflamatuar karsinom olmayacak)

T4c: T4a + T4b

T4d: İnflamatuar meme kanseri

İnflamatuar karsinom meme cildinin üçte birinden fazlasını tutmuş tipik cilt lezyonları olan vakalardır. Dermal lenfatikleri tutmuş invaziv karsinomun histolojik varlığı tanıyı destekler

Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması (cN) pNx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış) pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0 i- : Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok

pN0 i+: histolojik olarak 2mm boyutunu geçmeyen metastatik hücreler var
pN1: 1-3 lenf noduna metastaz veya mikrometastaz

pN1a: En az biri 2 mm' den büyük 1-3 lenf noduna metastaz

pN1b: Klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammarian lenf nodlarına metastaz

pN1c: 1-3 lenf nodu metastazı ve klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammarian lenf nodlarına metastaz
pN2: 4-9 lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak tespit edilmiş internal mammarian lenf nodu metastazı

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı

pN2b: aksiller lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak tespit edilmiş internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya level 3 lenf nodu tutulumu veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal mammarian lenf nodundan 3'den fazla lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak tespit edilememiş metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı 12

pN3b: İpsilateral internal mammarian lenf nodundan 3'den fazla lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak tespit edilememiş, sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş metastaz

pN3c: Ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı Uzak metastazlar (M) Mx Uzak metastazı bilinmiyor M0 Uzak metastazların klinik veya radyolojik kanıtı yok

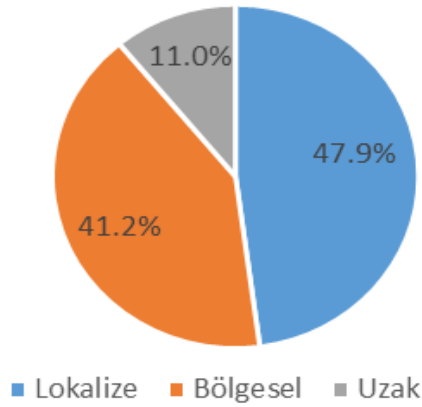
cM0 (i +) Uzak metastazların klinik veya radyolojik kanıtları yoktur, ancak metastatik semptomları olmayan hastalarda kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodal dokuda 0,2 mm'den büyük olmayan diğer bölgesel nodal dokularda metastaz olması cM1 0.2 mm'den büyük klinik ve radyografik yöntemlerle ve / veya histolojik olarak belirlenen uzak metastazlar * Sentinel lenf nodu biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce (neoadjuvan tedavi öncesi) yapıldığı durumlarda değerlendirilir.

AJCC 8. baskıya göre T belirlenirken en büyük invaziv karsinomun boyutu hesaba katılır karsinoma in situ odakları hesaba katılmaz. T1, T2 olan, lenf nodu

tutulumu olmayan, östrojen reseptörü pozitif ancak HER2 reseptörü negatif olan hastalara multigen paneli bakılır ve rekürrens risk skoru 11'in altında olan hastaların prognostik evresi T ne olursa olsun evre IA gibi değerlendirilir (70).

Tablo 2. Meme Kanseri AJCC-UICC TNM Sınıflaması (70).

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



Şekil 2. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (41).

1.7.5. Meme Kanseri Hormon Reseptörleri

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer transkripsiyon faktörleridir. Bu reseptörler meme dokusunda hücrelerin büyümesinde, diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda görevlidirler. İmmünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilirler. Östrojen ve progesteron reseptörü negatif olan

tümörler, kötü diferansiye ve yüksek proliferasyon hızına sahiptirler ve hormonal tedaviye cevap vermezler. ER pozitif tümörler genellikle daha iyi diferansiyedir. p53i HER1, HER2 gibi mutasyon ihtimalleri düşüktür (71).

HER2 (c-ERB b2) geni, 17. kromozom üzerinde yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösterir ve tirozin kinaz aktivitesi gösterir. HER2 ekspresyonu meme kanseri için kötü prognostik bir kriterdir. Fakat tedavi algoritmasındaki değişikliklerle beraber monoklonal bir antikor olan trastuzumab tedavisi bu gruptaki hastalar için önemli bir avantaj haline gelmiştir. C-erb-B2 ekspresyonun lokal nüks, hastaliksız sağkalım, aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu ve meme kanserlerinde negatif bağımsız prognostik faktör olabileceğini belirten çalışmalar vardır (72-74).

1.7.6. Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu, tümör biyolojisinin prognozda temel belirleyici olduğu, bireyselleştirilmiş multimodal tedavi algoritmasının hastaliksız sağ kalım üzerine yaptığı anlamlı etkiler ışığında radikal cerrahi yöntemlerin yerini güncel onkoplastik cerrahi yöntemler almıştır.

Meme kanserinin tedavisi multidisipliner olup cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi gibi yöntemlerin hastaya ve tümöre özel olarak birlikte kullanılmasından oluşur.

Morfolojik özellikler ve epidemiyolojik çalışmalara dayandırılan meme kanser gelişim modelinin ötesinde bugün meme kanser progresyonunda immüfenotipik ve moleküler özelliklerin hâkim olduğu, ilaveten tümörün reseptör ekspresyon durumu ve moleküler belirteçlerin genetik instabilitede etkin olup, progresyon ve prognozun çok değişkenli prediktörlerce belirlendiği intrinsik subtiplerin mevcudiyeti bilinmektedir (75,76,77).

Erken evre meme kanserinde öncelikle meme ve aksiller lenf nodları için cerrahi tedavi ile başlanır. Meme için lumpektomi veya mastektomi, aksiller lenf nodlarının evrenmesi için ise klinik negatif hastada sentinel lenf nodu örnekleme uygulanır. Etkin lokal cerrahi tedavi sonrası tümör boyutu, gradı, tümörün ER, PR ve HER-2 reseptör ekspresyon özellikleri ve metastatik lenf nodu sayısı gibi primer tümör özellikleri temelli adjuvan sistemik tedavi önerilebilir.

1.7.6.1. Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahide hedef, tümörün sağlam cerrahi sınır ile tam olarak eksize edilmesinin ardından olası rezidüel hastalığın modere doz RT ile eradike edilmesidir. Meme koruyucu cerrahi için hasta seçimi büyük önem taşımaktadır. Her hasta için MKC uygulamak doğru cerrahi tercih değildir. Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları arasında; multisentrik hastalık, memeye göre büyük tümör çapı, görüntüleme de diffüz malign görünümlü mikrokalsifikasyonların varlığı, daha önceden göğüs duvarına RT hikâyesi, gebelik ve reeksizyonlara rağmen pozitif cerrahi sınır varlığı sayılabilir. Meme koruyucu cerrahi isteyen ancak tanı esnasında MKC adayı olmayan hastalarda alternatif yaklaşım neoadjuvan kemoterapinin kullanımı olup, sağkalım sonuçlarını kötüleştirmeden MKC olanağı sağlayabilmektedir (78).

1.7.6.2. Onkoplastik Cerrahi

Onkolojik prensiplerle plastik cerrahi tekniklerini birleştiren OPC tam kalınlıklı meme ilerletme greftleri gibi doku ilerletici yöntemlerle doku defektlerinin kapatılarak kozmetik sonucun iyileştirilmesini sağlar (79). Meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan RT fibrosis sebebi ile kozmetik sonuçları oldukça kötü etkilemektedir. Onkoplastik cerrahi tanım olarak; tümör eksizyonu esnasında sağlam rezeksiyon sınırlarının temini ve estetik meme kontürünün korunması amacıyla plastik cerrahi tekniklerin kullanılmasıdır Kabul edilebilir skar yerleşimi, yeterli yumuşak doku formasyonu ve radyoterapi uygulanacağı göz önünde bulundurularak uygun rekonstrüksif yöntem tercihi ile simetrik sonuç eldesi için kontralateral meme rekonstrüksiyonu odaklı uygulanır (80).

1.7.6.3. Mastektomi

Meme koruyucu cerrahi adayı olmayan hastalar ile mastektomiye tercih eden hastalara meme başı ve meme ucu ile meme derisini de içerecek şekilde tüm memenin çıkarılmasını içeren mastektomi işlemi uygulanabilir. Mastektomi, meme dokusunun cerrahi rezeksiyonudur. Mastektomi tipleri arasında; radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, deri-koruyucu mastektomi ve meme başı-areola koruyucu mastektomi bulunur (81-83).

1.7.6.4. Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Aksiller lenf nodlarında metastaz riski; tümör boyutu, lokalizasyonu, histolojik gradı ve primer tümör içinde lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişkilidir. Klinik olarak şüpheli aksiller lenf nodları mevcudiyetinde preoperatif dönemde USG ve ince veya kalın iğne biyopsisi en iyi cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde büyük önem taşır. Negatif biyopsi durumunda cerrahi öncesi ek tetkik gereksinimi ortadan kalkar. Bu hastalara meme cerrahisi esnasında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanır. Sentinel lenf nodu tanım olarak epitelyal tümörlerde lenfatik akımın olduğu ilk lenf nodu, bekçi lenf nodudur. Bu lenf nodlarında metastaz olmaması daha ileri lenf nodlarına hastalığın yayılmadığı öngörüsü ile aksiller diseksiyona gereksinim olmadığını gösterir. Skip metastaz olarak tanımlanan sentinel nodda metastaz olmadan sonraki lenf nodlarına kanserin yayılması durumu oldukça nadirdir. Rejyonel nodlar ile ilgili daha ileri değerlendirme gerekliliği SLNB’de tümör hücrelerinin görülüp görülmemesine bağlıdır. Sadece bir veya iki sentinel lenf nodunda patolojik tutulum var ise hastalara aksiller nod diseksiyonu uygulanmayabilir. Meme kanserinde aksilla yönetimi sentinel lenf nodlarının durumuna göre yapılır. Sentinel lenf nodu negatif ise ek aksiller diseksiyon gerekmez Sentinel lenf nodu pozitif hastada göğüs duvarı ve aksillaya RT planlandı ise sınırlı tutulum durumunda tamamlayıcı aksiller diseksiyona ihtiyaç duyulmaz (84).

1.7.6.5. Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi sonrası tüm hastalara, mastektomi sonrasında ise aksiller lenf nodu metastazı patolojik olarak saptanmış veya pektoral kas fasyası çıkarılmış olsa dahi derin cerrahi sınır pozitifliği gibi lokal rekürens riski yüksek olan hastalar için radyoterapi endikasyonu mevcuttur (85).

1.7.6.6. Adjuvan Tedavi

Sistemik tedavi; endokrin tedavi, kemoterapi ve/ veya biyolojik tedavi ile meme kanserinin medikal tedavi kombinasyonlarını içerir.

Hormon reseptör pozitif hastalar endokrin tedaviden fayda görürken, HER2 pozitifliği HER2 hedefli tedavinin de yararlı olacağını gösterir. Yüksek tümör gradı, büyük tümör çapı (≥ 2 cm ve üzerinde), patolojik olarak tutulmuş lenf nodları ve/veya

yüksek 21-gen rekürens skoru (≥ 31) gibi yüksek risk karakteristikleri varlığında adjuvan sistemik tedaviler ön plana çıkar. Östrojen/progesteron reseptörleri ve HER2 negatif hastalıkta (triple negatif) tümör boyutu ≥ 0.5 cm ise adjuvan kemoterapi önerilir. Zira bu hastalar endokrin tedavi veya HER2 hedefli tedavi adayı olmadıklarından adjuvan tedavi olarak tek seçenekleri radyoterapi öncesi veya sonrası kemoterapidir. Beş milimetreden küçük triple negatif meme kanserinde de az da olsa sağkalım avantajı sağladığından çoğu hasta adjuvan kemoterapi alır. Bir santimetreden büyük HER2 pozitif meme kanserine kemoterapi ve HER2 hedefli tedavi kombinasyonu uygulanırken, bir santimetreden küçük HER2 pozitif kanserlerde çelişki devam etmektedir. Kemoterapi sonrası östrojen reseptör pozitif hastalıkta adjuvan endokrin tedavi de uygulanır.

Lokal ileri meme kanseri sistemik ve rejyonel tedaviyi içeren multimodal tedavi yaklaşımını gerektirir. Lokal ileri evre meme kanserlerinin çoğunda neoadjuvan sistemik tedavi ihtiyacı vardır. Tedavinin amacı cerrahi öncesi tümör cevabını görmek ve tümör biyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak ve tümör boyutlarını küçülterek meme koruyucu cerrahiye mümkün kılmaktır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası aksiller lenf nodları tekrar değerlendirilerek cerrahi yöntem belirlenmelidir (28).

1.7.6.7. Meme Kanseri Prognoz

Meme kanserinde özellikle hormon reseptörleri negatif olan hastalarda nükslerin büyük çoğunluğu ilk beş yıl içinde görülmektedir. Yıllık rekürens riski ilk beş yıl için yüksek olup yaklaşık %10 olarak bildirilmekte ve bu oran bir ile ikinci yıl arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (%15).

1.8. Obezite ve Meme Kanseri İlişkisi

Sağlıklı kişilerde kanser gelişmesini önlemek ve kanser tanısı konmuş kişilerde iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla normal vücut kitle indeksine dönülmesi önem taşır. Öte yandan obezite, kanser gelişiminde önlenebilir bir etyolojik faktör olarak sigaradan sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, kansere bağlı ölen her beş kişiden birinin, aşırı kilolar ile mücadele edilerek kurtarılabileceğini göstermektedir. Genel olarak kanserlerin %20'sinin obezite ile ilişkisinin olduğu varsayılmaktadır (86).

Kanser etyopatogenezinde; insulin direnci, hiperinsülinemi, adipokinler, sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve kronik inflamasyon gibi faktörlerin yer aldığı bilinmektedir. Bunlara ilaveten, endojen seks hormonlarındaki artış jinekolojik kanserlerin etyopatogenezinde son derece önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, östrojenin en önemli seks hormonu olduğunu söyleyebiliriz. İn vitro çalışmalarda, östrojen hormonunun meme kanser hücrelerinde yaptığı mitojenik etki açık bir şekilde gösterilmiştir. Ayrıca anti-östrojen ilaçların, meme kanserlerinin progresyon ve nüks oranlarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Özellikle postmenapozal kadınlarda östrojen reseptör pozitifliğinin, meme kanseri üzerine ciddi etkisi bulunmaktadır (87).

Kadınlarda, premenapozal ve postmenapozal dönemlerde ortaya çıkan meme kanserleri arasında önemli farklılıklar vardır. Örneğin, östrojen reseptörü negatif (ER-) olan agresif tümör tipleri daha çok premenapozal dönemde görülürken, östrojen reseptörü pozitif (ER+) olan tümörler postmenapozal dönemde görülür. Obezitenin daha çok postmenapozal meme kanserinde etken olduğu düşünülmektedir (88).

WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute of Cancer Research) 2010'da yayınladığı makalede her 5 kg/m² kilo artışı meme kanser riskini %12 oranında artırmaktadır (89). 2012'de ise WCRF ve AICR, 100 randomize kontrollü, 43 kohort ve 2 epidemiyolojik çalışmadan oluşan bir metaanalizin sonuçlarında: "yağ doku fazlalığının postmenapozal meme kanserine yol açtığına dair güçlü kanıtlar ve tutarlı epidemiyolojik çalışmalar vardır" sonucuna varmışlardır (90). Daha sonra yapılan 2 ayrı metaanalize göre, vücut kitle indeksi ile postmenapozal meme kanser riski arasında doğrudan bir ilişki görülmüştür (91,92). Nüks ve mortalite açısından bakıldığında, WCRF ve AICR'ye göre; obezite hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskini ciddi şekilde artıran bir risk faktörüdür (89). Bir metaanalizde aşırı kilolu kadınlarda nüks riskinin %78-91, ölüm riskinin ise %36-56 oranında olduğu ve bu oranların normal kilolulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (93). 82 araştırmayı kapsayan diğer bir metaanalize göre ise, kanser tanısı konduğu esnada VKİ \geq 25 kg/m² olan kadınların, VKİ $<$ 20 kg/m² olanlara göre klinik seyri daha kötüdür (94).

1.9. Asprosin

Adipoz dokudan salgılanan adipokinler bioaktif maddeler olup enerji, lipid, karbonhidrat metabolizması, iştah, kan basıncının düzenlenmesi ve inflamasyon gibi farklı fonksiyonları mevcuttur. Asprosin molekülü beyaz adipoz dokudan salgılanan bir adipokin olup oreksijenik, glikojenik etkileri olan protein yapılı moleküldür (13,95). Asprosin ilk olarak 2016'da Romere ve arkadaşları tarafından neonatal progeria sendromlu (NPS) hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada saptanmıştır. Fibrillin 1 (FBN1) geni ekson 65 ve 66 tarafından kodlanmaktadır. FBN1 kromozom 15q21.1' de lokalize 235 kb uzunluğunda 66 eksondan oluşmaktadır. Ekson 66, 2871 aminoasitten oluşan bir proprotein kodlar. Oluşan bu proprotein bir proteaz ile C-terminal tarafından bölünür ve 140 aminoasitten oluşan asprosin oluşur (13).

Asprosin esas olarak beyaz yağ dokusu tarafından açlık sırasında sentezlenir ve salınır. Ayrıca asprosin mRNA' sı akciğer, kalp gibi organlarda da bulunmuştur. Kana salınan asprosin periferik dokularda ve kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde etkilerini gösterir. Asprosinin temel hedef organı glukoz üretimi ve salınımının merkezi olan karaciğerdir. Romere ve ark. (5) asprosinin karaciğer üzerindeki etkilerini G protein cAMP Protein Kinaz A (PKA) yolağı aktivasyonu ile yaptığını ifade etmişlerdir. Li ve ark. (123) ise Olf734 reseptörü aracılığıyla etki ederek ve hem açlık hem de obezite durumlarında karaciğerde glukoz üretimini indüklediğini saptamışlardır. Asprosin bu etkisini glukagon ve katekolaminlerden bağımsız olarak göstermektedir. Farelerde subkutan olarak enjekte edilen rekombinant asprosinin hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olduğu, takiben asprosin spesifik antikolar ile nötralizasyon yapıldığında plazma glukoz, insülin seviyelerinin düştüğü vücut ağırlığının da azaldığı bildirilmiştir (14).

Asprosin kan-beyin bariyerini geçip santral etkilerini hipotalamik arkuat nükleus üzerinden gösterir. Arkuat nükleusta anoreksijenik POMC (prooppiyomelanokortin) nöronlarının inhibisyonu ve oreksijenik AgRP (agouti-related peptid) nöronlarının aktivasyonu aracılığıyla iştah artışına neden olur. Asprosin bu etkisini Gas-cAMP-PKA (Gas aracılı cAMP-fosforilaz kinaz) yolağı üzerinden sağlar. Asprosin düzeyi temelinde insülin direncinin rol aldığı hastalıklarda yükselmektedir. Bu hastalıklara, tip 2 diyabetes mellitus, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, obezite örnek olarak gösterilebilir (96,97). İnsülin direnci olan obez farelerde iştahı

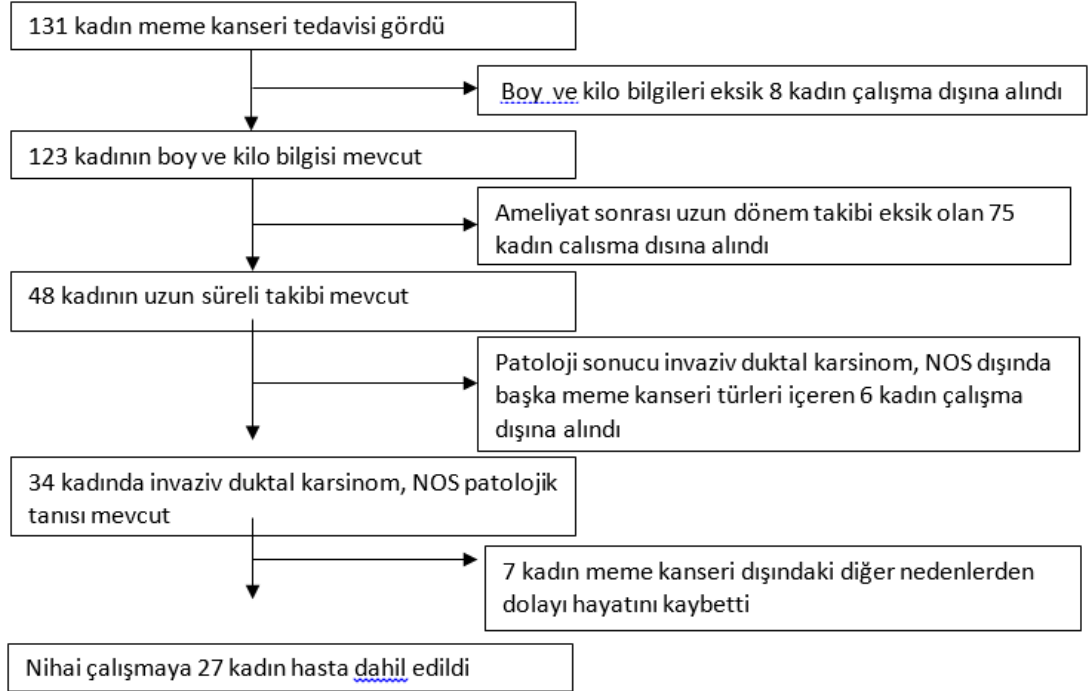
baskılamada anti-asprosin antikorunun etkili olduğu gösterilmiştir. Anti-asprosin antikor uygulaması ile asprosin düzeyi ve AgRP nöron aktivitesi anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (98).

Bir çalışmada asprosinin, TLR4/JNK (toll benzeri reseptör 4/ c-Jun N-terminal kinaz) aracılı yolu aktive ederek pankreas β hücrelerinde inflamasyon, disfonksiyon, apoptoz ve glukoz bağımlı insülin salınımı azalttığı ve asprosinin baskılanması ile bu değişikliklerin gerilediği saptanmıştır (15). Asprosinin salgılanması ile kan glukoz düzeyi yükselir, bu yükselmeye yanıt olarak insülin sekresyonu da uyarılır. İnsülin direncine bağılı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) uyarılabilir. Asprosin salınımı bloke edildiğinde kan glukoz konsantrasyonu azalır ve bunun sonucunda kan insülin düzeyi de azalır (13).

Hormonlar, hormonların reseptörleri ve bunlarla ilgili sinyal yolakları giderek artan biyolojik önemleri nedeniyle ilgili hastalıklarda tedavi amacıyla hedef haline gelmiştir (99).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

(29753/2021) sayılı etik kurul onayıyla 2000-2007 yıllarında Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri tanısıyla tedavi gören ve invaziv duktal karsinom, NOS tanısı alan kadın hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Şekil-1 akış şemasında 27 hastanın dosyalarından boy, kilo, TNM evreleri, östrojen, progesteron ve c-erbB2 reseptörlerinin pozitifliği, Scarff-Bloom-Richardson yöntemine dayalı histolojik dereceler ve genel sağkalım verileri toplanmıştır. Boy ve kilo bilgilerine dayanarak hastaların VKİ'leri hesaplanmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır: VKİ 35 kg/m²'nin altında olanlar (grup 1) ve VKİ 35 kg/m² veya üzerinde olanlar (Grup 2).



Şekil 3. Akış şeması diyagramı

Doku blokları patoloji laboratuvarından temin edilip kesitler alınarak asprosin boyamaları yapıldı. Biyopsi örneklerine ait hematoksilen eozin kesitler ışık mikroskopisi altında tekrar incelendi. Tüm olgularda histolojik dereceleme ve evreleme DSÖ 2016 sınıflamasına göre yapıldı.

2.1. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA- 125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA–125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikorlar CerbB2 ve Asprosin (cerbB2 (HER-2) Antibody, MA1-39544, Thermo Fisher Scientific, USA, anti- asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China ve Metrnl Polyclonal Antibody, PA5- 38043, Invitrogen, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP– 125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS–125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9- ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskobunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilin ile zıt boyaması yapılan dokular PBSve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (LeicaDFC295). Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0,4:%26-50, 0,6:%51-75, 0,9:%76-100) ve şiddeti (0:yok, +0,5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor = yaygınlık x şiddet

2.2. İstatistiksel Analiz

Normal dağılıma sahip parametrik verileri göstermek için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan verileri göstermek için ise medyan değeri kullanılmıştır. Dağılımın normalliği için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan veriler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik veriler Ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrik olmayan veriler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Farklı gruplardaki OS dağılımlarını karşılaştırmak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve farklılıklar log-rank testi kullanılarak tahmin edildi. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Tanı anında 27 hastanın ortalama yaşı $49,8 \pm 11,7$ (dağılım 24-71) ve ortalama VKİ $28,1 \pm 6,2$ kg/m² (dağılım 19,5-42,9) idi. Östrojen, progesteron ve c-erbB2 reseptör pozitifliği oranları sırasıyla %55,6, %63,0 ve %40,7 idi. TNM evrelemesine göre hastaların 4'ü (%14,8) evre I, 16'sı (%59,3) evre II, 6'sı (%22,2) evre III ve biri (%4,7) evre IV meme kanseriydi. Scarff-Bloom-Richardson sistemine göre tümörlerin 5'i (%18,51) evre 1, 15'i (55,5) evre 2 ve 7'si (25,9) evre 3 idi. 20 hastanın VKİ'si 35 kg/m²'den az iken, 7 hastanın VKİ'si 35 kg/m² veya daha fazlaydı. Tüm hastalar onkoloğun değerlendirmesine göre adjuvan kemoterapi almıştır. Ortanca asprosin düzeyi 0,4 (aralık 0,1-1,8) idi. 24 Ocak 2023 tarihinde hastaların 21'i (%77,8) halen hayattaydı, 6'sı (%22,2) kansere bağlı nedenlerle hayatını kaybetti. Ortalama genel sağkalım süresi $211,6 \pm 68,7$ aydı (dağılım 36-276).

Grupların ortalama asprosin histoskorları ve standart sapmaları dikkate alındığında etki büyüklüğü 1.1889'dur. 0.005 alfa hata olasılığı ile çalışmanın gücü %72 idi. Grup 1 ve grup 2 VKİ, tanı yaşı, asprosin düzeyi ve sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, VKİ, yaş ve asprosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ancak kanser evreleri ve dereceleri açısından gruplar arasında fark yoktu (tablo 3). Grup 1'de takip süresi boyunca 6 hasta (%30) kansere bağlı nedenlerden ölüirken, grup 2'de kansere bağlı ölüm olmamıştır. Ancak Fisher'in kesin olasılık testine göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.155$). Korelasyon analizinde VKİ, asprosin düzeyi ve sağkalım arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4). Asprosin düzeyi ortanca değer altında olan hastalar ve diğerleri ER, PR ve c-erbB2 reseptör pozitifliğine göre karşılaştırıldığında asprosin düzeyleri ile diğer reseptör pozitifliği arasında korelasyon bulunmamıştır (tablo 5).

Tablo 3. Grupların özellikleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=7)	P değeri
Yaş (yıl) (ortalama±SD)	46.6±11.0	58.9±8.6	0.013
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) (ortalama±SD)	24.9±3.0	37.1±3.4	<0.001
TNM Evre I	4	0	0.401
Evre II	12	4	
Evre III	3	3	
Evre IV	1	0	
Tümör Grade 1	6	0	0.123
2	11	4	
3	3	3	
Asprosin histoskoru, medyan	0.20	0.80	0.016
(min-maks)	(0.10 - 0.90)	(0.40 - 1.80)	
Genel sağkalım (ay) (ortalama±SD)	201.0±76.1	241.7±26.3	0.182

Tablo 4. VKİ, asprosin histoskoru ve genel sağkalım için korelasyon analizi sonuçları

	BMI	Asprosin histoskoru	Genel sağkalım
BMI		0.052	0.093
Asprosin histoskoru	0.052		0.487
Genel sağkalım	0.093	0.487	

Tablo 5. Asprosin histoskoru medyan değerinin altında olan hastaların östrojen, progesteron ve c-erbB2 reseptör pozitifliğinin diğerleriyle karşılaştırılması

	Asprosin histoskoru < 0.4	Asprosin histoskoru ≥ 0.4	P değeri
ER negatif	6	6	0.603
ER pozitif	6	9	
PR negatif	5	5	0.656
PR pozitif	7	10	
c-erbB2 negatif	6	10	0.381
c-erbB2 pozitif	6	5	

4. TARTIŞMA

Obezite, her yaştan meme kanseri hastası için daha kötü bir prognozla ilişkili olmakla birlikte özellikle menopoz sonrası kadınlarda hastalık riskinin artmasıyla ilişkilidir (106). Bu ilişkinin moleküler ve hormonal mekanizmalarla açıklanmaya çalışılması, proinflatuar süreç ve östrojen etkisine dayanmaktadır. Yağ dokusu, diğer biyoaktif adipokinlerin yanı sıra elliden fazla farklı sitokin, kemokin ve hormon benzeri madde salgılayan endokrin bir organdır (107). Adipoz dokudaki olgun adipositler, antimitojenik hormon adiponektinin yanı sıra minimal miktarda proanjyogenik ve promitojenik leptin salgılar. Obezitede preadipositten adiposite olgunlaşmanın azalması, çok fazla leptin salgılayan preadipositlerde artışa neden olur (108,109). Normal VKİ'ye sahip kadınlarda bile meme adiposit hipertrofisi, dolaşımdaki leptin seviyelerinin yükselmesi, aromataz seviyelerinin artması (östrojen üretimini sınırlayan enzim) ve beyaz yağ dokusunun enflamasyonu ile ilişkilidir (110). İmmünolojik ortam, obez yağ dokusunda bulunan adipokinler, özellikle de leptin tarafından değiştirilir (111). Yağ dokusundaki makrofaj ve T-lenfosit popülasyonundaki değişiklikler pro-inflatuar sitokinlerin salınımında artışa neden olurken, anti-inflatuar sitokinlerin salınımı azalır (112,113). Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolu obez yağ dokusunda inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinden sorumludur (114).

Buna ek olarak, aromataz enzimi adrenal androjenleri östrojenlere dönüştürdüğünden, yağ dokusu menopozdan sonra östrojen sentezinde önemli bir rol oynar (115). Östrojen üretimi ve metabolizması, obez yağ dokusundaki bir dizi hücrel ve moleküler değişiklikten etkilenir. NF- κ B yolu aktive olduğunda, meme adipositleri daha fazla aromataz eksprese eder ve bu da sentezlenen östrojen miktarını artırır (107). Benzer şekilde, obez yağ dokusunda yükselen TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere bir dizi sitokin aromataz aktivitesini uyarır (116). VKİ, postmenopozal kadınlarda toplam biyoyararlanımlı östrojeni, seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ile negatif, östradiol ve östron serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstererek artırmaktadır (115). Obez kadınlar, VKİ 22,5 kg/m²'nin altında olan kadınlara kıyasla %86 daha fazla östradiol, %60 daha fazla östron ve %20 daha fazla testosteron dolaşım seviyelerine sahiptir (117).

Yeni bir protein olan asprosinin yumurtalık, pankreas, kolon ve son olarak meme kanserinde arttığı gösterilmiştir (118-120). Başlıca yağ dokusundan salgılanır ve obez kişilerde dolaşımında arttığı gösterilmiştir (121). Ayrıca Uğur ve arkadaşları, BMI arttıkça kan ve tükürükteki asprosin düzeylerinin giderek arttığını bildirmişlerdir (101). Benzer şekilde, bu çalışmada da yüksek BMI grubuna ait invaziv duktal kanserli kadınların tümör dokusunda daha yüksek asprosin immünoreaktivite düzeyleri saptanmıştır. Ancak, Akkuş ve arkadaşları (118) tarafından kullanılan protokolün birebir kopyalanmasına ve aynı çalışma ekibinden birinin boyama ve değerlendirmeyi gerçekleştirmesine rağmen, invaziv duktal karsinom dokusunda bulunan asprosin histoskoru mevcut çalışmada beklenmedik şekilde daha düşüktü. Bu durum, gözlemciler arası varyasyonun veya immünohistokimyasal boyama için kullanılan reaktiflerdeki lottan lota varyasyonunun bir sonucu olabilir ve bu da histoskor tanımına şüphe düşürebektedir.

Meme kanserinde glukoz metabolizmasının düzenlenmesi kapsamlı bir şekilde araştırılmış olsa da, bazı yollar belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, meme tümörü büyümesi hiperglisemi ile uyarılır ve insüline bağımlı değildir. Özellikle, glikoz metabolizmasının bu yüksek durumunun, "Warburg etkisi" olarak bilinen bir fenomen olan aerobik glikolizi artırarak tümör büyümesini hızlandırdığı ve meme kanseri için prognozu kötüleştirdiği varsayılmaktadır (122). Asprosin, antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki dengeyi değiştirebilen ve kanserin büyümesini ve metastazını teşvik eden İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in (13, 123). Üretimini artırabilen insülin direncini ve hiperinsülinemiyi indükler (124). Bir dizi adipokin karsinogenezi ve kanserin ilerlemesini destekleyebilir, ancak asprosin peptidinin kanserdeki seviyeleri tam olarak anlayamamıştır. Hem kanserli yumurtalık dokularında hem de normal insan yumurtalıklarında, Kerslake ve arkadaşları (125) asprosin ve konjugat koku reseptörü OR4M1'in yüksek ekspresyon seviyelerini bulmuş ve tümör mikroçevresindeki rolünü öne sürmüştür.

Bununla birlikte, henüz yüksek asprosinin meme kanserinde yol açtığı spesifik moleküler yolları inceleyen bir araştırma yayınlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, meme kanseri hastalarında malign dokuda ve dolaşımdaki kanda yüksek asprosin seviyeleri rapor edilmesine rağmen, asprosinin meme kanseri hastalarının sağkalımı üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır (118, 126). Mevcut çalışmada, yüksek

asprosin immünoaktivitesinin gruplar arasında sağkalım süresinde anlamlı bir farka neden olmadığı gözlenmiştir. Bu durum, invaziv meme kanserli dokulardaki asprosin yüksekliğinin hastalığın ilerlemesinde rol oynayan bir ana yolu ne başlattığını ne de önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, asprosin immünoaktivitesi ile meme kanseri hastalarının prognozu ile ilişkili olduğu gösterilen östrojen, progesteron ve cerbB2 reseptörlerinin varlığı arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Bununla birlikte, "gerçek" etki bu çalışmada bulunandan daha yüksek olabilir, bu nedenle gerçek etkinin daha doğru bir tahminini belirlemek için daha yüksek güce sahip daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Asprosin immünoaktivitesi ile genel sağkalım arasında bir korelasyon tespit etmemiş olsak da meme kanserinde asprosin ekspresyonunun incelenmesi, hastalıkla bağlantılı altta yatan moleküler yolların yanı sıra tümör mikroçevresinin kontrolüne ilişkin kavrayışımızı geliştirecektir.

Çalışmanın retrospektif yapılması ve sınırlı sayıda hasta içermesi nedeniyle bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Retrospektif çalışma, menstrüel faz ve oral kontraseptif kullanımı gibi serum asprosin düzeylerini etkilediği bilinen faktörlerin analizini engellemiştir (127). Hasta sayısının az olması çalışmanın gücünün düşük olmasının ana nedenidir; bu durum VKİ ile asprosin düzeyi ve hatta sağkalım arasındaki korelasyonun istatistiksel anlamlılığını şüpheli hale getirmiş olabilir. Ancak bu, çalışmanın tamamen değersiz olduğu anlamına gelmemektedir. Bir priori güç analizi sonrasında bu kadar uzun bir takip süresine ulaşacak bir çalışma tasarlamak maliyet etkin olmadığından, meme kanseri dokusunda artmış asprosin seviyesinin sağkalım üzerindeki etkisine odaklanan bu ilk çalışma dikkate değerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki sınırlı sayıdaki katılımcıya göre, invaziv duktal kanserde yüksek asprosin seviyelerinin sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi yok gibi görünmektedir. Ancak kesin bir sonuca varmak için daha fazla sayıda hastayı içeren ileri çalışmalara ve asprosinin meme kanserinin seyrini nasıl etkilediğini değerlendirmek için moleküler araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2020 Database. <https://gco.iarc.fr/>
2. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼ Kanser Dairesi Başkanlığı Kanser İstatistikleri <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-statistikleri.html>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
4. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243.
5. Siegel R, Naishadham, D, Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin,* 2013. 63(1): 11-30.
6. Zackrisson S, Andersson I, Janson L, Manjer J, Garne JP: Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ,* 2006;332:689-692.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000;283(4):485-91.
8. Petrelli JM, Calle EE, prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002;13(4):325-32.
9. Maehle BO, Tretli S. Pre-morbid body-mass-index in breast cancer: reversed effect on survival in hormone receptor negative patients. *Breast Cancer Res Treat* 1996;41(2):123-30.
10. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles'heel. *Cancer Cell* 2008; 13(6): 472–482.

11. Solomon JP, Hansel DE. Morphologic and molecular characteristics of bladder cancer. *Surg Pathol Clin.* 2015;8(4):663–676.
12. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121):860-867.
13. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced gluconeogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.
14. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*, 2017; 23(12):1444.
15. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and cellular endocrinology*, 2019; 486:96-104.
16. Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M, et al. Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2019; 75(4):205-212.
17. Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006; 1–14
18. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St. Louis 2004:3-18.
19. Sanders-Goebel P. Crisis and controversy: historical patterns in breast cancer surgery. *Can Bull Med Hist.* 1991;8(1):77-90.
20. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.

21. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijverl. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536
22. Ross MH, Pawlina W, *Histology a text and atlas*. 6th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins: London, 2011; 863-872.
23. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006;33:455-502
24. Onat D. *Meme Anatomisi ve Fizyolojisi*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 1996; 39:77
25. V., Ö., et al., *Memenin Fizyoloji Anatomisi ve Konjanital Anomalisi*. Meme Hastalıkları Kitabı. 2012
26. Thompson AM, Evans A. Evaluation of a Breast Mass. In: Jatoi I, Rody A, editors. *Management of Breast Diseases*, 2nd ed. Switzerland, Springer International Publishing; 2016
27. Johnson MC, Cutler ML. Anatomy and Physiology of the Breast. In: Jatoi I, Rody A, editors. *Management of Breast Diseases*, 2nd ed. Switzerland, Springer International Publishing; 2016
28. Genel cerrahi kitabı, Bölüm 35, 2019: 397-438.
29. Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. *Meme Hastalıkları*. (Editörler: Ünal G, Ünal H.) Nobel Tıp Kitapevleri 2001: 10–28.
30. Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme Anatomisi. *Meme Kanseri* Editörler: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitapevleri 2003: 1–12
31. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. Bland KI, Copeland EM, (eds.) *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 1995;16-21.

32. Suami H. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(3): 863-71
33. Başıoğlu M. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histoloji ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2010; 3(3): 1-7.
34. Rosen PR. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
35. Pathology, U.o.V.D.o. I. Gross Anatomy and Histology. 1998-2007 (cited; Available from: www.med-ed.virginia.edu/courses/path/gyn/breast1.cfm).
36. Junqueira L, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 10th ed. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003
37. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. Bland KI, Copeland EM, (eds). *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 1995;16-21.
38. Pluchinotta AM. Anatomy, Congenital Aberrations and Physiological Changes. In: Pluchinotta AM, editor. *The Outpatient Breast Clinic*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015
39. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
40. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Nov 17;85(22):1819-27.
41. Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020. 70(1): 7-30.)
43. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Oct 14;65(40):1093-1098.
44. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(16): 1218-26.
45. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46:796
46. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12:785.
47. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1856.
48. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res* 2013; 15:19.
49. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267:941
50. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:227

51. Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, Bauer DC, Cummings SR, Kuller LH, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:930.
52. No authors listed Breast cancer and hormon replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047
53. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2012;13(11): 1141-1151
54. Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(5): 567- 571.
55. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950
56. 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. 358(9291): 1389-99
57. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9352):125-9
58. Sarantaus L, Huusko P, Eerola H. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA 1 and BRCA2 families in Finland. *Hum Genet*. 2000; 8:757-763.
59. 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; 358:1389

60. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol* 2015; 182:917
61. Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 84(3): 273-288
62. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444
63. Shiftwork. IARC Monographs Volume 98. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98-8.pdf> (Accessed on November 01, 2012)
64. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:2023.
65. Topal U. Meme Kanseri Taraması. (Ed. Engin K.) Meme Kanserleri, Bursa, Nobel Tıp Kitapevleri, 2005
66. Gürbüz, C. Kadınlar İçin Meme Sağlığı Bilgileri, Türkiye Meme Vakfı Yayınları, İstanbul, 2003
67. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy: state of the art at the millenium. *AJR* 2000; 174: 1191–1199
68. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
69. Greene FL, Page DL, Flerning ID, (eds). *Breast. AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. New York: Springer-Verlag: 2002

70. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
71. Bolla M, Chedin M, Souvignet C, Marron J, Arnould C, Chambaz E. Estimation of epidermal growth factor receptor in 177 breast cancers: correlation with prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat*, 1990. 16(2): 97-102.
72. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as firstlinetherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -2895
73. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2- positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69.
74. Tuzlali S, Yavuz E. Prognostic and Predictive Factors, in *Breast Cancer: A Guide to Clinical Practice*, A. Aydiner, A. Igci, and A. Soran, Editors. Springer International Publishing: Cham. 2019:171-186.
75. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fort Washington, PA 2017
76. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2013; 10:11
77. Hamashima C, Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines, Hamashima CC, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, et al. Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 46(5) 482–492.
78. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared

with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a populationbased study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1158.

79. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1375.
80. Association of Breast Surgery at BASO1, Association of Breast Surgery at BAPRAS, Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, et al. Oncoplastic breast surgery-a guide to good practice.. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:1-3.
81. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year followup of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75
82. Chung AP, Sacchini V. Nipplesparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol* 2008; 17:261
83. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G. Comparison of skinsparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a metaanalysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251:632
84. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569
85. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383:2127
86. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565

87. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-1141
88. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-758
89. AICR / WCRF. Continuous Update Project – breast cancer 2010 report. 2011
90. AICR / WCRF. Second Expert Report - Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a global perspective. 2012, World Cancer Research Foundation.
91. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a populationbased cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-765
92. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a metaanalysis. *PLoS One* 2012;7:e51446.
93. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol.* 2002;20:1128-1143
94. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25:1901-1914
95. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2548–56
96. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2017; 17: 30430–30438

97. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220–223.
98. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism*, 2019; 30(2):319-328
99. Behrens OK, Bromer WW. Biochemistry of the protein hormones. *Annu Rev Biochem* 1958. 27: 57–100.)
100. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121):860-867
101. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International journal of endocrinology*, 2019.
102. Hong T, Li JY, Wang YD, Qi XY, Liao ZZ, Bhadel P, et al. High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. 2020.
103. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Najafi ML, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2020; 12(1):1-8.
104. Kim JW, Gardner LB, Dang CV. Oncogenic alterations of metabolism and the Warburg effect. *Drug Discovery Today* 2005; 2: 233-238.
105. Vander Heiden MG. Cancer Metabolism. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 9th edition. Lipincott Williams & Wilkins 2011: 91-100.
106. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep* 2019;21:41.

107. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med.* 2013;64:45-57.
108. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies (serial online). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52.
109. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-783.
110. Iyengar NM, Brown KA, Zhou XK, Gucalp A, Subbaramaiah K, Giri DD, et al. Metabolic obesity, adipose inflammation and elevated breast aromatase in women with normal body mass index. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(4):235-243.
111. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60:43-57.
112. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Fruhbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol* 2013;4:275.
113. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014;37:365-371.
114. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol* 2012;22:557-566..
115. Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, Lukanova A, Becker S, Kaaks R, et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1088-1095.

116. Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:979-983.
117. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, Dorgan JF, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*. 2015;99:49-55.
118. Akkus G, Koyuturk LC, Yilmaz M, Hancer S, Ozercan IH, Kuloglu T. Asprosin and meteorin-like protein immunoreactivity in invasive ductal breast carcinoma stages. *Tissue and Cell* 2022;77:101855.
119. Kerslake R, Sisu C, Panfilov S, Hall M, Khan N, Jeyaneethi J, Randeva H, Kyrou I, Karteris E. Differential regulation of genes by the glucogenic hormone asprosin in ovarian cancer. *J Clin Med* 2022;11:5942.
120. Uzun M, Ilhan YS, Bozdogan A, Yilmaz M, Artas G, Kuloglu T. Asprosin, irisin, and meteorin-like protein immunoreactivity in different stages of colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2023;245:154432.
121. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, Wen MS, Yeh TS. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes* 2019;43: 1019- 1025. doi: 10.1038/s41366-018-0248-1.
122. Liu S, Li Y, Yuan M, Song Q, Liu M. Correlation between the Warburg effect and progression of triple-negative breast cancer. *Front Oncol* 2023;12:1060495.
123. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators Inflamm* 2018:9471583.
124. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38:330–6..

125. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, Jeyaneethi J, Randeve HS, Pados G, Kyrou I, Karteris E. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett* 2021;22:1-14.
126. Yur M, Özcan S, Yıldırım N, Özdede MR, Özcan M. Elevated asprosin levels in breast cancer: insights from a comparative study. *J Womens Health (Larchmt)* 2023 Oct 19.

