

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME TÜMÖRÜ ŞEKİLLENMİŞ KÖPEKLERDE KAN
ÖSTROJEN PROGESTERON ORANI İLE MEME
KAYNAKLI ÖSTROJEN PROGESTERON RESEPTÖR
ARASI İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Yeliz ŞANLI

Danışman

Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK

Yüksek Lisans Tezi

Ağustos 2023

KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME TÜMÖRÜ ŞEKİLLENMİŞ KÖPEKLERDE KAN
ÖSTROJEN PROGESTERON ORANI İLE MEME
KAYNAKLI ÖSTROJEN PROGESTERON RESEPTÖR
ARASI İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan

Yeliz ŞANLI

Danışman

Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK

**Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2023-12597 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Ağustos 2023

KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Yeliz ŞANLI

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Meme tümörü şekillenmiş köpeklerde kan östrojen progesteron oranı ile meme kaynaklı östrojen progesteron reseptör arası ilişkinin değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Yeliz ŞANLI

Danışman

Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Tayfur BEKYÜREK

Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK danışmanlığında Yeliz ŞANLI tarafından hazırlanan “**Meme tümörü şekillenmiş köpeklerde kan östrojen progesteron oranı ile meme kaynaklı östrojen progesteron reseptör arası ilişkinin değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

28.08.2023

JÜRİ

İmza

Danışman: Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK.....

Üye: Prof. Dr. Tayfur BEKYÜREK

Üye: Doç. Dr. Mürsel KARABACAK.....

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

İTHAF

Bu tezi kızlarım Masal ve Betty'ye ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılmasında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Kutlay GÜRBULAK ve tüm Anabilim Dalı akademik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca **TYL-2023-12597** proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Birim Personeline, tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim elamanları Prof.Dr. Ayhan ATASEVER, Arş.Gör.Dr. Görkem EKEBAŞ ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Kıvılcım SÖNMEZ'e, istatistik analizlerin yapılmasında çok önemli yardımları bulunan Dr. Öğr. Üyesi Elif ÇELİK GÜRBULAK, çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mürsel KARABACAK'a ve çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip, yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için annem Yıldız ŞANLI ve babam Şuayip ŞANLI'ya en derin duygularla teşekkür ederim.

Yeliz ŞANLI

Kayseri, Ağustos 2023

**MEME TÜMÖRÜ  EK LLENM   KÖPEKLERDE KAN ÖSTROJEN
PROGESTERON ORANI İLE MEME KAYNAKLI ÖSTROJEN
PROGESTERON RESEPTÖR ARASI İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yeliz  ANLI

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstit  

Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2023

Danışman: Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK

ÖZET

Köpeklerde meme tümörleri sıklıkla görülmektedir. Te hisinde klinik muayene ve farklı laboratuvar yöntemlerine başvurulmaktadır. Çalışmanın amacı köpeklerde meme bezi t m rlерinin tanısında, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak, daha güvenilir tanının yapılması ve östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) ile kan östrojen progesterone seviyeleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için planlanmıştır. Elde edilen sonuçlar ile bazı meme tümörü tiplerinin erken tespiti ve erken uygulanacak operasyonlar ile metastazların önlenmesi ve yaşam süresinin uzatılması sağlanması amaçlanmıştır. Çalışma, Kayseri ilinde bulunan  zel Veteriner klinikleri ve Erciyes Üniversitesi Veteriner hastanesine meme tümörü ş phesiyele getirilen köpekler (n:7) oluşturmuştur. Meme tümörü tespit edilen köpeklerde operasyon öncesi serum östrojen ve progesteron seviyeleri ölçülmüştür. Ameliyat edilen köpeklerden alınan meme kitleleri Erciyes  niversitesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Patoloji anabilim dalı laboratuvarlarına gönderilerek histopatolojik muayenesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda hem histopatolojik hem de immunohistokimyasal bulgular birlikte değerlendirildiğinde; PR ve ER t m rlерin tiplendirilmesinde önemli olduğu, östrojen-progesterone reseptörleri ile kan östrojen-progesteron seviyesiyle ilişkisi bakımından net bir ilişki kurmak için vaka sayının artırılarak yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Köpek; Meme Tümörü,  strojen;  strojen Reseptörü; Progesteron; Progesteron Reseptörü

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD ESTROGEN
PROGESTERONE RATIO AND MAMMARY-DERIVED ESTROGEN
PROGESTERONE RECEPTOR IN DOGS WITH MAMMARY TUMOURS**

Yeliz ŞANLI

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Obstetrics and Gynecology M.Sc. Thesis, August 2023

Supervisor: Prof. Dr. Kutlay GÜRBULAK

ABSTRACT

Mammary tumors are common in dogs. Clinical examination and different laboratory methods are used in the diagnosis. The aim of the study was to make a more reliable diagnosis by using histopathological and immunohistochemical methods in the diagnosis of mammary gland tumors in dogs and to determine the relationship between estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) and blood estrogen progesterone levels. With the results obtained, it is aimed to detect some types of mammary tumors early and to prevent metastases and prolong life with early operations. The study consisted of dogs (n:7) brought to the private Veterinary clinics in Kayseri and Erciyes University Veterinary Hospital with suspected mammary tumor. Preoperative serum estrogen and progesterone levels were measured in dogs with mammary tumors. The mammary masses taken from the operated dogs were sent to the laboratories of Erciyes University and Istanbul University Cerrahpaşa Veterinary Faculty Pathology Department, and their histopathological examination was performed. As a result of the study, when both histopathological and immunohistochemical findings are evaluated together; In order to establish a clear relationship with the estrogen-progesterone receptors and the blood estrogen-progesterone level, it is necessary to increase the number of cases and conduct new studies.

Keywords: Dog; Estrogen; Estrogen Receptor; Mammary Tumor; Progesterone and Progesterone Reseptor.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Bezinin Gelişimi	2
2.2. Meme Bezinin Lenf Drenajı.....	2
2.3. Meme Bezinin Kan Damarları	4
2.4. Köpeklerde Meme Tümörlerinin Prevalansı	5
2.5. Tümör Gelişiminde Hormon Etkisi	7
2.6. Meme Tümörlerinin Oluşumuna Predispoze Faktörler.....	8
2.7. Köpeklerde Meme Tümörlerinin Klinik Bulguları	12
2.8. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonu.....	12
2.9. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması	13
2.10. Meme Tümörlerinde Tanı Yöntemleri	17
2.11. Meme Tümörlerinde Prognoz	18
2.12. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler.....	20
2.12.1. Kanser Hücre Proliferasyonu ve Apoptosis İle İlgili	
Biyobelirteçler	21
2.12.1.1. Ki-67	21

2.12.1.2. Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni (Proliferating Cell Nuclear Antigen-PCNA).....	21
2.12.1.3. Protein p53 (p53).....	22
2.12.2. Tümörün Metastaz Potansiyeli ile İlgili Biyobelirteçler	22
2.12.2.1. Epitel-kadherin (E-kadherin).....	22
2.12.2.2. Karsinoembriyonik Antijen (Carcinoembryonic antigen-CEA).....	23
2.12.2.3. Karbonhidrat Antijeni 15-3 (Carbohydrate Antigen-CA 15-3).....	23
2.11.1. Anjiyogenezis ile İlgili Biyobelirteçler	24
2.12.3.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	24
2.12.3.2. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü	24
2.12.3.3. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2	25
2.12.3.4. "Metabolomik" Belirteçler.....	25
2.12.4. Hormon Reseptörleri	26
2.12.4.1. Östrojen Reseptörü (Estrogen Receptor-ER).....	26
2.12.4.2. Progesteron Reseptörü (Progesterone Receptor-PR).....	27
2.12.4.3. Prolaktin Reseptörü (Prolactin Receptor-PRL-R)	27
2.12.4.4. Östrojen Sülfat (Estrogen Sulfatase-SO4E1).....	28
2.12.4.5. Oksitosin Reseptörü (OTR)	28
2.12.5. Yangı ile İlgili Biyobelirteçler.....	28
2.12.5.1. Siklooksijenaz 1 (Cyclooxygenase-1-COX-1)	29
2.12.5.2. Siklooksijenaz 2 (Cyclooxygenase-2-COX-2)	29
2.12.6. Gen Mutasyonları	30
2.12.6.1. Meme Kanseri Duyarlılık Proteini Tip 1 ve Tip 2 (Breast Cancer Type 1 ve ype 2 Susceptibility Protein-BRCA1/ BRCA2)	30
2.12.7. MikroRNA (miRNA)	30
2.12.8. Kanser Kök Hücreleri (Cancer Stem Cells-CSC)	31

2.12.9. Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (Circulating Tumor Cells-CTC).....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hayvan Materyali	32
3.2. Kan Alımı	34
3.3. Histopatolojik Muayene	34
3.4. İmmunohistokimyasal İnceleme	34
3.5. İstatistik Analizler	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Makroskopik Bulgular.....	36
4.2. Mikroskopik bulgular.....	38
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

BMT	: Benign Meme Tümörü
BRCA1	: Breast Cancer Type1
BRCA2	: Breast Cancer Type2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3	: Karbonhidrat Antijeni 15-3
CEA	: Carcino Embriyonic Antigen
COX1	: Siklooksijenaz-1
COX2	: Siklooksijenaz-2
CSC	: Cancer Stem Cell
CTC	: Circulating Tumor Cell
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
E-kadherin	: Epitel kadherin
ER	: Estrogen Reseptörü
GH	: Growth Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HER-1	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-1
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IGF-I	: İnsulin Growth Factor-1
KMT	: K�pek Meme Tümörü
MET	: Malign Meme Tümörü
Mi RNA	: Micro RNA
MR	: Manyetik Rezonans

MUC-1	: Musin 1
MUC-2	: Musin 2
OTR	: Oksitosin reseptörü
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCNA	: Poliferating Cell Nuclear Antigen
PG	: Prostoglandin
P-kadherin	: Plasental kadherin
PR	: Progesteron Receptor
PRL	: Prolaktin
PRL-R	: Prolactin Receptor
RNA	: Ribonükleik Asit
SO4E1	: Estrogen Sulfatase
T	: Testesteron
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization
WHO-AFIP	: Dünya Sağlık Örgütü ve Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Normal ve neoplastik meme dokusunun lenf drenajı.....	4
Tablo 2.2. 2010 Yılı Histolojik Sınıflandırma	14
Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü’ nün belirlediği TNM Kısaltmaları	16
Tablo 2.4. Dünya Sağlık Örgütü’ nün Klinik Evre Sınıflandırılması.....	16
Tablo 4.1. Vakalarda kan östrojen-progesteron değerleri ile reseptörlerin dağılımı.....	43
Tablo 4.2. Estradiol ve progesteron ortalamaları	43



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Meme bezinin lenf drenajı.	3
Şekil 3.1.	Hasta bilgileri formu	33
Şekil 4.1.	Vaka 1'e ait operasyon sonrası meme tümörü görüntüsü.....	36
Şekil 4.2.	Vaka 4'e ait operasyon öncesi görüntü.....	37
Şekil 4.3.	Vaka 6'ya ait operasyon öncesi görüntü.....	37
Şekil 4.4.	Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; vaka no: 2, HxE. Bar=20 µm.	38
Şekil 4.5.	Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; vaka no: 3, HxE. Bar=20 µm.	38
Şekil 4.6.	Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; vaka no: 6, HxE. Bar=20 µm.	39
Şekil 4.7.	Karsinosarkom; kıkırdak üretimiyle karakterize yapılar; vaka no: 7, HxE. Bar=20 µm.	39
Şekil 4.8.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; vaka no: 2, ABC metot, Bar=20 µm.	40
Şekil 4.9.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; vaka no: 3, ABC metot, Bar=20 µm.	40
Şekil 4.10.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; vaka no: 6, ABC metot, Bar=20 µm.	41
Şekil 4.11.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; vaka no: 2, ABC metot, Bar=20 µm.	41
Şekil 4.12.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; vaka no: 3, ABC metot, Bar=20 µm.	42
Şekil 4.13.	Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; vaka no: 6, ABC metot, Bar=20 µm.	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Köpeklerde meme bezi tümörleri, dişi köpeklerde deri tümörlerinden sonra en sık görülen tümörlerdir (Moulton 1990). Çoğunlukla dişi köpeklerde görülür, erkeklerde çok ender olarak bildirilmiştir (Misdorp 2002, Saba ve ark. 2007). Dişi köpeklerde görülen tüm tümörlerin yaklaşık % 52'sini meme bezi tümörleri oluştururken, erkek köpeklerde bu oran sadece % 1'dir. Belli ırklarda ve yaşın ilrelemesi ile meme tümörü insidansının arttığı bütün araştırmacılar kabul etmektedir.

Köpeklerde meme bezi tümörlerinin meydana geliş nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bir çok faktörün etkili olduğu bunun yanında hormonal düzensizliklerin en önemli neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmanın amacı köpeklerde meme bezi tümörlerinin tanısında, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak, daha güvenilir tanının yapılması amacıyla yönelik olarak planlanmıştır. Çalışma Kayseri ilinde bulunan Özel Veteriner kliniklerine ve Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na getirilen meme tümörü şüpheli vakalarda operasyonla numuneler toplanmıştır. Köpeklerde operasyon öncesi serum östrojen ve progesteron seviyeleri ölçülecektir. Daha sonra alınan meme tümörleri histopatolojik ve histokimyasal olarak incelenecek ve östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörleri varlığı araştırılacak; serum östrojen-progesteron düzeyi ile ER ve PR varlığı arasındaki korelasyon ortaya konulmaya çalışıldı. Bu sonuçlar ile özellikle bazı meme tümörü tiplerinin erken tespiti mümkün olacak ve erken uygulanacak operasyonlar ile metastazların önlenmesi ve yaşam süresinin uzatılması sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Bezinin Gelişimi

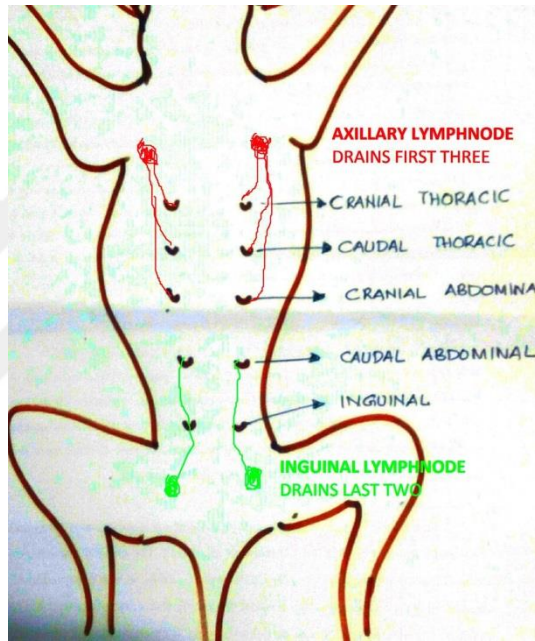
Meme gelişimi ilk olarak embriyonik gelişme sırasında, ektodermin altında mezoderm bölgelerindeki iki ventral lineer kalınlaşma ile meydana gelir. Bu lineer kalınlaşma aynı zamanda süt çizgileri olarak da bilinir ve aksiller bölgeden inguinal bölgeye kadar uzanır. Ektodermal hücreler, tüm hat boyunca göç ederek bireysel meme bezlerini oluştururlar. Meme bezleri vücudun büyümesiyle birlikte gelişir. Ergenlik döneminde, ovaryumlardan salınan östrojen hormonuyla meme gelişimi başlar (Silver, 1966).

Dişi köpeklerde her iki tarafta, torakal, abdominal ve inguinal bölgeler olmak üzere toplamda on tane (bazı durumlarda sekiz veya on iki olabilir) meme lobu bulunur (Dursun, 1999; Johnston ve ark., 2001; Simpson, 1998; Sleeckx ve ark., 2011). Her bir meme lobu, korpus mamma adı verilen bez bölümü ve papilla mamma adı verilen meme başı bölümünden oluşur. Meme bezleri ise alveoller, bağ dokusu, kanallar, damarlar ve sinirlerden meydana gelir. Meme alveolleri, basit kübik veya kolumnar sekretuar epitelyum şeklinde olabilir. Bu epitelyum, sütün indirilmesini sağlayan miyoepitelle çevrilidir ve en dışta bazal lamina bulunur. Loblar arasındaki kanal sistemi, laktiferöz kanallara bağlanır ve onlar da laktiferöz sinusa ulaşır. Bu sinuslar ise duktus papillaris aracılığıyla meme başı sinusü ile birleşir (Sleeckx ve ark., 2011). Meme başlarında elek deliklerine benzeyen ostium papillare adı verilen yapılar bulunur (Evans ve Christensen, 1979; Heidrich ve Renk, 1963; Johnston ve ark. 2001).

2.2. Meme Bezinin Lenf Drenajı

Dişi köpeklerde her iki tarafta, torakal, abdominal ve inguinal bölgeler olmak üzere toplamda on adet (bazı durumlarda sekiz veya on iki olabilir) meme lobu bulunur (Dursun, 1999; Johnston ve ark., 2001; Simpson, 1998; Sleeckx ve ark., 2011). Her bir

meme lobu, korpus mamma adı verilen bez kısmı ve papilla mamma adı verilen meme başı kısmından oluşur. Meme bezleri ise alveoller, bağ doku, kanallar, damarlar ve sinirlerden oluşur. Meme alveolleri, basit kübik veya kolumnar sekretuar epitelyum şeklinde olabilir. Bu epitelyum, sütün indirilmesini sağlayan miyoepitelle çevrilidir ve en dışta bazal lamina bulunur. Loblar arasındaki kanal sistemi laktiferöz kanallara bağlanır ve onlar da laktiferöz sinusa ulaşır. Bu sinüsler ise duktus papillaris aracılığıyla meme başı sinüsü ile birleşir (Sleeckx ve ark., 2011).



Şekil 2.1. Meme bezinin lenf drenajı. (<http://drssnairvett.blogspot.com/2015/10/>)

Tablo 2.1. Normal ve neoplastik meme dokusunun lenf drenajı (LY: Lenf yumrusu) (Sorenmo ve ark. 2011).

MEME BEZİ	NORMAL LENF DRENAJİ	NEOPLASTİK LENF DRENAJİ
M1/ Kraniyel torakal	Axillar Lenf Yumrusu	Axillar LY, Sternal LY
M2/ Kaudal torakal	Axillar Lenf Yumrusu	Axillar LY, Sternal LY
M3/ Kraniyel abdominal	Axillar LY, Süperfisyal inguinal LY	Axillar LY, Süperfisyal inguinal LY, Median İlliak LY
M4/ Kaudal abdominal	Süperfisyal inguinal LY	Süperfisyal inguinal LY, Axillar LY
M5/ İnguinal	Süperfisyal inguinal LY	Süperfisyal inguinal LY, Popliteal LY

2.3. Meme Bezinin Kan Damarları

Meme bezlerinin ana kan desteğini sağlayan damarlar a. thoracica internadan ayrılan a. epigastrica cranialis superficialis ve a. epigastrica caudalis superficialis'dir. Meme bezlerine ek olarak, a. thoracica lateralis'den ayrılan aa. intercostales dorsales ve a. circumflexa ilium profunda da kan desteği sağlar. Bu damarlar, özellikle meme derisini ve meme bezlerinin çevresindeki bölgeleri beslemektedir (Hristakiev, Georgiev, ve ark., 2016).

Meme bezlerindeki venöz drenaj çoğunlukla arterial damarlara paralellik gösterir. Venler, arterlere kıyasla daha hacimlidir ve daha fazla anastomoz yaparlar. V. epigastrica cranialis ve caudalis superficialis, meme bezlerinin ana venleri olarak görev yapar. Abdominal ve inguinal meme bezleri, kaudal epigastrik venlere dökülür. Torakal meme bezleri ise epigastrik venlere, torasik venlere ve interkostal boşluğa drene olur. Küçük venler, arterlere göre daha sık olarak karşıdaki meme lobuna geçiş yaparlar. Bu durum, malign tümör hücrelerinin karşı meme bezlerine geçişine neden olabilir (Leopold, Wolman, ve ark., 1964).

2.4. Köpeklerde Meme Tümörlerinin Prevalansı

Köpeklerde meme tümörleri spontan olarak ortaya çıkar. Bu tümörler, kadın meme kanseriyle benzer bazı epidemiyolojik, klinik ve prognostik özelliklere sahiptir (Misdorp, 2002). Dişi köpeklerde en yaygın görülen tümörler meme tümörleridir (Egenvall, Bonnett ve Ohagen, 2005). Köpek meme tümörlerinin yaklaşık %50'si malign niteliktedir (Sleeckx ve ark., 2011).

Köpeklerde meme tümörlerinin insidansı cinsiyet, yaş, ırk ve fertilitite durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, safkan köpeklerde meme tümörü görülme sıklığı melez ırklara kıyasla önemli ölçüde yüksektir. İyi huylu meme tümörleri genellikle daha erken yaşta, özellikle meme displazisi ve hiperplazi olmak üzere sık karşılaşılan lezyonlardır. Bu tür tümörler genellikle 5 yaşın üzerindeki köpeklerde görülür. Kötü huylu meme tümörlerinin ise genellikle daha yaşlı köpeklerde ortaya çıktığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Kadınlarda olduğu gibi, meme tümörü gelişme riski yaşla birlikte artar ve ortalama tanı yaşının 8-10 olduğu belirtilmiştir (Jitpean, Hagman ve ark., 2012; Petrov, Ilievska ve ark., 2014; Sleeckx ve ark., 2011).

Köpeklerde meme tümörleriyle ilgili yapılan araştırmalar, veteriner hekimlikte tanı oranının artmasıyla birlikte son yıllarda görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Bir çalışmada köpeklerde meme tümörlerinin insidansının %16,8 olduğu belirlenmiştir. Tespit edilen tümörlerin %47,7'si benign, %47,5'i ise malign olarak teşhis edilmiştir (Salas, Márquez ve ark., 2015). 2005-2013 yılları arasında İtalya'da yapılan bir çalışmada, köpek meme tümörlerinin dişi köpeklerdeki tüm tümörlere oranının %54 olduğu bulunmuştur. Yıllık insidans 100.000 köpek başına 250 olarak bildirilmiştir. En sık görülen malign tümörler, kompleks ve basit karsinomlardır ve hem epitel hem de miyoepitel doku kökenlidir. Çalışma süresince köpek meme tümörlerinin özellikle son 4 yılda arttığı, tespit edilen tümörlerin %30'unun benign ve %70'inin malign olduğu belirlenmiştir. Meme tümörlü köpeklerin %74'ü kısırlaştırılmamış dişilerden oluşurken, kısırlaştırılmış dişilerde meme tümörü tanısının daha geç yaşta konulduğu gözlenmiştir.

Safkan köpek ırklarının meme tümörü insidansının melez ırklara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Sorenmo, 2010; Vascellari ve Capello, 2016).

Ayrıca, meme tümörlerinin gelişimi hormonlara bağlıdır. İlk, ikinci veya üçüncü östrus siklusundan önce yapılan ovariohisterektomi, meme tümörü gelişme riskini önemli ölçüde azaltırken, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yapılan ovariohisterektominin etkili olmadığı belirtilmektedir.

İngiltere ve bazı Batı Avrupa ülkelerinde rutin olarak erken yaşta (8 hafta-12 ay) yapılan ovariohisterektomi, köpek meme tümörlerinin insidansının azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, İskandinav ve İspanya gibi bölgelerde ovariohisterektominin rutin olarak yapılmadığı yerlerde köpek meme tümörlerinin insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Egenvall ve ark., 2005). Köpek meme tümörleri genellikle kaudal abdominal ve inguinal meme bezlerinde görülür. Meme tümürlü köpeklerin %50-%70'i klinik tanı sırasında birden fazla tümöre sahiptir. Aynı köpeklerde histopatolojik olarak farklı tipte meme tümörleri bulunabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, malign tümörlerin önceden var olan benign tümörlerden gelişebileceği öne sürülmüştür. Malign tümörlere sahip köpeklerin benign tümöre sahip köpeklere göre daha yaşlı olduğu ve malign tümörlerin daha büyük olduğu gözlenmiştir. Köpekler kliniklere geldiğinde üçte ikisinin birden fazla tümöre sahip olduğu ve tümör boyutları arttıkça histolojik olarak maligniteye doğru ilerlemenin arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, köpek meme tümörlerinin benign karakterden malign karaktere doğru ilerlediğini ve malign tümörlerin sonraki aşamalarda oluşabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, birçok çalışmada malign meme tümörüne sahip köpeklerin öncesinde hiperplazi, atipik hiperplazi ve karsinoma in-situ gibi histolojik olarak tespit edilen pre-malign lezyonlara sahip olduğu görülmüştür. Bu köpeklerin malign meme tümörü öncesi eksojen hormon kullanmadıkları ve ovariohisterektomi geçirmediği belirlenmiştir. Zaman içinde birden çok tümör gelişebileceği veya aynı anda farklı gelişim aşamalarında farklı tümörler bulunabileceği saptanmıştır (Morris ve ark., 1998; Sorenmo ve ark., 2009).

2.5. Tümör Gelişiminde Hormon Etkisi

Hormon seviyelerinin düzenlenmesi, vücut içinde sürekli değişen hormonun fizyolojik gereksinimlerinden dolayı önemlidir. Hormonal sekresyonda düzensizlikler, hücresel homeostazın bozulmasına ve kanserojenite ile ilişkili değişikliklere neden olabilir (Torres ve ark., 2008). Bu nedenle, bazı hormonlar neoplastik değişimleri başlatabilir veya destekleyebilir, hücre proliferasyonunu uyarabilir ve genetik değişikliklere yatkınlık oluşturabilir (Torres, 2009). Östrojenler ve progesteronlar, normal meme bezinin gelişiminde önemli bir rol oynarken aynı zamanda tümör gelişiminde de etkili olabilirler (Key ve Pike, 1982; Selman ve ark., 1994). Östrojenler, nükleer proto-onkogen transkripsiyonunu düzenleme işlevi görür (Dubik ve ark., 1987; MacMahon ve ark., 1973). İyi huylu ve kötü huylu meme tümörleri, östrojen reseptörlerini (ER) ifade eder (Donnay ve ark., 1995; MacEwen ve ark., 1982). ER pozitif meme tümörlerinde endokrin tedavisi olarak anti-östrojenler sıklıkla kullanılır (Henderson ve ark., 1988; Fisher ve ark., 1989; Donnay ve ark., 1995; Sorensen, 2003). Steroid hormonlara erken dönemde maruz kalmanın meme tümörü riskini artırdığı görülmüştür. Yaşamın erken dönemlerinde endojen steroid hormonlara maruz kalma, meme tümörlerinin oluşumunda önemli bir neden ve kaynak olarak kabul edilir (Schneider ve ark., 1969). İlk iki östrus siklusu arasında steroid hormonlara maruz kalmak en büyük riski oluşturur (Concannon ve ark., 1981; Geil ve Lamar, 1977; Giles ve ark., 1978; Kwapien ve ark., 1980; Selman ve ark., 1994). Ayrıca progestin tedavisi de tümör oluşum riskini artırabilir (Miller ve ark., 1996; Stovring ve ark., 1997). Progesteron kaynaklı tümörlerin oluşum mekanizması, meme bezinde büyüme hormonu (GH) üretiminin gen ekspresyonundaki artışa dayanabilir (Mol ve ark., 1997; Mol ve ark., 1999). Büyüme hormonu, meme dokusuna doğrudan veya insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) aracılığıyla dolaylı olarak etki ederek büyümeyi uyarır (Selman ve ark., 1994; Mol ve ark., 1999). İnsülin benzeri büyüme faktörü I, normal hücre proliferasyonu ve malign transformasyonda önemli bir rol oynar. İnsülin benzeri büyüme faktörü I, meme bezindeki tümörlerin yanı sıra diğer tümör tiplerinde de tümörojenite rol oynadığı gösterilmiştir (Khandwala ve ark., 2000; Zumkeller, 2001). İnsülin benzeri büyüme

faktörü, apoptoza müdahale eder ve bazı meme tümör hücreleri için güçlü bir mitojen olarak işlev görür (Hasdell ve ark., 2000; Hasdell ve Bonnette, 2000).

Prolaktin (PRL), alveol hücrelerinin salgı yapan hücrelere dönüşümüne katkıda bulunur ve laktasyonu uyarır. Büyüme hormonu ve prolaktin seviyelerinin tümör taşıyan köpeklerde ve sağlıklı kontrollerde benzer olduğu bildirilmiştir (Rutteman ve Misdorp, 1993). Bununla birlikte, iyi ve kötü huylu meme tümörlerinde prolaktin seviyelerinin, normal meme dokusuna göre daha yüksek olabileceği rapor edilmiştir (Queiroga ve ark., 2005). Başka bir çalışmada (Enginler ve ark., 2014), meme tümörlü köpeklerde serum PRL seviyelerinin sağlıklı olanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH), normal şartlarda hipotalamik nöronlarda sentezlenir (Vickery ve Nestor, 1987). GnRH reseptörleri meme, ovaryum, prostat, pankreas ve endometrium kanserlerinde bulunabilir (Emons ve Scally, 1994; Schally ve ark., 2001). İnsan prostat kanseri örneklerinde yüksek affiniteli GnRH bağlanma bölgeleri tespit edilmiştir (Schally ve ark., 2000). GnRH'ya benzer peptidlerin prostat ve ovaryum kanserlerinde var olduğu ileri sürülmüştür (Emons ve Schally, 1994). Tümör hücrelerinde bulunan GnRH reseptörleri, GnRH analoglarının doğrudan etkilerini düzenleyebilir (Schally ve ark., 2001). GnRH agonistlerinin kanser hücrelerinde sürekli olarak ifade edildiği durumlarda antimitojenik aktivite gösterebildiği gözlenmiştir. GnRH ve/veya GnRH benzeri peptid üretimi için mRNA ekspresyonu, insan meme, prostat, endometrium ve ovaryum kanserlerinde gösterilmiştir. Bu, lokal GnRH'nın bu tür tümörlerin oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmektedir (Emons ve Schally, 1994).

2.6. Meme Tümörlerinin Oluşumuna Predispoze Faktörler

Dişi köpeklerde en sık neoplazi görülen bölge, meme bezleridir. Aynı zamanda bu hayvanlarda ölümün başlıca sebeplerinden biridir (Dobson ve ark. 2002; Bravo ve ark. 2010). Meme tümörleri, morfoloji ve biyolojik davranışlarıyla birlikte heterojen bir hastalık olarak kabul edilir (Devarathnam ve ark. 2021). Dişi köpeklerde en sık teşhis edilen tümörler meme tümörleridir (Saba ve ark. 2007; Zuchi ve ark. 2021). Meme

tümörleri, tümörlerin %50'sini oluşturur (Zatloukal ve ark. 2005; Zuchi ve ark. 2021). Bu tümörlerin %45'i kötü huylu tümörlerdir (Salas ve ark. 2015).

Evcil hayvanlarda yüksek tümör prevalansı, uzun bir yaşam süresiyle ilişkilidir. Bir hayvan ne kadar uzun süre yaşarsa, kanserojenlere o kadar uzun süre maruz kalır (Sonnenschein ve ark. 1991). Meme tümörlerinin oluşumunda çeşitli faktörler etkilidir. Kısırlaştırma, ırk yatkınlığı, beslenme, yaş, çevresel etkenler, yalancı gebelik ve radyasyon bu faktörlerden bazılarıdır (Marquardt, 2003).

Kısırlaştırmanın meme tümörü oluşumunu önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir (Salas ve ark. 2015). Kedi ve köpeklerde erken yaşta kısırlaştırmanın, hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörlere karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmektedir. Prepubertal dönemde kısırlaştırılan hayvanlarda meme tümörü oluşma sıklığı %0,5'tir. Östrus siklus sayısı arttıkça tümör oluşum riski de artar. İlk östrustan sonra kısırlaştırılan hayvanlarda bu oran %8, ikinci östrustan sonra kısırlaştırılanlarda ise %26'dır (Egenvall ve ark. 2005; Gobello ve Corrada, 2001; Johnston ve ark. 2001; Kessler ve von Bomhard, 1997; Momont ve Barber, 2003; Simpson, 1998; Sleenckx ve ark. 2011). Meme bezi tümörleri, kısırlaştırılmamış veya daha geç yaşta kısırlaştırılmış olan yaklaşık 9 ila 11 yaşlarındaki köpeklerde daha sık görülür (Sorenmo 2003).

Genel olarak, meme tümörleri küçük ırklarda daha yaygın görülme eğilimindedir. Safkan köpekler daha sık etkilenirken, bazı büyük ırklar da yüksek risk altındadır (Sorenmo ve ark. 2013). Yüksek riskli ırklar coğrafi konuma göre değişiklik gösterebilir. İngiliz Springer Spaniel, Cocker Spaniel, İngiliz Setter, Pointer, Alman Çoban, Maltese, Yorkshire Terrier, Dachshund, Pulis, Toy Poodle ve minyatür Poodle ırkları meme tümörü riski açısından en yüksek risk altında olan ırklardır (Moe, 2001).

Küçük ırkların büyük ırklara göre meme tümörü oluşumunun daha az olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (Jitpean ve ark. 2012). Chihuahua'lar ise meme tümörlerine en nadir rastlanan ırklardandır. Saf ırk köpeklerin melez ırklara göre meme tümörüne daha yatkın olduğu da belirlenmiştir (Egenvall ve ark. 2005; Gobello ve Corrada, 2001; Hahn, 2002; Kessler ve von Bomhard, 1997; Munson ve Moresco, 2007; Novosad, 2003).

Meme tümörü riski yüksek olan ırklarda genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Haga ve ark. 2001). Bazı çalışmalarda, bu genetik faktörlerin belirli soy veya ailelerde diğerlerine göre daha fazla etkili olduğu vurgulanmıştır (Brodey ve ark. 1983; Bronden ve ark. 2010; Goldschmidt ve ark. 2001; Moe, 2001; Priester ve Mantel, 1971; Richards ve ark. 2001).

Beslenme, meme tümörlerinin oluşumunda önemli bir rol oynayan bir predispoze faktördür. Yağlı bir diyetin bu riski artırdığı bilinmektedir. Örneğin, kırmızı et açısından zengin bir diyetle beslenen ve 1 yaşında obez olan köpeklerde meme tümörü gelişme olasılığı, zayıf olanlara göre daha yüksek olabilir (Sonnenschein ve ark. 1991; Perez Alenza ve ark. 1998). Bir yaşından büyük obez köpekler ileri yaşlarda tümör oluşumu açısından risk altındadır (Perez Alenza ve ark. 1998).

Ayrıca, yüksek kolesterole sahip proteinlerle beslenme (sığır veya domuz eti gibi) ve düşük miktarda tavuk eti tüketimi gibi beslenme faktörleri, tümör oluşumunu hızlandırabilir (Perez Alenza ve ark. 2001). Daha düşük yağ ve protein oranına sahip bir diyetle beslenen tümörlü köpeklerin, yüksek yağ oranı ve proteinden zengin diyetle beslenenlere göre daha uzun yaşadığı gözlemlenmiştir (Shofer ve ark. 1989).

Meme tümörlerinin gelişmesinde etkili faktörlerden biri de yaştır (Stranberg ve Goddman, 1974). Köpekler ve insanların popülasyon dağılımı düşünüldüğünde, yaşa bağlı tümör görülme insidensi dişi köpeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazladır (D'arville ve ark. 1980; Misdorp, 2002). İlerleyen yaş ile beraber tümör insidansında artış görülmüştür. Bu insidans en yüksek 9-11 yaş arasında iken (Dorn ve ark. 1968), 1-4 yaş arasında %4, 4-8 yaşlı köpeklerde %29,8 yaş ve üzeri olanlarda ise %67'dir (Boldizsar ve ark. 1992). Ayrıca başlangıç yaşı, köpeğin doğal yaşam süresi gibi etkenlere de bağlı olarak değişebilmekle birlikte, birçok araştırmacı bu durumun orta yaşlı ya da daha yaşlı köpeklerde ortalama 8-11 yaş aralığı olduğunu bildirmiştir (Brodey ve ark. 1983; Hellmen ve ark. 1993; Korsching ve ark. 2005; Priester ve Mantel, 1971; Schneider, 1970; Shofer ve ark. 1989;). Tümör gelişim hızı, tümör karakteri ile ilgilidir ve 4-8 yaş arasında fazladır (Baştan ve Zonturlu, 2002). Genç köpeklerde, yaşlı köpeklere göre iyi huylu tümör gelişme olasılığı daha fazladır

(Goldschmidt ve ark. 2001; Misdorp, 1988; Moulton ve ark. 1986; Taylor ve ark. 1976). Benign meme tümörü görülme yaşı ortalama 8-9 yaş aralığıdır (Zatloukal ve ark. 2005).

Şehirde yaşayan köpeklerde meme tümörü gelişme olasılığı, doğada yaşayanlara kıyasla daha yüksektir. Evde veya barınakta yaşayan köpeklerde tümör prevalansı, doğada yaşayanlara göre daha yüksek bir seviyededir (Munson ve Moresco, 2007).

Melatonin hormonunun, ortam ışığına duyarlı olan birçok kanser türüyle birlikte özellikle meme tümörlerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Melatonin hormonunun gece salgılanma düzeninin bozulmasının, meme tümörlerinin oluşumuna katkıda bulunduğunu gösteren veriler mevcuttur (Brzezinski, 1997; Figueiro ve ark. 2006; Hansen, 2006; Reiter, 1991; Topal ve ark. 2009).

Melatonin hormonunun, insanlarda meme bezinin gelişimini kontrol ettiği ve hormon kaynaklı meme tümörlerinin oluşumundan sorumlu bazı hipofiz ve gonadal hormonları düzenlediği bildirilmiştir. Ayrıca, melatonin hormonunun tümör hücrelerine doğrudan etki ederek çoğalma hızlarını etkileyebildiği gözlenmiştir (Cos ve Sanchez-Barcelo, 2000).

Yapılan çalışmalar (Davis ve Mirick, 2006; Figueiro ve ark. 2006; Hansen, 2006; Moser ve ark., 2006), gece çalışan kadınlarda kanser riskinin arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, yapılan çalışmalar ışık yoğunluğu ile tümör büyüme hızı arasında doğru bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çevresel faktörlerin meme tümörü gelişiminde risk faktörü olarak etkili olduğu görülmektedir.

Yalancı gebelikler, meme tümörü gelişme riskini artıran bir başka faktördür. Meme tümürlü köpeklerin %51'inde yalancı gebelik belirlenirken, %41'inin semptomsuz yalancı gebelik gösterdiği tespit edilmiştir. Doğum yapmamış köpeklerde meme tümörü gelişme oranı %52,6'dır ve daha sık görülür. Gebelik, meme tümörü gelişiminde koruyucu bir etki sağlarken, yalancı gebelik etkin bir rol oynamaktadır (Karayannopoulou ve ark. 1990; Überreiter, 1966).

Meme tümörlerinin oluşumunda radyasyonun da etkisi olduğu bilinmektedir. Yüksek dozlarda radyasyona maruz kalan dişi köpeklerde hiperplazi ve neoplazi şeklinde meme

dokusu değişiklikleri gözlemlendiği bir çalışmada bildirilmiştir (Book ve ark. 1983). Başka bir çalışmada da, radyasyonun erken yaşlarda meme tümörleri gelişimine neden olduğu radyasyona maruz kalan dişi köpeklerde gözlemlenmiştir (Andersen ve Rosenblatt, 1969; Moulton ve ark. 1986).

2.7. Köpeklerde Meme Tümörlerinin Klinik Bulguları

Köpeklerde meme tümörleri, sahipleri tarafından fark edilen veya veteriner hekimlerin muayenesi sırasında meme loblarında veya loplarında bir veya daha fazla şişkinlik olarak gözlemlenebilir. Metastaz yapmış köpeklerde, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, nefes darlığı, öksürük, lenf ödem ve topallık gibi klinik belirtiler gözlenirken, metastazı olmayan köpeklerde genel olarak klinik bulgular normal seyretmektedir. Ancak, metastazın yayıldığı yer ve yaygınlığı, farklı klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Misdorp, 2002; Sorenmø, 2003).

Köpek meme tümörlerinde metastaz genellikle lenfatik yolla yayılım gösterir, ancak bazen venöz yolla da gerçekleşebilir. Yaklaşık olarak köpek meme tümörlerinin %50'si lokal lenf nodlarına metastaz yapabilir. Karsinomlar, lenfatik damarlar aracılığıyla öncelikle koltuk altı ve kasık lenf nodlarına yayılabilir. Göğüs boşluğuna giden ince lenfatik damarlar, tümörün karaciğer ve diğer parenkimal organlara yayılmasının yanı sıra akciğer metastazını da kolaylaştırır. En sık etkilenen uzak organlar akciğerler olmakla birlikte, kemik metastazları da meydana gelebilir. Radyografik olarak, akciğer tümörleri nodülün boyutuna ve sınırlılığına bağlı olarak %65 ila %97 oranında tespit edilebilir (Baba ve Catoi, 2007; Gray ve ark., 2020).

2.8. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonu

Meme tümörlerinin loblara dağılımı homojen değildir. Meme tümörlerinin %47 ila %80'i abdominal, kaudal ve inguinal loblarında bulunabilir. Siklus sırasında, büyük morfolojik değişikliklerin bu loblarında daha fazla olması nedeniyle abdominal, kaudal ve inguinal loblarında meme tümörlerine daha sık rastlanır. Meme dokusunun miktarı, laktasyon hacmi ve süresi aksiller bölgeden inguinal bölgeye doğru arttığından, proliferatif bez dokusunda kalan süt, tümör oluşumunu uyarıcı bir etkiye sahip olabilir (Karayannopoulou ve ark., 1990; Kırşan ve ark., 2005; Wey, 1998).

2.9. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması

Meme tümörleri, köpeklerde deri tümörlerinden sonra en yaygın görülen tümör tipidir ve malign tümörler içinde en sık görülenidir (Hellmen, 2005; Misdorp, 2002). Veteriner hekimlikte, tümörün doğru tanısını yapmak ve köken aldığı dokuyu belirlemek zorluklarla karşılaşmıştır. Bu nedenle, doğru bir tanı için sınıflandırmanın önemi artmıştır (Aydoğan ve Metin, 2013; Misdorp, 2002).

Meme tümörleri, prognoz bilgileri sağlamak ve tedavi planlaması yapabilmek amacıyla sınıflandırılmıştır (Sorenmo, 2003). İlk sınıflandırma 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. Köpek malign meme tümörlerinin sınıflandırılması, tanımlayıcı morfolojiye dayanır (Monlux ve ark., 1977; Moulton ve ark., 1970).

İlk önerilen sınıflandırmada, karsinom, sarkom, malign miks tümör, benign tümörler, displaziler ve diğer tümör tipleri bulunmaktaydı. Daha sonra farklı sınıflandırmalar yapıldı, ancak 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (WHO-AFIP) tarafından kabul edilen ve prognoza dayalı uzun süre kullanılan bir sınıflandırma benimsendi (Misdorp, 2002). Bu sınıflandırmada, malign tümörler, benign tümörler, meme bezi hiperplazileri ve displazileri, ve sınıflandırılmayan tümörler olmak üzere 4 ana kategori bulunmaktadır (Misdorp ve ark., 1999).

Köpek meme tümörlerini değerlendirirken en büyük zorluk, gerçekten malign olanları doğru bir şekilde belirlemektir. Genellikle hastalığın tanısı, genişlemiş çekirdekler ve belirgin nükleoller ile konulur. 2010 yılında, yeni bir sınıflandırma önerildi, temelde tümör tipi, nükleer ve hücrel pleomorfizm, mitotik indeks, rastgele dağılmış nekrotik alanların varlığı, peritümöral ve lenfatik invazyon bölgeleri ile bölgesel lenf nodu metastazı gibi malignite kriterlerine dayanmaktadır. Bu yeni sınıflandırmada, malign epitelyal tümörler, malign epitelyal tümörlerin özel tipleri, malign mezenşimal tümörler, malign miks tümörler, benign neoplazmalar, hiperplazi ve displazi, meme başının tümörleri, meme başının hiperplazisi ve displazisi olmak üzere 8 ana kategori bulunmaktadır (Goldschmidt ve ark., 2011). Bu yayınlanan sınıflandırmaya dayanarak,

sonraki yıllarda yeni histolojik sınıflandırmalar da bildirilmiştir (Goldschmidt ve ark., 2017).

Tablo 2.2. 2010 Yılı Histolojik Sınıflandırma (Goldschmidt ve ark. 2011).

A. Malign Epitelyal Tümörler 1. Karsinom- in situ 2. Karsinom- basit a. Tubuler b. Tubulopapiller c. Kistik papiller d. Kribriform 3. Karsinom-mikropapiller invaziv 4. Karsinom- solid 5. Komedokarsinom 6. Karsinom- anaplastik	E. Benign Tümörler 1. Adenomlar 2. İntraduktal papiller adenom 3. Duktal adenoma 4. Fibroadenom 5. Miyoepitelyom 6. Kompleks adenom 7. Benign miks tümör
B. Malign Epitelyal Tümörler- Özel Tipler 1. Skuamöz (yassı) hücreli karsinom 2. Adenoskuamöz karsinom 3. Musinöz karsinom 4. Yağ hücreli (sekretörük) karsinom 5. Mekik hücreli karsinom 6. Yangısal karsinom	F. Hiperplazi/ Displazi 1. Duktal ektazi 2. Lobuler hiperplazi (Adenozis) 3. Epitelyozis 4. Papillomatozis 5. Fibroadenomatöz değişiklikler 6. Jinekomasti
C. Malign Mezenseşimal Tümörler (Sarkomlar) 1. Osteosarkom 2. Kondrosarkom 3. Fibrosarkom 4. Hemanjiosarkom 5. Diğer sarkomlar	G. Meme başı tümörler 1. Adenom 2. Karsinom 3. Epitel infiltrasyonlu karsinom
D. Karsinosarkomlar- Malign Miks Tümörler	H. Meme başının hiperplazisi/ displazisi 1. Meme başı derisinin melanozu

Meme tümörlerinin çoğu, kökenlerinin epitelyal olduğu tespit edilmiştir. Bazı tümörler ise hem epitelyal hem de miyoepitelyal kökenli olabilir. Mezenşimal kökenli tümörlere ise daha az sıklıkla rastlanır (Sorenmo, 2003).

Epitelyal tümörler, histopatolojik özelliklerine ve değişikliklerine göre sınıflandırılır ve karsinomlar ve alt tiplerini içerir. Mezenşimal tümörler ise sarkomlardır ve daha nadir görülür. Önceden var olan benign tümörlerin malign dönüşümü veya intralobüler stromadan kaynaklandığı düşünülmektedir (Goldschmidt ve ark., 2011).

Dişi köpeklerde meme bezi karsinomları, malign tümörler arasında en sık görülenidir (Misdorp, 2002; Argyle ve ark., 2008). Bütün meme bezi tümörlerinin %50'si malign tümörlerden oluşmaktadır (Argyle ve ark., 2008).

Kompleks karsinom, lobüler yapıda sıkça görülen bir tümördür ve hem epitelyum hem de miyoepitel bileşenler içerir (Martins ve ark., 2002; Monteros ve ark., 2002). Solid karsinomlar da oldukça sık görülür ve atipik kübik ve kolumnar epitelyal hücrelerin lümen veya tubulus oluşturmadığı, solid yapılar şeklinde proliferasyon gösterirler (Taniyama ve ark., 2000; Gama ve ark., 2003; Polton, 2009; Rezaie ve ark., 2009).

Meme bezi sarkomları, tüm meme bezi tümörlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Fibrosarkomlar ve osteosarkomlar en sık görülen tiplerdir, nadiren kondrosarkomlar görülür (Misdorp, 2002; Serin ve Aydoğan, 2009). Sarkomlar, nüks eğilimindedir ve özellikle osteosarkomlar bölgesel lenf nodlarına ve akciğerlere metastaz yaparak kötü prognozlu olarak değerlendirilirler (Langenbach ve ark., 1998).

Köpeklerde benign meme bezi tümörlerine de sıkça rastlanır. Benign tümörlerin malign tümörlere oranı 30/70'tir (Misdorp, 2002). Kompleks adenom ve fibroadenom, benign tümörler arasında oldukça yaygındır (Tateyama ve ark., 2001; Gama ve ark., 2003). Benign miks tümörler de yaygın olarak görülen başka bir tümör tipidir ve glandüler ve mezenşimal yapıların benign proliferasyonu ile karakterizedir (Moulton, 1990; Gama ve ark., 2003). Benign miks tümörler, fibroadenom ve kompleks adenomdan farklıdır, çünkü farklı mezenşimal bileşenlerin bir arada bulunduğu tümörlerdir (Benjamin ve ark., 1999).

Meme tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemi kullanılarak sınıflandırılır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü’ nün belirlediği TNM Kısaltmaları (Owen, 1980).

T: Tümör (a: fikse değil, b: deriye fikse, c: kasa fikse)	T ₀ : Tümör yok T ₁ : < 3 cm (a,b,c) T ₂ : 3-5 cm (a,b,c) T ₃ : > 5 cm (a,b,c) T ₄ : Her boyutta tümör, yangısal karsinom
N: Bölgesel lenf yumrusu metastazı (a: fikse değil, b: fikse)	N ₀ : Bölgesel lenf yumrusuna yayılma yok N ₁ : İpsilateral lenf yumrusu metastazı (a,b) N ₂ : Bilateral lenf yumrusu metastazı (a,b)
M: Uzak organlara metastaz	M ₀ : Uzak metastaz yok M ₁ : Uzak metastaz var

Bu sisteme göre sınıflandırılmada tümörün boyutu, lenf yumrularının durumu ve metastaz varlığı göz önüne alınır. Derecelendirme yapılırken boyutu en büyük olan tümör kullanılır. ‘T’ primer tümörün büyüklüğünü, ‘N’ bölgesel lenf yumruları metastazı ve ‘M’ ise uzak organlara metastazı ifade eder (Tablo 2. 4) (Owen, 1980).

Tablo 2.4. Dünya Sağlık Örgütü’ nün Klinik Evre Sınıflandırılması (Owen, 1980).

Evre I	T ₁ (a,b,c)	N ₀	M ₀
Evre II	T ₀ T ₁ (a,b,c) T ₂ (a,b,c)	N ₁ N ₁ N ₀ veya N ₁ (a)	M ₀
Evre III	T ₂ (a,b,c) Tüm T’ ler	Tüm N’ ler Tüm N (b)’ ler	M ₀
Evre IV	Tüm T’ ler	Tüm N’ ler	M ₁

a: Fikse değil

b: Deriye fikse

c: Kasa fikse

2.10. Meme Tümörlerinde Tanı Yöntemleri

Meme tümörü şüphesi olan köpeklerde, tam bir anamnez alınması, fiziksel muayene yapılması ve olası diğer hastalıkların tespiti için klinik muayene gerçekleştirilmelidir. Tüm meme lobları dikkatlice incelenmeli, tümörlerin boyutu, deri veya derin dokulara invazyonu, yangı veya ülserasyon gibi durumları belirlenmelidir. Bölgesel lenf nodları mutlaka kontrol edilmelidir (Gobello ve Corrada, 2001; Simon ve ark., 2001).

Meme tümürlü köpeklerin çoğu, başlangıçta klinik açıdan sağlıklıdır. Klinik belirtiler, birkaç günden birkaç aya kadar sürebilir (Concannon ve ark., 1981; Fowler ve ark., 1974; Perez Alenza ve ark., 2001). Tümörün tipine ve erken teşhise bağlı olarak, tümörler küçük veya büyük olabilir, ülser olabilir ve bir veya birden fazla meme lobunda ortaya çıkabilir (Hellmen ve ark., 1993; Misdorp ve Hart, 1976). Vakaların %60'ından fazlasında birden fazla tümör bulunabilir (Benjamin ve ark., 1999; Fowler ve ark., 1974).

Bölgesel lenf nodları hiperplazik olabilir. Araştırmalar, meme tümörü olan köpeklerin %10-50'sinde lenf nodlarının hiperplazik olduğunu göstermiştir (Misdorp, 2002; Perez Alenza ve ark., 2001; Yamagami ve ark., 1996). İleri vakalarda, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir. Belirtiler, metastazların yayılma ve yerleşimine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Fidler ve ark., 1967; Schneider ve ark., 1969).

Meme tümörlerinin klinik görünümü, kitlenin benign veya malign olma ihtimali hakkında bilgi verebilir (Gobello ve Corrada, 2001; Momont ve Barber, 2003; Sleeckx ve ark., 2011). Ancak, sadece klinik görünüme dayanarak benign veya malign ayrımı yapmak doğru değildir, çünkü meme bezindeki hiperplaziler, displaziler, adenomlar ve karsinomlar değişken morfolojik özelliklere sahip olabilir ve bazen ayrım zor olabilir (Aydoğan, 2010; Perez Alenza ve ark., 1998).

Meme tümörlerinde doku ve damar invazyonları sıkça görülür. Bazal membranlardaki bozulma veya yıkılma, köpeklerde meme tümörlerinin malignite durumunda önemli bir kriterdir (Benazzi ve ark., 1993). Yumuşak dokuya ve deriye infiltrasyon ve damar invazyonu, malign tümörlerin davranışı açısından önemli kriterlerdir. Artmış

damarlanma da malignite için bir işarettir. Bazı çalışmalarda, Doppler ultrasonografide B-mod bulgularının homojenlik ve gri ton değerleri açısından farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Mülazımoğlu ve ark., 2016).

Malign tümörlerde, benign tümörlere göre daha sık nekrozlar görülür (Misdorp, 2002; Yamagami ve ark., 1996). Meme tümörlü köpeklerde tanı amaçlı yaklaşımda, anamnez ve detaylı fiziksel muayeneden sonra genellikle eksizyonel biyopsi gibi cerrahi biyopsi önerilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi de kullanılabilir. Biyopsi, histopatolojik tanı için doku sağlar, ancak cerrahi müdahale yöntemini değiştirmeyeceği için histopatolojik değerlendirme operasyondan sonra daha uygun olabilir (Momont ve Barber, 2003; Sorenmo, 2003).

Meme tümörlü köpeklerde metastaz varlığını değerlendirmek için radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Akciğer metastazlarını belirlemek için üç görüntülü toraks röntgeni günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Radyografide, çapı 6-8 mm arasındaki akciğer lezyonları tespit edilebilir. 4 mm'den daha küçük çaplı metastazları belirlemek için BT taraması gerekebilir (Glasspool ve Evans, 2000). Ancak, 0,5 cm'den daha küçük çaplı küçük metastazlar bu yöntemlerle tespit edilemez (Gobello ve Corrada, 2001; Momont ve Barber, 2003). Meme tümörü olan köpeklerde akciğerler, uzak metastaz açısından en yaygın organlardır (Fidler ve ark., 1967; Fidler ve Brodey, 1967). Şüpheli başka bölgelerde metastaz olasılığı varsa, abdominal ultrasonografi kullanılabilir (Sorenmo ve ark., 2011). Ultrasonografi verilerine göre, benign/malign ayrımında doğruluk oranı %45,7'dir (Marquardt, 2003; Wehrend ve ark., 2003). Ultrasonografi muayenesinde, meme dokusunun homojenliği, kitle sınırlarının düzenli olup olmadığı, ekojenite gibi kriterler değerlendirilir (Hitzer, 2000; Marquardt, 2003; Severin, 2001).

2.11. Meme Tümörlerinde Prognoz

Meme bezi tümöründe prognoz, yaş, tümörün büyüklüğü ve evresi, tümörün klinik görünümü, histopatolojik tipi, derecesi, mikrodamar yoğunluğu, genetik değişiklikler gibi birçok faktöre bağlıdır (Hellmen ve ark., 1993; Schneider ve ark., 1969). Ancak, en

doğru sonuçlar tümör boyutu, lenf yumrusu durumu ve klinik evre üzerine odaklanarak elde edilmiştir (Sorenmo ve ark., 2011).

İleri yaş, genellikle olumsuz bir prognostik faktör olarak düşünülse de, daha fazla maligniteyle ilişkilendirilmemiş ve tek başına olumsuz bir faktör olmayabileceği anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar, yaşın, tümör evresi ve tedavisiyle ilişkilendirilemediğini ve yaşlı köpeklerin gençlere göre kanser dışı nedenlerle ölme olasılığının daha yüksek olabileceğini göstermiştir (Goodwin ve ark., 1996). Bununla birlikte, dişi köpeklerde benign tümörlerin genellikle 8-9 yaş arasında, malign tümörlerin ise 10 yaş arasında görülmesi, meme tümörleri ile yaş arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Zatloukal ve ark., 2005).

Tümör boyutu, birçok çalışmada prognostik açıdan önemli olduğu vurgulanmıştır (Bostock, 1986; Kurzman ve Gilbertson, 1986; Misdorp ve Hart, 1976; Yamagami ve ark., 1996). Üç cm çapından küçük tümörler, daha büyük olanlara kıyasla daha iyi bir prognozla ilişkilidir. Yapılan birçok çalışma (Chang ve ark., 2005; Philibert ve ark., 2003; Yamagami ve ark., 1996) tümör boyutu 5 cm'den büyük olan köpeklerin prognozunun önemli ölçüde kötü olduğunu bulmuştur. Hastalığın evresi de prognoz için önemli bir bilgi sağlar. Meme tümörlerinde olduğu gibi, ileri evredeki köpeklerin, erken evredekilerle karşılaştırıldığında daha kısa bir yaşam süresine sahip olduğu bulunmuştur (Philibert ve ark., 2003).

Tümör tipi, histolojik değişim ve derece gibi faktörlerin de prognostik önemi olduğu bildirilmiştir. Sarkomu olan köpekler, malign epitelyal tümörleri olanlara göre genellikle daha kötü bir prognoza sahiptir (Hellmen ve ark., 1993; Langenbach ve ark., 1998; Misdorp ve Hart, 1976). Malign epitelyal tümörler, bölgesel lenf yumrularına ve akciğerlere lenf yoluyla metastaz yapma eğilimindedir, mezenşimal tümörler ise hematojen yoluyla doğrudan akciğerlere metastaz yaparlar (Goldschmidt ve ark., 2001). Benign meme tümörleri, malign meme tümörlerine kıyasla genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir (Misdorp, 2002). Tümör derecesi de hastalığın seyri açısından önemlidir. Tümör kaynaklı ölümler, histopatolojik derece 1 için %41,6, derece 2 için %70,3 ve derece 3 için %100 olarak bildirilmiştir (Millanta ve ark., 2006).

Biyopsi örneklerinde tümör sınırlarının iyi değerlendirilmesi önemlidir. Primer tümörün ne kadar büyük ve geniş yayıldığı, prognozun o kadar kötü olduğunu gösterir (Karayannopoulou ve ark., 2005). Meme tümörlerinde özellikle tümörün çevresinden başlayan ödem, kötü prognozun bir göstergesidir (Chang ve ark., 2005; Karayannopoulou ve ark., 2005).

Meme tümörlerinde prognoz genellikle birinci mastektomi operasyonundan sonra hastanın yaşama oranı olarak ifade edilir. Farklı çalışmalarda, bu oranın %25 ile %40 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2005; Karayannopoulou ve ark., 2005). Mastektomi sonrası ölüm nedeni genellikle metastazlardır ve en sık torasik bölge ve akciğerlerde görülür (Simon ve ark., 2006; Tiemessen, 1989).

2.12. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, bir hastalığın varlığı, tedavi sonucu ve prognozu hakkında bilgi veren biyolojik moleküllerdir. Kan veya dokularda ölçülebilirler (Cassidy ve Mobasheri, 2010; Henry, 2010). Tümör biyobelirteçleri, kanser riskini belirlemek, erken teşhis, tanı, hastalığın tekrarlanması veya ilerlemesini izlemek için kullanılır (Schrohl ve ark., 2003; Sturgeon ve ark., 2009). Bu biyobelirteçler, onkofetal proteinler, hormonlar, tümör antijenleri, enzimler ve diğerleri olarak sınıflandırılır (Küçükusta, 1992). Kanser hücreleri, tümör ile ilişkili antijenleri ifade eder. Bu antijenler, tümörlü hastalarda normal dokulardan farklı bir konsantrasyonda bulunursa biyobelirteç olarak kabul edilir (Henry, 2010; Mobasheri ve Cassidy, 2010). Tümör belirteçleri, tümörün kendisi veya konak tarafından tümöre yanıt olarak üretilir (Kilpatrick ve Lind, 2009). İdeal bir tümör belirteci, erken tanıya ve taramaya yardımcı olmak için spesifik ve duyarlı olmalıdır (Amayo ve Kuria, 2009). Bu biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllüğü, klinik yararlarını belirler (Schrohl ve ark., 2003; Sturgeon ve ark., 2009).

Bazı biyobelirteçler tek bir tümöre spesifik olabilirken çoğu biyobelirteç, aynı doku tipindeki farklı tümörler tarafından üretilir. Kanserli hastaların kanında veya kanser dokusunda daha yüksek seviyelerde bulunabilirler, ancak sağlıklı hücrelerde de var olabilirler ve kanda düşük seviyelerde bile ölçülebilirler (Amayo ve Kuria, 2009).

Ayrıca, bazı biyobelirteçler benign tümörlerde veya tümör olmayan yangısal hastalıklarda artış gösterebilir (Küçükusta, 1992).

2.12.1. Kanser Hücre Proliferasyonu ve Apoptosis İle İlgili Biyobelirteçler

2.12.1.1. Ki-67

Tümör proliferasyonu ve apoptoz ile ilişkili olan yaygın olarak kullanılan Ki-67, farklı tümör tiplerinde tespit edilebilir. Ayrıca, prognostik bir biyobelirteç olarak sıkça kullanılır. Ki-67, hücre çekirdeğinde sadece hücre bölünmesinin interfaz evresi ve mitotik bölünme sırasında belirlenebilir. G1 fazında düşük seviyelerde bulunurken, S ve G2 fazlarında miktarı artar. M fazında ise en yüksek seviyelere ulaşır ve mitotik bölünme tamamlandıktan sonra ortadan kaybolur (Tokuda ve ark., 2017; Queiroga ve ark., 2011). Tümörlü köpeklerde, Ki-67 seviyeleri tümör derecesi ile pozitif korelasyon gösterirken, sağlıklı köpeklerin serumunda bulunmazlar (Nowak ve ark., 2007). Benign tümörlerdeki miktarı, malign tümörlere göre daha düşüktür. Yüksek Ki-67 seviyeleri, metastaz, kötü prognoz ve düşük hayatta kalım ile ilişkilidir (Gizinski ve ark., 2003; Nowak ve ark., 2015; Queiroga ve ark., 2011). Büyük tümör boyutu, inflamasyon ve ülserasyon, invazyon ve lenf nodu metastazı olan tümörler, en yüksek Ki-67 miktarlarına sahiptir (Lohr ve ark., 1997; Nowak ve ark., 2015; Rodrigues ve ark., 2016). Genç köpeklerde Ki-67 seviyeleri, yaşlı köpeklerin tümör proliferasyon sürecinin daha yavaş olmasından dolayı daha yüksektir (Nowak ve ark., 2015).

2.12.1.2. Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni (Proliferating Cell Nuclear Antigen-PCNA)

PCNA, hücre çekirdeğinde DNA sentezi sırasında belirlenen bir protein olan yardımcı DNA polimeraz δ (Delta) proteinidir. Hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı, kromatin montajı, RNA transkripsiyonu ve hücre döngüsünün korunması gibi görevleri vardır (Jurikova ve ark., 2016; Peña ve ark., 2014). Miktarı G1 fazından itibaren artar, S fazında en yüksek seviyeye ulaşır ve G ve M fazlarında yüksek düzeyde kalır (Peña ve ark., 1998; Zacchetti ve ark., 2003). Tümörün tipi ve boyutu, malignite derecesi, farklılaşma derecesi, nükleer derece, mitotik indeks ve lenf nodu metastazı arasında PCNA miktarları ile pozitif bir ilişki vardır. Miktarı, yüksek maligniteye sahip, büyük

boyutlu, ülserasyonlu, evre II veya III ve bölgesel lenf nodu metastazı olan tümörlerde daha yüksektir. Ayrıca, yüksek miktarı kötü bir prognozu ve düşük hayatta kalımı düşündürmektedir (Carvalho ve ark., 2016).

2.12.1.3. Protein p53 (p53)

Hücre neoplastik transformasyon, hücre bölünmesi ve apoptozun bir biyobelirteci olan p53 proteini, hücre döngüsü ve apoptozun kontrolünden sorumludur (Dileepkumar ve ark., 2016; Peña ve ark., 2014; Rodo ve Malicka, 2008). Ayrıca, tümör oluşumunu baskılayıcı bir etkiye sahiptir ve tümörlü dokuda birikerek onkogen görevi görür (Sorenmo, 2003). Kötü prognoz ve düşük hayatta kalım, artan p53 miktarları ile ilişkilidir (Klopfeisch ve Gruber, 2009).

2.12.2. Tümörün Metastaz Potansiyeli ile İlgili Biyobelirteçler

2.12.2.1. Epitel-kadherin (E-kadherin)

Epitel-kadherin, kalsiyuma bağımlı bir transmembran glikoproteindir ve hücre-hücre adezyonundan sorumludur (Matos ve ark., 2006), herhangi bir dokunun normal yapısını korur. Kadherinler arasında E-, P- ve N-kadherinler bulunur. Miyoepitelyal hücrelerde Plasental-kadherin (P-kadherin) bulunur ve yüksek dereceli tümörlerdeki artışı tümörün agresifliğini ve kötü prognozunu gösterir. Epitelyal hücresel adezyonda yer alan E-kadherin, en sık değerlendirilen kadherindir. Düşük düzeyde E-kadherin, köpek meme tümörlerinin çoğunun epitelyal kökenli olduğu için, tümör gelişiminin artması, hastalık ilerlemesi, malignite, metastazın agresifliği ve hayatta kalım ile ilişkilidir (Matos ve ark., 2006; Nowak ve ark., 2007; Peña ve ark., 2014). Epitel-kadherin, β -kadherin ile etkileşime girerek katenin olarak adlandırılan bir grup proteine bağlanır. Sitoplazmik bir protein olan β -kadherin, neoplastik süreçte parçalanır ve tümör hücrelerinin sitoplazmasında ve çekirdeğinde birikir. Miktarı, tümör ilerlemesi, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Kandefer-Gola ve ark., 2016). Düşük E-kadherin düzeyleri, daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilir, ancak diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmelidir (Kaszak ve ark., 2018).

2.12.2.2. Karsinoembriyonik Antijen (Carcinoembryonic antigen-CEA)

Karsinoembriyonik antijen (CEA), klinik uygulamalarda en sık tercih edilen bir hücre yüzeyi glikoproteinidir ve hücre içi yapışmada görev alır (Shao ve ark., 2015). CEA, gastrointestinal mukozada üretilir ve kolon, meme ve akciğer kanseri hücrelerinde yoğun olarak bulunur. Sürekli yükselen CEA seviyeleri, tedaviye yanıt vermeme veya tedavi sonrası nüksü gösterebilir (Guadagni ve ark., 2001). Metastatik hastalarda, lokalize hastalığı olanlara göre daha yüksek CEA seviyeleri gözlenir (Shao ve ark., 2015). Ayrıca, yüksek CEA seviyeleri metastatik hastalıkla ilişkilidir. CEA ölçümleri, operasyon öncesi tümör boyutu ve patolojik evreyle ilişkilidir (Kabel, 2017). Meme tümörlü köpeklerde, sağlıklı köpeklere göre serum CEA seviyeleri daha yüksektir (Campos ve ark., 2012) ve bu seviyeler birincil ve metastatik tümör boyutuna doğrudan bağlıdır (Kabel, 2017). Erken tanıda kullanılabilirliği şüpheli olan CEA, Kanser Antijeni 15-3 (CA 15-3) ile birlikte kullanıldığında daha yararlı olabilir (Manuali ve ark., 2012; Shao ve ark., 2015).

2.12.2.3. Karbonhidrat Antijeni 15-3 (Carbohydrate Antigen-CA 15-3)

Mucin 1 veya MUC 1 olarak da bilinen büyük bir transmembran glikoprotein olan müsin 1 geninin ürünüdür (Manuali ve ark., 2012). Malign transformasyon sırasında, CA 15-3 sitoplazmadan ve membran yüzeyinden eksprese edilebilir (Duffy ve ark., 2010). CA 15-3'ün fizyolojik görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte, hücre-hücre etkileşimini azalttığı ve tümör hücresinin lizisini engellediği bilinmektedir (David ve ark., 2016). CA 15-3, malignite sürecinde yapışmayı engelleyen bir molekül gibi davranır, tümör hücrelerinin ayrılmasını sağlar ve tümör hücrelerinin metastazını artırır. CA 15-3 seviyeleri, tümör derecesiyle pozitif korelasyon gösterir ve yüksek seviyeler kötü klinik evre ve kötü prognozla ilişkilidir. Serum CA 15-3 seviyeleri, histopatolojik grade II ve grade III karsinomlu köpeklerde grade I karsinomlu olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Manuali ve ark., 2012). Ayrıca, ilk nüksün bağımsız bir göstergesi olarak da bildirilmiştir (Berruti ve ark., 1994). CA 15-3, normal meme dokusunun yanı sıra benign meme tümörlerinde de eksprese edilir (Manuali ve ark., 2012).

2.11.1. Anjiyogenezis ile İlgili Biyobelirteçler

Anjiyogenezis ile ilgili biyobelirteçler arasında yer alan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF), anjiyogenezi kontrol ettiği için sıkça kullanılan bir faktördür. VEGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D olmak üzere dört gen tarafından kodlanır. VEGF-A ve VEGF-B, anjiyogenezden sorumlu iken VEGF-C ve VEGF-D, lenfanjiyogenezden sorumludur (Milanta ve ark., 2010).

2.12.3.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGF, sağlıklı dokularda yeni damar oluşumunu ve işlevlerini düzenler. Ayrıca hücre göçünü, endotelyal proliferasyonu uyarır, hücrelerin kan damarlarından uzaklaşmasını sağlar. Mikrovasküler geçirgenliği artırarak uzak metastaz oluşumuna izin verir, yeni damar oluşumunu teşvik eder ve apoptozu inhibe eder (Milanta ve ark., 2010; Moschetta ve ark., 2015; Santos ve ark., 2010). Yüksek VEGF seviyeleri, kötü klinik evre, kötü prognoz ve düşük hayatta kalım ile pozitif korelasyon gösterir. Ayrıca infiltratif büyümeli ve nekrozlu tümörlerde VEGF seviyeleri artar. Bu nedenle VEGF, tümör gelişimi ve metastazın bir göstergesi olarak kabul edilir (Queiroga ve ark., 2011).

2.12.3.2. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR/HER-1), transmembran bir tirozin kinaz reseptörüdür ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörleri (HER) ailesine aittir (Kim ve ark., 2011). EGFR, malign tümörlerde kanser hücresi göçünü destekleyen bir rol oynadığı düşünülmektedir (Masuda ve ark., 2012). EGFR, tümör hücrelerinin büyümesi, farklılaşması, çoğalması ve anabolizmasında önemli bir rol oynar (Tang ve ark., 2012; Kaszak ve ark., 2018). Anjiyogenezi ve metastazı artırarak kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (Carvalho ve ark., 2013). Meme tümörlerinde EGFR'nin rolü, köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (Carvalho ve ark., 2013; Gama ve ark., 2009). Yüksek EGFR seviyeleri, tümör boyutu, tümör nekrozu, mitotik indeks, tümörün histolojik derecesi, lenf nodlarındaki durumu ve kötü klinik evre ile ilişkilidir (Carvalho ve ark., 2013; Guimarães ve ark., 2014). Tümörü 10 cm'den küçük olan köpeklerde, sağlıklı köpeklere kıyasla kan EGFR seviyeleri daha yüksektir. Ayrıca, meme tümörlü kısırlaştırılmış

köpeklerle kısırlaştırılmamış köpekler karşılaştırıldığında, kısırlaştırılmamış köpeklerin kan EGFR seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Günay, Uçmak ve ark., 2021).

2.12.3.3. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-HER-2), önemli bir tümör belirteci olarak kabul edilmektedir ve tümör büyümesini, hayatta kalma süresini ve farklılaşmayı düzenler (Singer ve ark., 2012; Campos ve ark., 2015). HER-2 normalde epitelyum hücrelerinden çıkan hücrelerde ifade edilir, ancak meme, akciğer, idrar kesesi, pankreas, prostat ve diğer organlarda kanser hücrelerinde aşırı ifade edilir (English ve ark., 2013). Reix ve ark., (2016), HER-2'nin nükslerin erken tanısında ve metastazların durumunun belirlenmesinde yararlı bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir. Kemiğe metastaz yapan meme tümörlerinde HER-2 miktarı genellikle yüksek değildir, ancak HER-2'nin yüksek olduğu meme tümörleri genellikle akciğer, karaciğer ve beyin gibi iç organlara metastaz yapar (SavciHeijink ve ark., 2015). Kötü prognoz bir belirteci olarak kabul edilse de, yapılan çalışmalar bunu doğrulamamıştır (Campos ve ark., 2015; Dutra ve ark., 2004; Guimarães ve ark., 2014; Hsu ve ark., 2009; Kim ve ark., 2011; Ressel ve ark., 2013). Benign ve malign tümörlerde HER-2 miktarları arasında fark görülmemiştir (Campos ve ark., 2015; Kim ve ark., 2011; Ressel ve ark., 2013). Hsu ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, HER-2 saptanan malign tümörlü köpeklerin HER-2 negatif olanlara göre daha uzun süre hayatta kaldığı gösterilmiştir. Bu gibi durumlardan dolayı HER-2'nin tümör oluşumuna katkıda bulunabileceği, ancak malign transformasyon için gerekli olmadığı veya en azından malignitenin iyi bir belirteci olmadığı düşünülmektedir (Kaszak ve ark., 2018).

2.12.3.4. "Metabolomik" Belirteçler

Metabolomik, biyolojik örneklerdeki düşük moleküler ağırlıklı metabolitlerin (<1500 Da) kapsamlı ve sistematik bir şekilde tanımlanması ve miktarının belirlenmesi olarak tanımlanır ve metabolom, hücre, doku, organ veya organizmada bulunan tüm metabolitlerin bir kümesidir (Bujak ve ark., 2015; Fiehn, 2001). Metabolomik alanı

geliştiğinden beri tümörlerle ilgili çalışmaların sayısı artmıştır (Woo ve ark.,2009). Metabolik yollardaki değişiklikler genellikle kanser ilerlemesi ile bağlantılıdır. HBC'lerde 5-hidroksimetil-2-deoksiüridin ve -hidroksi-2-deoksiguanozin konsantrasyonları gibi idrar biyobelirteçlerinin arttığı belgelenmiştir (Budczies ve ark. 2012). HBC'lerin kapsamlı bir metabolik haritası geliştirilmiştir. Sitidin-5-monofosfat/pentadekanoik asit metabolik oranı, neoplastik ve sağlıklı dokular arasında bir ayırt edici olarak bulunmuştur (Zhang ve ark. 2012). Veteriner hekimlikte, metabolomik araştırmalar hala sınırlıdır ve farklı kanserlere odaklanan sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Köpek mesane kanserinde, idrar metabolitlerinin profilinin çıkarılması ve karşılaştırılması ile bağlantılı NMS tabanlı metabolomik çalışma gerçekleştirilmiştir. Üre, kolin, metil guanidin, sitrat, aseton ve β -hidroksibütirat yüksek oranda duyarlı biyobelirteç adayları olarak tanımlanmıştır. Çok yeni bir çalışmada, CMTs hastalarının idrar örneklerinde üç triptofan metaboliti, 5-hidroksiindolasetik asit, serotonin, indoksil sülfat ve kinürenik asit, iki tirozin metaboliti, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin ve epinefrin daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Valko-Rokytská ve ark. 2020). Bu nedenle, tirozin ve triptofan metabolitleri CMT'lerde faydalı biyobelirteçler olarak önerilmektedir (Valko-Rokytská ve ark. 2020). Metabolomik, özellikle insanlarda kanser prognozunu değerlendirmek için yararlı görünmektedir. Daha yüksek glisin doku konsantrasyonları HBCs hastalarında kötü prognoza işaret etmektedir (Sitter ve ark. 2010). Aynı çalışmada, ameliyattan beş yıl sonra sağlıklı bireylere kıyasla metastaz ve nüks olan hastalarda daha düşük taurin ve glisin doku konsantrasyonları bulunmuştur. Dolayısıyla, genel olarak tıpta metabolomik, kanserlerin erken teşhisi ve hayatta kalma oranı prognozu için etkili bir yol olduğu izlenimini vermektedir. Ancak hala daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.12.4. Hormon Reseptörleri

2.12.4.1. Östrojen Reseptörü (Estrogen Receptor-ER)

Östrojen reseptörü, meme bezi tümörlerinin etkili biyobelirteçlerinden biridir (Kabel ve ark., 2016). Hem prognostik değeri hem de meme tümörlerinde tedavi yanıtının önemli

bir biyolojik göstergesidir. Bu reseptör, nükleer steroid reseptörleri ailesine aittir ve 17 beta östradiol (E2) hormonu tarafından düzenlenir (Zwart ve ark., 2011). Östrojen, hücresel büyüme, çoğalma ve farklılaşma için gereklidir (Kabel ve ark., 2016). Ayrıca tümör gelişiminde de etkisi olduğuna inanılmaktadır (Kim ve ark., 2014). Meme dokusundaki östrojen reseptörü miktarı, hormonal dirençli meme tümörü olasılığının belirlenmesinde yardımcı olur (Lumachi ve ark., 2013). ER miktarı ne kadar yüksekse, endokrin tedaviye yanıt verme olasılığı da o kadar yüksek olur (Bae ve ark., 2015). Bazı çalışmalarda, benign tümörlerde ER ifadesinin daha yüksek olduğu gözlenirken, diğer çalışmalarda malign tümörlerde artmış östrojen seviyeleri tespit edilmiştir (Caceres ve ark., 2016; Queiroga ve ark., 2015). Queiroga ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada, kötü prognozlu ve malign tümörlü hastalarda serum ve doku steroid hormon miktarının arttığı belirtilmiştir.

2.12.4.2. Progesteron Reseptörü (Progesterone Receptor-PR)

Progesteron reseptörü, meme tümörlerinde hormonal yanıtı etkili bir şekilde tahmin eden biyobelirteçlerden biridir (Shah ve ark., 2014). PR protein ürünleri, transkripsiyon, steroid ve lipid metabolizması, hücre büyümesi ve apoptoz gibi hücresel aktivitelerde görev alan hedef genlerden gelir ve bazıları meme tümörü gelişimiyle ilişkilidir (McCormack ve ark., 2007). PR-A ve PR-B adlı iki izoformu vardır ve farklı aktivitelere sahiptir. PR-B, bazı hücre tiplerinde güçlü bir transkripsiyonel aktivatörken, PR-A, PR-B'nin östrojen reseptörleri ve diğer steroid reseptörlerin bastırıcısıdır (Jacobsen ve Horwitz, 2012). Meme bezi tümörlerinde, bazı genler her iki izoform tarafından düzenlenirken, genellikle PR-B tarafından düzenlenir (McCormack ve ark., 2007).

Bir çalışmada (Kim ve ark., 2014), östrojen negatif (ER-) ve progesteron pozitif (PR+) tümörlerin, ER⁺ ve PR⁺ olanlardan daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu, bununla birlikte ER⁻ ve PR⁻ olanların ise en kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür.

2.12.4.3. Prolaktin Reseptörü (Prolactin Receptor-PRL-R)

Prolaktin, ön hipofiz bezi tarafından üretilen bir hormondur ve çeşitli biyolojik etkilere sahiptir (Freeman ve ark., 2000). Laktojenik aktivitenin yanı sıra, insan ekstrapofiz

dokularında (kemik, beyin, lenfositler, plasentanın desidüal hücreleri, meme epitelyum hücreleri vb.) büyüme faktörü, nörotransmitter veya immün sistem düzenleyici olarak görev alır (Llovera ve ark., 2000). Meme epitel gelişimi için önemli olmasına rağmen, bazı çalışmalarda, dışarıdan verilen prolaktinin meme tümörü gelişim oranını artırdığı gösterilmiştir (Wenbo ve ark., 1997; Hankinson ve ark., 1999). Yapılan araştırmalar sonucunda, meme tümörlü köpeklerde serum prolaktin seviyelerinin sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olduğu, ayrıca malign tümörlerin benign tümörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum prolaktin seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Queiroga ve ark., 2015).

2.12.4.4. Östrojen Sülfat (Estrogen Sulfatase-SO4E1)

Yapılan çalışmalarda, serum östrojen sülfat konsantrasyonunun malign tümörlere, benign tümörlere ve sağlıklı dokuya göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Malign tümörlü hastalarda yüksek SO4E1 seviyelerinin, tümör nüksü veya uzak metastaz ile önemli bir ilişkisi olduğu bildirilmektedir (Queiroga ve ark., 2015).

2.12.4.5. Oksitosin Reseptörü (OTR)

Köpeklerde, OTR'lerin meme bezi tümörigenezindeki rolü bilinmemektedir. Şu anda, sadece bir çalışma OTR'nin bir köpek meme kanseri hücre hattında (Bergman, 2012; Hellmen, 1992) ekspresyonunu göstermektedir (Benavente ve ark., 2016). İnsanda, meme kökenli olanlar da dahil olmak üzere çeşitli kanser hücre hatlarında OTR'lerin varlığı tanımlanmıştır (Cassoni ve ark., 1994) ve OTR ekspresyonu kadınlarda primer meme karsinomlarında da gösterilmiştir (Bussolati ve ark., 1996) Ayrıca, OT'nin meme neoplazmalarının büyümesini modüle ettiği gösterilmiştir, çünkü insan kanser hücre hatlarında proliferasyonu inhibe ettiği veya uyardığı bildirilmiştir (Cassoni ve ark., 1994, 2001). Bu raporlar, OT'nin insan kanseri üzerinde terapötik etkileri olabileceği hipotezini desteklemektedir (Imanieh ve ark., 2014; Lerman ve ark., 2018) ve OT'nin CMT'lerdeki potansiyel rolünü değerlendirmek için araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.12.5. Yangı ile İlgili Biyobelirteçler

Prostaglandin biyosentezini katalize eden siklooksijenaz enzimi, araşidonik asitten prostaglandin üretimini sağlar. Prostaglandinlerin tümör gelişimi üzerinde etkili bir rol

oynadığı belirtilmektedir. Prostaglandin E2 oluşumunda meydana gelen enzimatik bozukluk, tümör ilerlemesiyle güçlü bir ilişkiye sahiptir (Queiroga ve ark., 2010). Siklooksijenaz 1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) olmak üzere iki izoformu vardır ve her birinin farklı biyolojik görevleri bulunmaktadır (Benavente ve ark., 2016; Brunelle ve ark., 2006; Carvalho ve ark., 2016; Queiroga ve ark., 2011).

2.12.5.1. Siklooksijenaz 1 (Cyclooxygenase-1-COX-1)

Siklooksijenaz 1, normal dokularda bulunan ve böbrek fonksiyonu, üreme ve mide hücre kontrolü gibi işlevlere sahip olan bir enzimdir (Benavente ve ark., 2016; Brunelle ve ark., 2006; Carvalho ve ark., 2016; Queiroga ve ark., 2011).

2.12.5.2. Siklooksijenaz 2 (Cyclooxygenase-2-COX-2)

Siklooksijenaz 2 (COX-2), araşidonik asidin prostaglandinler (PG), prostasiklinler ve tromboksanları içeren çeşitli moleküllere dönüşmesini kontrol eden bir enzimdir (Smith ve ark., 2000). COX-2'nin aşırı üretimi sonucunda artan PG üretimi, tümör anjiyogenezini uyarır, tümör apoptozunu azaltır, metastazı artırır, immün sistemi baskılar ve tümörle ilişkili inflamasyona neden olur (Araújo ve ark., 2016; Heller ve ark., 2005; Lavallo ve ark., 2009; Tamura ve ark., 2002).

COX-2 normal dokularda bulunmaz, ancak inflamatuvar reaksiyonlar, büyüme faktörleri, tümör promotörleri ve onkogenler tarafından uyarıldığında doku seviyelerinde artış gösterir. Bazı normal meme dokularında da COX-2 varlığı gözlemlenmiştir, özellikle malign meme tümörlerinde benign tümörlere göre COX-2 seviyeleri daha yüksektir (Benavente ve ark., 2016; Brunelle ve ark., 2006; Carvalho ve ark., 2016; Queiroga ve ark., 2011). Yapılan çalışmalar, COX-2 ekspresyonu ile anjiyogenez, uzak metastazlar, kötü prognoz ve kısa hayatta kalım arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Araújo ve ark., 2016; Millanta ve ark., 2006; Lavallo ve ark., 2009; Queiroga ve ark., 2010; Queiroga ve ark., 2011).

2.12.6. Gen Mutasyonları

2.12.6.1. Meme Kanseri Duyarlılık Proteini Tip 1 ve Tip 2 (Breast Cancer Type 1 ve Type 2 Susceptibility Protein-BRCA1/ BRCA2)

Köpeklerde meme tümörlerinin oluşumu birçok faktöre bağlıdır ve bazı köpek ırklarında genetik faktörlerin rolü daha önemlidir (Borge ve ark., 2011). Köpek meme tümörleri, BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CHEK2, TOX3, ERBB2, BRIP1, STK11 gibi genlerle ilişkilendirilmiştir (Rivera ve ark., 2009; Borge ve ark., 2011). Çoklu gen mutasyonları durumunda, BRCA1 ve BRCA2 genlerinin köpek ve insan meme tümörlerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı gözlenmektedir. BRCA1, insan kromozomu 17q21'de bulunur ve birçok dokuda ifade edilir. BRCA1 kaybı, hatalı DNA onarımı, anormal hücre döngüsü, artmış apoptoz ve tümörojenez yol açabilir (Yoshikawa ve ark., 2015). Hücrelerde BRCA1 eksikliği, radyasyona karşı aşırı duyarlılık ve oksidatif DNA hasarının düzeltilmesinde hatalarla birlikte kromozomal çift iplik kusurlarına neden olur (Gowen ve ark., 1998). Ayrıca BRCA1'in bir tümör baskılayıcı gen olduğu bulunmuştur (Yoshikawa ve ark., 2015). BRCA2, hücrelerde DNA rekombinasyonunun stabil kalmasında önemli bir role sahiptir. BRCA2 eksikliği, genomik kararsızlık ve tümör baskılamayı işaret eder (Enginler ve ark., 2014; Scully ve Livingston, 2000; Torres ve ark., 2021; Ventikaraman, 2002).

Özellikle malign tümörler BRCA1 ile ilişkilendirilirken, benign ve malign tümörler arasında BRCA2 düzeylerinde fark bulunmamaktadır (Nieto ve ark., 2003; Rivera ve ark., 2009). Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada (Yoshikawa ve ark., 2015), tümörlü dokularda BRCA2'nin normal meme dokularına göre azalmış olduğu bulunmuştur.

2.12.7. MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası negatif düzenlenmesinde yer alan küçük moleküllerdir. Farklı kanser türlerinde, hatta aynı tümör dokusunun içinde bile, miRNA miktarının değişebildiği gözlenmiştir. Ayrıca kanserin farklı evrelerinde farklı miRNA ekspresyonları gözlenebilir. miRNA'ların hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, anjiyogenezde, göçte ve apoptozda rolü vardır (Boggs ve ark., 2008). MikroRNA'ların, onkogenler veya tümör baskılayıcı genler gibi

davrandığı gözlenmiştir (Boggs ve ark., 2008; Bulkowska ve ark., 2017). Farklı tümörlerde farklı miRNA'lar gözlenmiştir. Örneğin, köpek duktal karsinomlarında miR-15a ve miR-16 aşağı regüle edilirken, köpek tubuler papiller karsinomlarında miRlet-7f, miR-181b, miR-21, miR-29b gibi miRNA'ların yukarı regüle edildiği gözlenmiştir (Boggs ve ark., 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, metastaz yapabilen ve yapamayan kanserler arasında miRNA miktarı açısından önemli farklılıklar olduğu ve bu farkın miRNA'yı önemli bir metastaz biyobelirteci haline getirdiği belirlenmiştir (Bulkowska ve ark., 2017).

2.12.8. Kanser Kök Hücreleri (Cancer Stem Cells-CSC)

Kanser kök hücreleri, aynı zamanda tümör başlatan hücreler (TIC) olarak da bilinir. Bu küçük hücre alt grubu, kendini yenileme ve farklılaşma yeteneği olan, çeşitli kanserlerde tümör hücrelerinin kökeni olan hücrelerdir (Pang ve Argyle, 2010). Nüks ve metastazdan sorumlu oldukları düşünülmektedir (Im ve ark., 2015; Pang ve Argyle, 2010), ancak kökenleri hala belirsizdir. Tümör kök hücrelerinin oluşumunun, normal kök hücrelerin malign dönüşümünden, olgun kanser hücrelerinin farklılaşmasından veya kendini yenileyebilen ve başka hücelere dönüşebilen kanser hücrelerinin uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Rybicka ve Krol, 2016).

2.12.9. Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (Circulating Tumor Cells-CTC)

Dolaşımdaki tümör hücreleri, primer tümörden veya metastazlardan köken alan ve periferik kanda bulunan hücrelerdir. Bu nedenle, özel tümör tiplerinin antijenik veya genetik özelliklerini taşırlar (Da Costa ve ark., 2013). Uzak metastaz oluşumunda rol aldıkları için metastatik biyobelirteç olarak kabul edilebilirler. Bu hücreler altı spesifik genin ekspresyonuyla belirlenir. Bu genler: AGR2, ATP8B1, CRYAB, F3, IRX3 ve SLC1A1 DNA mikrodizileridir (Da Costa ve ark., 2012). Bu genler arasında en yüksek özgüllük ve orta düzeyde hassasiyet CRYAB genine aittir (Da Costa ve ark., 2013).

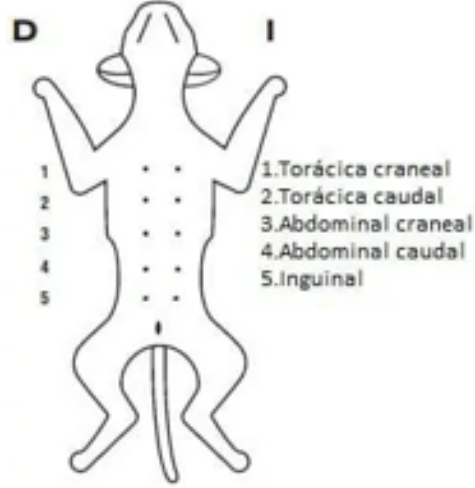
3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini Kayseri ilinde bulunan özel veteriner kliniklerine getirilen 3 adet ve Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen 4 meme tümörlü köpek oluşturdu. Kliniğe gelen ve çalışmaya dahil edilen bütün meme tümörlü köpeklerin klinik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Kitlelerin lokalizasyonu belirlendi ve anamnez bilgileri ile birlikte kayıt edildi. Operasyona karar verilmeden önce hastaların hemogram, kan biyokimya analiz sonuçları ve üç yönlü toraks radyografisi değerlendirildi. Her bir hasta için “Hasta Bilgileri Formu” (Şekil 3.1) düzenlendi.

Teşhis edilen kitleler tekniğine uygun olarak alındıktan sonra % 10'luk formaldehit solusyonuna konularak patoloji laboratuvarına sevk edildi.

Vaka:



Hayvanın Yaşı:

Hayvanınırkı:

Hayvanın Kilosu:

Daha önce doğum yaptı mı:

Kaç kez doğum yaptı:

Yavruların durumu:

Hormon tedavisi gördü mü:

Başka bir hastalık geçirdi mi:

Kan değerleri:

Kan Hormon değeri:

Patoloji Sonucu:

Not:

Şekil 3.1. Hasta bilgileri formu

3.2. Kan Alımı

Operasyon öncesi her bir hayvandan 5 ml venöz kan jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar serum elde edilmek üzere 4000 d/d'da 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 1.0 ml'lik ependorflara alınarak analizler yapılmaya kadar -80 °C derecede saklandı.

3.3. Histopatolojik Muayene

Numuneler alınıp histopatolojik inceleme için %10 nötral formalin solusyonunda tespit edildi. Dokular trimleme işlemini takiben parafinde bloklandı. Bu bloklar mikrotom ile kesilip (5-6 mikron) hematoksilen-eosin ile boyanıp ışık mikroskopuyla incelendi.

3.4. İmmunohistokimyasal İnceleme

Dokulardaki immunoaktiviteyi göstermek için Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği, ticari kitte (Zymed[®], Histostain Plus Kit, California, USA) öngörülen standart prosedüre göre yapıldı. Primer antikorlar olarak; bağ doku belirlemek için progesteron için de Anti-Progesterone Receptor antikorı kullandı. Negatif kontrol olarak dokulara PBS (pH 7.4), pozitif kontrol olarak primer antikorların üretici firmalarının önerdiği kontrol dokularına primer antikorlar uygulandı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitler adezivli lamlara alındı. Kesitler deparafinizasyon ve dehidrasyondan sonra, içerisinde sitrat buffer solüsyonu (pH 6) bulunan mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde sıralanarak LG marka mikrodalga fırında 500 watt 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra oda ısısına alınarak 30-35 dakika soğumaya bırakıldı. Soğumuş olan kesitler pH 7,2-7,4 PBS (0,01M Phosphate Buffer Saline)'de 3-5 dakika yıkandı ve non-spesifik antijenik bölgeleri bloke etmek için 10 dakika %3'lük H₂O₂ solüsyonunda tutuldu. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Doku çevresi silinerek dokular nemli bir ortamda yatay konularak üzerine primer antikor damlatıldı. Bir saat inkubasyona bırakıldı. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindikten sonra sekonder antibody (biotinli) damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindikten sonra Peroxidase-streptavidin damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi. Daha sonra AEC kromojen ile pozitif hücreler

tespit edilirken, Gill Hematoksilen ile 1-3 dakika zemin boyaması yapıldı. Daha sonra su bazlı yapıştırıcı ile kapatıldı. Pozitiflik ışık mikroskopuyla değerlendirildi.

3.5. İstatistik Analizler

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve histogram grafiği ile değerlendirildi. İki hormon arasındaki farkın önem kontrolleri Mann Whitney U testi ile yapıldı. Verilerin gösteriminde Ortanca (Min- Maks) kullanıldı. İstatistiksel analizler Stata/SE 17.0 (StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845, USA) yazılımı ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular



Şekil 4.1. Vaka 1'e ait operasyon sonrası meme tümörü görüntüsü



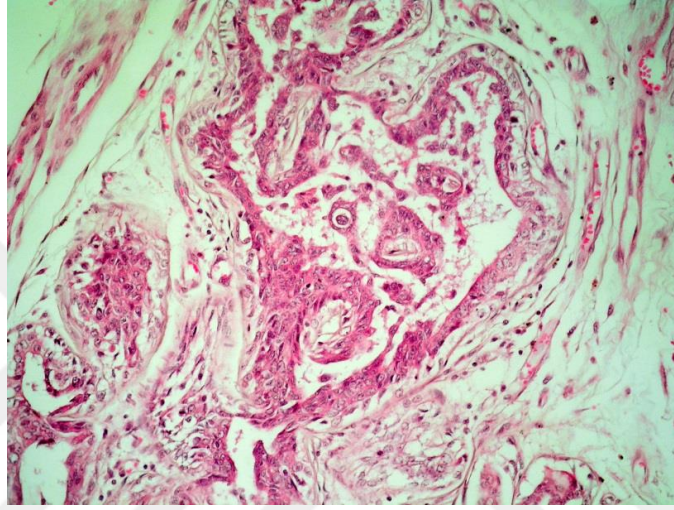
Şekil 4.2. Vaka 4'e ait operasyon öncesi görüntü



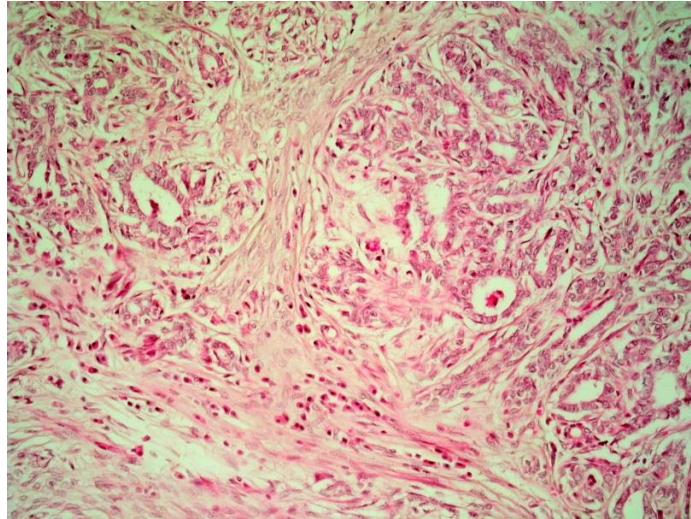
Şekil 4.3. Vaka 6'ya ait operasyon öncesi görüntü

4.2. Mikroskopik bulgular

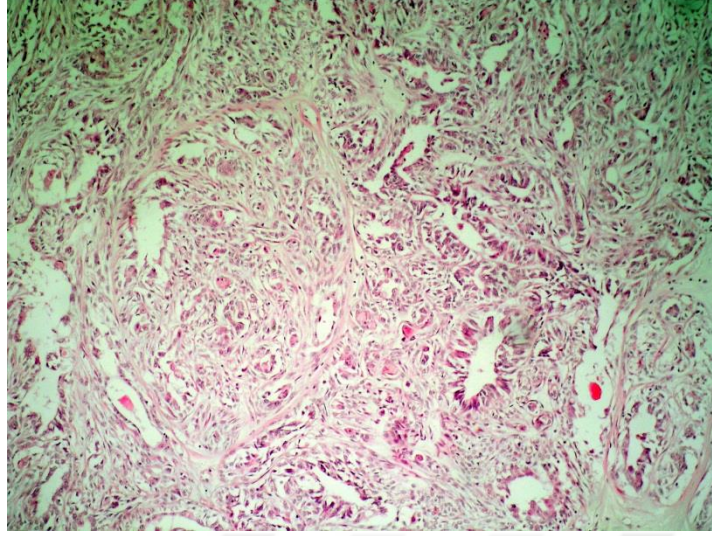
Kayseri ilinde bulunan veteriner kliniklerinden ve Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen 7 adet meme tumor şüpheli köpekten alınan meme loblarından 3 tanesi histopatolojik olarak kompleks karsinom (Şekil 1, 2, 3), 1 tanesinde karsinosarkom (Şekil 4) olarak değerlendirildi. Geriye kalan 3 adet meme tümörü şüpheli köpekten alınan meme dokusunda ise hiperplazik değişiklikler saptandı.



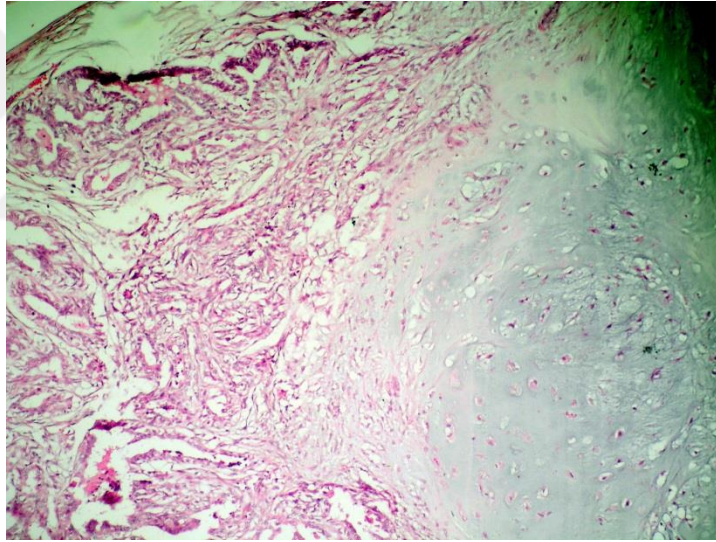
Şekil 4.4. Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; Vaka no: 2, H&E. Bar=20 µm.



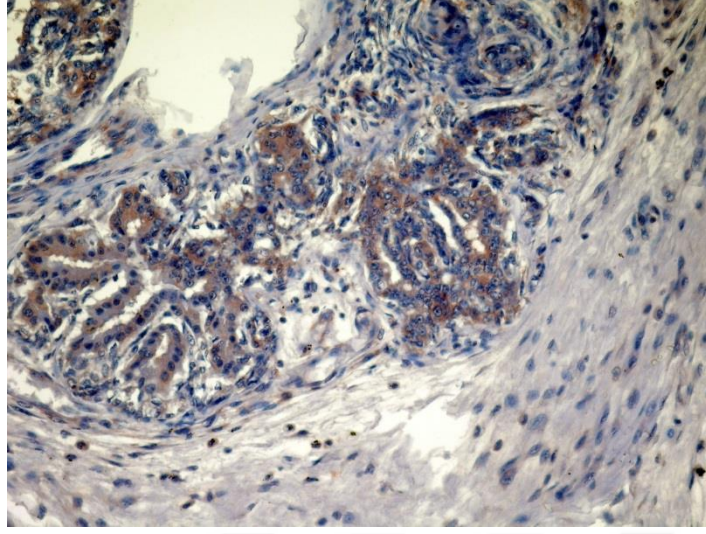
Şekil 4.5. Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; Vaka no: 3, H&E. Bar=20 µm.



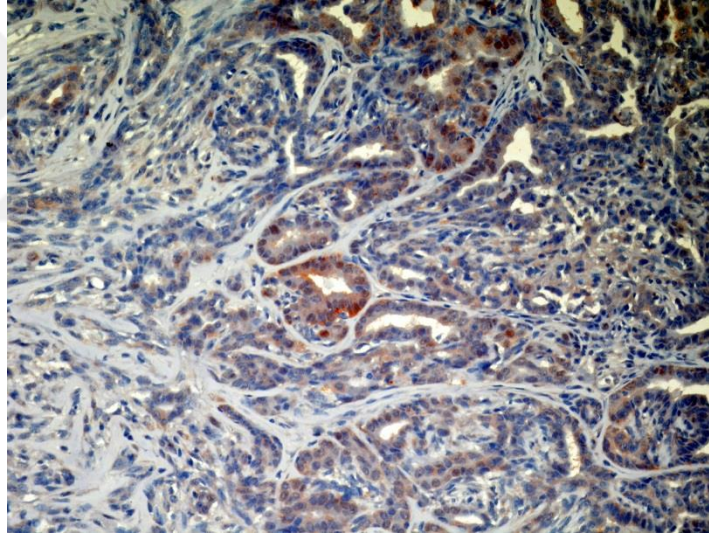
Şekil 4.6. Kompleks karsinom; tubuler yapılar oluşturan atipik epitel hücreleri; Vaka no: 6, Hx&E. Bar=20 µm.



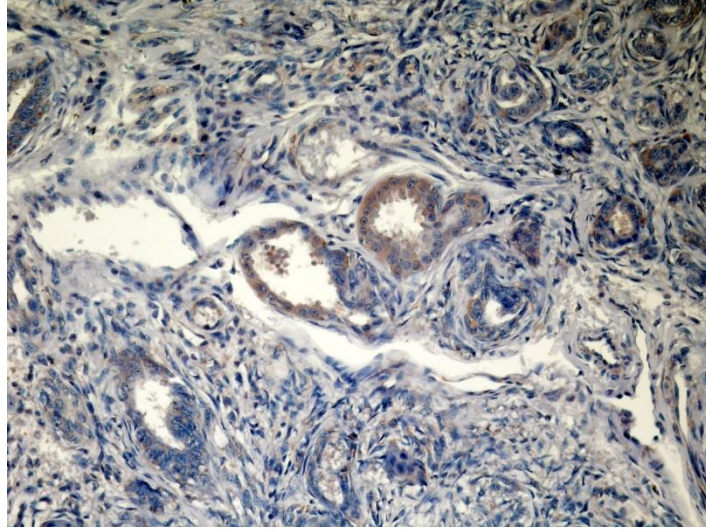
Şekil 4.7. Karsinosarkom; kıkırdak üretimiyle karakterize yapılar; Vaka no: 7, Hx&E. Bar=20 µm.



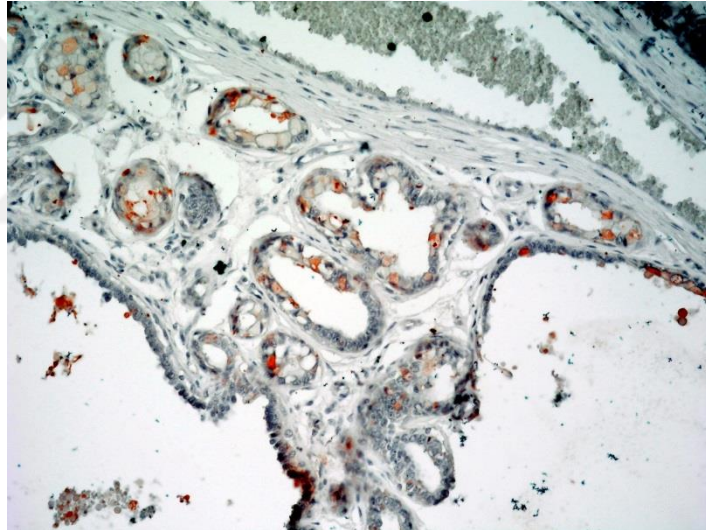
Şekil 4.8. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; Vaka no: 2, ABC metot, Bar=20 µm.



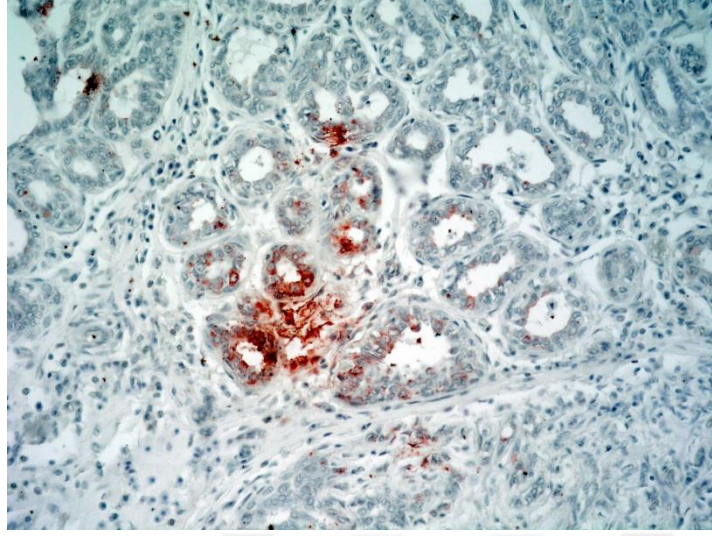
Şekil 4.9. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; Vaka no: 3, ABC metot, Bar=20 µm.



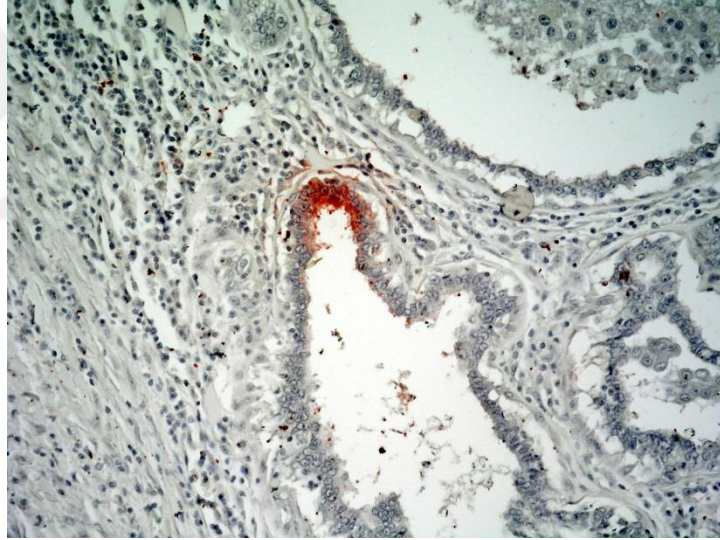
Şekil 4.10. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Estrogen Receptor alpha pozitifliği; Vaka no: 6, ABC metot, Bar=20 µm.



Şekil 4.11. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; Vaka no: 2, ABC metot, Bar=20 µm.



Şekil 4.12. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; Vaka no: 3, ABC metot, Bar=20 µm.



Şekil 4.13. Kompleks karsinom; meme epitel hücrelerinde Anti-Progesterone Receptor pozitifliği; Vaka no: 6, ABC metot, Bar=20 µm.

Tablo 4.1. Vakalarda kan östrojen-progesteron değerleri ile reseptörlerin dağılımı

VAKA	ESTRADIÖL (ng/ml)	PROGESTERON (ng/ml)	ESTRADIÖL RESEPTÖR	PROGESTRON RESEPTÖR
V1	0,00	0,79	-	-
V2	0,00	13,2	+	+
V3	4,55	8,62	+	+
V4	3,88	1,73	-	-
V5	0,00	0,12	-	-
V6	0,00	7,34	+	+
V7	0,00	0,05	-	-

Tablo 4.2. Estradiol ve progesteron ortalamaları

	Estradiol	Progesteron	P Değeri
Hormon Seviyesi	0.0 (0.0-4.55)	1.73(0.05-13.20)	0.038

Estradiol ve progesteron ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ($P<0.05$).

5.TARTIŞMA

Köpek meme tümörlerinin tanısında, birçok klinik ve labaratuvar yöntemine başvurulmaktadır. Histopatolojik tanı, özellikle cerrahi müdahaleden sonra, tümörün seyri, prognozu ve operasyon sonrası cerrahi girişimin devamı ve kemoterapi sürecinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Karayannopoulou ve ark 2001, Yamagami ve ark 1996).

Köpek meme tümörlerinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hayvanın yaşı, ırkı, steroid hormonlar, prolaktin, GnRH ve reseptörleri, bazı büyüme faktörleri, beslenme durumu, genetik faktörler etkili olduğu düşünülmektedir (Uçmak ve Enginler 2021).

Köpeklerde meme bezi tümörlerinin insidensinin 6-7 yaşlarından itibaren arttığı yaş ortalamasının ise 10-11 olduğu bildirilmiştir (Argyle ve ark., 2008, Sontaş ve ark., 2009; Zatloukal ve ark., 2005). Çalışmamızda 7 vakada ortalama yaş 9 olarak hesaplanmıştır. Köpeklerde genellikle küçük boy ırklarda meme bezi tümörleri görülsede ırkların dağılımında farklılıklar söz konusudur. En çok Poodle, English Spaniel, English Setter, English Cocker, Dachshunds, Fox Terriers, Boston Terriers, Cocker Spaniels, Pointers ırklarında gözlenir. Boxer, Beagle, Chihuahui, Labrador Retrievers ırkları ise daha az görülmektedir (Argyle ve ark., 2008, Sontaş ve ark., 2009; Zatloukal ve ark., 2005). Çalışmamızda vaka sayısının düşük olması belirgin bir ırk ortalaması vermemekle birlikte iki terrier ırkında tümör görülmüştür.

Kompleks karsinom, lobuler yapıda sıkça görülen bir tümördür. Yapısı hem epitelyum hem de myoepitel bileşenler içerir (Martins ve ark., 2002; Monteros ve ark., 2002). Çalışmamızda da vakaların üçünde kompleks karsinom tespit edilmiştir.

Östrojenler, P4, lobulo-alveolar gelişimin uyarılmasından sorumludur (Silberstein, 2001; Sorenmo ve ark., 2010). Ayrıca progesterinlerin ve östrojenlerin farmakolojik dozlarının ekzojen uygulanması kötü huylu meme tümörleri oluşum riskini artırdığında bildirilmektedir (Sorenmo ve ark., 2011). Çalışmamızda kandaki östrojen progesteron oranları ile reseptörler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde “Vaka 3’de” östrojen 4,55 ve progesteron 8,62 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.1.).

Enginler ve ark. (2014) meme tümörlü köpeklerin kan serumunda E2, SO4E1, T, P4 ve PRL seviyelerini araştırmışlar ve sadece PRL seviyesinin meme tümörlü köpeklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmayıp sadece kandaki oranları değerlendirilmiştir. Bununla birlikte hiçbir vakada daha önce eksojen östrojen ve progesteron hormonu uygulanmadığı anemnez sorularında belirlenmiştir. Ancak çalışmamızda östrojen ve progesteron kaynağı bilinmemekle birlikte; Queiroga ve ark. kötü huylu meme tümörlü köpekleri sağlıklı köpeklerle karşılaştırdıkları çalışmalarında kan serumunda SO4E1, E2 ve T seviyelerini yüksek olarak tespit etmiş, başka bir çalışmada ise tümör tarafından üretilen östrojenler tümör büyümesini desteklediği gibi mitojen olarak da rol oynayacağı da bildirilmiştir (Sanchez-Archidona, 2007). Çalışmamızda “Vaka 4’de” kan östrojen seviyesi 3,88 progesteron seviyesi 1,73 ng/ml olmasına rağmen ER ve PR negatif çıkmıştır. Bu tümör tarafından üretilmiş olabileceği varsayımını ortaya koymaktadır.

Yapılan araştırmalarda normal meme dokusunun büyük bir kısmının östrojen ve progesteron reseptör pozitif olduğu ve artan kötü huylulukla reseptör ekspresyonun azaldığı ve çoğu metastaz yapan tümörlerde steroid-reseptörün negatif olduğu bildirilmiştir (Donay ve ark., 1995; Illera ve ark., 2006). Bununla birlikte, progesterinlerin ve östrojenlerin, köpeklerdeki meme bezi gelişimini doğrudan etkilediği,

bu organın her iki hormon için reseptörler içermesinden dolayı olması öngörülmektedir (Rutteman, 1988).

Histopatolojik bulgular esas alınarak Kompleks karsinom tanısı konulan 3 vakada immunohistokimyasal boyamalarda östrojen için Anti-Estrogen Receptor alpha (Şekil 4.8.-4.9.-4.10.), progesteron için de Anti-Progesterone Receptor (Şekil 4.11.-4.12.-4.13.), antikorlu meme epitellerinde pozitif tespit edilmiştir.

Karsinosarkom tanısı konulan vakada (Vaka no: 7) ise yukarıda bahsedilen antikorlarda pozitif boyama gözlenmemiştir. Ayrıca hiperplazik değişiklikler saptanan meme dokularında yapılan immunohistokimyasal boyamalarda Anti-Estrogen Receptor alpha ve Anti-Progesterone Receptor antikorları negatif olarak saptandı.

Kıkırdak ve kemik üremeleri içeren meme tümörlerinde kan parametrelerinden bakılan östrojen ve progesterone reseptör miktarlarının 0 olması ve bu meme tümörlerinden yapılan immunohistokimyasal boyamalarda da bu reseptörlerin negatif olması, meme tümörü şüphelerinde muhakak tümörün histopatolojik olarak tanımlanması gerektiği kanaatindeyiz (Vaka 7).

Millanta ark., (2006) yaptıkları çalışmada, kötü huylu meme tümörlü doku örneklerinde ER ekspresyonunu orta düzeyde ve PR ekspresyonunu düşük düzeyde pozitif olarak saptamışlardır. Çalışmamızda 3 vakada kötü huylu tümörlerde PR pozitif olası ile paralellik göstermiştir.

Enginler ve ark., (2014) meme tümörlü köpeklerin kan serumunda E2, SO4E1, T, P4 ve PRL seviyelerini araştırmışlar ve sadece PRL seviyesinin meme tümörlü köpeklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmada ise Queiroga ve ark., (2015) kötü huylu meme tümörlü köpekleri sağlıklı köpeklerle karşılaştırdıkları çalışmalarında kan serumunda SO4E1, E2 ve T seviyelerini yüksek olarak tespit etmişlerdir. Her iki çalışmadada kan hormone seviyeleri ile ER ve PR ile ilişki kurulmamıştır.

Çalışmamız bulguları ile köpeklerde meme tümörü olgularında kan parametrelerinden östrojen ve progesterone reseptör miktarlarının değerlendirilip, bu tümör dokularında

doku reseptörlerin immunohistokimyasal olarak pozitif boyanması tumorun prognozu hakkında bize ön bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Anti-Estrogen Receptor alpha ve Anti-Progesterone Receptor pozitiflik gösteren vakalarda (Tablo 4.1.) kanda progesterone seviyeleride yüksek çıkarken vaka 3 hem östrojen ve hem de progesterone oranları yüksek çıkmıştır. Ancak istatistiksel olarak ortaya konulamamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç 1: Hem histopatolojik hem de immunohistokimyasal bulgular birlikte değerlendirildiğinde; literatür bilgi dahilinde östrojen-progesterone reseptörlerine bakıldığında tümörlerin tiplendirilmesinde önemli olduğu,

Sonuç 2: Meme tümörü şekillenmiş köpeklerde operasyon sonrası yapılacak girişimlerde hem histopatolojik hem de immunohistokimyasal bulguların tespit süreci uzun olduğundan karar aşamasında farklı muayene yöntemlerin kullanılması,

Öneri 1: Östrojen-progesterone reseptörleri ile kan östrojen-progesteron seviyesiyle ilişkisi bakımından net bir ilişki kurmak için vaka sayının artırılarak yeni çalışmaların yapılması uygun bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Amayo A. ve Kuria, JG. Clinical Application of Tumour Markers: A Review, East African Medical Journal, Vol. 2009; 86: 12-19.
- Andersen AC, ve Rosenblatt LS. The effect of whole body X radiation on the median life span of female dogs (beagles), Radiation Research, 1969;39: 177 200.
- Araújo MR, Campos LC, Damasceno KA, Gamba CO, Ferreira E, Cassali GD. HER-2, EGFR, Cox-2 and Ki67 expression in lymph node metastasis of canine mammary carcinomas: Association with clinical-pathological parameters and overall survival, Research in Veterinary Science, Volume 2016; 106: 121-130.
- Argyle DJ, Turek MM, Mac Donald V. Canine and Feline Mammary Tumors, Decision Making in Small Animal Oncology, In: Argyle D.J, Brearley M.J, Turek M.M. (eds.), Wiley-Blackwell, Iowa, 2008; 3: 327-331.
- Aydoğan A. Köpek Meme Tümörlerinin Tanısında Histopatolojik Ve İmmunohistokimyasal İncelemeler (Ph.D. Thesis), Adnan Menderes Üniversitesi, 2010.
- Aydoğan A. Metin N. Detection of cell origin by immunohistochemistry in canine mammary tumours, Revue De Medecine Veterinaire, 2013; 164: 7, 395-399.
- Baba AI, Câtoi C. Comparative Oncology, The Publishing House of the Romanian Academy, Bükreş, 2007.

- Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ, Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer, *BMC Cancer*, 2015; 15: 138-145.
- Baştan A. ve Zonturlu A, Köpek meme tümörlerinde yaş, ırk, tümör tipi ve yerleşim yeri arasındaki ilişkinin araştırılması, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2002; 49: 203-206.
- Benavente MA, Bianchi CP, Aba MA. Canine Mammary Tumors: Risk Factors, Prognosis and Treatments, *Journal of Veterinary Advances*, 2016; 6(8): 1291-1300.
- Benazzi C, Sarli G, Galeotti M, Marcato PS. Basement membrane components in mammary tumours of the dog and cat, *Journal of Comparative Pathology*, 1993; 109 (3): 241-252.
- Benjamin SA, Lee AC, Saunders WJ. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles, *Veterinary Pathology*, 1999; 36: 423-436.
- Bergman I. The Significance of Oxytocin in Canine Mammary Tumours MSc Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden, 2012.
- Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L. Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease, *European Journal of Cancer*, 1994; 30A: 2082-2084.
- Boggs RM, Wright ZM, Stickney MJ. MicroRNA expression in canine mammary cancer, *Mammalian Genome*, 2008; 19:561-569.
- Boldizsar H, Szenci O, Muray T, Csanki J. Studies on Canine Mammary Tumors. I. Age, seasonal, breed distribution, *Acta Veterinaria Hungarica*, 1992; 40: 75-87.
- Borge KS, Børresen-Dale AL, Lingaas F. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour, *Veterinary and Comparative Oncology*, 2011; 9(4):241-250.

- Book SA, Culbertson MR, Goldman M, Parks J, Rosenblatt LS, Spangler WL. Strontium-90 and radium- 226 toxicity in beagle dogs: current status, Laboratory for Energy-related Health Research, Annual Report, 1983, p. 2.
- Bostock DE. Canine and feline mammary neoplasms, *British Veterinary Journal*, 1986; 142:506-515.
- Bravo D, Casallas PEC, Amaya JO. Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007, *Revista MVZ Córdoba*, 2010; 15(1):1925-1937.
- Brodey RS, Fidler IJ, Howson AE. The relationship of estrus cycle irregularity, pseudo-pregnancy, and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1967; 149:1047-1049.
- Brodey RS, Goldschmidt MH, Roszel JR. Canine mammary gland neoplasms, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1983;19: 61-90.
- Bronden LB, Nielsen SS, Toft N, Kristensen AT. Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark, *Veterinary Record*, 2010; 166:586-590.
- Brunelle M, Sartin EA, Wolfe LG. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines, *Veterinary Pathology*, 2006;43:656-66.
- Brzezinski A. Melatonin in humans, *The New England Journal of Medicine*, 1997; 336:18695-18607.
- Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J. Pharm. Biomed. Anal*, 2015;113: 108-120.
- Bulkowska M, Rybicka A, Senses KM, Ulewicz K, Witt K, Szymanska J, Taciak B, Klopfleisch R, Hellmén E, Dolka I, Gure AO, Mucha J, Mikow M, Gizinski S, Krol M. MicroRNA expression patterns in canine mammary cancer show significant differences between metastatic and non-metastatic tumours, *BMC Cancer*, 2017;17:728-735.

- Bussolati G, Cassoni P, Ghisolfi G, Negro F, Sapino A. Immunolocalization and gene expression of oxytocin receptors in carcinomas and non-neoplastic tissues of the breast. *American Journal of Pathology*, 1996;148: 1895-1903
- Budczies J, Denkert C, Müller BM, Brockmüller SF, Klauschen F, Györffy B, Dietel M, Richter-Ehrenstein C, Marten U, Salek RM. Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue—A GC-TOFMS based metabolomics study. *BMC Genom.* 2012, 13, 334.
- Caceres S, Peña L, Silvan G, Illera MJ, Woodward WA, Reuben JM, Illera JC. Steroid tumor environment in male and female mice model of canine and human inflammatory breast cancer, *Biomed Research International*, Volume 2016, Article ID 8909878.
- Campos LC, Lavallo GE, Estrela-Lima A, Melgaco de Faria JC, Guimarães JE, Dutra AP, Ferreira E, de Sousa LP, Rabelo EML, Vieira da Costa, AFD, Cassali GD. CA15.3, CEA, and LDH in Dogs with Malignant Mammary Tumors, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012;26: 1383-1388.
- Campos LC, Silva JO, Santos FS, Araujo MR, Lavallo GE, Ferreira E, Cassali GD. Prognostic significance of tissue and serum HER2 and MUC1 in canine mammary cancer, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2015; 27: 531-5.
- Carvalho MI, Guimarães MJ, Pires I, Prada J, Silva-Carvalho R, Lopes C, Queiroga FL. EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours, *Research in Veterinary Science*, 2013; 95: 1094-1099.
- Carvalho MI, Pires I, Prada J. Ki-67 and PCNA expression in canine mammary tumors and adjacent nonneoplastic mammary glands: prognostic impact by a multivariate survival analysis, *Veterinary Pathology*, 2016; 53:1138-46.
- Cassoni P, Sapino A, Negro F, Bussolati G. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines *Virchows Archiv*, 425 (1994), pp. 467-472

- Cassoni P, Sapino A, Munaron L, Deaglio S, Chini B, Graziani A, Ahmed A, Bussolati G. Activation of functional oxytocin receptors stimulates cell proliferation in human trophoblast and choriocarcinoma cell lines. *Endocrinology*, 2001;142: 1130-1136
- Chang SC, Chang CC, Chang TJ, Wong ML. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998- 2002), *Journal of American Veterinary Medical Association*, 2005; 227:1625-1629.
- Concannon PW, Spraker TR, Casey HW, Hansel W. Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches, *Fertility and Sterility*, 1981; 36: 373-387.
- Cos, S., ve Sánchez-Barceló, E. J. Melatonin and mammary pathological growth. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2000; 21(2), 133-170.
- D'arville CN, Evans BAJ, Borthwick G, Pierrepont CG, Aspects of steroid metabolism in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch, *Journal of Steroid Biochemistry*, 1980;13: 1407-1411.
- Da Costa, A, Lenze, D, Hummel, M. Identification of six potential markers for the detection of circulating canine mammary tumour cells in the peripheral blood identified by microarray analysis, *Journal of Comparative Pathology*, 2012;146;143-151.
- Da Costa A, Kohn, B, Gruber AD. Multiple RT-PCR markers for the detection of circulating tumour cells of metastatic canine mammary tumours, *The Veterinary Journal*, 2013;196:34-9.
- David JM, Hamilton DH, Palena C. MUC1 upregulation promotes immune resistance in tumor cells undergoing brachyury-mediated epithelial-mesenchymal transition, *Oncoimmunology*, 2016;5(4): e1117738.

- Davis S. ve Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: A summary of the evidence and studies in Seattle, *Cancer Causes ve Control*, 2006;17:539-45.
- Devarathnam J, Suresh Kumar RV, Bharathi S, Anand Kumar A. Jagapathi Ramayya, P, Epidemiological studies of canine mammary gland tumors, *The Pharma Innovation Journal*, 2021;10(7): 13-17.
- Dileepkumar KM, Maiti SK, Naveen K. Expression of p-53 and Cox-2 genes as tumour markers in spontaneous canine mammary tumours, *Advances in Animal and Veterinary Science*, 2016;4:294-300.
- Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL N. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs, *Journal of Small Animal Practice*, 2002; 43(6), 240-246.
- Donnay I, Wouters-Ballman P, Devleeschouwer N, Leclercq G, Verstegen J. Changes in oestrogen, progesterone and epidermal growth factor receptor concentrations and affinities during the oestrous cycle in the normal mammary gland and uterus of dogs. *Vet Res Commun* 1995; 19, 101-113.
- Donnay I, Rauis J, Devleeschouwer N, Wouters-Ballman P, Leclercq G, Verstegen J, Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs, *American Journal of Veterinary Research*, 1995;56(9): 1188-1194.
- Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, Hibbard HH, Klauber MR. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County, *Journal of the National Cancer Institute*, 1968; 40: 307-18.
- Dubik D, Dembinski TC, Shiu RPC. Stimulation of C-myc oncogene expression associated with estrogen-induced proliferation of human breast cancer, *Cancer Research*, 1987;47: 6517-21.

- Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer, *Clinica Chimica Acta*, 2010;411: 1869-74.
- Dursun N. *Veteriner Anatomi*, Medisan yayınevi, Ulus-Ankara,1999.
- Dutra AP, Granja NVM, Schmitt FC, Cassali GD. C-erb-B-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2004;1196; 37: 1673-1681.
- Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P, Olson P, Hedhammar A, von Euler H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002, *Preventive Veterinary Medicine*, 2005;69: 109-127.
- Emons G. ve Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynecological cancers, *Human Reproduction*, 1994;9: 1364-1379.
- Enginler SÖ, Toydemir TSF, Ateş A, Akış I, Armağan H, Öztabak K, Kırşan İ, Gündüz MC, Fırat İ. Assessment of Prolactin, Steroid Hormone Levels in Tissue Homogenate, Serum and Receptor Distributions in Canine Mammary Tumours, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2014; 20 (4): 553-559.
- Enginler SO, Akis I, Toydemir TS, Oztabak K, Haktanir D, Gunduz MC, Kirsan I, Fırat I, Genetic variations of BRCA1 and BRCA2 genes in dogs with mammary tumours, *Veterinary Research Communications*, 2014; 38: 21-27.
- English DP, Roque DM, Santin AD, HER2 expression beyond breast cancer: therapeutic implications for gynecologic malignancies, *Molecular Diagnosis ve Therapy*, 2013; 17(2): 85-99.
- Evans EH, Christensen G. *Miller's anatomy of the dog*, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1979.
- Fidler IJ, Abt DA, Brody RS. The biological behavior of canine mammary neoplasms, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1967;151(10): 1311-1318.

- Fidler IJ, Brodey RS. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1967; 151: 710-715.
- Fiehn O. Combining Genomics, Metabolome Analysis, and Biochemical Modelling to Understand Metabolic Networks. *Comp. Funct. Genom.* 2001; 2: 155-168.
- Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD. Does architectural lighting contribute to breast cancer? *Journal of Carcinogenesis*, 2006; 5: 20-27.
- Fisher B, Constantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Lawrence Wickerham D, Fisher ER, Margolese R, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AHG, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley L, Ketner M. A randomized trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors, *The New England Journal of Medicine*, 1989; 320(8): 479-84.
- Fowler EH, Wilson GP, Koestner A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histological classification, *Veterinary Pathology*, 1974; 11: 212-229.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G, Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiological Reviews*, 2000;3: 1523-1631.
- Gama A, Alves, A, Gärtner F, Schmitt F. P63: a novel myoepithelial cell marker in canine mammary tissues, *Veterinary Pathology*, 2003; 40: 412-420.
- Gama A, Gärtner F, Alves A, Schmitt F. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in canine mammary tissues, *Research in Veterinary Science*, 2009; 87: 432-437.
- Geil RG, ve Lamar JK. FDA studies of estrogen, progesterons, and estrogen/progesterone combinations in the dog and monkey, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1977;3: 179-193.
- Giles RC, Kwapien RP, Geil RG, Casey HW. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids, *Journal of the National Cancer Institute*, 1978; 60(6): 1351-64.

- Gizinski S, Boryczko Z, Katkiewicz M. Ki-67 protein as a prognostic factor in mammary gland tumors in female dogs, *Medycyna Weterynaryjna*, 2003; 59: 888-91.
- Glasspool RM, Evans TRJ. Clinical imaging of cancer metastasis, *European Journal of Cancer*, 2000;36(13): 1661-70.
- Gobello C, Corrada Y. Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach, *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 2001; 23: 705-710.
- Goldschmidt MH, Shofer FS, Smelstoys JA. Neoplastic lesions of the mammary gland, *Pathobiology of the aging dog*, In: Mohr U. (ed.), Iowa State University Press, Ames, IA, 2001:168-78.
- Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors, *Veterinary Pathology*, 2011;48(1) 117-131.
- Goldschmidt MH, Peña L, Zappulli V. Tumors of the Mammary Gland, *Tumors in Domestic Animals*, In: Meuten D.J. (ed.), Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, 2017;3: 723-765.
- Goodwin JS, Samet JS, Hunt WC. Determinants of survival in older cancer patients, *Journal of the National Cancer Institute*, 1996; 88(15): 1031-8.
- Gowen LC, Avrutskaya AV, Latour AM, Koller BH, Leadon SA. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage, *Science*, 1998;281: 1009-1012.
- Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe SD, Alessandro R, Carone MD, Cicchetti A, Ricciotti A, Venturo I, Perri P, Di Filippo F, Cognetti F, Botti C, Roselli M. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study, *Clinical Cancer Research*, 2001; 7(8): 2357-2362.
- Gray M, Meehan J, Martínez-Pérez C, Kay C, Turnbull AK, Morrison LR, Pang LY, Argyle D. Naturally Occurring Canine Mammary Tumors as a Translational

- Model for Human Breast Cancer. *Frontiers in oncology*, 2020;10, 617-620.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00617>.
- Guimarães MJ, Carvalho MI, Pires I, Prada J, Gil AG, Lopes C, Queiroga FL. Concurrent expression of cyclo-oxygenase-2 and epidermal growth factor receptor in canine malignant mammary tumours, *Journal of Comparative Pathology*, 2014; 150: 27-34.
- Günay UZ, Timirci KÖ, İnal GG, Değirmencioğlu S, Yaylım İ, Güvenç K. Determining the expression levels of circulating tumour cell markers in canine mammary tumours, *Acta Veterinaria Brno*, 2021; 90: 191-200.
- Haga S, Nakayama M, Tatsumi K, Maeda M, Imai S, Umesako S, Yamamoto H, Hilgers J, Sarkar NH. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors, *Oncology Reports*, 2001;8: 1215-1219.
- Hahn KL. *Veterinary Oncology*, 4th ed, Butterworth, Heinemann. Hamilton, J.M, Else, R.W, Forshaw, P, 1976, Oestrogen receptors in feline mammary carcinomas, *The Veterinary Record*, 2002; 99: 477-479.
- Hankinson SE, Willett WC, Michaud DS, Manson JE, Colditz GA, Longcope C, Rosner, B, Speizer FE. Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women, *Journal of the National Cancer Institute*, 1999; 3: 629-634.
- Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: Current evidence and ongoing studies in Denmark, *Cancer Causes and Control*, 2006; 17: 531-37.
- Hasdell DL, Bonnette SG. IGF and insulin action in the mammary gland: lessons from transgenic and knockout models, *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2000; 5(1): 19-30.
- Hasdell DL, Murphy KL, Bonnette SG, Reece N, Laucirica R, Rosen JM. Cooperative interaction between mutant p53 and des(1-3)IGF accelerates mammary tumorigenesis, *Oncogene*, 2000; 19(7): 889-98.

- Heidrich HJ, Renk W. Krankheiten der Milchdrüse bei Haustieren, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1963.
- Hellmén E, Characterization of four in vitro established canine mammary carcinomas and one atypical benign mixed tumor cell lines. In *In Vitro Cellular and Developmental Biology*, 28 (1992), pp. 309-319
- Hellmen E, Bergstrom R, Holmberg L. Prognostic factors in canine mammary gland tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases, *Veterinary Pathology*, 1993; 30: 20-27.
- Hellmen E. Complex mammary tumours in the female dog: A review, *Journal of Dairy Research*, 2005; 72: 90-97.
- Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH, Holt DE, Shofer FS, Smith A, Sorenmo KU. Cyclooxygenase-2 Expression is Associated with Histologic Tumor Type in Canine Mammary Carcinoma, *Veterinary Pathology*, 2005; 42:776-780.
- Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture, *Cancer Research*, 1988; 48: 246-53.
- Henry JC. Biomarkers in veterinary cancer screening: applications, limitations and expectations, *The Veterinary Journal*, 2010;185: 10-14.
- Hitzer U. Untersuchungen zur sonographischen Darstellung der primären Multiplizität von caninen Mammatumoren (Ph.D. Thesis), Vet Med Diss, Berlin, 2000.
- Hsu WL, Huang HM, Liao, JW. Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene, *The Veterinary Journal*, 2009; 180:116-23.
- Hristakiev L, Georgiev GI, Altankova R. Histologic features of the dog's mammary glands blood supply. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*, vol. 2016;1, 1(1): 15-20.

- Illera JC, Pérez-Alenza MD, Nieto A, Jiménez MA, Silvan G, Dunner S, Peña L. Steroids and receptors in canine mammary cancer. *Steroids*. Volume Issue, July 2006, (7) 71: 541-548.
- Imanieh MH, Bagheri F, Alizadeh A.M, Ashkani-Esfahani S. Oxytocin has therapeutic effects on cancer, a hypothesis *European Journal of Pharmacology*, 2014; 741: 112-123
- Im KS, Kim NH, Lim HY, Kim HW, Shin JI, Sur JH. Analysis of a New Histological and Molecular-Based Classification of Canine Mammary Neoplasia, *Veterinary Pathology*, 2014; 51(3) 549-559.
- Im KS, Jang JG, Shin JI, Kim NH, Lim HY, Lee SM, Kim JH, Sur JH. CD44+/CD24- cancer stem cells are associated with higher grade of canine mammary carcinomas, *Veterinary Pathology*, 2015; 52: 1041-4.
- Jacobsen BM, Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012;357(1-2): 18-29.
- Johnston D, Root Kustritz MV, Olson, PNS. *Canine and Feline Theriogenology*, WB Saunders, Philadelphia, 2001.
- Jitpean S, Hagman R, Ström Holst B, Höglund OV, Pettersson A, Egenvall A. Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs, *Reproduction in Domestic Animals*, 2012;47(6): 347-350.
- Jurikova M, Danihelb L, Polaka S. Ki67, PCNA, and MCM proteins: markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer, *Acta Histochemica*, 2016; 118: 544-552.
- Kabel AM, El-Rashidy MA, Omar MS. Ameliorative potential of amoxifen/thymoquinone combination in patients with breast cancer: a biochemical and immunohistochemical study, *Journal of Cancer Science and Research*, 2016; 1: 102-109.

- Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: New perspectives, *Journal of Oncological Sciences*, 2017; 3: 5-11.
- Kandefer-Gola M, Nowak M, Ciaputa R. Usefulness of immunohistochemical indicators for diagnosis and prognosis of poorly differentiated tumours, *Journal of Veterinary Research*, 2016; 60: 323-30.
- Karayannopoulou M, Kaldrimidou E, Dessiris A. Some epidemiological aspects of canine mammary tumors, treatment and prognosis, *European Journal of Companion Animal Practice*, 1990; 1: 41-47.
- Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Papaioannou N, Poutachidis T, van Gardener, E. Canine cutaneous papilloma. Study of seven cases. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 2001; 52(2): 126-134.
- Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris, A. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: Application of a human grading method, *Journal of Comparative Pathology*, 2005; 133: 246-252.
- Kaszak I, Ruszczak A, Kanafa S, Kacprzak K, Król M, Jurka P. Current biomarkers of canine mammary tumors, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2018; 60: 66-69.
- Kessler M, von Bomhard D. Mammatumoren bei katzen-eine auswertung von 2386 fällen (1990-1995), *Kleintierpraxis*, 1997; 42: 459-465.
- Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and prostagens in the epidemiology and prevention of breast cancer, *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1982;24(1): 29-43.
- Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factor on tumorigenesis and neoplastic growth, *Endocrine Reviews*, 2000; 21(3): 215-44.
- Kırşan İ, Uçmak, M, Apaydın S. Clinical evaluation of the complications found in bitches after total bilateral mastectomy operations. *Medycyna Weterynaryjna*, 2005; 61(5).

- Kilpatrick ES, Lind MJ. Appropriate requesting of serum tumour markers, *BMJ Journals*, 2009; 339: b3111.
- Kim JH, Im KS, Kim NH. Expression of HER-2 and nuclear localization of HER3 protein in canine mammary tumors: histopathological and immunohistochemical study, *The Veterinary Journal*, 2011; 189: 318-22.
- Kim NH, Lim KY, Im KS. Evaluation of clinicopathological characteristics and oestrogen receptor gene expression in oestrogen receptor-negative, progesterone receptor- positive canine mammary carcinomas, *Journal of Comparative Pathology*, 2014; 151: 42-50.
- Klopfleisch R, Gruber AD. Differential expression of cell cycle regulators p21, p27 and p53 in metastasizing canine mammary adenocarcinomas versus normal mammary glands, *Research in Veterinary Science*, 2009; 87: 91-96.
- Korsching E, Packeisen J, Liedtke C, Hungermann D, Wülfing P, van Diest PJ, Brandt B, Boecker W, Buerger H. The origin of vimentin expression in invasive breast cancer: epithelialmesenchymal transition, myoepithelial histogenesis or histogenesis from progenitor cells with bilinear differentiation potential?, *The Journal of Pathology*, 2005; 206: 451-457.
- Kurzman ID, Gilbertson SR. Prognostic factors in canine mammary tumors, *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, 1986; 1(1): 25-32.
- Küçükusta AR, Tümör markerleri, *Endoskopi Dergisi*, 1992; 1: 50-52.
- Kwapien RP, Giles RC, Geil RG, Casey HW. Malignant mammary tumors in beagle dogs dosed with investigational oral contraceptives, *Journal of the National Cancer Institute*, 1980; 65: 137-144.
- Langenbach A, Anderson M, Dambach DM. Extraskkeletal osteosarcoma in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996), *Journal of American Animal Hospital Association*, 1998; 34: 113-20.

- Lavalle GE, Bertagnolli AC, Tavares WLF, Cassali GD. COX-2 expression in canine mammary carcinomas correlation with angiogenesis and overall survival, *Veterinary Pathology*, 2009; 46, 1275-1280.
- Leopold LB, Wolman MG, Miller JP. *Anatomy of the Dog* Freeman, San Francisco, 1964; 522, s:741-807
- Lerman B, Harricharran T, Ogunwobi OO. Oxytocin and cancer: an emerging link *World Journal of Clinical Oncology*, 2018; 9 :74-82
- Llovera M, Touraine P, Kelly P, Goffin V. Involvement of prolactin in breast cancer: redefining the molecular targets, *Experimental Gerontology*, 2000;3: 41-51.
- Lohr CV, Teifke JP, Failing K. Characterization of the proliferative state in canine mammary tumors by the standardized AgNOR method with postfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA, *Veterinary Pathology*, 1997; 34: 212-21.
- Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer, *Current Medicinal Chemistry*, 2013; 20(5): 596-604.
- MacEwen EG, Patnaik AK, Harvey HJ, Panko WB. Estrogen receptors in canine mammary tumors, *Cancer Research*, 1982; 42(6): 2255-2259.
- MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review, *Journal of the National Cancer Institute*, 1973; 50(1): 21-41.
- Manuali E, De Giuseppe A, Feliziani F, Forti K, Casciari C, Marchesi MC, Pacifico E, Pawlowski KM, Majchrzak K, Król M. CA 15-3 cell lines and tissue expression in canine mammary cancer and the correlation between serum levels and tumour histological grade, *BMC Veterinary Research*, 2012; 8: 86-98.
- Marquardt C. Untersuchungen zur präoperativen Dignität serfassung kaniner mama tumoren mittels ultraschall und nadelbiopsie (Ph.D. Thesis), Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen, 2003.

- Martins AMCRPF, Tamaso E, Guerra JL. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix, *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 2002; 39 (1): 38-42.
- Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012; 136: 331-345.
- Matos AJF, Lopes C, Carvalheira J, Santos M, Rutteman GR, Gärtner F. Ecadherin expression in canine malignant mammary tumors: relationship to other clinicopathological variables, *Journal of Comparative Pathology*, 2006; 134(2-3): 182-189.
- Moulton JE. Tumors of the Mammary Gland, Moulton JE (ed), *Tumors in Domestic Animals*, 3rd Ed, University of California Press, California, 1990: 518,
- Moulton JE. Tumors of the Mammary Gland, Moulton JE (ed), *Tumors in Domestic Animals*, 3rd Ed, University of California Press, California, 1990: 518.
- McCormack O, Harrison M, Kerin MJ, McCann A. Role of the progesterone receptor (PR) and the PR isoforms in breast cancer, *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2007;13(4): 283-301.
- Millanta F, Calandrella M, Vannozzi I, Poli A. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance, *Veterinary Record*, 2006; 158, 821-824.
- Millanta F, Citi S, Della Santa D. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98, 115-120
- Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young Jr JL, Swanson GM, West D, Key CR, Liff JM, Glover CS, Alexander GA. Racial/ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992. SEER Monograph, Bethesda. 1996.
- Misdorp W. et Hart AAM. Prognostic factors in canine mammary cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 1976; 56: 779-86.

- Misdor W. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effects of progestins, *Veterinary Quarterly*, 1988; 10: 26-33.
- Misdorp W, Else RW, Hellmen E, Lipscomb TP. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat, *Armed Forces Institute of Pathology*, 1999; 3: 22-29.
- Misdorp W, Tumors of the Mammary Gland, *Tumors in Domestic Animals*, In: Meuten DJ. (ed.), Iowa State Press, Iowa, 2002; 3: 575-599.
- Mobasher A, Cassidy J. Biomarkers in veterinary medicine: towards targeted, individualised therapies for companion animals, *The Veterinary Journal*, 2010; 185: 1-3.
- Moe L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds, *Journal of Reproduction and Fertility*, 2001; 57: 439-443.
- Mol JA, Selman PJ, Sprang EPM. The role of progestins, insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review, *Journal of Reproduction and Fertility*, 1997; 51: 339-44.
- Mol JA, Lantinga-van Leeuwen IS, van Garderen E, Selman PJ, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, Schalken JA, Rijnberk A. Mammary growth hormone and tumorigenesis—lessons from the dog, *Veterinary Quarterly*, 1999; 21(4): 111-115.
- Momont H, Barber JA. Mammary Disorders, *Small Animal Theriogenology*, In: Kustritz M.V.R. (ed.), Butterworth Heinemann, Missouri, USA. 2003.
- Monlux AW, Roszel JF, MacVean DW, Palmer TW. Classification of epithelial canine mammary tumors in a defined population, *Veterinary Pathology*, 1977; 14: 194-217.
- Monteros AEL, Millan MY, Ordas J, Carrasco L, Reymundo C, Las Mulas JM. Immunolocalization of the smooth muscle-specific protein calponin in complex and mixed tumors of the mammary gland of the dog: Assessment of the

- morphogenetic role of the myoepithelium, *Veterinary Pathology*, 2002. 39: 247-256.
- Moschetta MG, Maschio LB, Jardim-Perassi BV, Gelaleti GB, Lopes JR, Leonel C, Gonçalves NDN, Ferreira LC, Martins GR, Borin TF, Zuccari, DAPDC. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1 α in canine malignant mammary tumors, *Oncology Reports*, 2015; 33: 2345-53.
- Moser M, Schaumberger K, Schernhammer E, Stevens RG. Cancer and rhythm, *Cancer Causes ve Control*, 2006; 17:483-87.
- Moulton JE, Taylor DON, Dorn CR, Andersen AC. Canine mammary tumors, *Veterinary Pathology*, 1970; 7: 289-320.
- Moulton JE, Rosenblatt LS, Goldman M. Mammary tumors in a colony of beagle dogs, *Veterinary Pathology*, 1986; 23: 741-749.
- Moulton JE. Tumors of the Mammary Gland, *Tumors in Domestic Animals*, In: Moulton J.E. (ed.), University of California Press, California, 518.
- Munson, L, ve Moresco, A, 2007, Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals, *Breast Disease*, 1990; 28: 7-21.
- Mülazımoğlu SB, Beceriklisoy HB, Schäfer-Somi S, Kaya M, Bumin A, Özenç E, Gültiken N, Kanca H, Günen MZ, Kutsal O, Emre B, Evangelos K, Aslan S. B-mode Echotexture Analysis and Color Doppler Sonography in Canine Mammary Tumors, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016; 22(6): 961-969.
- Nieto A, Perez-Alenza MD, Del Castillo N. BRCA1 Expression in canine mammary dysplasias and tumours: relationship with prognostic variables, *Journal of Comparative Pathology*, 2003;128: 260-8.
- Novosad** CA, Principles of treatment for mammary gland tumors, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2003; 18: 107-109.

- Nowak M, Madej JA, Dziegiel P. Expression of E-cadherin, β -catenin and Ki-67 antigen and their reciprocal relationships in mammary adenocarcinomas in bitches, *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2007;45: 233-8.
- Nowak M, Madej JA, Pula, B, Dziegiel P, Ciaputa, R, Expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), E-cadherin and Ki-67 in metastatic and non-metastatic canine mammary carcinomas, *Irish Veterinary Journal*. 2015: 69: 9.
- Owen LN. TNM Classification of tumors in Domestic Animals, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1980.
- Pang LY, Argyle DCancer stem cells and telomerase as potential biomarkers in veterinary oncology, *The Veterinary Journal*. 2010; 185: 15-22.
- Peña L, Nieto A, Perez-Alenza D. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1998; 10: 237-46.
- Peña L, Gama A, Goldschmidt MH, Abadie J, Benazzi C, Castagnaro M, Díez L, Gärtner F, Hellmén E, Kiupel M, Millán Y, Miller MA, Nguyen F, Poli A, Sarli G, Zappulli V, De Las Mulas JM, Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry, *Veterinary Pathology*. 2014; 51: 127-45.
- Perez Alenza MD, Rutteman GR, Peña L, Beynen AC, Cuestaa P. Relation between habitual diet and canine mammary tumours in a casecontrol study, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1998; 12, 132-139.
- Perez Alenza MD, Tabanera E, Peña L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2001; 219(8): 1110-4.
- Philibert JC, Snyder PW, Glickman N, Glickman L, Knapp D, Waters D. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003; 17: 102-106.

- Polton, G. Mammary tumours in dogs, *Irish Veterinary Journal*, 2009; 62(1): 50-56.
- Priester WA, Mantel N. Occurrence of tumors in domestic animals: data from 12 United States and Canadian Colleges of Veterinary Medicine, *Journal of the National Cancer Institute*. 1971; 47: 1333-1344.
- Queiroga FL, Pérez-Alenza, MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC; Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005; 94, 181-187.
- Queiroga FL, Pires I, Lobo L. The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours, *Research in Veterinary Science*. 2010; 88: 441-5.
- Queiroga F, Raposo T, Carvalho MI, Prada J, Pires I. Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings, *In Vivo*. 2011; 25(3): 455- 466.
- Queiroga FL, Perez-Alenza D, Gonzalez-Gil A, Silvan G, Peña L, Illera JC. Serum and Tissue Steroid Hormone Levels in Canine Mammary Tumours: Clinical and Prognostic Implications, *Reproduction in Domestic Animals*. 2015; 50, 858-865.
- Queiroga FL, Perez-Alenza MD, González-Gil A, Silván G, Peña L, Illera JC, Quantification of epidermal growth factor receptor (EGFR) in canine mammary tumours by ELISA assay: clinical and prognostic implications, *Veterinary and Comparative Oncology*, 2015; 15, 2, 383-390.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions, *Endocrine Reviews*. 1991; 12: 151-80.
- Reix N, Malina C, Chenard M-P, Bellocq J-P, Delpous S, Molière S, Sevrin A, Neuburger K, Tomasetto C, Mathelin C. A prospective study to assess the clinical utility of serum HER2 extracellular domain in breast cancer with HER2 overexpression, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016; 160(2): 249-259.

- Ressel L, Puleio R, Loria GR, Vannozzi I, Millanta F, Caracappa S, Poli A. HER-2 expression in canine morphologically normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissues and its correlation with the clinical outcome, *Research in Veterinary Science*. 2013; 94: 299- 305.
- Rezaie A, Tavasoli A, Bahonar A, Mehrazma M. Grading in canine mammary gland carcinoma, *Journal of Biological Sciences*, 2009; 9: 333-338.
- Richards HG, McNeil PE, Thompson H, Reid SWJ. An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service, *Preventive Veterinary Medicine*. 2001; 51(1-2), 125-136.
- Rivera P, Melin M, Biagi T, Fall T, Haggstrom J, Lindblad-Toh K, von Euler H. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2, *Cancer Research*. 2009;69: 8770-4.
- Rodo A, Malicka E, Immunohistochemical expression of protein p53 in neoplasms of the mammary gland in bitches, *Polish Journal of Veterinary Science*. 2008; 11: 89-95.
- Rodrigues H, Carvalho MI, Pires I. Clinicopathological significance of caspase-3 and ki-67 expression in canine mammary gland tumours, *Acta Veterinaria Hungarica*. 2016; 64: 78-89.
- Rutteman GR, Misdorp W, Blankenstein MA, van den Brom WE. Oestrogen (ER), and progesterone receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states, *British Journal of Cancer*. 1988; 58: 594-9.
- Rutteman GR, Misdorp W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours, *Journal of Reproduction and Fertility*. 1993; 47, 483-487.
- Rybicka A, Krol M. Identification and characterization of cancer stem cells in canine mammary tumors, *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2016; 58: 86.

- Saba CF, Rogers KS, Newman S, Mauldin GE, Vail DM. Biologic behavior and clinical characteristics of mammary gland tumors in male dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007; 21 (5): 1056-1059.
- Salas Y, Márquez A, Diaz D, Romero L. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem, *Plos One*. 2015; 10(5), e0127381.
- Sanchez-Archidona AR, Jimenez MA, Perez Alenza D, Silvan Gillera JC, Pena L. Steroid pathway and oestrone sulphate production in canine inflammatory mammary carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;104: 93-9.
- Santos AAF, Oliveira JT, Lopes CCC, Amorim IF, Vincente CMFB, Gartner FRM, Matos AJF. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumours, *Journal of Comparative Pathology*. 2010; 143: 268-75.
- Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GJK, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015; 150(3): 547-557.
- Schally AV, Comaru-Schally AM, Plonowski A, Nagy A, Halmos G, Rekasi Z. Peptide analogs in the therapy of prostate cancer, *The prostate*. 2000; 45, 158-166.
- Schally AV, Halmos G, Rekasi Z, Arencibia JM. The actions of LH-RH agonists, antagonists, and cytotoxic analogs on the LH-RH receptors on the pituitary and tumors, *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, In: Devroey P. (ed.), Philadelphia: Saunders. 2001; 12: 17-44.
- Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2, *Nature*. 2000; 408: 429-432.
- Schneider R. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer, *Cancer*. 1970; 26: 419-426.

- Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival, *Journal of the National Cancer Institute*. 1969; 43, 1249-1261.
- Schrohl AS, Holten-Andersen M, Sweep F, Foekens J. Tumour markers review, *Molecular and Cellular Proteomics*. 2003; 2: 378-387.
- Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, van Garderen E, Rijnberk A. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland, *Endocrinology*. 1994; 134: 287-292.
- Serin G, Aydoğan A. Chondrosarcoma in the mammary gland of a bitch: A case report, *Veterinari Medicina*. 2009; 54 (11): 543-546.
- Severin S. Sonographische und Histologische Untersuchung des unveränderten sowie des nicht-neoplastisch veränderten Gewebes der Mamma des Hundes, *Vet Med Diss Berlin*. 2001.
- Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer, *World Journal of Clinical Oncology*. 2014; 5(3): 283-298.
- Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer, *Plos One*. 2015; 10(7): 1-11.
- Shofer FS, Sonnenschein EG, Goldschmidt MH, Laster LL, Glickman LT. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma, *Breast Cancer Research and Treatment*. 1989; 13: 49-60.
- Silberstein GB. postnatal mammary gland morphogenesis. *Microsc Res Techniq*. 2001; 52:155-62.
- Silver IA. The anatomy of the mammary gland of the dog and cat, *Journal of Small Animal Practice*. 1966; 7: 689-696.
- Simon DK, Knebel JW, Baumgartner W, Aufderheide M, Meyer-Lindenberg A, Nolte I. In vitro efficacy of chemotherapeutics as determined by 50% inhibitory

- concentration in cell cultures of mammary gland tumors obtained from dogs, *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62(11): 1825-30.
- Simon D, Schoenrock D, Baumgartner W, Nolte I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dog with doxorubicin and docetaxel, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006; 20: 1184-1190.
- Simpson GM. *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*, Gloucester, UK. 1998.
- Singer J, Weichselbaumer M, Stockner T, Mechtcheriakova D, Sobanov Y, Bajna E, Wrba F, Horvat R, Thalhammer JG, Willmann M, Jensen-Jarolim E. Comparative oncology: ErbB-1 and ErbB-2 homologues in canine cancer are susceptible to cetuximab and trastuzumab targeting, *Molecular Immunology*. 2012; 50: 200-9.
- Sitter B, Bathen, TF, Singstad TE, Fjøsne HE, Lundgren S, Halgunset J, Gribbestad IS. Quantification of metabolites in breast cancer patients with different clinical prognosis using HR MAS MR spectroscopy. *NMR Biomed*. 2010; 23, 424-431.
- Sleeckx N, de Rooster H, Veldhuis Kroeze EJ, Van Ginneken C, Van Brantegem L. Canine mammary tumors, an overview, *Reproduction in Domestic Animals*, 2011; 46: 1112-1131.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology, *Annual Review of Biochemistry*. 2000; 69: 145-82.
- Sonnenschein EG, Glickman LT, Goldschmidt MH, McKee LJ. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study, *American Journal of Epidemiology*. 1991; 133: 694-703.
- Sontaş BH, Ozyogurtcu H, Gurel A, Ekici H, Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. *Arch Med Vet*. 2009; 41, 53-59

- Sorenmo K. Canine mammary gland tumors, *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2003; 33: 573-596.
- Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet pathol*. 2010;48(1):85-97.
- Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms, *Veterinary Pathology*. 2011; 48, 85-97.
- Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MH. Tumors of the mammary gland, *Withrowve MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, In: Saunders D.V. (ed.), Philadelphia, PA: Saunders. 2013; 538-556.
- Stovring M, Moe L, Glatte E. A population-based case-control study of canine mammary tumors and clinical use of medroxyprogesterone acetate, *APMIS*. 1997; 105(8): 590-6.
- Stranberg JD, Goodman DG. Animal model of human disease: canine mammary neoplasia, *The American Journal of Pathology*. 1974; 75(1), 225-228.
- Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ, Serum tumour markers: how to order and interpret them, *British Medical Journal*. 2009; 339: B3527.
- Tamura M, Sebastian S, Gurates B, Yang S, Fang Z, Bulun S.E. Vascular Endothelial Growth Factor Up-Regulates Cyclooxygenase-2 Expression in Human Endothelial Cells, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(7): 3504-3507.
- Tang Y, Zhu L, Li Y, Ji J, Li J, Yuan F, Wang D, Chen W, Huang O, Chen X, Wu J, Shen K, Loo WTY, Chow LWC. Overexpression of epithelial growth factor receptor (EGFR) predicts better response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer, *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10: 1-7.

- Taniyama H, Kitamura A, Kagawa Y, Hirayama K, Yoshino T, Kamiya S. Localized amyloidosis in canine mammary tumors, *Veterinary Pathology*. 2000; 37: 104-107.
- Tateyama S, Uchida K, Hidaka T, Hirao M, Yamaguchi R. Expression of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in myoepithelial cells in canine mammary gland tumor, *Veterinary Pathology*. 2001; 38: 703-709.
- Taylor GN, Shabestari L, Williams J, May, CW, Angus W, McFarland S. Mammary neoplasia in a closed Beagle colony, *Cancer Research*. 1976; 36: 2740-2743.
- Tiemessen I. Thoracic metastases of canine mammary gland tumors, *Veterinary Radiology*, 1989; 30 (6): 249-252.
- Tokuda E, Horimoto Y, Arakawa A, Himuro T, Senum K, Nakai K, Saito M. Differences in Ki67 expressions between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy specimens might predict early recurrence of breast cancer, *Human Pathology*. 2017; 63 :40-5.
- Topal T, Öter Ş, Korkmaz A, Melatonin ve kanserle ilişkisi, *Genel Tıp Dergisi*, 2009; 19(3): 137-143.
- Torres C, Antileo, E, Epuñan, MJ, Pino, AM, Valladares LE, Sierralta WD. A cyclic peptide derived from alpha fetoprotein inhibits the proliferative effects of EGF and estradiol in MCF7 cells, *Oncology Reports*. 2008; 19, 1597-1604.
- Torres CG. Antiproliferative Effect of a Cyclopeptide Derived from α -Fetoprotein on Canine Mammary Tumor Cells (Ph.D. Thesis), Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2009.
- Torres CG, Iturriaga MP, Cruz, P. Hormonal Carcinogenesis in Canine Mammary Cancer: Molecular Mechanisms of Estradiol Involved in Malignant Progression, *Animals*. 2021; 11(3), 608.
- Uçmak ZG ve Enginler SÖ. Köpek Meme Tümörlerinin Oluşumuna Etkili Faktörler ve Koruyucu Yaklaşımlar *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2021;93-100.

- Überreiter O. Einfluß von trächtigkeit und scheinträchtigkeit auf die entstehung von mammatumoren bei der hündin, Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift. 1966. 23: 451-456.
- Valko-Rokytkovská M, O'cenáš P, Salayová A, Titková R, Kostecká Z. Specific urinary metabolites in canine mammary gland tumors. J. Veter. Sci. 2020; 21-23.
- Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E, Mutinelli F. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer, Preventive Veterinary Medicine. 2016; 126: 183-189.
- Ventikaraman AR Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2, Cell. 2002; 108: 171-182.
- Vickery BH, Nestor JJ. LHRH analogues: development and mechanism of action, Seminars in Reproductive Endocrinology. 1987; 5, 353-370.
- Wehrend A, Trasch K, Marquardt C, Bostedt C. Früherkennung und präoperative Dignitätseinschätzung, Kleintier Konkret. 2003; 2: 14-18.
- Wenbo H, Gebre-Medhin M, Gritli-Linde A, Ohlsson C, Isaksson OG, Tornell J. Activation of the prolactin receptor but not the growth hormone receptor is important for induction of mammary tumours in transgenic mice, Journal of Clinical Investigation. 1997; 100(11): 2744-2751.
- Wey N. Mammatumore bei der Hündin: kinische Verlaufsstudie (1995-1997) und hormonelle abhängigkeit unter besonderer berücksichtigung von 17b-östradiol und progesteron (Ph.D. Thesis), Vet Med Diss Giessen. 1998.
- Woo HM, Kim KM, Choi MH, Jung BH, Lee J, Kong G, Nam SJ, Kim S, Bai SW, Chung BC. Mass spectrometry based metabolomic approaches in urinary biomarker study of women's cancers. Clin. Chim. Acta. 2009, 400, 63-69.
- Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification, Journal of Veterinary Medical Science. 1996; 58 (11): 1079-1083.

- Yoshikawa Y, Morimatsu M, Ochiai K, Ishiguro-Oonuma T, Wada S, Orino K, Watanabe K. Reduced canine BRCA2 expression levels in mammary gland tumors, *BMC Veterinary Research*. 2015; 11: 159.
- Zacchetti A, Van Garderen E, Teske E, Nederbragt H, Dierendonck JH, Rutteman GR. Validation of the use of proliferation markers in canine neoplastic and nonneoplastic tissues: comparison of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression versus in vivo bromodeoxyuridine labelling by immunohistochemistry, *APMIS*. 2003; 111: 430-8.
- Zatloukal J, Lorenzova J, Tichy F, Necas A, Kecova H, Kohout P. Breed and age as risk factors for canine mammary tumours, *Acta Veterinaria Brno*. 2005; 74: 103-109.
- Zhang J, Wei S, Liu L, Gowda GN, Bonney P, Stewart J, Knapp DW, Raftery D. NMR-based metabolomics study of canine bladder cancer. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis*. 2012, 1822, 1807-1814.
- Zuchi TLVL, Lopatini CL, Faria JLM. Veterinary approaches to canine mammary tumors and knowledge of the consensus statement in Brazil, *Brazilian Journal of Veterinay Pathology*. 2021; 14(1), 24 - 28.
- Zumkeller W. IGFs and IGFBPs: surrogate markers for diagnosis and surveillance of tumor growth? *Journal of Clinical and Molecular Pathology*, 2001; 54: 285-288.
- Zwart W, Theodorou V, Carroll JS. Estrogen receptor-positive breast cancer: a multidisciplinary challenge, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2011; 3(2):216-230.

MEME TÜMÖRÜ KLLENM KÖPEKLERDE KAN STROJEN PROGESTERON ORANI İLE MEME KAYNAKLI STROJEN PROGESTERON RESEPTÖR ARASI İLKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **17**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **17**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**
YAYINLAR

% **1**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%4
2	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%3
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%3
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
6	link.springer.com İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	acikerisim.mersin.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Yeliz ŞANLI
Uyruğu : Türkiye (TC)

EĞİTİM

<u>DERECE</u>	<u>KURUM</u>	<u>MEZUNİYET</u>
Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner F.	2020
Lise	Kocasinan Anadolu Tic. Meslek L.	2013

İŞ DENEYİMLERİ

<u>YIL</u>	<u>KURUM</u>	<u>GÖREV</u>
2020-	Hospital Veteriner Kliniği-KAYSERİ	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce (A2)