



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**LUMİNAL-A, LUMİNAL-B VE TRİPLE NEGATİF MEME  
KANSERLERİNDE KAN SİTOKİN DEĞERLERİNDE  
FARKLILIKLARIN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Anıl DEMİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2022**



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**LUMİNAL-A, LUMİNAL-B VE TRİPLE NEGATİF MEME**  
**KANSERLERİNDE KAN SİTOKİN DEğERLERİNDE**  
**FARKLILIKLARIN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Anıl DEMİR**

**Tez DanıŐmanı: Doç.Dr. Ufuk Oğuz İdiz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2022**

## ÖNSÖZ

Büyük bir heyecanla başladığım cerrahi hayatımın beş yıllık eğitim süresi boyunca bizlere yol gösteren ve cerrahinin inceliklerini öğreten saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince mesleki anlamda çok şeyler öğrendiğim ve çalışmaktan her daim onur duyduğum uzman ağabeylerim ve ablalarıma,

Eğitim süresi boyunca yeri geldiğinde ailemizden bile daha fazla birlikte geçirdiğimiz, sevinçlerimizi ve sıkıntılarımız paylaştığımız cerrahinin zorluklarını unutturan asistan kardeşlerime,

Çalışma ortamını keyif aldığım ve her daim bir ekip olduğumuz hissini yaşatan değerli mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri bulunan anne ve babama,

Tüm bu zorluklarla mücadele ederken her daim yanımda olan, mesleki hayatımda da hayatın her alanında olduğu gibi beni sabırla destekleyen ve motive eden, yaşam kaynağım, sevgili eşim Özge KÖMPE DEMİR'e

En içten dileklerle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Embriyoloji.....	3
2.2. Memenin Anatomisi .....	4
2.2.1. Memenin Arterleri ve Venleri.....	5
2.2.2. Memenin Sinirleri .....	5
2.2.3. Memenin Lenfatikleri.....	5
2.3. Meme Kanseri .....	8
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	8
2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri .....	8
2.3.3. Meme kanseri Klinik Bulgular.....	11
2.3.4. Meme Kanseri Evreleme.....	13
2.3.5. Meme Kanserinin Moleküler veya İntrinsik Alt Tipleri .....	17
2.3.6. Meme Kanserin Prognostik Faktörler .....	19
2.4. Sitokin Tipleri ve Özellikleri.....	20
2.4.1. İnterferonlar.....	21
2.4.2. Tümör Nekroz Faktör(TNF) .....	22
2.4.3. İnterlökinler.....	23
2.4.4. Diğer Sitokinler .....	27

<b>3</b>	<b>MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>30</b>
3.1	Hastalar.....	30
3.2	Etik Kurul Onamı .....	31
3.3	Örneklem Büyüklüğü .....	31
3.4	Flow Sitometrik Analiz .....	31
<b>4</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>ÖZET .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>53</b>
	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>

## KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**AP:** Aktivatör Protein

**BMI:** Vücut Kitle İndeksi

**CCL:** Kemokin Ligand

**CSF:** Koloni Stimüle Edici Faktör

**DCIS:** Duktal Karsinoma in situ

**ER:** Östrojen Reseptörü

**ETA:** Osteopontin

**FDA:** Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

**FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon

**GM-CSF:** Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

**HER2:** İnsan Epidermal Büyüme Faktörü-2

**HR:** Hormon Reseptörü

**HRT:** Hormon Replasman Tedavisi

**IHC:** İmmunohistokimya

**IFN:** İnterferon

**Ig:** Immunglobulin

**IL:** İnterlökin

**IL-1R1:** Ligand Bağlama Zinciri Tip-1

**IPC:** İnterferon Üreten Hücreler

**IRF:** İnterferon Yanıt Faktör

**LCIS:** Lobuler Karsinoma in situ

**LH:** Luteinleştirici Hormon

**LIF:** Lösemi İnhibitör Faktör

**MCP:** Monosit Kemoatraktan Protein

**M-CSF:** Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

**MHC:** Major Doku Uyumluluk Kompleksi

**MIP:** Makrofaj İnhibitör Protein

**NF-κB:** Nükleer Faktör kappa

**NK:** Doğal Öldürücü(Natural Killer)

**NKT:** Doğal öldürücü T

**PR:** Progesteron Reseptörü

**PRR:** Model Tanıma Reseptörleri

**SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results

**SLNB:** Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

**STAT:** Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

**Th:** Yardımcı T hücresi

**TLR:** Toll Like Reseptör

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**TRAPS:** Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom

**Treg:** Düzenleyici T hücresi

**WHI:** Kadın Sağlığı Girişimi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> DCIS ve LCIS karşılaştırmalı özellikleri.....	12
<b>Tablo 2.</b> Meme kanserinde evreleme sistemi.....	17
<b>Tablo 3.</b> Meme kanseri hastaları ile sağlıklı gönüllülerin parametrelerinin karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 4.</b> Meme kanseri alt tipleri ile yaş, hemogram sonuçları ve sitokinlerin değerlendirilmesi.....	36
<b>Tablo 5.</b> Meme kanseri evrelemesi ile yaş, hemogram sonuçları ve sitokinlerin değerlendirilmesi.....	39
<b>Tablo 6.</b> Meme kanseri hastalarının alt tiplerinin evrelere göre dağılımı.....	39
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin menapoz durumları ile meme kanseri alt tipleri ve evrelerinin ilişkisi.....	40
<b>Tablo 8.</b> Meme kanseri saptanan hastalarda meme kanseri alt tipleri ile evrelerinin meme kanserinin histolojik tiplendirmesi ile ilişkisi.....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Meme Anatomisi..... 4
- Şekil 2.** Memenin Lenfatik Drenajı.....7



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maligniteler içerisinde dünyada en sık teşhis edilen meme kanseridir ve her yıl yaklaşık olarak iki milyon vakadan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden birisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümler göz önüne alındığında ikinci en yaygın ölüm nedeni olarak bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Meme kanseri teşhisi konulduktan sonra, bu bilgi tedavi önerilerini etkileyeceğinden, hastalığın başlangıç derecesini doğru bir şekilde tanımak önemlidir.

Radyoaktif işaretli östrojenlerin meme kanserinin östrojenden etkilenen hedef organlarında yoğunlaştığı saptandığında, steroid hormon reseptörlerinin meme kanseri biyolojisi için önemi fark edilmiştir. Bu bulgular bir östrojen reseptörü kavramına yol açmıştır. O zamandan beri insan meme kanserinin büyüme için östrojen veya progesterona bağımlı olduğu netlik kazanmıştır.<sup>2</sup>

Atipik hiperplazi, papilloma, fibroma ve duktal karsinom dâhil olmak üzere insandaki benign ve malign meme hastalıkları, genellikle inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun meme kanserinin başlamasına ve progresyonunda görev aldığı düşünülmektedir.<sup>3</sup>

Önceki çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerin meme hastalıklarının başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir.<sup>4</sup> Ancak çalışmalar, anti-inflamatuvar sitokinlerinde tümör gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. Örneğin, güçlü bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un, anti-tümör bağışıklık tepkisini engelleyen ve kanser hücrelerinin büyümesini destekleyen bir mikro-ortam oluşumunu desteklediği ifade edilmiştir. Ayrıca meme kanserli hastalarda serum IL-10 düzeylerinin sağlıklı deneklerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu ve özellikle ER(-) meme kanserinde ER(+) meme kanserine göre IL-10'un da aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Literatüre bakıldığında meme, karaciğer ve mide kanseri gibi birçok kanserde sitokinlerin varlığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu sitokinlerin serum seviyelerinin tümör evresi ile korele olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır<sup>6</sup>.

Çalışmamızda, luminal-A, luminal-B, triple negatif meme kanserlerinde IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1(CCL2), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33'ün kıyaslanması, muhtemel farklılıkların meme kanseri evresi ile nasıl bir ilişkili bulunduğunun araştırılması hedeflenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Embriyoloji

Doğum öncesi meme gelişimi birincil meme tomurcuğunun oluşumu ve ilkel meme bezinin gelişimi olmak üzere iki ana süreçte incelenebilir. Embriyogenezin en erken evreleri büyük ölçüde hormondan bağımsızdır. Hormonlar ve düzenleyici faktörler ikinci trimesterde gelişim için önemlidir.<sup>7</sup>

Fetal gelişimin 4-6. haftalarında, memeye özgü progenitör hücreler görülebilir.<sup>8</sup> Yaklaşık olarak gebeliğin 35. gününde torasik bölgenin epidermisindeki epitelyal hücrelerde proliferasyon alanları oluşur. Bu proliferasyon alanları, fetal aksilla ve kasık bölgesi arasındaki çizgide uzanır ve süt çizgileri adı verilen iki sırt oluşturur. Meme çizgileri aksilladan kasıklara uzanan ektodermal bantlar şeklinde ortaya çıkar. Bu meme tomurcuklarından primer meme tomurcuğunun devam ettiği pektoral alan dışında kalanlar regrese olurlar<sup>9</sup>. %2-5 oranında bu regresyonda hata meydana gelebilir böylece aksesuar meme ve aksesuar meme başı oluşur. Genelde kozmetik bir sorun olarak karşımıza çıkarlar nadiren de olsa fonksiyonel olabilirler. Aksesuar meme ve aksesuar meme başı en sık normal meme başı konumu ve simfizis pubis arasında bulunur.<sup>10</sup>

Birinci trimesterin sonunda, mezenkim tarafından salgılanan düzenleyici faktörlerin etkisiyle birincil meme tomurcukları alttaki mezenşim içine doğru büyümeye başlar. Daha sonra primer meme tomurcuğu büyür ve birinci trimesterin sonunda üst dermise nüfuz eden iyi tanımlanmış bir meme tomurcuğu gözlemlenebilir.

Ana meme tomurcuğunun üzerindeki girintilerden ikincil epitel tomurcukları belirir. Her ikincil meme tomurcuğu, birincil meme tomurcuğunu çevreleyen mezenşim içine büyür. İkincil epitelyal filizler kanalize olur ve birleşerek süt kanallarına yol açan ikincil tomurcukları oluşturur.

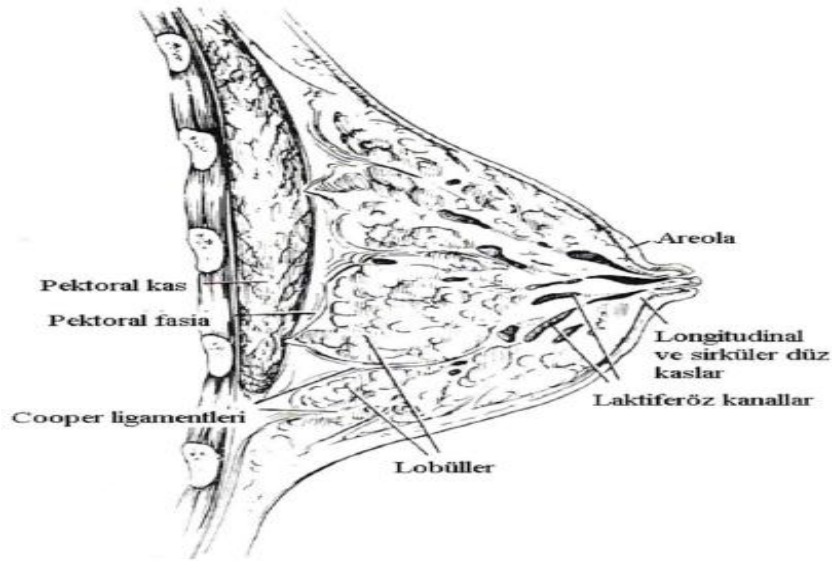
Doğumda sadece ana laktiferöz kanallar oluşur ve meme bezleri ergenliğe kadar gelimemiş olarak kalır. Ergenlikte meme bezlerinin gelişmesi ve yağ dokusunun artması nedeniyle meme büyür.<sup>9,10</sup>

## 2.2. Memenin Anatomisi

Meme toraks ön duvarında sternumun her iki yanında bulunan subkutan bir organdır. Sınırları medialde sternum, lateralde midaksiller çizgi, üstte 2. kaburga ve altta 6. kaburga olacak şekildedir. Memenin yaklaşık olarak 2/3'ü pektoralis majör kas üzerinde konumlanmaktadır, geri kalan 1/3'lük kısım ise serratus anterior ve anterior oblik kasın üst kısmı ile ilişkilidir. Meme dokusu sıklıkla koltuk altına doğru uzanım gösterebilir ve bu uzanım "Spence'nin aksiller kuyruğu" olarak isimlendirilir.

Meme, deri, deri altı ve meme dokusundan oluşur. Yüzeysel ve derin fasya olmak üzere 2 katmanı bulunur. Yüzeysel fasya dermisin altında yer alır. Derin fasya pektoralis majör kasının fasyasının üstünde yer alır. Meme dokusu dermisin altında bulunan yüzeysel fasyada bulunur ve Cooper'ın asıcı bağları olarak isimlendirilen meme parankiminden geçen fibröz bantlar ile cilde tutunur. İleri evre meme kanserlerinde asıcı bağların kısalması sonucunda ciltte çekilme görülebilir (Portakal kabuğu görünümü)

Meme dokusu 15-20 lobdan oluşur ve her bir lob 20-40 adet lobüle ayrılır. Her lob bir adet majör laktifer kanala drene olur. Bu kanallar meme başının altında genişleyerek laktifer sinüsleri meydana getirirler ve daha sonra daralmış bir delikten meme ucuna açılırlar. Loblar arasında bulunan boşluklarda yağ dokusu bulunur<sup>11</sup>.



Şekil 1: Meme Anatomisi

### **2.2.1. Memenin Arterleri ve Venleri**

Memeyi besleyen üç majör arter bulunur. Memenin medial ve santral kısmı internal mamarian arterin perforan dalları tarafından beslenir ve bu memeye giden kanın %60'lık kısmını oluşturur. Aksiller arterden köken alan lateral torasik arter, torakoakromiyal arterin pektoral dalları ve aksiller arterin perforan dalları memenin üst-dış kadranını besler<sup>11</sup>. Posterior interkostal arterlerde memenin beslenmesine katkıda bulunur<sup>12</sup>.

Memenin venleri arterlere eşlik eder. Üç ana ven sistemi bulunur. İnternal torasik venin perforan dalları(meme dokusunun venöz drenajını sağlayan en büyük venöz pleksus), posterior interkostal venlerin perforan dalları ve aksiller venin dallarıdır. Venöz akım aksillaya doğrudur. Venler meme başı etrafında 'circulus venosus' adı verilen bir anastomoz çemberi oluştururlar. Bu anastomoz çemberinden ve meme dokusundan gelen venler internal torasik ven ve aksiller vene drene olur.<sup>11,12</sup>

### **2.2.2. Memenin Sinirleri**

Meme ve anterolateral göğüs duvarının duyusal innervasyonu, 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön kutanöz dallarından gelir. Memenin üst bölümünün derisinin innervasyonu servikal pleksustan köken alan supraklavikular sinirin ön dallarından gelir.<sup>13</sup>

İnterkostobrakial sinir 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır ve aksiller diseksiyon sırasında bu sinirin kesilmesi kolun medialinde duyu kaybına neden olur.<sup>12</sup>

### **2.2.3 Memenin Lenfatikleri**

Memenin lenfatikleri yüzeysel lenfatikler(subepitelyal, subdermal) ve derin lenfatikler olmak üzere iki grup altında incelenebilir.

Yüzeysel lenfatikler meme derisinin lenfatik drenajını sağlar. Subepitelyal ve subdermal adı verilen bu iki pleksus birbirleriyle lenf damarları aracılığıyla ilişkilidir. Areola altında bulunan Sappey pleksusu olarak da isimlendirilen subareolar pleksus, meme başı ve areolanın lenfatik drenajından sorumludur.

Memenin yüzeysel lenfatik kanalları primer olarak aksiller lenf nodlarına drene olur. Ancak az bir kısmı ise internal mammarian lenf nodlarına drene olur.<sup>14</sup>

Memenin derin lenfatik drenajı aksiller, internal mammarian ve transpektoral olmak üzere 3 yoldan gerçekleşir. Ana istasyon olan aksiller yol memenin üst ve alt yarısından gelen lenfi toplar. İnternal mamarian yol meme medialinin bir kısmının lenfatik drenajını alır. Transpektoral yol ise supraklavikular alanın bir kısmının drenajını alır.<sup>15</sup>

Memenin lenfatiklerinin %75'inden fazlası aksiller yol ile drene olur<sup>11,12</sup>. Aksillada genellikle 20-30 adet lenf nodu bulunur lateral grup(aksiller ven grubu), anterior veya pektoral grup (eksternal mammarian grup), posterior veya subskapular grup (skapular grup), santral grup, apikal grup (subklavikular grup), rotter grubu (interpektoral grup) olmak üzere 6 grupta incelenebilir. <sup>15</sup>

Aksiller ven grubu olarak da isimlendirilen lateral grup, aksiller venin medial-posterior bölümünde yerleşim gösteren 4-6 lenf düğümünden oluşur. Üst ekstremiteler lenfatik akımının büyük bir kısmının drene olduğu bölgedir.

Eksternal mammarian lenf nodu grubu(anterior ya da pektoral grup), pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca ilerleyen 5-6 adet lenf düğümünü içerir. Memenin lateral bölgesinin büyük bir kısmı buraya drene olur.

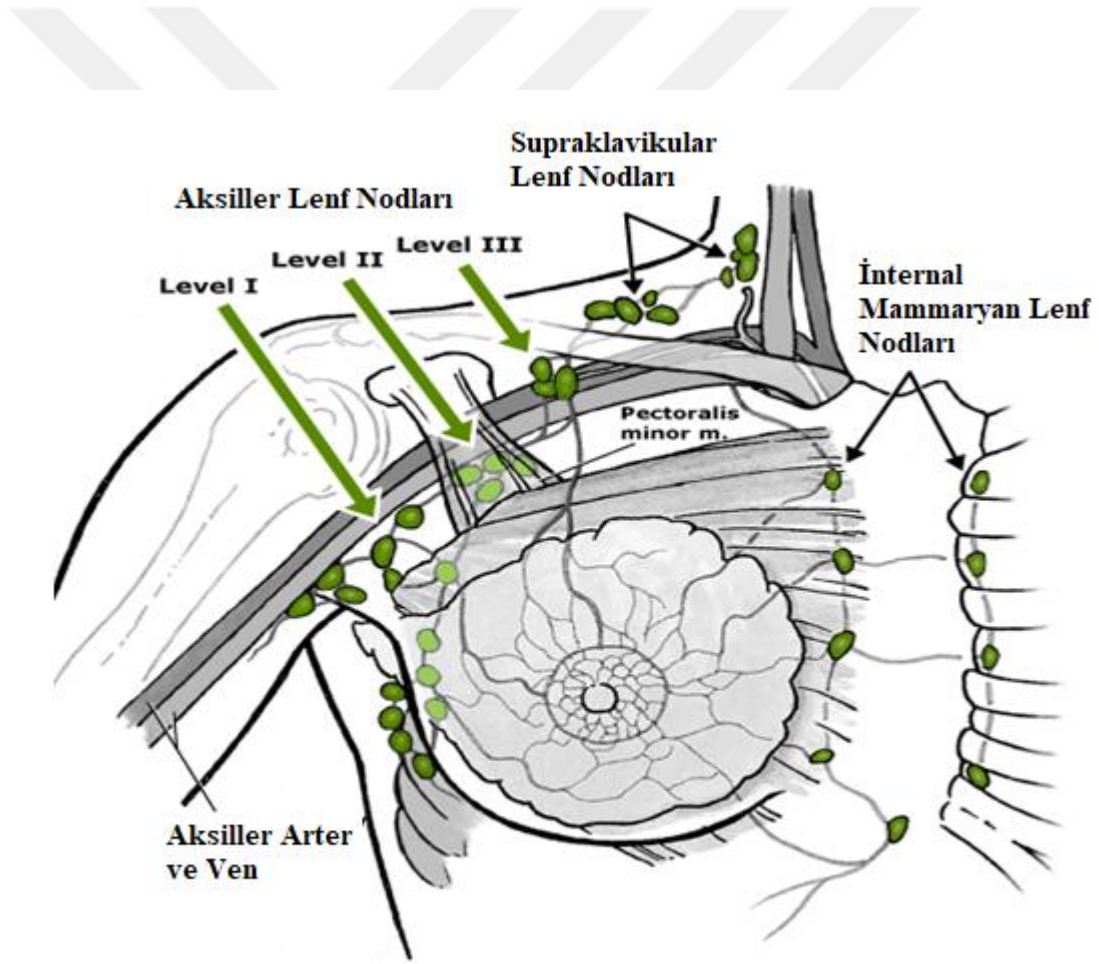
Skapular lenf nodu grubu(posterior ya da subskapular grup) aksilla posteriorunda skapulanın lateral kenarı boyunca yerleşim gösteren 5-7 adet lenf düğümünü içerir. Boyun alt kısmı, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajı bu bölgeye olur.

Santal lenf nodu grubu, pektoralis minör kasının arkasında yer alan 4-5 adet lenf düğümünü içerir. Diğer üç gruptan lenfatik drenaj alabildiği gibi direkt olarak memeden de lenfatik drenaj alır. Palpe edilen lenf nodları sıklıkla cilde yakın olan bu grup içerisindedir.

Subklavikular lenf nodu grubu(apikal grup), pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorunda yerleşim gösteren 6-12 adet lenf düğümünden oluşur. Diğer tüm lenf gruplarının drene olduğu bölgedir ve bu nedenle bu bölgede metastaz görülmesi durumunda hasta inoperabl kabul edilir.

İnterpektoral lenf nodu grubu(rotter grubu), pektoral kaslar arasında yerleşim gösteren 1-4 adet lenf düğümünden oluşur<sup>12</sup>

Ancak günümüzde yaygın olarak kullanılan Berg tarafından oluşturulan aksillar lenf nodu grupları pektoralis minör kasıyla olan ilişkilerine göre üç seviyede incelenir. Birinci grup pektoralis minör kasının lateralinde yer alır ve aksiller ven, eksternal mammarian ve skapular lenf nodu gruplarını içine alır. İkinci grup pektoralis kasının yüzeyel ve derininde yer alır, santral ve pektoral lenf nodu gruplarını içine alır. Son olarak üçüncü lenf nodu grubu ise pektoralis minör kasının medialinde yer alan aynı zamanda subklavikular grup olarak da anlandırılan lenf nodu grubudur.<sup>16</sup>



Şekil 2: Memenin Lenfatik Drenajı

## 2.3. Meme Kanseri

### 2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, düşük ve orta gelirli olmak üzere dünya üzerinde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. İnsidans oranları açısından en yüksek görülen bölgeler Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zellanda, Batı Avrupa iken en düşük görülen bölgeler ise Asya ve Afrikadır.<sup>17</sup> Bu uluslararası farklılıkların nedeni muhtemel sanayileşme sonucu oluşan toplumsal değişimlerdir.

ABD’de her yıl 260.000’den fazla vaka görülmekte ve meme kanseri her yıl 40.000’den fazla ölümden sorumludur<sup>1</sup>. 1999-2007 yılları arasında insidans oranları karşılaştırıldığında her yıl yaklaşık olarak %1.8’lik azalma olduğu gözlenmiştir.<sup>18</sup> İnsidans oranlarında görülen bu azalmanın muhtemel nedeni meme tarama yöntemlerinin bilinirliğinin artması ve yaygınlaşmasıdır.

Postmenopozal kadınlarda kullanılan HRT’nin meme kanserine neden olduğu düşünülmekte ve insidansda görülen bu azalmanın nedeni HRT’nin kesilmesi olarak düşünülmektedir. Ancak WHI’nin sonraki sonuçları HRT kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir<sup>19</sup>

Meme mortalite oranları 1970’den beri azalmaktadır. Bu azalmanın nedeni de aynı insidans oranlarında olduğu gibi taramanın yaygınlaşması, görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi ve adjuvan tedavide olan gelişmeler olarak düşünülmektedir.<sup>20</sup>

### 2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

**Artan Yaş:** Meme kanseri riski yaş ile birlikte artış gösterir. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verileri kullanılarak yapılan çalışmanın sonucuna göre;

- 0-49 yaş arası - %2.1
- 50-59 yaş arası - %2.4
- 60-69 yaş arası - %3.5
- 70 yaş ve sonrası - %7.0
- Tüm hayat boyunca - %12.9 oranında meme kanserine yakalanma olasılığı mevcuttur.<sup>1</sup>

**Kadın Cinsiyeti:** Meme kanseri, kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülmektedir. ABD’de her yıl 280.000’den fazla kadına invaziv meme kanseri teşhisi konulmaktadır, buna rağmen erkeklerde görülen vaka sayısı 3000’den daha azdır.<sup>17</sup>

**İrk ve Etnik Köken:** Yapılan araştırmalar göstermiştir ki meme kanseri görülme oranı beyaz ırkta daha fazladır ancak diğer etnik grup kadınlarda da en sık görülen kanserdir.<sup>1</sup> Bu farklılığının nedeni olarak yaşam tarzı ile ilişkili faktörler gösterilmektedir.

SEER verileri kullanılarak yapılan bir analizde yeni tanı konmuş meme kanseri oranı özellikle siyah tenli kadınlara kıyasla beyaz tenli kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Ancak siyah tenli kadınların hastaneye başvuru sırasında lokal ileri ve metastatik olma oranı daha fazla olarak bulundu.<sup>21</sup>

**BMI:** BMI ile ilişkili meme kanseri riski menopoz durumuna göre farklılık gösterir. Yüksek BMI veya perimenopozal dönemde kilo alımı postmenopozal dönemde meme kanseri riski artışı ile ilişkilendirilirken, perimenopozal dönemde düşük meme kanser riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>22</sup>

**Boy:** Artan boy hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Altta yatan mekanizma bilinmemekle birlikte yapılan bir çalışmada 175cm’den uzun olan kadınların meme kanseri riski, 160cm’den uzun olanlara göre %20 daha fazla bulunmuştur<sup>23</sup>

**Benign Meme Hastalıkları:** Memenin proliferatif lezyonları özellikle atipi içerenler artmış meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

**Meme Yoğunluğu:** Benzer yaşta meme yoğunluğu %75 veya daha fazla olan kadınlar ile meme yoğunluğu daha az olanlar karşılaştırıldığında yoğunluğu fazla olanlarda meme kanseri riskinin arttığı görülmüştür.<sup>24</sup>

**Kemik Mineral Yoğunluğu:** Kemik dokusu östrojen reseptörü içerdiğinden ve dolaşımda bulunan östrojen seviyelerine duyarlı olduğundan dolayı kemik mineral yoğunluğu endojen ve eksojen östrojene uzun süreli maruziyetin göstergesi olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar yüksek kemik yoğunluğuna sahip kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir.<sup>25</sup>

**Yüksek Östrojen:** Yüksek östrojen seviyeleri hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda yüksek meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>26</sup>

**Androjenler:** Yüksek androjen düzeyi(özellikle testesteron) hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri ile ilişkilidir.<sup>27</sup>

**Erken Menarş – Geç Menopoz:** Erken menarş yüksek meme kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmada menarş yaşındaki her yıllık gecikme için meme kanseri riski %5 düşük olarak bulunmuştur<sup>28</sup>. Ayrıca başka bir çalışmada görülmüştür ki 15 yaşında ve sonrasında adet gören kadınlarda hormon reseptörü pozitif meme kanser görülme olasılığı 13 yaşından önce adet görenlere kıyasla daha azdır.<sup>29</sup> Ek olarak geç menopoz yaşı da yüksek meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.

**Doğurganlık:** Hiç doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir. Doğum yapmış kadınların, doğumdan sonra ilk birkaç yılda meme kanseri riski artmış olsa da ilerleyen yıllarda doğurganlığın koruyucu etkisi vardır.

**İlk Doğum Yaşı:** Paritenin etkisi ilk doğum yaşına bağlı olarak değişir. İleri yaşta hamile kalan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı görülmüştür. Bunun yanı sıra hiç doğum yapmamış bir kadın için risk ilk doğumunu 35 yaşında yapmış bir kadınınkine benzerdir.<sup>30</sup>

**Aile Öyküsü:** Ailede meme kanseri öyküsü ile ilişkili risk, meme kanserli 1. derece akraba sayısından ve akrabaların meme kanserine yakalanma yaşından etkilenir. Meme kanserli birinci derece bir akraba olduğunda risk 2 kat artar. Birinci derece akraba sayısı ikiye çıktığında ise risk 3 kat artar.<sup>31</sup>

**Alkol:** Alkol ile meme kanseri ile ilişkiyi inceleyen geniş bir kohort çalışmasında, günlük 10gr alkol tüketen kadınlarda hayat boyu riskin %10 arttığı belirtilmiştir.<sup>32</sup>

**Radyasyon:** İyonize radyasyon maruziyeti olan genç kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır. Özellikle 45 yaşına kadar maruz kalan kadınlarda risk artışı saptanırken 45 yaşından sonra riskin azaldığı görülmüştür.<sup>33</sup>

### **2.3.3. Meme kanseri Klinik Bulgular**

Bir meme kitlesi, hasta tarafından tesadüfen veya hekim tarafından rutin muayene sırasında keşfedilebilir. Ancak genellikle ağrı, meme başı akıntısı gibi diğer semptomların varlığında veya memeye travma öyküsü nedeniyle yapılan muayene sonrasında keşfedilir. Fizik muayene sırasında ele gelen kitle genellikle düzensiz sınırlı, fikse ve tek dominant lezyon şeklinde bulgu verir. Bununla birlikte bu özellikler güvenilir bir şekilde benign/malign ayrımı yapmaya yeterli değildir. İleri evre hastalarda ise meme üzerinde eritem, kalınlaşma veya üstteki deride çukurlaşma(portakal kabuğu görüntüsü) gibi cilt bulguları görülebilir<sup>34</sup>.

Dünya çapında yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma meme kanserinin özellikle memenin üst-dış kadranında görüldüğünü göstermiştir. Bunu sırasıyla santral kadran, üst-dış kadran, alt-dış kadran, alt-iç kadran takip eder.<sup>35</sup>

#### **2.3.1 Meme Kanseri Histopatolojisi**

Meme kanserinin büyük çoğunluğu epitelyal kaynaklıdır ve karsinom olarak isimlendirilir.

Memenin in-situ karsinomları ya duktal ya da lobulerdir. Bu ayrım lezyonların sistem içerisindeki anatomik yerleşiminden ziyade büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır. Duktal karsinoma in situ(DCIS) radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve memedeki anatomik dağılım açısından lobuler karsinoma in situdan(LCIS) farklıdır (Tablo-1).

DCIS terimi, klinik görünümleri, histolojik görünümleri, biyolojik potansiyelleri açısından farklılık gösteren bir lezyon grubunu kapsar. DCIS, rutin ışık mikroskopik inceleme altında bazal membran invazyonu olmaksızın meme duktal sistemi içerisindeki muhtemel malign hücrelerin proliferasyonudur. Komedo, kribriiform, mikropapiller, papiller ve solid tip olmak üzere 5 alt grupta incelenir. Bunlar içerisinde invazyon potansiyeli en yüksek olan komedo alt grubudur.<sup>36</sup>

DCIS, histolojik olarak yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç ana kategoride tanımlanır. Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak anöploidi sergiler, östrojen ve progesteron reseptörlerinden yoksundur ve yüksek proliferasyon hızına sahiptir.

Düşük dereceli lezyonlar ise tipik olarak diploid, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif ve düşük proliferasyon hızına sahiptir.<sup>37</sup>

LCIS, ağırlıklı olarak premenopozal dönemde ortaya çıkar. %60-80 oranında multisentrik ve %20-60 oranında bilateraldir. Genellikle biyopsi materyalinde ya da başka bir lezyonu hedefleyen cerrahi eksizyon materyalinde tesadüfi olarak bulunur. LCIS tanısı konan hastalara 6-12 ayda bir fizik muayene ve yıllık mamogram ile takip önerilmektedir.<sup>38</sup>

	DCIS	LCIS
Klinik Bulgular	Tesadüfi bulgu, mamografik anormallik, palpabl kitle, tek odaklı	Tesadüfi bulgu, genellikle çok odaklı
Tutulmuş yeri	Kanallar	Lobüller
Kalsifikasyon	Var/yok	Genellikle yok
İnvaziv kanser gelişme riski	Yüksek	Düşük
Gelişen invaziv kanserin yeri	Aynı taraf	Karşı taraf

**Tablo 1: DCIS ve LCIS karşılaştırmalı özellikleri**

İnvaziv meme kansinimleri birkaç histolojik alt tipten oluşmaktadır

- İnvaziv Duktal %76
- İnvaziv Lobular %8
- Duktal/Lobular %7
- Müsinöz(Kolloid) %2.4
- Tübüler %1,5
- Medüller %1,2
- Papiller %1

Geri kalan %5'lik dilim içerisinde metastatik meme kanseri ve diğer nadir görülen alt tipler bulunmaktadır.

İnvaziv meme kanserlerinin %80 kadarını invaziv duktal karsinom oluşturur ve en fazla görülen meme kanseri türüdür. İnvaziv duktal karsinomda malign hücreler meme parankimini infiltre ederken fibröz bir yanıt indükler ve bu reaksiyon tipik invaziv karsinomların klinik ve radyolojik bulgularından büyük ölçüde sorumludur<sup>39</sup>.

Meme kanseri tiplerinden ikinci en yaygın görüleni ise lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturan invaziv lobuler karsinomlardır. İnvaziv duktal karsinoma göre daha fazla bilateral ve multisentrik görülme sıklığına sahiptir. Genellikle postmenopozal kadınlarda daha sık görülür ve neredeyse her zaman östrojen ve progesteron reseptörü pozitifdir. İyi diferansiye tümörler olarak bilinirler ancak kötü prognoza sahip varyantları da mevcuttur.<sup>40</sup> İnvaziv duktal karsinoma göre daha geç metastaz yapma eğilimi gösterirler fakat genellikle periton, meninksler ve gastrointestinal sistem gibi olağandışı yerlere yayılır.<sup>41</sup>

#### **2.3.4. Meme Kanseri Evreleme**

Meme kanseri için TNM evreleme sistemi, hastalık evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. Bu evreleme sistemi hastalığın prognozunu belirlemek ve hastalığı yönetmek için kullanılır. TNM evrelemesindeki T harfi tümör boyutunu, N harfi bölgesel lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastazi ifade eder.

##### **Primer Tümör Sınıflaması – T**

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümöre ait delil saptanmadı

Tis: İn situ karsinom

Tis(DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis(Paget): Meme başının Paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1: En büyük tümör çapı  $\leq 20$  mm

T1mi: Tümör en büyük çap  $\leq 1$  mm

T1a: Tümör çap > 1 mm, fakat  $\leq$  5 mm(Herhangi bir ölçüm 1mm ile 1.9mm ise 2mm yuvarlayın)

T1b: Tümör çap > 5 mm, fakat  $\leq$  10 mm

T1c: Tümör çap > 10 mm, fakat  $\leq$  20 mm

T2: Tümör çap > 20 mm, ancak  $\leq$  50mm

T3: Tümör çap > 50 mm

T4: Boyutu ne olursa olsun cilde ve/veya göğüs duvarına invazyon

T4a: Göğüs duvarına invazyon(Pektoralis Major hariç)

T4b: İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödem (peau d'orange dahil).

T4c: İki birden(T4a + T4b)

T4d: İnflamatuvar karsinom

### **Bölgesel Lenf Düğümleri – N**

Lenf nodu sınıflandırma kriterleri, nodların klinik olarak mı yoksa patolojik olarak mı değerlendirildiğine bağlı olarak farklılık gösterir. Ayrımı yapmak için cN veya pN ataması kullanılır. Varsa patolojik sınıflandırma öncelikli olarak tercih edilir.

Bölgesel Lenf düğümleri arasında aksiller, ipsilateral intra mammaryan, internal mammaryan ve supraklaviküler düğümler bulunur.

Supraklaviküler lenf düğümleri, evreleme amacıyla bölgesel lenf düğümleri olarak sınıflandırılır. Servikal veya kontralateral aksiller lenf düğümleri dahil olmak üzere diğer herhangi bir lenf düğümüne metastaz uzak (M1) olarak sınıflandırılır.

### **Bölgesel Lenf Düğümleri(Klinik Sınıflama)**

cNX: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf düğümleri(daha önceden çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok(görüntüleme veya klinik muayene ile)

cN1: Hareketli, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarına metastaz.

cN2: Klinik olarak fikse, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf düğümü metastazı ya da klinik olarak belirlenen aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

cN2a: Başka bir lenf düğümüne veya diğer yapılara fikse, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı

cN2b: Klinik olarak belirlenen aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı varlığı

cN3: Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklaviküler lenf nodu (seviye III aksiller) metastazı yada klinik olarak belirlenmiş seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı yada aksiller yada internal mammarian lenf nodu metastazı olan veya olmayan ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf düğümü metastazı

cN3b: İpsilateral aksiller ve internal mammarian lenf nodu metastazı

cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf düğümü metastazı

### **Bölgesel Lenf Düğümleri(Patolojik Sınıflama)**

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf düğümleri(daha önceden çıkarılmış)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0(i+): Histolojik olarak 0.2 mm'den büyük olmayan bölgesel lenf düğümlerinde malign özellikli hücreler var

pN0(mol+): Pozitif moleküler bulgular ancak histoloji veya IHC tarafından saptanan bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 lenf noduna metastaz

pN1mi: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre 0.2mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük değil)

pN1a: En az 1 tanesi 2 mm'den büyük olan 1-3 aksiller lenf düğümünde metastaz

pN1b: İpsilateral internal mammarian lenf düğümlerinde metastaz

pN1c: İki birden(pN1a + pN1b)

pN2: 4-9 lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu tutulumu olmadan görüntüleme olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

pN2a: 4-9 aksiller lenf düğümünde metastaz

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

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

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf düğümünde metastaz veya infraklavikular lenf düğümünde metastaz

pN3b: İpsilateral internal mammarian lenf düğümünden 3'den fazla lenf nodu tutulumu ile birlikte klinik olarak tespit edilememiş metastaz

pN3c: İpsilateral supraklavikular lenf düğümü metastazı

### **Uzak Metastaz – M**

M0: Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok

cM0(i+): Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok fakat metastatik semptomları olmayan hastalarda kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilmiş 0.2mm'den büyük olmayan tümör depozitlerinin bulunması

M1: Klinik ve radyolojik olarak veya histolojik yöntemlerle kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük uzak metastazlar<sup>42</sup>

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
Evre IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Evre IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Tablo 2: Meme Kanserinde Evreleme Sistemi**

### 2.3.5. Meme Kanserinin İntrensik Alt Tipleri

Meme kanseri çeşitli tedavi yöntemlerine ve klinik sonuçlara yanıt modellerinde farklılıklara yol açan farklı biyolojik özelliklere sahip birçok alt tipten oluşan heterojen bir hastalık kompleksidir.

Ekspresyon dizisi analizi, meme kanserinde intrinsik alt tiplere göre sınıflandırılmasıyla sonuçlanmıştır. Günümüzde artık Luminal A, Luminal B, HER2(+) ve Bazal benzeri olmak üzere 4 intrinsik alt grup olduğu kabul edilmektedir. Beşinci alt tip olan ve normal benzeri olarak adlandırılan alt tipin

genellikle numunelerin normal meme hücreleriyle kontaminasyonu sonucunda kaynaklandığı düşünülmektedir.

### **2.3.1.1 Luminal A**

Luminal A, meme kanserlerinin yaklaşık olarak %60 kadarını oluşturan en yaygın görülen alt tiptir. Hücresel pleomorfizm düşüktür ve yavaş büyüme eğilimindedir.

İmmunohistokimsyal olarak ER(+), PR(+), Her2(-) ve düşük Ki-67 indeksi ile tanımlanabilir. En iyi prognoza sahip olan ve nüks ihtimalinin en düşük olduğu gruptur. Tedavi esas olarak hormon tedavisine dayanır.<sup>43</sup>

### **2.3.1.2 Luminal B**

Luminal B tümörler olguların yaklaşık %15-20 kadarını oluşturur. Yüksek histolojik derece, kötü prognoz ve agresif seyir ile ilişkilendirilmiştir. Luminal A'ya göre nüks ihtimali daha fazladır.

İmmunohistokimyasal olarak ER(+), HER2(-), Ki67 indeksi yüksek veya ER(+), Her2(+) tümörler olarak tanımlanır. Ancak %6 kadarı hem ER(-) hem de HER2(-) olduğundan bu tanım tüm Luminal B tümörlerini içermez. Ayrıca Luminal A ve B'yi ayırt etmek için gerekli olan Ki67 değeri standardize edilememiştir.<sup>44</sup>

Endokrin tedaviye nispeten yanıtıdır fakat neoadjuvan kemoterapiye Luminal A tipinden daha iyi yanıt verir.

### **2.3.1.3 HER2(+)**

HER2(+) tümörler meme kanserinin %15-20'sini oluşturur. HER2'nin kanser hücrelerinin büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir bu nedenle Luminal A ve B'ye göre daha agresif seyir gösterir. Yaklaşık olarak %40'ında p53(+)'tir.

İmmunohistokimyasal olarak ER(-), PR(-), HER2(+) olarak tanımlanabilir.<sup>45</sup>

### **2.3.1.4 Triple Negatif**

Triple negatif alt tipi, tüm meme kanserleri içerisinde yaklaşık %20'lik kısmı oluşturur ve bu da yıllık yaklaşık 200.000 vakaya tekabül eder. Hastalığın görülme yaşı genellikle daha gençtir. Hormon pozitif grup ile karşılaştırıldığında 40 yaş

altında görülme oranı triple negatif grupta daha fazla bulunmuştur. Ek olarak beyaz kadınlara oranla siyah kadınlarda daha yaygın görülmektedir.<sup>46</sup>

Hastaların %20'sinde BRCA-1 mutasyonu olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık tüm meme kanserlerinin %6'sından azında BRCA mutasyonu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında triple negatif meme kanseri bulunan hastalara genetik araştırma açısından danışmana sevk edilmesi önerilmektedir.<sup>47</sup>

Klinik olarak hızlı büyüme gösterirler ve ER(+) kanserlere göre mamografik olarak değil klinik olarak teşhis edilmeleri daha olasıdır. Agresif tümörlerdir. En sık invaziv duktal karsinom olarak görülse de nadir bir varyant olan medüller karsinomlar genellikle triple negatif olarak karşımıza çıkar. İmmünohistokimyasal olarak ER(-), PR(-), HER2(-) olarak tanımlanabilir

Diğer alt tiplere oranla daha kötü prognoza sahiptir ve erken tekrarlama eğilimindedir. Tanıdan sonraki ilk 3 yıl içinde uzak nüks ve ölüm riski zirveye ulaşır.<sup>48</sup>

### **2.3.6. Meme Kanserin Prognostik Faktörler**

**Yaş:** 35 yaşından önce meme kanseri nadir olarak görülmektedir ve sıklıkla kalıtsal meme kanseri ile ilişkilidir. Potansiye olarak daha agresif seyirlidir. Geriatrik hastalarda(>75 yaş) genç hastalara göre mortalite oranı %17 daha fazla olarak bildirilmiştir.<sup>49</sup>

**Tümör Boyutu:** Meme kanseri hastalarının özellikle erken döneminde prognoz için önemli olduğu kabul görmüştür. Lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu ilişkilendirilmiştir. Ancak lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu prognoz açısından birbirinden bağımsızdır.<sup>50</sup>

**Nodal Tutulum:** Lenf nodu tutulumu güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Küçük tümörlerde bile (<2 cm) lenf nodu tutulumu varlığı kötü prognoz olarak değerlendirilir.<sup>51</sup>

**Metastaz:** Metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik faktördür.

**Histolojik Tip ve Derece:** Meme kanserli hastaların %70'inden fazlasında invaziv duktal karsinom görülür. Bunu %10'luk bir sıklıkla invaziv lobuler karsinom takip eder.<sup>52</sup> Histolojik derece, tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik

aktivite ile tümör farklılaşma derecesini karakterize eden Elston-Ellis derecelendirme sistemi kullanılarak belirlenir.<sup>53</sup>

**Peritümöal Lenfovasküler İnvazyon** Lenfovasküler invazyonun özellikle ileri evre tümörlerde kötü prognoza neden olduğu kabul edilmektedir.<sup>54</sup>

**Ki-67:** Yüksek Ki-67 düzeyleri ile düşük sağkalım oranları ve yüksek hastalık tekrarlama riski ilişkilendirilmiştir.<sup>55</sup>

**Hormon Reseptör Durumu:** ER ve PR, androjen ve retinoid reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptörü süper ailesinin üyeleridir. Meme kanseri hastalarında endokrin tedaviye yanıtı belirlemek için kullanılır.

ER durumu ayrıca belirli metastatik yayılma alanlarıyla da ilişkilidir. ER(+) tümörlerin kemik, yumuşak doku, ürogenital yollara metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Aksine ER(-) tümörler yaygın olarak daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiş beyin ve karaciğer gibi bölgelere metastaz yapma eğilimindedir.<sup>56</sup>

ER(+) tümörler histolojik olarak iyi diferansiyedir. Genel olarak tek başına hormon reseptörü pozitif olan tümörler her iki hormon reseptöründe pozitif olduğu tümörlerden daha kötü prognozludur.<sup>57</sup>

**HER2 Reseptör Durumu:** HER2 reseptör durumu, tanısal değerlendirmenin bir parçasıdır. HER2(+) meme kanserlerine tedavi olarak genellikle kemoterapi verildiğinden tedaviye yanıt prognoz için önemlidir.<sup>58</sup>

#### 2.4. Sitokin Tipleri ve Özellikleri

Sitokinler, farklı bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı hücre dışı polipeptid/glikoprotein yapıdan oluşan bir hücre sinyal topluluğudur. Bu polipeptitler, sinyal molekülleri ve hücreler üzerinde etki ederek vücudun inflamasyona yanıtının oluşmasını sağlar. Sitokinler, üretildikleri yerde, yakın hücrelerde veya uzak hücrelerde etki edebilirler. Üretildikleri alanda etki oluşturmasına otokrin etki, yakın bölgede bulunan hücrelerde etki göstermesine parakrin etki ve uzak bir bölgedeki hücrelerde etki oluşturmasına ise endokrin etki denir. İmmun sistem hücrelerinin gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. İnterferonlar, interlökinler, kemokinler, lenfokinler ve tümör nekroz faktör olmak üzere birçok sitokin türü tanımlanmıştır.<sup>59</sup>

### 2.4.1. İnterferonlar

İnterferon ailesi yaygın olarak eksprese edilen bir sitokin grubudur. Tip-1 IFN, tip-2 IFN ve tip-3 IFN olmak üzere üç ana grupta incelenebilir. Tip-1 interferon sınıfında IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  bulunur. İnterferon ifadesi bu sitokinlerin viral replikasyona müdahale etme özelliğinden dolayı türetilmiştir. Tip-1 IFN'lar viral replikasyonu inhibe ederek, NK hücrelerinin liziz potansiyelini arttırarak ve virüs ile enfekte olmuş hücrelerde MHC-1 ekspresyonunu ile Th-1 hücrelerinin gelişimini stimüle ederek güçlü antiviral etki sunarlar. Enfeksiyöz bir süreç varlığında kanda saptanabilirler. Tip-2 IFN sınıfında yalnızca IFN- $\gamma$  bulunur. Bu sitokin temel olarak makrofaj aktivasyonunda görev alır. IL-28/29 olarak da adlandırılan tip-3 IFN'ler, tip-1 IFN'ler ile benzer etki profiline sahip olup, virüs kaynaklı enfeksiyonlara karşı oluşan konak hücre yanıtında görev alırlar.<sup>60</sup>

Tip-1 IFN'lerin birkaç izotipi bulunur. İnsanlarda IFN- $\alpha$ 'nın birden çok formu bulunurken, sadece bir tip IFN- $\beta$  bulunur. Viral veya bakteriyel enfeksiyon model tanıma reseptörleri ile algılandığında tip-1 IFN sentezi indüklenir. Model tanıma reseptörleri (PRR) hücre sitozolünde veya endozomda bulunur. Bir virüs hücreyi enfekte ettiğinde, hücre interferon yanıt faktör-3'ün (IRF3) çekirdeğine giden sinyalleri aktive eder. IFN- $\beta$  gen transkripsiyon aktivasyonu IRF3 ile aktivatör protein-1 ve nükleer faktör kappa (NF- $\kappa$ B) gibi diğer transkripsiyon faktörleri ile gerçekleştirilir. Bu işlemden sonra salgılanan IFN- $\beta$ , enfekte olmuş hücrelerin yüzeyindeki interferon reseptörüne bağlanır. Bu sayede diğer interferon yanıt faktörlerini harekete geçirmek için gerekli otokrin sinyali üretir ve interferon yanıtı oluşturmak için gen ekspresyon modelini değiştirir. Otokrin sinyallemenin yanı sıra parakrin etki ile enfekte olmamış komşu hücrelerin interferon reseptörlerine bağlanarak enfeksiyona karşı yanıt oluşumunu sağlar.<sup>61</sup>

IFN'lar nükleer sinyal iletimi için JAK/STAT yolağını kullanılır. Ancak bu yolak izole bir şekilde çalışmaz. Diğer sinyal iletim yolları bağlantı kurar böylece immünmodulatör etkilere ek olarak antiviral, antiproliferatif ve antitümöral etki oluşturur.<sup>62</sup> Makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler ve interferon üreten hücreler (IPC) dahil olmak üzere çok sayıda hücre IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  üretir. Bu hücreler aynı zamanda plazmasitoid dentritik hücreler olarak da adlandırılır ve masif sitokin

üretiminden sorumludur. İnterferon üreten hücreler, doğal bağışıklığın en önemli bileşeni olan ve patojen sensörü olarak görev yapan toll-like reseptörlerini(TLR-6, TLR-7, TLR-9, TLR-10) ifade eder. Bu reseptörlerin viral patojenler ile uyarılmasıyla çok sayısı Tip-1 IFN salınımına sebep olur. Bu interferonlar aracılığıyla NK hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve myeloid hücreler uyarılır.<sup>63</sup>IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ , dolaşımdaki NK hücreleri üzerindeki interferon reseptörüne bağlandığında aktive olur ve virüs ile enfekte olmuş dokulara saldırır. Doğal immün yanıtta NK hücrelerinin işlevini adaptif immün yanıtta sitotoksik T hücreleri üstlenir.<sup>64</sup>

IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ 'dan farklı olarak, IFN- $\gamma$ 'ı kodlayan gen 12.kromozomda bulunur. Bu Tip-2 interferon örneği makrofaj aktivasyonunda yer alan birincil sitokindir. Hücre içi mikroorganizmalara karşı bağışıklıkta kritik rol üstlenmektedir. Doğal bağışıklık sisteminde IFN- $\gamma$  NK hücrelerden sentezlenen ana sitokindir. Diğer interferonlardan farklı olarak antiviral yanıtı uyarmak için değil immün sistemin primer aktivatörü olarak görev yapar. Adaptif bağışıklık sisteminde IFN- $\gamma$  T-hücreler tarafından üretilir. IFN- $\gamma$  mikrobisit efektör fonksiyonları tetikleyerek makrofaj aktivasyonunda rol oynar. IFN- $\gamma$  tarafından aktive edilen makrofajlar gelişmiş mikrobiyal öldürme kabiliyetine ek olarak pinositoz ve fagositoza neden olur. Ayrıca IFN- $\gamma$  bir hücre büyüme inhibitörü olarak görev yapar ve apoptozu tetikler. IL-12 ve IL-18, IFN- $\gamma$  sentezini teşvik ederek salgılanmasını arttırırken, IL-4 ve IL-10 negatif regülatör olarak görev yapar.<sup>65</sup>

Tip-3 IFN (IL-28/29 ya da IFN- $\lambda$ ), tip-1 IFN gibi antiviral immün yanıtta görev alır. Çoğu viral enfeksiyon, IFN- $\lambda$  ekspresyonunu indükler ve hemen hemen tüm hücre türleri virüs enfeksiyonundan sonra tip III IFN üretir. Ancak diğer IFN tiplerinden farklı olarak makrofajlar dahil değildir.<sup>66</sup>

#### **2.4.2. Tümör Nekroz Faktör(TNF)**

Tümör nekroz faktör, in vitro tümör nekrozuna neden olan bir molekül olarak keşfinden adını almış bir sitokindir. TNF ailesinin 40'tan fazla üyesi bulunmaktadır ve en bilinenler TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'dir. Bu sitokin ailesinin reseptörlere bağlanması özellikle inflamatuvar süreçleri tetikler.<sup>59</sup>

TNF- $\beta$ , Tip-2 transmembran proteinidir. Lenf nodlarının ve payer plaklarının gelişiminde anahtar rol oynar. Ekspresyonu esas olarak lenfositler tarafından uyarılır.<sup>67</sup>

TNF, T-hücreler, NK hücreler, makrofajlar ve monositler gibi farklı immün sistem hücreleri tarafından üretilir. Patojen lipopolisakkaritlerin TLR reseptörlere bağlanması veya IFN- $\gamma$  başta olmak üzere diğer sitokinler TNF salınımını uyarır.<sup>68</sup>

Sitokinin ana işlevi, immün sistem hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekmek ve bakteri, virüs gibi patojenleri ortadan kaldırmaktır. Bu bağlamda immün sistem hücrelerinin vasküler endotelial hücrelere tutunmasını sağlayan adezyon moleküllerinin(selektinler, lökosit integrinleri için ligand) salınımını stimüle eder. Ek olarak kemokin üretimini artırarak, lökositlerin ligandlarına afinitesini ve IL-1 salınımını artırır, mikrobisidal fonksiyonları aktive eder.<sup>69</sup> TNF'nin ayrıca, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi bazı otoimmün hastalıklarda da rol aldığı bilinmektedir. Üretimindeki hatalar çok sayıda otoimmün ve neoplastik hastalıklara sebep olabilir. Bundan dolayı hastalıkların tedavisi TNF'yi hedef alan biyolojik ajanlara dayanır. Ayrıca TNF hücre apoptoz mekanizmasında da rol oynayarak tümör hücrelerinin nekrozunu sağlar.

Şiddetli enfeksiyon varlığında TNF'nin aşırı üretimi ile vasküler kas tonusu ve myokardial kasılmanın azalmasına böylece septik şoka veya hipotansiyona yol açabilir. Ek olarak, yüksek konsantrasyonlarda TNF kan şekeri seviyelerini azaltabilir ve intravasküler tromboza neden olabilir. Hipotalamus hücrelerini prostaglandin üretimini için uyararak TNF endojen pirojendir.<sup>70</sup>

### **2.4.3. İnterlökinler**

İnterlökinler, çeşitli yapı ve işlevlere sahip bir protein grubudur. Bu proteinler reseptörlere bağlanır ve lökositler arasındaki bağlantıyı kurar. İmmün sisteminin aktivasyonu ve baskılanması ve hücre bölünmesi ile yakından ilişkilidirler. İnterlökinler çoğunlukla CD4+ yardımcı T lenfositler, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Şimdiye kadar 40 farklı interlökin tanımlanmıştır ve bunların bazıları ayrıca alt tiplere ayrılmıştır(IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  vb.)(90).

### 2.4.1.1 İnterlökin-1 Ailesi

İnterlökin-1 ailesi 7 tane agonist aktivite gösteren (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ), 3 tane reseptör antagonist (IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38) ve 1 tane anti-inflamatuar sitokin(IL-37) olmak üzere toplam 11 tane sitokinden meydana gelir.<sup>71</sup> Bu ailenin tüm agonist üyeleri pro-inflamatuar aktivite göstermektedir. Ailenin IL-18 ve IL-33 dışındaki diğer tüm üyeleri 2.kromozomdaki bir bölgeden kodlanırlar. Tüm sitokinler hücre dışı olmasına rağmen hidrofobik lider sekans olmadan sentezlenirler ve IL-1Ra dışında endoplasmik retikulum-golgi yolağı kullanılmaz. Ailenin diğer üyelerinin sekresyon mekanizması henüz bilinmemektedir.<sup>72</sup> Aktif forma dönüşmek için hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  ligand bağlama zinciri tip I'e (IL-1R1) bağlanır. Daha sonra aksesuar protein (IL-1RAcP) olarak adlandırılan yardımcı reseptör alınır ve birlikte heterodimerik bir kompleks oluştururlar. Çeşitli inflammatuar aktivitelerle sonuçlanacak sinyalleşme, adaptör proteininin olan MyD88'in toll-IL-1 reseptör bölgesine gelmesiyle başlatılır. Bunun üzerine kinazların fosforilasyonu gerçekleşir. Sonrasında nükleer faktör kappa'nın çekirdeğe translokasyonu ve inflammatuar genlerin ekspresyonu gerçekleşir. Her ikisi de(IL-1 $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ) öncü formlara sahiptir. IL-1 $\alpha$ 'nın öncüsü gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, böbrek gibi organların epitel tabakasında, endotelial hücrelerde ve astrositlerde bulunur. IL-1 $\alpha$ 'nın öncüsü, IL-1R1 reseptörüne bağlanabilir ve esas olarak nekroz sonrası hücre ölümü ile giden sinyal kaskadını başlatır. Diğer yandan, IL-1 $\beta$ 'nin öncüsü aktif değildir ve reseptöre bağlanmaz. Aktif forma dönüşebilmek için bir bölünme gerektirir<sup>73,74</sup>. IL-1 $\beta$ , otoinflammatuar hastalıklar başta olmak üzere, otoimmün, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Otoinflammatuar hastalıkların önemli bir kısmı, doğuştan gelen inflammatuar yollardaki genetik hatalardan kaynaklanır ve genelde bulgularını hayatın erken dönemlerinde gösterir. TRAPS otoinflammatuar olarak sınıflandırılan ilk hastalıktır. Diğer örnekler ise ailesel akdeniz ateşi ve erişkin-juvenil still hastalığıdır. Bu hastalık grubu, birkaç istisna hariç, IL-1 $\beta$  blokajı ile tedaviye iyi cevap verir. IL-1 $\beta$  salgılanmasının birçok otoinflammatuar hastalıkta arttığı görülmektedir. IL-1 $\beta$  öncülünün aktif forma dönüşebilmesi için Caspase-1'in etkisi gerekmektedir. Bu enzim ayrıca doku makrofajlarında ve dentritik hücrelerde inaktif formada bulunur ve aktif forma

dönüşebilmesi için otokatalize ihtiyaç duyar. Ancak kan dolaşımındaki monositlerde aktif formda bulunur.

Şu anda, otoinflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için anti IL-1 $\beta$  monoklonal antikoru geliştirilmektedir. Canakinumab adı verilen monoklonal antikor kriyoprin ilişkili periyodik sendromlarda, TRAPS, hiperimmünoglobulin-D sendromu ve ailesel akdeniz ateşi tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>73</sup>

IL-1Ra, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sentezleyen hücrelerden üretilen bir reseptör antagonistidir. Görevi IL-1'in aktivitesini düzenlemektir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan anakinra IL1-Ra'nın rekombinant versiyonudur.<sup>71,75</sup>

IL-18, IL-1 $\beta$ 'ya gibi aktif olmayan bir öncü olarak sentezlenir ve aktif forma dönüşebilmesi için kaspaz-1 tarafından işlenmesi gerekmektedir. Bu sitokin, genellikle IL-1 $\alpha$  gibi ölmekte olan hücrelerden salınır. IL-18, ilk olarak "IFN- $\gamma$ -indükleyici faktör" olarak tanımlandı, çünkü IFN- $\gamma$  üretiminin bir indükleyicisi olarak keşfedildi. Ancak tek başına önemli miktarda IFN- $\gamma$  üretimini indükleyemez. Bunun için IL-12'ye ihtiyaç duyar. IL-18'in çeşitli otoimmün hastalıklarla, miyokard enfarktüsü ve metabolik sendromla ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>71,74</sup>

Bir alarmin sitokin olan IL-33, hücrel hasar üzerine hızla salınım gösterir. Esas olarak tip-2 bağışıklık ve enflamasyonda görev alır. Bu sitokin keratinosit, epitelyal hücreler, endotelial hücreler ve monositlerden eksprese edilir. IL-33 aktif bir öncül olarak üretilir, caspase-1 tarafından inaktif hale dönüştürülür.<sup>71,73</sup>

IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  ve IL-36 $\gamma$  reseptör agonistleridir, IL-36Ra ise reseptörün aktivasyonunu IL-36 ile rekabet ederek bloke eden ve düzenleyici olarak görev yapan bir reseptör antagonistidir. Bu sitokinler IL-1 ailesine dahil edilir çünkü ailenin ilk üyeleriyle homoloji paylaşırlar. Tüm bu sitokinlerin aktif forma dönüşebilmesi için N-terminal işlemine ihtiyacı vardır ancak bu süreçten sorumlu enzim hala bilinmemektedir. IL-36, sitokinleri genellikle cilt hücrelerinde bulunur ve bundan dolayı sedef hastalığı gibi çeşitli cilt bozuklukları ile ilişkilendirilirler.<sup>73,76,77</sup>

Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak IL-37, anti-inflamatuvar bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Bu sitokin doğal bağışıklığı ve edinsel bağışıklık yanıtını azaltır. Bulunduğu yapılar, cilt, tonsiller, özofagus, plsentata, meme, prostat ve

kolondur. IL-37, IL-1A, IL-6, CSF-1, CSF-2, IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar ve ayrıca dendritik hücre aktivasyonunu inhibe eder.<sup>78,79</sup>

IL-38, IL-36 sitokin reseptörü olan IL-36R'ye bağlanır. Bununla birlikte tıpkı IL-36Ra gibi antagonist görevi görür. Bu nedenle IL-38, inflamatuvar yanıtı azaltarak etki eder. Citte, tonsillerde, timusta, dalakta, fetal karaciğer ve tükrük bezlerinde bulunur.<sup>77,78</sup>

### 2.4.3.2 İnterlökin-2 Ailesi

İnterlökin-2 sitokin ailesi, ortak  $\gamma$  zinciri ailesi olarak da bilinmektedir. Bu grup, IL 2, 4, 7, 9, 15 ve 21'den oluşur. Tüm bu IL'ler, CD132 olarak da isimlendirilen ortak  $\gamma$ c reseptörüne bağlanırlar. Bu sitokinler, progenitörler ve olgun hücreler için büyüme ve çoğalma faktörleri olarak hareket ederler.<sup>71,80</sup>

Ortak  $\gamma$  zinciri ailesinin ilk üyesi IL-2'dir. IL-2'nin esas olarak üretilme yeri CD4+ ve CD8+ T hücreleridir, fakat dendritik hücreler ve NK'ler tarafından da salgılanabilirler. IL-2R, üç alt birimden (CD25, CD122 ve ortak  $\gamma$ c) oluşur ve her biri IL-2'ye bağlanmak için gereklidir. IL-2, bir B hücre büyüme faktörü olarak düzenleyici T hücrelerinin gelişiminde rol oynar, antikor sentezini uyarır, NK hücrelerinin ve yardımcı T lenfositlerinin çoğalmasına ve farklılaşmasına katkıda bulunur. IL-2, yaygın olarak kanser tedavisi için kullanılmaktadır.<sup>71,81</sup>

IL-4 üretimini Th2 hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve mastositler tarafından gerçekleştirilir. İki adet reseptörü bulunmaktadır. Birincisi IL-4R, yalnızca IL-4'e bağlanan CD124 ve CD132'den oluşur. İkincisi ise IL-4 ve IL-13'e bağlanan IL-4Ra ve IL-13Ra1'den oluşur. Bu reseptörler vücudunun her yerinde dağılmış olarak bulunur. IL-4'ün, hücre dışı parazitlere karşı bağışıklık cevabını aktive etmek ve alerjik durumları düzenlemek gibi birkaç farklı rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca Th2 hücrelerinin gelişimini uyaran ana sitokindir. Bir IL-4 reseptör antagonisti olan dupilimab, egzama tedavisi için 2017 yılında FDA onayı almıştır.<sup>71,82</sup>

IL-7, homeostatik sitokin olarak bilinmektedir. Ağırlıklı olarak kemik iliği makrofajlarında, T hücrelerinde ve B hücrelerinin progenitörlerinde bulunur. Bu sitokin, timositlerin çoğalmasında, hafıza B ve T hücrelerinin, olgun T hücrelerinin ve NK'lerin gelişiminde görev alır. Eksikliği immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve lösemi ile sonuçlanır.<sup>71,83</sup>

IL-9'un esas üretim yeri Th2 hücreleridir, ancak eozinofiller ve astımlı hastaların mastositleri tarafından da az miktarlarda eksprese edilir. IL-9R reseptörü olarak bilinir, CD132 ve IL-9Ra birimlerinden oluşur. IL-9, özellikle T hücreleri ve mastositler için güçlü bir büyüme faktörü olarak bilinmektedir. Görevi, Th1 hücreleri tarafından sitokin üretiminin inhibisyonu, IgE üretimini ve bronşiyal epitel tarafından mukus salgılanmasıdır. Özellikle alerjik hastalıklar ve helmantik enfeksiyonlardan korunma ile ilişkilendirilmiştir. Hodgkin lenfoma hastalarında bu sitokin yüksek miktarlarda bulunabilir, bu nedenle IL-9 antagonistleri potansiyel tedavi olarak araştırılmaktadır.<sup>84</sup>

IL-15 ve IL-2 yapısal olarak homologdur. Bu sitokinin reseptörü olan IL-15R, ailenin ortak alt birimi olan CD132'den, ayrıca IL-15Ra ve IL-2R $\beta$  zincirlerinden oluşur. Bu sitokin, keratinositlerden, iskelet kası hücrelerinden, monositler ve aktive edilmiş CD4+ T hücrelerinden üretilir. IL-15, homologu olan IL-2 gibi T hücresi aktivasyonu ve NK hücre proliferasyonunun uyarılması gibi işlevler gösterir, fakat aynı zamanda CD8+ hafıza hücresi, NK hücresi ve NKT-hücresi homeostazıyla da ilgilidir. Artan IL-15 seviyeleri özellikle otoimmün kökeni olan romatoid artrit, sedef hastalığı ve çölyak hastalığı gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.<sup>85</sup>

IL-21'in üretim yeri T hücreleri, NKT hücreleri ve Th17'dir. Reseptörü, vücudunun çeşitli yerlerinde bulunur ve CD132, IL-21R'den oluşur. IL-21'in işlevi, B hücrelerinin fonksiyonları ile ilgilidir ve aynı zamanda CD8+ T hücrelerinin, NK hücrelerinin ve NKT'nin proliferasyonunu da artırır. IL-21, anti-kanser tedavisinde kullanılmak üzere çalışılmaktadır.<sup>71,81</sup>

#### **2.4.4. Diğer Sitokinler**

İnterferonlar, tümör nekroz faktör ve interlökinler gibi sitokinlere ek olarak, kemokinler gibi diğer sitokinler de dikkate alınmalıdır. Kemokinler, yapısal olarak homolog sitokinlerin geniş bir ailesini ihtiva eder. Kemotaksis adı verilen bir süreçte lökositlerin hareketini uyarır ve kandan dokulara geçişini düzenler. Bu sitokinler, nötrofil, makrofaj ve monositler gibi homeostatik bağışıklık hücrelerinin, kemik iliği, kan ve periferik dokular arasındaki geçişini kontrol ederler. Bundan dolayı kemotaktik sitokinler olarak da adlandırılırlar.<sup>86</sup>

Yaklaşık olarak 50 adet insan kemokini vardır ve bunlar N-terminal sistein kalıntılarının konumuna göre 4 ana ailede sınıflandırılmıştır. Başlıca iki aile CC ve CXC kemokinleridir. Genel olarak, CC kemokinleri monosit ve küçük bir lenfosit grubu için kemotaktiktir. CXC kemokinleri ise nötrofil grubu için daha spesifiktir. IL-8 veya CXCL8 en iyi bilinen kemokin olup, nötrofil yanıtından ve inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinden sorumludur. Diğer yandan, CC kemokin örneklerine bakacak olursak, MCP-1 veya CCL2 özellikle monositlerin alımında etkilidir. CCL11 veya eotaksin, ise özellikle eozinofillerin alımına etki eden CC kemokinlerinin örnekleridir.<sup>87</sup>

Kemokin reseptörleri, tüm lökositlerde eksprese edilir. İki grupta incelenir. Birincisi yedi transmembran  $\alpha$ -helikal segmentli G-protein bağımlı reseptörler, diğer ise G proteininden bağımsız atipik reseptörlerdir. Her bir reseptör alt tipi, aynı aileden çeşitli kemokinlere bağlanma özelliğine sahiptir ve tek bir kemokin birden fazla reseptöre bağlanabilir. Buna rağmen, birçok kemokin iyi bir doku ve reseptör özgüllüğü sağlar.

Kemokinler yapısal olarak çeşitli dokularda üretilebilirler. Bu sitokin, lökositlerin, özellikle lenfositlerin periferik lenfoid dokular yoluyla trafiğini düzenlemekten sorumludur. Bunun yanında, en iyi bilinen aktivitesi inflamatuvar reaksiyonlara katılımıdır. Makrofajların, nötrofillerin ve T hücrelerinin inflamasyon alanına toplanması kemokinler tarafından güçlü bir şekilde uyarılır. Aslında, IL-1 veya TNF gibi birincil proinflamatuvar mediatörler tarafından indüklenen ikincil bir proinflamatuvar mediatörü temsil ederler. Genel olarak kemokinler, klasik kemoatraktanlardan farklı olarak, iyi tanımlanmış lökosit alt kümelerinin alımını indükler. Lökositlerin hareketini indüklerler ve böylece aktin filamentlerini uyararak belirli bir bölgeye göçlerini düzenlerler.<sup>86,87</sup>

Bazı kemokinler özellikle CXC ailesi, anjiyogenezi uyarır ve yara iyileşmesini düzenler. Ayrıca olgunlaşmamış T hücrelerinin hazırlanmasında, efektör ve hafıza hücrelerinin farklılaşmasında önemli rol oynarlar.

Kemokinlerin yanı sıra, koloni uyarıcı faktör adı verilen hematopoezi uyarıcı sitokinlerde bulunur. Bu sitokin aynı zamanda, monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil progenitörlerinin büyümesine ve ayrıca makrofajları aktive etmeye katkıda bulunur.

Ek olarak, proinflamatuvar etkiye sahip GM-CSF ve M-CSF adı verilen sitokinler de bulunur. Bunların ekspresyonu ile TNF, IL-1, IL-17 ve IL-23 arasında bir bağlantı kurulur.

Son olarak, TGF- $\beta$ , LIF, Eta-1 ve onkostatın M diğer gündemde olan diğer sitokinlerdir. TGF- $\beta$ , monositlerin ve makrofajların kemoatraksiyonunda görev alır, ancak aynı zamanda lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar bir etki oluşturur. Akut faz protein üretimini LIF ve onkostatın M uyarır. Eta-1 ise, IL-2 üretimini uyarırken, IL-10 üretimini inhibe eder.<sup>87</sup>



## 3 MATERYAL VE METOD

### 3.1 Hastalar

Çalışmaya Lokal İnsan Klinik Çalışmalar etik kurulundan onay alınmasını takiben başlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.08.2020 ile 01.12.2021 tarihleri arasında memede kitle, meme başı akıntısı ile başvurup yapılan meme ultrasonografisi, mammografi ve/veya meme magnetik rezonans görüntüleme ile memede kitle saptanan, alınan trucut meme biyopsisi sonucunda meme kanseri tanısı alan kadın hastalar çalışmanın ana hasta grubunu oluşturmaktadır. Hastalar radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre evrelendirilerek Evre 1 ve Evre 2 meme kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların alınan trucut biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi sonrasında elde edilen tümör histolojik tipleri, ER ve PR sonucu, HER2 reseptör pozitifliği, Ki67 skoru kayıt altına alınmış ve Hariharan ve arkadaşlarının<sup>88</sup> belirttiği şekilde hastalar Luminal A, Luminal B ve Triple negatif olarak sınıflandırılmıştır. Her bir grup için hastalar poliklinik başvuru sıralarına göre çalışmaya dahil edilmiş olup yeterli hasta sayısına ulaşılan grup için hasta toplama işlemine son verilmiştir. Kontrol grubu yine aynı polikliniğe başvuran, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan, yapılan meme muayenesi, meme ultrasonografisi ve/veya mammografisinde memesinde kitle saptanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden belirlenmiştir. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hasta ve gönüllülerin yaşı, menapoz durumu, hastaneye başvurdukları zamandaki kan lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin değerleri not edilmiş olup, çalışma için aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri sağlıklı gönüllüler ve meme kanserli hastalar için, son 3 ay içerisinde Covid-19 geçirmiş olmak, gebelik durumunun bulunması, immün yetmezlik öyküsü olması, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak belirlenirken meme kanseri hastaları için ayrıca meme kanseri nedeniyle herhangi bir tedavi kullanmış olmak, ve Evre 3 ve üstü meme kanserine sahip olmak şeklinde sıralanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; operasyon planlanıyorsa operasyon öncesinde, neoadjuvan tedavi alacaksa neoadjuvan tedavi öncesinde ve sağlıklı gönüllülerden ise hastaneye başvuruları sırasında 10'ar ml jelli biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Örnekler 1800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrıştırılarak 2 ml lik godelere ayrıştırıldı. Serumlar -80 C derece dondurucuda gerekli etiketlemeler yapıldıktan sonra tüm örnekler toplanana kadar saklanmıştır.

### **3.2 Etik Kurul Onamı**

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve çalışmaya katılmak isteyen hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

### **3.3 Örneklem Büyüklüğü**

Toplamda dört grup olarak planlanan çalışmada yapılan güç analizi sonucunda %5 hata payı, %80 güç ile standart etki büyüklüğü 0,73 olarak belirlenmiş olup her gruba n=17 vaka alınmasının yeterli olduğu belirlenmiştir.

### **3.4 Flow Sitometrik Analiz**

Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerin serumları toplandıktan sonra serumlar -80 derece dondurucudan çıkartılıp kademeli olarak çözündürülmüş ve Flow sitometri cihazı (Cytoflex®, Beckman Coulter, USA) ile ve sitokin ölçüm kiti (LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1, Biolegend, USA, cat no: 740808) kullanılarak IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 ve IL-33 değerleri ölçülmüştür

### **3.5 İstatiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS version 26.0 programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Devamli veriler normal dağılıyorsa ortalama $\pm$  Standart sapma (SD), normal dağılmıyorsa ortanca- çeyrekler arası aralık (IQR) olarak belirtilmiştir. Bağımsız, normal dağılımlı ikili grup analizleri Student T testi ile, bağımsız, normal dağılımlı olmayan ikili grup analizleri ise Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Analizde, bağımsız ve normal dağılan veriler için

gruplara Levene varyans analizi uygulanarak varyansın homojenliği değerlendirilmiştir. Bağımsız, normal dağımlı ve homojen veriler arasında Tek Yönlü ANOVA testi, bağımsız, normal dağımlı ve homojen olmayan veriler için Welch ANOVA testi, bağımsız ve normal dağımlı olmayan veriler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrası normal dağılmayan verilerin post-hoc testler için Dunn Z testi uygulanmıştır. Katagorik verilerin dağımları sayı ve yuzde olarak gruplara dağıtılmış olup istatistiksel analizleri için Chi-squared test kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.005$  olarak kabul edilmiştir.



## 4 BULGULAR

Çalışmamıza toplam 57 kadın meme kanseri hastası ile 21 sağlıklı kadın gönüllü dahil edilmiştir. Meme kanseri tanısı alan hastaların 14'üne (%24.6) modifiye radikal mastektomi, 8'ine (%14) mastektomi ile sentinel lenf nodu örnekleme (SLNB), 35'ine (%61.4) meme koruyucu cerrahi ile SLNB uygulanmıştır.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı alan hastanın tru-cut biyopsi sonuçlarına göre 19'u Luminal A, 20'si Luminal B, 18'i Triple negatif grubunda yer almaktadır. Luminal A grubunda yer alan 5 (%26.3) hasta, luminal B grubunda yer alan hastaların hepsi, Triple negatif grubunda yer alan hastaların ise 15'i (%83.33) preoperatif dönemde neoadjuvan tedaviye ihtiyaç duymuştur. Yine meme kanseri hastalarının cerrahi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonucunda 27'si evre 1A, 17'si evre 2A ve 13'u ise evre 2B olarak belirlenmiştir.

	Meme kanseri (n:57)	Kontrol (n:21)	P degeri
Yas (yil) (mean±SD)	56.23±12.51	53.39±5.99	0.182
Tumor boyutu (mm) (median-IQR)	17.00-10.00	-	NA
Preop WBC (10 <sup>9</sup> /L) (median-IQR)	7.19-2.83	6.93-1.10	0.897
Preop Hgb (g/dL) (median-IQR)	12.97-1.70	12.80-0.80	0.379
Preop Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L) (mean±SD)	2.19±0.65	2.26±0.49	0.664
Preop Notrofil (10 <sup>9</sup> /L) (median-IQR)	4.25-2.36	4.16-1.11	0.640
Notrofil/Lenfosit oranı (median-IQR)	2.03-1.00	1.82-0.58	0.154
IL1B (pg/ml) (median-IQR)	14.87-57.13	68.21-114.78	0.057

IFN A2 (pg/ml) (median-IQR)	2.10-3.38	2.10-0.37	0.131
IFN Gamma (pg/ml) (median-IQR)	1.64-11.68	1.64-1.90	0.122
TNF Alpha (pg/ml) (median-IQR)	17.80-40.94	2.11-17.08	0.037
MCP-1 (pg/ml) (median-IQR)	340.59-218.01	303.09-148.71	0.061
IL-6 (pg/ml) (median-IQR)	7.16-8.07	3.32-0.85	0.001
IL-8 (pg/ml) (median-IQR)	31.48-34.41	7.67-12.51	0.000
IL-10 (pg/ml) (median-IQR)	6.61-9.97	3.75-4.88	0.048
IL-12p70 (pg/ml) (median-IQR)	5.01-8.86	2.56-0.60	0.001
IL-17A (pg/ml) (median-IQR)	0.71-0.03	0.71-0.00	0.155
IL-18 (pg/ml) (median-IQR)	315.14-170.65	217.90-257.95	0.036
IL-23 (pg/ml) (median-IQR)	11.72-12.34	8.82-7.67	0.028
IL-33 (pg/ml) (median-IQR)	77.89-194.08	32.02-109.97	0.071

Tablo 3: Meme kanseri hastaları ile sağlıklı gönüllülerin parametrelerinin karşılaştırılması

Meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında bakılan parametrelerden TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-18, IL-23'ün anlamlı düzeyde meme kanseri hastalarında yüksek seyrettiği saptanmıştır (Tablo-3).

	Luminal A (n:19)	Luminal B (n:20)	Triple Negatif (n:18)	Kontrol (n:21)	P degeri
Yas (yil) (mean $\pm$ SD)	54.95 $\pm$ 11.00	52.80 $\pm$ 11.23	61.39 $\pm$ 14.24	53.39 $\pm$ 5.99	0.178
Tumor boyutu (mm) (median- IQR)	17.00-10.00	21.00-11.00	23.00-23.00	-	0.224
Preop WBC (10 <sup>9</sup> /L) (median- IQR)	7.49-3.45	7.22-3.40	7.03-2.36	6.93-1.10	0.816
Preop Hgb (g/dL) (median-IQR)	13.10-1.60	13.05-1.60	12.60-1.90	12.80-0.80	0.692
Preop Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L) (mean $\pm$ SD)	2.37 $\pm$ 0.77	2.18 $\pm$ 0.61	2.00 $\pm$ 0.52	2.26 $\pm$ 0.49	0.315
Preop Notrofil (10 <sup>9</sup> /L) (median- IQR)	4.17-2.87	4.36-3.12	4.33-1.88	4.16-1.11	0.971
Notrofil/Lenfosit orani (median- IQR)	1.80-1.16	2.04-0.85	2.08-1.22	1.82-0.58	0.306
IL1B (pg/ml) (median-IQR)	18.14-52.18	35.42-139.33	10.05-13.42	68.21- 114.78	0.060
IFN A2 (pg/ml)	3.24-3.60	2.10-14.37	2.10-0.80	2.10-0.37	0.176

(median-IQR)					
IFN Gamma (pg/ml) (median-IQR)	1.64-15.83	8.41-18.14	1.64-1.31	1.64-1.90	0.013
TNF Alpha (pg/ml) (median-IQR)	17.15-41.46	24.15-37.88	4.15-36.79	2.11-17.08	0.132
MCP-1 (pg/ml) (median-IQR)	309.90- 205.89	338.27- 222.37	347.17- 214.78	303.09- 148.71	0.267
IL-6 (pg/ml) (median-IQR)	9.07-6.58	8.63-24.16	5.32-3.93	3.32-0.85	0.002
IL-8 (pg/ml) (median-IQR)	31.48-42.09	41.17-55.15	25.22-24.08	7.67-12.51	0.001
IL-10 (pg/ml) (median-IQR)	11.00-15.78	7.75-28.04	3.12-3.28	3.75-4.88	0.002
IL-12p70 (pg/ml) (median-IQR)	9.59-10.77	6.98-18.05	2.56-1.43	2.56-0.60	0.000
IL-17A (pg/ml) (median-IQR)	0.71-1.68	0.71-0.19	0.71-0.00	0.71-0.00	0.036
IL-18 (pg/ml) (median-IQR)	327.99- 138.31	335.15- 335.73	213.90- 181.65	217.90- 257.95	0.008
IL-23 (pg/ml) (median-IQR)	13.42-13.50	16.32-38.07	10.02-5.73	8.82-7.67	0.034
IL-33 (pg/ml) (median-IQR)	99.11-177.96	88.25-473.61	49.72-90.23	32.02- 109.97	0.085

Tablo 4: Meme kanseri alt tipleri ile yaş, hemogram sonuçları ve sitokinlerin değerlendirilmesi

Tablo 4'deki anlamlı farklılık saptanan parametrelerde anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için yapılan alt grup analizlerinde IFN-Gamma için Triple negatif ve Luminal B (p:0.024), Kontrol ile Luminal B (p:0.033); IL-6 için Kontrol ile Luminal B (p:0.006), Kontrol ile Luminal A (p:0.007); IL-8 için Kontrol ile Luminal A (p:0.008), Kontrol ile Luminal B (p:0.001); IL-10 için Luminal A ile Triple negatif (p:0.043), Luminal B ile Triple negatif (p:0.014), Kontrol ile Luminal B (p:0.038); IL12p70 için Kontrol ile Luminal B(p:0.002), Kontrol ile Luminal A (p:0.001), Luminal A ile Triple negatif (p:0.007), Luminal B ile Triple negatif (p:0.014) grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmiş olup gruplar arası değerlendirmede IL-17A, IL-18, IL-23 parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmasına rağmen ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

	Evre 1A (n:27)	Evre 2A (n:17)	Evre 2B (n:13)	Kontrol (n:21)	P degeri
Yas (yıl) (mean±SD)	58.48±12.61	56.12±13.51	51.69±10.45	53.39±5.99	0.241
Tumor boyutu (mm) (median- IQR)	15.00-6.00	25.00-17.00	30.00-15.00	-	0.000
Preop WBC (10 <sup>9</sup> /L) (median- IQR)	7.30-3.31	6.23-3.93	7.02-1.49	6.93-1.10	0.575
Preop Hgb (g/dL) (median-IQR)	13.20-1.80	12.70-1.20	12.40-1.30	12.80-0.80	0.169
Preop Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L) (mean±SD)	2.24±0.67	2.06±0.69	2.23±0.58	2.26±0.49	0.766
Preop Nötrofil (10 <sup>9</sup> /L) (median- IQR)	4.41-2.63	4.16-3.15	4.05-1.39	4.16-1.11	0.496

Nötrofil/Lenfosit orani (median- IQR)	2.03-1.01	2.04-1.21	1.82-1.07	1.82-0.58	0.341
IL1B (pg/ml) (median-IQR)	10.22-52.18	10.05-32.11	25.51-144.77	68.21- 114.78	0.193
IFN A2 (pg/ml) (median-IQR)	2.10-2.92	2.10-5.49	3.35-4.54	2.10-0.37	0.347
IFN Gamma (pg/ml) (median- IQR)	1.64-8.05	1.64-11.38	10.27-15.81	1.64-1.90	0.351
TNF Alpha (pg/ml) (median- IQR)	11.09-25.09	31.86-50.18	24.74-61.19	2.11-17.08	0.045
MCP-1 (pg/ml) (median-IQR)	307.85- 172.28	307.08- 185.98	469.56- 144.49	303.09- 148.71	0.003
IL-6 (pg/ml) (median-IQR)	7.61-8.24	7.16-9.82	6.34-7.46	3.32-0.85	0.012
IL-8 (pg/ml) (median-IQR)	28.87-29.82	42.72-71.04	22.57-42.02	7.67-12.51	0.000
IL-10 (pg/ml) (median-IQR)	6.94-11.08	5.58-9.37	4.91-10.01	3.75-4.88	0.218
IL-12p70 (pg/ml) (median-IQR)	5.92-8.72	4.35-7.67	4.00-12.04	2.56-0.60	0.014
IL-17A (pg/ml) (median-IQR)	0.71-0.00	0.71-0.17	0.71-1.64	0.71-0.00	0.385
IL-18 (pg/ml) (median-IQR)	341.82- 113.13	224.67- 295.46	291.70- 340.21	217.90- 257.95	0.035

IL-23 (pg/ml) (median-IQR)	11.39-12.88	14.54-14.29	12.76-13.25	8.82-7.67	0.178
IL-33 (pg/ml) (median-IQR)	51.12-112.70	77.89-275.21	89.14-226.12	32.02- 109.97	0.294

Tablo 5: Meme kanseri evrelemesi ile yaş, hemogram sonuçları ve sitokinlerin değerlendirilmesi

Tablo 5'deki anlamlı farklılık saptanan parametrelerde anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için yapılan alt grup analizlerinde TNF-Alpha için Kontrol ile Evre 2A (p:0.044); MCP-1 için Kontrol ile Evre 2B (p:0.003), Evre 1A ile Evre 2B (p:0.009); IL-6 için Kontrol ile Evre 1A (p:0.016), Kontrol ile Evre 2A (p:0.046); IL-8 için Kontrol ile Evre 1A (p:0.010), Kontrol ile Evre 2A (p:0.000); IL12p70 için Kontrol ile Evre 1A (p:0.021); IL-18 için Kontrol ile Evre 1A (p:0.037) grupları arasında anlamlı farklılığın olduğu gözlemlenmiştir.

		Evre			P degeri
		1A	2A	2B	
Tip	Luminal A (n,%)	12 (%63.2)	2 (%10.5)	5 (%26.3)	0.224
	Luminal B (n,%)	7 (%35.0)	8 (%40.0)	5 (%25.0)	
	Triple Negatif (n,%)	8 (%44.4)	7 (%38.9)	3 (%16.7)	

Tablo 6: Meme kanseri hastalarının alt tiplerinin evrelere göre dağılımı

		Menapoz Durumu		P Degeri
		Premenapozal	Postmenapozal	
Tip	Luminal A (n,%)	5 (%26.3)	14 (%73.7)	0.809
	Luminal B (n,%)	6 (%30.0)	14 (%70.0)	
	Triple negative (n,%)	3 (%16.7)	15 (%83.3)	
	Kontrol (n,%)	5 (%%23.8)	16 (%76.2)	
Evre	Evre 1A (n,%)	6 (%22.2)	21 (%77.8)	0.957
	Evre 2A (n,%)	5 (%29.4)	12 (%70.6)	
	Evre 2B (n,%)	3 (%23.1)	10 (%76.9)	
	Kontrol (n,%)	5 (%23.8)	16 (%76.2)	

Tablo 7: Calismaya katilan tum gonullulerin menopoz durumlari ile meme kanseri alttipleri ve evrelerinin ilişkisi

		Histolojik tip		P Degeri
		Duktal	Lobuler	
Tip	Luminal A (n,%)	16 (%84.2)	3 (%15.8)	0.990
	Luminal B (n,%)	17 (%85.0)	3 (%15.0)	
	Triple negative (n,%)	15 (%83.3)	3 (%16.7)	
Evre	Evre 1A (n,%)	23 (%85.2)	4 (%14.8)	0.689
	Evre 2A (n,%)	15 (%88.2)	2 (%11.8)	
	Evre 2B (n,%)	10 (%76.9)	3 (%23.1)	

Tablo 8: Meme kanseri saptanan hastalarda meme kanseri alttipleri ile evrelerinin meme kanserinin histolojik tiplendirmesi ile ilişkisi

## 5 TARTIŞMA

Meme kanseri, farklı biyolojik özelliklere sahip birçok alt tipten oluşan heterojen bir hastalık kompleksi olarak tanımlanmaktadır. Meme kanserini evrelendirmek ve tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, histolojik grade ve hastanın yaşı gibi geleneksel sınıflandırma sistemleri kullanılmaktaydı. Özellikle popülasyona dayalı tarama programları sayesinde erken evre hastalık saptanma oranı artmış ve biyolojik prognostik ve prediktif faktörleri incelemeye olan ilgiyi arttırmıştır. Yeni moleküler çalışmalar sonucunda tümörün, östrojen, progesteron ve HER2 reseptör durumları ve Ki67 proliferasyon indeksi sonuçlarına göre bir intrinsik alt tip sınıflaması oluşturulmuştur.<sup>89</sup>

İntrinsik alt tipler, genellikle luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif olarak 4 ana grupta incelense de henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Waks ve arkadaşları,<sup>90</sup> HR(+)-HER2(-), triple negatif ve HER2(+) olmak üzere 3 grupta incelemiştir. Li ve arkadaşları<sup>91</sup> luminal A, luminal B, HER2(+)-luminal B, triple negatif ve luminal olmayan-HER2(+) grup olmak üzere 5 alt grupta incelemiştir. Hariharan ve arkadaşları<sup>88</sup> ise luminal A, luminal B, HER2(+) ve triple negatif olmak üzere 4 alt grup olarak sınıflandırmıştır.

Meme kanseri intrinsik alt grupları, bölgesel olarak da değişiklik göstermektedir. Pandit ve arkadaşları,<sup>92</sup> tarafından 2020 yılında yayınlanan çalışmada Batı Hindistan'da meme kanser hastalarının moleküler alt tiplerinin prevalansını analiz etmiş ve %37'lik oranla en sık görülen alt tipin luminal A olduğunu ifade etmiştir. Onu sırasıyla triple negatif(%26), HER2 pozitif(%11) ve luminal B(%8) takip etmektedir. Adani-Ifè ve arkadaşları<sup>93</sup> tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise Batı Afrika'da en sık görülen alt tip %37,6 ile triple negatif olarak bildirilmiştir. Rojas ve Stuckey'nin<sup>94</sup> 2016 yayınladıkları çalışmada ise Amerika Birleşik Devletleri'nde luminal A %30-70 ile en sık görülen alt tiptir. Meme kanseri alt tiplerini araştıran bu çalışmalar gibi literatürde birçok çalışma bulunmaktadır fakat birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Meme kanseri riskinin yaş ile birlikte arttığı daha önce ki çalışmalarda ifade edilmiştir.<sup>1</sup> Kulkarni ve arkadaşları,<sup>95</sup> 20-39 yaş arası genç kadınların, 50-64 yaş arası kadınlara kıyasla daha yüksek triple negatif ve luminal B meme kanseri riskine

sahip olduğunu bildirdi. Kore’de yapılan bir çalışmada ise luminal alt grubun 40-59 yaş grubunda 66,6 ile en yüksek oranda görüldüğünü, triple negatif grubun ise en yüksek %17,8 ile 40 yaş altında görüldüğünü bildirmiştir<sup>96</sup>. Buna karşı olarak Jamaikada yapılan bir çalışmada ise luminal A görülme sıklığının yaş ile birlikte arttığını fakat diğer alt gruplar ile yaş arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.<sup>97</sup> Çalışmamıza göre yaş ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise alt gruplar ile yaş arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir

Erken menarş ve geç menopoz yüksek östrojen maruziyetine yol açtığı için meme kanseri risk faktörleri arasında bulunmaktadır.<sup>26</sup> Tubtimhin ve arkadaşlarının<sup>98</sup> 2018 yılında yayınladığı çalışmada menopoz durumu ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre 523 hastanın premenopozal dönemde en çok görülen alt tipi %33.2 ile luminal A, en az görüleni ise %8,8 ile HER2(+) gruptur. Postmenopozal gruba baktığımızda ise %29,7 ile luminal A en sık görülen triple negatif grup ise %10.4 ile en az görülmüştür. Benzer bir çalışmada ise erken menarş ve geç menopoz ile meme kanseri alt tip dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>99</sup> Bizim çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü’nün sınıflamasına göre 20’den fazla histolojik meme kanseri tipi tanımlanmıştır. Tüm histolojik tipler düşünüldüğünde en sık görülen tip invaziv duktal karsinom olup tüm meme kanseri vakalarının %76’sından sorumludur.<sup>52</sup> Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmını invaziv duktal karsinom oluşturuyordu. Geri kalanlar ise invaziv lobuler karsinomdur. Çalışmamızda luminal A, luminal B ve triple negatif alt grupları histolojik tipler açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tümör hücrelerinin mikroçevreleri ile etkileşimlerinin tümör büyümesini ve metastaz oluşumunu etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Bunlar arasında inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin meme kanserinde anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>4</sup> Meme kanseri hastalarıyla ilgili önceki bir çalışmada kanserli hücrede IL-8 RNA'sının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu gösterirken, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 veya IL-6 için hiçbir fark gözlenmemiştir. Ek olarak, IL-2, IL-4, IL-5, IL7, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  için transkriptler her iki grupta da saptanmamıştır.<sup>100</sup> Sağlıklı

kadınlara kıyasla meme kanseri hastalarında IL-6, IL-8 ve IL-10 sitokinlerinin artan serum seviyelerini gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>101</sup>. Chavey ve arkadaşları<sup>102</sup> tarafından yapılan bir çalışmada IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , düzeylerinin meme kanseri hasta serumlarında normal memeden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Analiz ettiğimiz 13 sitokinden TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-23 düzeylerinin meme kanseri hasta serumlarında normal memeye kıyasla anlamlı farklılık saptanmış olup MCP-1 ve IL-33 düzeylerinde anlamlı farklılık olmasada normal meme serumlarına kıyasla artış gösterdiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar meme kanserine karşı immun yanıtta özellikle Th1 ve Th17 hücrelerinin aktif rol oynadığını düşündürmektedir.

Yüksek serum IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin invazyon ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu sitokinler ile tümör evresi ve lenf nodu metastazı arasında bir ilişki olup olmadığı henüz netliğe kavuşmamıştır.<sup>103,104</sup> Ma ve arkadaşları<sup>105</sup> tarafından yayınlanan bir çalışmada invaziv duktal karsinomlu hastalarda serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri sağlıklı kadınlara oranla anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca özellikle evre II ve III karsinomlu ve lenf nodu metastazı bulunan hastalarda IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonları önemli ölçüde artmıştır. Aynı çalışmada ER(+) tümörlü hastaların, ER(-) tümörlü hastalara kıyasla serum IL-6 seviyelerinin arttığı bulundu. Buna karşılık ER(+) tümörlü hastalarda IL-8 seviyesi ER(-) grup ile karşılaştırıldığında ER(-) grupta daha yüksek bulunmuştur. IL-6 ve IL-8, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir çünkü bu sitokinler birbirlerinin biyolojik etkilerini güçlendirir ve steroidogenez enzimlerinin aktivitesini etkiler.<sup>106,107</sup> IL-6'nın adipoz dokuda androjenleri östrojenlere dönüştüren bir enzim olan aromatazı kodlayan CYP19 geninin transkripsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir<sup>106</sup>. Buna ek olarak T hücreleri, makrofajlar ve B hücreleride IL-6 salgılayabilir<sup>108,109</sup>. İleri evre duktal karsinomlu hastalarda, tümör dokuları çok sayıda T hücresi ve M2 makrofaj tarafından infiltre edilir; bu hücreler büyük miktarlarda IL-6 üretir ve meme tümör hücrelerinin metastazını destekler.<sup>109,110</sup> Autenshlyus ve arkadaşları<sup>111</sup> tarafından 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada özellikle luminal-HER2(+) alt tipinin IL-6 ve IL-8 başta olmak üzere sitokinlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle IL-

6 ve IL-8 reseptörlerinin inhibitörlerine dayalı bir antisitokin tedavisinin etkili olabileceği belirtmişlerdir. Aynı çalışmada triple negatif alt tipin diğer alt tiplere oranla en düşük sitokin üretme potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Milovanović ve arkadaşları<sup>112</sup> tarafından yayınlanan bir başka çalışmada IL6 ve IL8 serum seviyeleri ile ER/PR/LH/FSH veya lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hem IL-6, IL-8 meme kanseri hastalarında anlamlı oranda yüksek olup ER(+) olan luminal A ve luminal B gruplarında ER(-) olan triple negatif hastalara göre daha yüksektir. Bu alt tiplerden en agresif seyreden triple negatif tümörlerde bu sitokin seviyelerinin diğer meme kanserleri subtiplerine göre en düşük seviyede olması immun sistem cevabının triple negatif tümörlere göre daha zayıf olduğunu düşündürmektedir ve IL-6, IL-8 reseptör blokajı yerine bu sitokin seviyelerinin artırılması veya reseptör aktivasyonunun özellikle triple negatif meme kanserlerinde tedaviye yanıtı arttırabileceğini düşündürmektedir.

IL-10'un başlangıçta sitokin sentez inhibitörü olduğu düşünülüyordu. Esas olarak monositler, makrofajlar ve Treg hücreleri tarafından üretilir.<sup>113</sup> IL-10'un immün baskılanması ve tümör teşvik edici etkileri iyi bilinmektedir, ancak IL-10'un meme kanseri gelişimindeki rolleri hala net değildir<sup>114</sup>. Li ve arkadaşları<sup>115</sup> kanser hücrelerinde IL-10 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi analiz ettiği bir çalışmada kanser hücrelerinde düşük IL-10 ekspresyonu, artan nüks ve metastaz riski ile ilişkilendirmiştir. Buna paralel olarak IL-10 ekspresyonunun meme kanseri tümör oluşumunu engelleyebildiği ve NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin aktivitelerini artırarak antitümör immün tepkisini indükleyebildiği de gösterilmiştir. Ayrıca, artan IL-10 ekspresyonu, sitotoksik T hücrelerinin ve antikörlerin daha yüksek aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir<sup>116</sup>. Kozłowski L ve arkadaşları<sup>101</sup> tarafından yapılan başka bir çalışmada meme kanserinde IL-10 ekspresyonunun normal meme dokularından önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir. Meme kanserli 105 vaka ve 13 kontrolden oluşan bir çalışma, IL-10 ekspresyonunun kanser evresini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada, normal meme dokuları ve meme kanseri arasında IL-10 ekspresyonunda anlamlı bir fark bulunmamıştır<sup>116</sup>. Buna karşın Ahmad ve arkadaşlarının<sup>117</sup> yapmış olduğu bir çalışmada meme kanserli olan hastalarda IL-10 ekspresyonunun sağlıklı

insanlara kıyasla yüksek olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada IL-10 ekspresyonunun luminal alt tipte daha fazla olduğunu ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda meme kanserlerinde IL-10 seviyesinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Ayrıca Ki-67 skoru en düşük olan luminal A hastalarda bu seviye en yüksek düzeyde iken Ki-67 skoru en fazla olan triple negatif hastalarda bu seviyenin normal populasyonun da altına indiği görülmektedir. Buda triple negatif tümörlere karşı immun sistem cevabının daha düşük olduğunu desteklemektedir.

IL-17, Th17 hücrelerinin ana sitokinidir. Th17 hücre gelişiminin, TGF- $\beta$ , IL-6 ve IL-21'in bir kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.<sup>118</sup> Son çalışmalar, Th17 hücre farklılaşması için TGF- $\beta$ 'dan bağımsız bir yol ortaya çıkarmıştır ve hem IL-6 hem de STAT3 aktivatörünün Th17 hücrelerinin farklılaşmasının ve fonksiyonunun ana düzenleyicileri olduğunu göstermişlerdir. STAT3 aktivasyonu, Th17 hücre gelişiminin merkezinde yer alır. T hücresinde IL-6 reseptörüne bağlı transkripsiyon faktörü ve IL-23, IL-21'in bir parçasını oluşturan p19'un bir transkripsiyonel aktivatörü olarak işlev görür<sup>119</sup>. Ayrıca IL-23, Th17 hücre gelişimini destekler. STAT3, kanserle ilişkili inflamasyonda merkezi bir rol oynadığından ve IL23'ün tümör büyümesini desteklediği düşünülmesinden dolayı Th17'nin karsinogenezde rol oynayabileceği düşünülebilir<sup>120</sup>. Kaur ve arkadaşları<sup>121</sup> IL-17A'nın meme kanserli hastalarda normal meme dokusu bulunan hastalara kıyasla anlamlı olarak arttığını bildirmiştir ve yüksek IL-17A seviyelerinin hastalısız sağkalımı olumsuz etkilediğini ifade etmiştir. Avalos-Navarro ve arkadaşları<sup>122</sup> tarafından yayınlanan çalışmada IL-17A seviyelerin luminal A'ya göre HER2(+), luminal B ve triple negatif alt tipte daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Chen ve arkadaşları<sup>123</sup> triple negatif tümörlerde IL-17 üreten hücrelerin sayısının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Gangemi ve arkadaşları<sup>124</sup> tarafından yapılan çalışmada meme kanseri hastalarında IL-23 seviyesin anlamlı bir artış gözlenmiştir. Fakat hormon reseptörleri durumu ve HER2 ekspresyonu gibi biyomoleküler özelliklere, farklı alt tiplere ve metastatik hastalık varlığına göre değerlendirildiğinde IL-23 seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşın Baharlou ve arkadaşları<sup>125</sup> yaptıkları bir çalışmada meme kanserli hastalarda IL-17, TGF- $\beta$ , IL-6 dahil olmak üzere TH17 ile ilişkili sitokinlerin serum seviyelerinin normal hastalara kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu bildirmiştir. Yang ve arkadaşları<sup>126</sup> yaptıkları bir çalışmada meme kanserli

hastaların Th17 hücre sayısının normal deneklere kıyasla artmış olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Th17 hücre sayısının IL-6, IL-17, IL-1 $\beta$  sitokinleri ekspresyonu ile pozitif ilişkili ancak metastatik lenf nodu sayısındaki artış ve anjiyogenez ile negatif ilişkili olduğunu ifade etmiştir. Wang ve arkadaşları<sup>127</sup> cerrahi tedavi uygulanan 32 meme kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada Th17 ve Treg hücrelerinin meme kanserinin erken evresinde yüksek oranda biriktiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, meme kanserinin ilerlemesiyle Th17 hücrelerinin popülasyonunun kademeli olarak azaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak meme kanseri hastalarında hem IL-17 hem de IL-23 sitokinlerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Buda meme kanserinde Th17'nin rolünü düşündürmektedir. Fakat literatürdeki bazı yayınlardan farklı olarak en düşük seviyelerin triple negatif meme kanseri hastalarında gözlenmesinin Th17'nin kanser gelişiminde mi yoksa kansere cevap olarak mi aktivite gösterdiğinin net olarak anlaşılmasına sebep olmaktadır

IL-33, IL-1 ailesinin bir üyesidir ve ST2'ye bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, Th2 immün yanıtlarının güçlü bir indükleyicisi olarak karakterize edilmiştir ve mukozal iyileşme ve epitelizasyon için önemli bir araçtır<sup>128</sup>. Çalışmalar metastatik meme kanserli hastalarda sST2 düzeylerinin primer meme kanserli hastalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir<sup>129</sup>. Liu ve arkadaşları<sup>130</sup> tarafından yapılan çalışmada meme kanserli hastalar ile benign meme hastalıkları ve sağlıklı kişiler ile karşılaştırılmış, IL-33'ün meme kanserli hasta grubunda daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada ER(+) hastalar ile ER(-) hastalar karşılaştırılmış ve IL-33'ün ER(+) grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir, bu da IL-33/ST2 ekseninin hormon reseptörü sinyallemede rol oynayabileceğini öngörmektedir. Lu ve arkadaşları<sup>131</sup> tarafından yapılan çalışmada meme kanseri hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-33 serum seviyeleri anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir. Fakat ER(+) meme kanseri hastaları ile ER(-) hastalarının IL-33 seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda meme kanseri hastalarında anlamlı olmasa da anlamlıya yakın oranda IL-33 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Immunohistokimyasal alttıplendirmede ise gruplar arasında anlamlı farklılık olmasa da ER-negatif hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

IL-12, natural killer ve T hücrelerinin proliferasyonunda rol alan ve hücre aracılı immün sistem aktivasyonunda önemli bir proinflamatuvar sitokindir<sup>132</sup>. Literatürde kanser hastalarında IL-12 düzeyleri ile ilgili raporlar çelişkilidir. IL-12'nin serum seviyelerinin kolon kanseri, gastrointestinal tümörler ve meme kanserinde azaldığı bildirilmektedir<sup>133-135</sup>. İleri evre over kanseri hastalarından alınan asit sıvı örneklerinde yüksek IL-12 seviyeleri izlenmiştir<sup>136</sup>. Derin ve arkadaşları<sup>137</sup> tarafından yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum IL-12 ve IL-8 seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Youssef ve arkadaşları<sup>138</sup> tarafından yapılan çalışmada IL-12'nin kanserli hastalarda, sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük seviyelerde olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada meme kanserli hastalar arasında IL-12'yi kıyasladığında, hormon reseptörü negatif, lenf nodu pozitif hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Daha yüksek evre ve derece, daha yüksek IL-12 seviyesi ile ilişkilendirildi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda meme kanseri hastalarında IL-12 serum sitokin seviyesinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Meme kanserinin altgrup analizlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup luminal A ve luminal B grubunda triple negatif gruba göre serum IL-12 seviyelerinde yükseklik izlenmiştir. Bu durum triple negatiflerin daha az immunojenik olması ve daha az immün sistem cevabı geliştiği konusundaki sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

MCP-1, adipositlerden salgılanan inflamasyonu hızlandıran sitokinlerden biridir. Hem makrofajlar hem de adipositler, tümör mikroçevresine katkıda bulunarak tümör progresyonuna neden olabileceği speküle edilmektedir<sup>139</sup>. MCP-1'in ayrıca makrofajla ilgili göçte ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Özellikle son yıllarda, makrofajların tümör hücrelerinin damar dışına çıkmasına ve metataz yapmasına yardımcı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle tümör mikroçevresinde daha yüksek MCP-1 seviyeleri, hem otokrin hem de parakrin yolları aktive ederek kanser hücresi invazivliğini arttırmada rol oynuyor olabilir<sup>140</sup>. Lebrecht ve arkadaşları<sup>141</sup> yaptıkları bir çalışmada meme kanseri ile sağlıklı kadınlarla karşılaştırmış, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen MCP-1 seviyelerinin meme kanserli hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada meme kanserli hastaların MCP-1 serum seviyesi ile hastalığın evresi ve lenf nodu tutulumu

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Dutta ve arkadaşları<sup>142</sup> tarafından yapılan bir çalışmada Triple negatif meme kanseri hücreleri, Luminal meme kanseri hücrelerinden daha yüksek MCP-1 ekspresyonu gösterdiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda meme kanserli hastaların serum sitokin seviyesi ile sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada MCP-1 seviyelerinin meme kanserli hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Alt gruplar açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmakla birlikte en yüksek triple negatif grupta saptanmıştır.

İnterlökin 1, enflamatuar süreçlerde yer alan bir pleiotropik sitokindir<sup>71</sup>. Elaraj ve arkadaşları<sup>143</sup> tarafından yapılan bir çalışmada meme kanseri tümörlerinde bu sitokinin yüksek seviyeleri gözlenmiş ve metastazı teşvik eden bir faktör olarak bildirilmiştir. IL-1 $\beta$  sadece salgılanan formunda aktive olurken, IL-1 $\alpha$  hücre içinde aktive edilir ve çok az salgılanır. Apte ve arkadaşları<sup>144</sup> tarafından yapılan bir çalışmada tümör mikroçevresine salgılanan IL-1 $\beta$ 'nin inflamasyonu aktive ettiği ve invazyonu desteklediği öne sürülmüştür. Soria ve arkadaşları<sup>145</sup> IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunun meme kanserinde progresyonla ilgili bir rolü olduğunu öne sürmektedir. Çünkü bu sitokinlerin, nüks eden invaziv duktal karsinomlu hastalarda, in situ duktal karsinomlu hasta örneklerine ve hastalığı tekrar etmemiş duktal karsinomlu hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sheen-Chen ve arkadaşları<sup>146</sup> tarafından yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla TNF- $\alpha$  serum seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte Ma ve arkadaşları<sup>147</sup>, TNF- $\alpha$  serum düzeylerinin yalnızca evre III karsinomlar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterdiğini, sağlıklı bireyler ve daha düşük evre hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmediğini göstermiştir. Aynı çalışmada TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ER, PR veya HER2 ekspresyonu ile arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir. Liubomirski ve arkadaşları<sup>148</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin triple negatif tümörlerde lüminal-A tümörlerine göre önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde eksprese ettiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok araştırma sonucuyula uyumlu olarak TNF- $\alpha$  seviyelerinin meme kanseri hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu fakat farklı olarak triple negatif hastalarda meme kanserleri içerisinde en düşük seviyede olduğu gözlenmektedir. IL-1 $\beta$  için ise literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak hem

meme kanseri ile sağlıklı gönüllüler arasında hem de meme kanseri alttipleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte yine en düşük seviyeler triple negatif kanserlerde gözlenmiştir ki bu triple negatif meme kanserlerine karşı gelişen zayıf immün sistem cevabı teorisini destekler niteliktedir.

IL-18, ilk olarak IFN indükleyici olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, IL-12 ile sinerjistik olarak Th1 yanıtında rol oynar. Böylece hem sitotoksik T lenfositlerin hem de IFN-  $\gamma$  üreten natural killer hücrelerinin aktivasyonunda görev alır<sup>71,74</sup>. Eissa ve arkadaşları<sup>149</sup> metastatik hastalığı olan hastalarda serum IL-18 seviyelerinin metastazı olmayanlara veya sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, başka bir kohort çalışmasında metastatik meme kanserli hastalarda serum IL-18 seviyeleri, metastazı olmayan veya sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur<sup>150</sup>. Inoue ve arkadaşları<sup>151</sup> meme kanseri hastalarının IL-18 seviyeleri ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişkili araştırmış ve yüksek IL-18 serum seviyelerine sahip hastaların daha kısa hastalısız sağkalıma sahip olduklarını bildirmiştir. Park ve arkadaşları<sup>152</sup> ise meme kanserli hastaların alt grupları ile IL-18 seviyeleri arasındaki ilişkili değerlendirmiş ve triple negatif alt grupta en yüksek IL-18 serum seviyesi saptanırken, luminal alt grupta en düşük IL-18 serum seviyesi olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak meme kanseri hastalarında IL-18 serum sitokin seviyesinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Fakat literatürden farklı bir şekilde Luminal alttiplerde triple negatiflere göre anlamlı olmasa da daha yüksek IL-18 düzeyleri saptanmıştır. Bu triple negatiflerin daha az immunojenik olması ve daha az immün sistem cevabı geliştiği konusundaki sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

IFN- $\gamma$ , makrofaj aktivasyonunda yer alan primer sitokindir. Makrofajların tümör progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör ilişkili makrofaj, meme kanseri ve diğer kanser türlerinde kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir<sup>153</sup>. IFN- $\gamma$  proapoptotik etkilerinden dolayı anti-tümör ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Yüksek dozlarda IFN- $\gamma$ 'nın Jak-STAT-1-kaspaz sinyalini aktive ederek apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir. Bunun yanında düşük doz IFN- $\gamma$  ile tedavi edilen tümörlerin metastatik özellikler kazandığı, yüksek doz infüzyonun ise tümör gerilemesine yol açtığı belirtilmiştir<sup>154</sup>. Ek olarak, CXCR4'ün indüksiyonu

yoluya kanser kök hücrelerini, metastatik kanser kök hücrelerine dönüştürerek onların invazyon potansiyelini arttırabileceği ifade edilmiştir<sup>155</sup>. Singh ve arkadaşları<sup>156</sup>, triple negatif meme kanser hücrelerinde transkripsiyon faktörü Elf5'in, ubiquitin ligaz FBXW7 ile birlikte kaybının, intrinsik IFN- $\gamma$  sinyalini aktive edebileceğini ve tümör ilerlemesini ve metastazı teşvik edebileceğini ortaya koymuşlardır. Başka bir çalışmada Callari ve arkadaşları, ER(+)-HER2(-) meme kanserinde, IFN ile ilişkili bir metagenin daha yüksek ekspresyonu ile daha kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu ifade etmiştir<sup>157</sup>. Çalışmamızda meme kanseri hastalarında anlamlı olmasa da daha yüksek IFN- $\gamma$  düzeyleri gözlenirken, meme kanserinin altgrup analizlerinde luminal B alttipinde diğer tüm gruplara göre anlamlı oranda yüksek IFN- $\gamma$  seviyeleri belirlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, hasta sayısının az olması, sitokinlerle birlikte özellikle etkili olabilecek immun sistem hücrelerinin immunfenotiplendirme ile bakılamamış olması, tümör mikroçevresinde sitokinlerin ve immun sistem hücrelerinin durumlarının bilinmemesi sıralanabilir.

## 6 SONUÇ

Meme kanseri gelişiminde, progresyonunda veya tedavisinde immun sistemin rolü yadsınamaz. Çalışmamız meme kanseri progresyonu veya kansere immun sistem yanıtında özellikle Th1 ve Th17 ile ilişkili sitokinlerin rolü olduğunu göstermektedir. Prognozu iyi olan luminal A kanserlerde en yüksek, ve prognozu daha kötü olan triple negatif meme kanserlerinde en düşük sitokinlerin (IL-6, IL-10, IL-12, IL-23 ve IL-33) kansere immun sistem yanıtında rol aldığı yorumuna sebep olmaktadır. Ayrıca kötü prognozlu triple negatif meme kanserlerinde MCP-1 hariç diğer tüm sitokinlerin düşük saptanması triple negatif tümörlerin immunojenitesinin daha düşük olabileceği ve yeterli immun sistem cevabının oluşmaması sebebiyle bu tümörlerin daha agresif seyrettiğini düşündürmektedir.

## 7 ÖZET

**Giriş:** Meme kanserine immün sistem cevabı ve sitokinlerin kanseri prognozundaki rolü ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlara sahip yayınlar mevcuttur. Bu çalışmamızda meme kanseri hastaları intrinsik altgruplarına göre sitokinlerin durumları ve meme kanserine yanıtta bu sitokinlerin oları rolünün araştırılması amaçlanmaktadır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Evre 1-2 meme kanseri tanısı almış ve henüz herhangi bir tedavi başlanmamış meme kanseri hastaları ile sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Meme kanseri hastalar alınan trucut biyopsi örneklerinin immunohistokimyasal incelemesi ER, PR, HER2 reseptör durumu ve Ki67 skoru belirlenip luminal A, luminal B ve triple negatif olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerden alınan serum örneklerinden Flow sitometri cihazı kullanılarak IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 ve IL-33 değerleri ölçülmüştür.

**Sonuçlar:** Çalışmaya 19 luminal A, 20 luminal B, 18 triple negatif meme kanseri hastası ile 21 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Meme kanseri hastalarında TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-18, IL-23 sitokinlerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda, MCP-1 ve IL-33 değerlerinin anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu, intrinsik alt gruplama yapıldığında ise IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Triple negatif hastalarda diğer alt gruplara göre tek yüksek seyreden sitokin MCP-1 olup, diğer tüm sitokinlerin düşük olduğu görülmektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamız meme kanserine immün sistem cevabında özellikle Th1 ve Th17 ile ilişkili sitokinlerin rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca triple negatif meme kanserlerinde birçok sitokinin düşük saptanması triple negatif tümörlerin immunojenitesinin daha düşük olabileceği ve yeterli immün sistem cevabının oluşmaması sebebiyle bu tümörlerin daha agresif seyrettiğini düşündürmektedir.

## 8 ABSTRACT

**Introduction:** In the literature, there are publications with conflicting results regarding the immune system response to breast cancer and the role of cytokines in cancer prognosis. In present study, it is aimed to evaluate the status of cytokines according to the intrinsic subtype of breast cancer patients and the possible role of these cytokines in the response to breast cancer.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed with stage 1-2 breast cancer and not given any treatment yet and healthy volunteers were included in the study. Trucut biopsy samples taken from breast cancer patients were examined by immunohistochemical method and ER, PR, HER2 receptor status and Ki67 score were determined. It is classified as luminal A, luminal B and triple negative according to the receptor status. IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 and IL-33 values were noted in the serum samples of the volunteers using a flow cytometry device.

**Results:** 19 luminal A, 20 luminal B, 18 triple negative breast cancer patients and 21 healthy volunteers were included in the study. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-18, IL-23 cytokines were significantly higher in breast cancer patients compared to healthy volunteers, although increase in MCP-1 and IL-33 values was not significant. When intrinsic subtyping was performed, significant differences were found between the groups in IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 values. Compared to other subtypes, the only higher cytokine value was MCP-1 in triple negative patients. In addition, all other cytokines are seen to be at lower values compared to other subtypes.

**Discussion and Conclusion:** In present study shows that especially Th1 and Th17-related cytokines play a role in the immune system response to breast cancer. In addition, the low levels of many cytokines in triple-negative breast cancers suggest that the immunogenicity of triple-negative tumors may be weaker and these tumors progress more aggressively due to the lack of adequate immune system response.

## KAYNAKLAR

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 7–33 (2021).
2. Hammond, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* **28**, 2784–2795 (2010).
3. Jiang, X. & Shapiro, D. J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* **382**, 673–682 (2014).
4. DeNardo, D. G. & Coussens, L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* **9**, (2007).
5. Hamidullah, Changkija, B. & Konwar, R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **133**, 11–21 (2012).
6. Briukhovetska, D. *et al.* Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nature Reviews Cancer* vol. 21 481–499 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00363-z> (2021).
7. Sternlicht, M. D. Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Research* **8**, 201 (2005).
8. Medina, D. The mammary gland: A unique organ for the study of development and tumorigenesis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* **1**, 5–19 (1996).
9. Seltzer, V. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* **37**, 879–80 (1994).
10. Howard, B. A. Human breast development. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* **5**, 119–137 (2000).

11. Sainsbury, R. The breast, comprehensive management of benign and malignant diseases. K. J. Bland, E. M. Copeland III (Eds.). 285 × 220 mm. Illustrated. 1991. Philadelphia: Saunders: \$88.00. *British Journal of Surgery* **78**, 893–893 (2005).
12. Brunnicardi, F. *et al.* *Schwartz's Principles of Surgery*. (2019).
13. Sarhadi, N. S., Shaw-Dunn, J. & Soutar, D. S. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. *Clinical Anatomy* **10**, 283–288 (1997).
14. Borgen, P. I. & Hill, Arnold. *Breast diseases*. (Landes Bioscience, 2000).
15. Cengiz A. *Meme Lenfatik Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi*. vol. 7 (İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007).
16. Berg, J. W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* **8**, 776–778 (1955).
17. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209–249 (2021).
18. Kohler, B. A. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **107**, (2015).
19. Chlebowski, R. T., Aragaki, A. K. & Anderson, G. L. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **13**, 917–924 (2015).
20. de Gelder, R., Heijnsdijk, E. A. M., Fracheboud, J., Draisma, G. & de Koning, H. J. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *International Journal of Cancer* **137**, 165–172 (2015).

21. Richardson, L. C., Henley, S. J., Miller, J. W., Massetti, G. & Thomas, C. C. Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality – United States, 1999–2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* **65**, 1093–1098 (2016).
22. Morimoto, L. M. *et al.* Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women’s Health Initiative (United States). *Cancer Causes and Control* **13**, 741–751 (2002).
23. van den Brandt, P. A. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology* **152**, 514–527 (2000).
24. Boyd, N. F. *et al.* Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **356**, 227–236 (2007).
25. Zhang, Y. *et al.* Bone Mass and the Risk of Breast Cancer among Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* **336**, 611–617 (1997).
26. Key, T. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* **99**, 49–55 (2015).
27. Dorgan, J. F., Stanczyk, F. Z., Kahle, L. L. & Brinton, L. A. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. *Breast Cancer Research* **12**, R98 (2010).
28. Hamajima, N. *et al.* Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* **13**, 1141–1151 (2012).

29. Ritte, R. *et al.* Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: A cohort study. *International Journal of Cancer* **132**, 2619–2629 (2013).
30. Rosner, B., Colditz, G. A. & Willett, W. C. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology* **139**, 819–835 (1994).
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet* **358**, 1389–1399 (2001).
32. Zhang, S. M. *et al.* Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in the Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology* **165**, 667–676 (2007).
33. John, E. M. & Kelsey, J. L. Radiation and Other Environmental Exposures and Breast Cancer. *Epidemiologic Reviews* **15**, 157–162 (1993).
34. Morrow, M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* **61**, 2371–8, 2385 (2000).
35. Sisti, A. *et al.* Breast cancer in women: A descriptive analysis of the national cancer database. *Acta Biomedica* **91**, 332–341 (2020).
36. Alfred, C. Ductal carcinoma in situ. in *Diseases of the Breast* (eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M & Osborne CK) (Lippincott-Raven, 2009).
37. Pinder, S. E. *et al.* A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR&sol;ANZ DCIS trial. *British Journal of Cancer* **103**, 94–100 (2010).

38. Beute, B. J., Kalisher, L. & Hutter, R. V. P. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR Am J Roentgenol* **157**, 257–265 (1991).
39. Li, C. I., Uribe, D. J. & Daling, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* **93**, 1046–1052 (2005).
40. Orvieto, E. *et al.* Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* **113**, 1511–1520 (2008).
41. Ferlicot, S. *et al.* Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* **40**, 336–341 (2004).
42. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **67**, 93–99 (2017).
43. Carey, L. A. *et al.* Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* **295**, 2492 (2006).
44. Creighton, C. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics: Targets and Therapy* 289 (2012) doi:10.2147/BTT.S29923.
45. NISHIMURA, R. *et al.* Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* **1**, 747–754 (2010).
46. Morris, G. J. *et al.* Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African–American and Caucasian patients. *Cancer* **110**, 876–884 (2007).
47. Daly, M. B. *et al.* Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **19**, 77–102 (2021).

48. Yin, L., Duan, J. J., Bian, X. W. & Yu, S. C. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5> (2020).
49. Adami, H.-O., Malke, B., Holmberg, L., Persson, I. & Stone, B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* **315**, 559–563 (1986).
50. Carter, C. L., Allen, C. & Henson, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* **63**, 181–187 (1989).
51. Andersson, Y., Frisell, J., Sylvan, M., de Boniface, J. & Bergkvist, L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* **28**, 2868–2873 (2010).
52. Li, C. I., Uribe, D. J. & Daling, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* **93**, 1046–1052 (2005).
53. ELSTON, C. W. & ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **19**, 403–410 (1991).
54. PINDER, S. E. *et al.* Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **24**, 41–47 (1994).
55. de Azambuja, E. *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* **96**, 1504–1513 (2007).
56. Insa, A. *et al.* Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* **56**, 67–78 (1999).

57. Li, Y. *et al.* Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open* **3**, e1918160 (2020).
58. Harris, L. *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* **25**, 5287–5312 (2007).
59. Abbas, A. K. S. P., Lichtman, A. H. & Pillai, S. *Cellular and Molecular Immunology*. (W.B. Saunders Company, 2014).
60. Ank, N. *et al.* Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* **80**, 4501–4509 (2006).
61. Platanias, L. C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* **5**, 375–386 (2005).
62. Ivashkiv, L. B. & Donlin, L. T. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* **14**, 36–49 (2014).
63. Connolly, D. J. & O’Neill, L. A. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* **12**, 510–518 (2012).
64. Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T. & Ugolini, S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* **9**, 503–510 (2008).
65. Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T. & Hume, D. A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* **75**, 163–189 (2004).
66. Iversen, M. B. & Paludan, S. R. Mechanisms of type III interferon expression. *J Interferon Cytokine Res* **30**, 573–578 (2010).
67. Drutskaya, M. S., Efimov, G. A., Kruglov, A. A., Kuprash, D. v. & Nedospasov, S. A. Tumor necrosis factor, lymphotoxin and cancer. *IUBMB Life* **62**, 283–289 (2010).

68. Brenner, D., Blaser, H. & Mak, T. W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol* **15**, 362–374 (2015).
69. Sedger, L. M. & McDermott, M. F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev* **25**, 453–472 (2014).
70. Kalliolias, G. D. & Ivashkiv, L. B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* **12**, 49–62 (2016).
71. Akdis, M. *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* **127**, 701–721.e70 (2011).
72. Sims, J. E. & Smith, D. E. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* **10**, 89–102 (2010).
73. Garlanda, C., Dinarello, C. A. & Mantovani, A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* **39**, 1003–1018 (2013).
74. Dinarello, C. A., Novick, D., Kim, S. & Kaplanski, G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* **4**, (2013).
75. Mertens, M. & Singh, J. A. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* **36**, 1118–1125 (2009).
76. Gresnigt, M. S. & van de Veerdonk, F. L. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin Immunol* **25**, 458–465 (2013).
77. Palomo, J., Dietrich, D., Martin, P., Palmer, G. & Gabay, C. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine* **76**, 25–37 (2015).
78. Kumar, S. *et al.* Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN- $\gamma$  production. *Cytokine* **18**, 61–71 (2002).
79. Xu, W. D., Zhao, Y. & Liu, Y. Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* **14**, 1170–1175 (2015).

80. Sim, G. C. & Radvanyi, L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* **25**, 377–390 (2014).
81. Lin, J. X. & Leonard, W. J. The Common Cytokine Receptor  $\gamma$  Chain Family of Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **10**, (2018).
82. Paul, W. E. History of interleukin-4. *Cytokine* **75**, 3–7 (2015).
83. Lundström, W., Fewkes, N. M. & Mackall, C. L. IL-7 in human health and disease. *Semin Immunol* **24**, 218–224 (2012).
84. Zhao, P., Xiao, X., Ghobrial, R. M. & Li, X. C. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Int Immunol* **25**, 547–551 (2013).
85. Abadie, V. & Jabri, B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* **260**, 221–234 (2014).
86. Griffith, J. W., Sokol, C. L. & Luster, A. D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* **32**, 659–702 (2014).
87. Delves, P., Martin, S., Burton, D. & Roitt, I. *Roitt's Essential Immunology*. (Wiley-Blackwell, 2017).
88. Hariharan, N. *et al.* The impact of stage and molecular subtypes on survival outcomes in young women with breast cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* **8**, 628–634 (2019).
89. Lee, Y. M., Oh, M. H., Go, J. H., Han, K. & Choi, S. Y. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer: understanding of subtype categories and clinical implication. *Genes Genomics* **42**, 1381–1387 (2020).
90. Waks, A. G. & Winer, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* **321**, 288–300 (2019).
91. Li, J., Chen, Z., Su, K. & Zeng, J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* **8**, 8500 (2015).

92. Pandit, P. *et al.* Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *European Journal of Breast Health* **16**, 39–43 (2020).
93. Adani-Ifè, A., Amégbor, K., Doh, K. & Darré, T. Breast cancer in togolese women: immunohistochemistry subtypes. *BMC Women's Health* **20**, (2020).
94. Rojas, K. & Stuckey, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* **59**, 651–672 (2016).
95. Kulkarni, A. *et al.* Breast Cancer Incidence and Mortality by Molecular Subtype: Statewide Age and Racial/Ethnic Disparities in New Jersey. *Cancer Health Disparities* **3**, e1–e17 (2019).
96. Kang, S. Y. *et al.* Breast cancer statistics in Korea in 2017: Data from a breast cancer registry. *Journal of Breast Cancer* **23**, 115–128 (2020).
97. Copeland, J. *et al.* Breast Cancer In Jamaica: Stage, Grade And Molecular Subtype Distributions Across Age Blocks, The Implications For Screening And Treatment. *World Journal of Oncology* **12**, 93–103 (2021).
98. Tubtimhin, S., Promthet, S., Suwanrungruang, K. & Supaattagorn, P. Molecular subtypes and prognostic factors among premenopausal and postmenopausal Thai women with invasive breast cancer: 15 years follow-up data. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **19**, 3167–3174 (2018).
99. Turkoz, F. P. *et al.* Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast* **22**, 344–350 (2013).
100. Green, A. R., Green, V. L., White, M. C. & Speirs, V. Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: Identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumours. *International Journal of Cancer* **72**, 937–941 (1997).

101. (PDF) Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, Wojtukiewicz MZ.. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz Akad Med Białymst* 48: 82-84.  
[https://www.researchgate.net/publication/8907482\\_Kozlowski\\_L\\_Zakrzewska\\_I\\_Tokajuk\\_P\\_Wojtukiewicz\\_MZ\\_Concentration\\_of\\_interleukin-6\\_IL-6\\_interleukin-8\\_IL-8\\_and\\_interleukin-10\\_IL-10\\_in\\_blood\\_serum\\_of\\_breast\\_cancer\\_patients\\_Rocz\\_Akad\\_Med\\_Bialymst\\_48\\_82](https://www.researchgate.net/publication/8907482_Kozlowski_L_Zakrzewska_I_Tokajuk_P_Wojtukiewicz_MZ_Concentration_of_interleukin-6_IL-6_interleukin-8_IL-8_and_interleukin-10_IL-10_in_blood_serum_of_breast_cancer_patients_Rocz_Akad_Med_Bialymst_48_82).
102. Chavey, C. *et al.* Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content. *Breast Cancer Research* **9**, (2007).
103. Chin, A. R. & Wang, S. E. Cytokines driving breast cancer stemness. *Molecular and Cellular Endocrinology* **382**, 598–602 (2014).
104. di Minin, G. *et al.* Mutant p53 reprograms TNF signaling in cancer cells through interaction with the tumor suppressor DAB2IP. *Mol Cell* **56**, 617–629 (2014).
105. Ma, Y. *et al.* IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* **26**, 421–426 (2017).
106. Uciechowski, P. & Dempke, W. C. M. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology* **98**, 131–137 (2020).
107. Hilborn, E., Stål, O. & Jansson, A. Estrogen and androgen-converting enzymes 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and their involvement in cancer: with a special focus on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 2, and breast cancer. *Oncotarget* **8**, 30552–30562 (2017).
108. Sağlam, Ö., Ünal, Z. S., Subaşı, C., Ulukaya, E. & Karaöz, E. IL-6 originated from breast cancer tissue-derived mesenchymal stromal cells may contribute to carcinogenesis. *Tumour Biol* **36**, 5667–5677 (2015).
109. Mohamed, M. M. *et al.* Cytokines secreted by macrophages isolated from tumor microenvironment of inflammatory breast cancer patients

- possess chemotactic properties. *Int J Biochem Cell Biol* **46**, 138–147 (2014).
110. Zhou, N. *et al.* Exposure of tumor-associated macrophages to apoptotic MCF-7 cells promotes breast cancer growth and metastasis. *Int J Mol Sci* **16**, 11966–11982 (2015).
  111. Autenshlyus, A., Davletova, K., Varaksin, N., Marinkin, I. & Lyakhovich, V. Cytokines in various molecular subtypes of breast cancer. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* **35**, (2021).
  112. Milovanović, J., Todorović-Raković, N. & Radulovic, M. Interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in prognosis of hormone-dependent breast cancer. *Cytokine* **118**, 93–98 (2019).
  113. Sabat, R. *et al.* Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* **21**, 331–344 (2010).
  114. Chang, C. M., Lam, H. Y. P., Hsu, H. J. & Jiang, S. J. Interleukin-10: A double-edged sword in breast cancer. *Tzu Chi Medical Journal* vol. 33 203–211 Preprint at [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_162\\_20](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_162_20) (2021).
  115. Li, Y. *et al.* Relationship between IL-10 expression and prognosis in patients with primary breast cancer. *Tumor Biology* **35**, 11533–11540 (2014).
  116. Tanikawa, T. *et al.* Interleukin-10 ablation promotes tumor development, growth, and metastasis. *Cancer Res* **72**, 420–429 (2012).
  117. Ahmad, N. *et al.* IL-6 and IL-10 are associated with good prognosis in early stage invasive breast cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy* **67**, 537–549 (2018).
  118. Bettelli, E. *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* **441**, 235–238 (2006).

119. Chen, Z. *et al.* Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 8137–8142 (2006).
120. Kortylewski, M. *et al.* Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment. *Cancer Cell* **15**, 114–123 (2009).
121. Kaur, R. P. *et al.* Analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer. *Journal of Cellular Physiology* **233**, 9716–9723 (2018).
122. Avalos-Navarro, G. *et al.* Circulating soluble levels of MIF in women with breast cancer in the molecular subtypes: relationship with Th17 cytokine profile. *Clinical and Experimental Medicine* **19**, 385–391 (2019).
123. Chen, W. C. *et al.* Interleukin-17-producing cell infiltration in the breast cancer tumour microenvironment is a poor prognostic factor. *Histopathology* **63**, 225–233 (2013).
124. Gangemi, S. *et al.* Clinical significance of circulating interleukin-23 as a prognostic factor in breast cancer patients. *Journal of Cellular Biochemistry* **113**, 2122–2125 (2012).
125. Baharlou, R. *et al.* Reduced levels of T-helper 17-associated cytokines in the serum of patients with breast cancer: indicators for following the course of disease. *Cent Eur J Immunol* **41**, 78–85 (2016).
126. Yang, L. J. *et al.* Expression of Th17 cells in breast cancer tissue and its association with clinical parameters. *Cell Biochem Biophys* **62**, 153–159 (2012).
127. Wang, J., Cai, D., Ma, B., Wu, G. & Wu, J. Skewing the balance of regulatory T-cells and T-helper 17 cells in breast cancer patients. *J Int Med Res* **39**, 691–701 (2011).

128. Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F. & Pizarro, T. T. Emerging role of the interleukin (IL)-33/ST2 axis in gut mucosal wound healing and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* **5**, (2012).
129. Gillibert-Duplantier, J. *et al.* Gene expression profiling identifies sST2 as an effector of ErbB2-driven breast carcinoma cell motility, associated with metastasis. *Oncogene* **31**, 3516–3524 (2012).
130. Liu, J., Shen, J. X., Hu, J. L., Huang, W. H. & Zhang, G. J. Significance of interleukin-33 and its related cytokines in patients with breast cancers. *Frontiers in Immunology* **5**, (2014).
131. Lu, D. P. *et al.* Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer* **14**, (2014).
132. Lissoni, P. *et al.* Physiopathology of IL-12 in human solid neoplasms: blood levels of IL-12 in early or advanced cancer patients, and their variations with surgery and immunotherapy. *J Biol Regul Homeost Agents* **12**, 38–41.
133. O'Hara, R. J. *et al.* Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production. *Clin Cancer Res* **4**, 1943–8 (1998).
134. Nakayama, Y. *et al.* Serum levels of interleukin-12 in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* **20**, 635–40.
135. Merendino, R. A. *et al.* Interleukin-12 and interleukin-10 production by mononuclear phagocytic cells from breast cancer patients. *Immunol Lett* **68**, 355–358 (1999).
136. Zeimet, A. G. *et al.* Ascitic interleukin-12 is an independent prognostic factor in ovarian cancer. *J Clin Oncol* **16**, 1861–1868 (1998).
137. Derin, D. *et al.* Serum IL-8 and IL-12 levels in breast cancer. *Med Oncol* **24**, 163–168 (2007).
138. Youssef, S. S., Mohammad, M. M. & Ezz-El-Arab, L. R. Clinical significance of serum IL-12 level in patients with early breast

- carcinoma and its correlation with other tumor markers. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* **3**, 640–644 (2015).
139. Corrêa, L. H., Corrêa, R., Farinasso, C. M., de Sant'Ana Dourado, L. P. & Magalhães, K. G. Adipocytes and Macrophages Interplay in the Orchestration of Tumor Microenvironment: New Implications in Cancer Progression. *Front Immunol* **8**, (2017).
  140. Santander, A. *et al.* Paracrine Interactions between Adipocytes and Tumor Cells Recruit and Modify Macrophages to the Mammary Tumor Microenvironment: The Role of Obesity and Inflammation in Breast Adipose Tissue. *Cancers (Basel)* **7**, 143–178 (2015).
  141. Lebrecht, A. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients with breast cancer. *Tumor Biology* **25**, 14–17 (2004).
  142. Dutta, P., Sarkissyan, M., Paico, K., Wu, Y. & Vadgama, J. v. MCP-1 is overexpressed in triple-negative breast cancers and drives cancer invasiveness and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* **170**, 477–486 (2018).
  143. Elaraj, D. M. *et al.* The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* **12**, 1088–1096 (2006).
  144. Apte, R. N. *et al.* The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev* **25**, 387–408 (2006).
  145. Soria, G. *et al.* Inflammatory mediators in breast cancer: coordinated expression of TNF $\alpha$  & IL-1 $\beta$  with CCL2 & CCL5 and effects on epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer* **11**, (2011).
  146. Sheen-Chen, S.-M., Chen, W.-J., Eng, H.-L. & Chou, F.-F. Serum concentration of tumor necrosis factor in patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* vol. 43 (1997).
  147. Ma, Y. *et al.* IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med* **26**, 421–426 (2017).

148. Liubomirski, Y. *et al.* Tumor-stroma-inflammation networks promote pro-metastatic chemokines and aggressiveness characteristics in triple-negative breast cancer. *Frontiers in Immunology* **10**, (2019).
149. Eissa, S. A. L., Zaki, S. A., El-Maghraby, S. M. & Kadry, D. Y. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. *J Egypt Natl Canc Inst* **17**, 51–55 (2005).
150. Günel, N. *et al.* Clinical importance of serum interleukin-18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. *Cancer* **95**, 663–667 (2002).
151. Inoue, N. *et al.* High serum levels of interleukin-18 are associated with worse outcomes in patients with breast cancer. *Anticancer Research* **39**, 5009–5018 (2019).
152. Park, I. H. *et al.* Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer. *Oncotarget* vol. 8 [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/) (2017).
153. Williams, C. B., Yeh, E. S. & Soloff, A. C. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. *NPJ Breast Cancer* **2**, (2016).
154. Song, M. *et al.* Low-Dose IFN $\gamma$  Induces Tumor Cell Stemness in Tumor Microenvironment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* **79**, 3737–3748 (2019).
155. Chen, H. C. *et al.* Induction of metastatic cancer stem cells from the NK/LAK-resistant floating, but not adherent, subset of the UP-LN1 carcinoma cell line by IFN- $\gamma$ . *Lab Invest* **91**, 1502–1513 (2011).
156. Singh, S. *et al.* Loss of ELF5-FBXW7 stabilizes IFNGR1 to promote the growth and metastasis of triple-negative breast cancer through interferon- $\gamma$  signalling. *Nat Cell Biol* **22**, 591–602 (2020).
157. Callari, M. *et al.* Subtype-dependent prognostic relevance of an interferon-induced pathway metagene in node-negative breast cancer. *Mol Oncol* **8**, 1278–1289 (2014).