



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



**SERUM SİNAPTOFİZİN BENZERİ PROTEİN-1 (SYPL1)'İN  
MEME KANSERİ TANISINDAKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. YAĞMUR ÖZGE TURAÇ KÖSEM**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. OSMAN ŞİMŞEK**

**İSTANBUL - 2021**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SERUM SİNAPTOFİZİN BENZERİ PROTEİN-1 (SYPL1)'İN  
MEME KANSERİ TANISINDAKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. YAĞMUR ÖZGE TURAÇ KÖSEM

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. OSMAN ŞİMŞEK

İSTANBUL – 2021

## ÖNSÖZ

Genel cerrahi asistanlık eğitimimi yalnızca mesleğimde bir basamak olmaktan ziyade beni birçok yönden geliştiren, değiştiren ve biçimlendiren bir eğitim süreci olarak görmeyi daha doğru buluyorum. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Genel Cerrahi Bölümü'nün bana kattıkları; disiplin, yaşama ve iyilik haline karşı bakış açısı, fiziksel ve psikolojik sıkıntılarla başa çıkabilmek ve gereken direnci göstermek, kendimle ve insanlarla ilişkilerim ve daha birçokları... Bu süreçte yanımda olan, samimiyetine inandığım herkese şükran doluyum.

Eğitimime katkısı olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK nezdinde tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine, ablalarım ve ağabeylerime,

Yardımlarını asla benden esirgemeyen, tezim için beni bilime katkı sunacak şekilde teşvik eden, sıkıştığımda yol gösteren, hastalarını takip edişini ve çalışkanlığını örnek aldığım tez hocam, ağabeyim Doç. Dr. Osman ŞİMŞEK'e,

Tez sürecimin başından sonuna dek saat fark etmeksizin yardımına koşan ve beni yönlendiren, ilham veren hocam Prof. Dr. Hafize UZUN'a,

Bir ekip olarak çalışma şerefine eriştiğim tüm hemşire ve diğer sağlık çalışanlarına,

Başta tezim için desteklerini esirgemeyen meme servisinde görevli asistan arkadaşlarım olmak üzere mutlulukla birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman destek olan, çalışmadan asla kaçmayan ve görüşlerini söylemekten çekinmeyen ablam Op. Dr. Müge YURDACAN ŞAHİN'e,

Asistanlık sürecimi gülümsemelerle ve iyi anılarla dolduran dostlarım Dr. Yunus Emre BÖLÜKOĞLU ve Dr. Fadime KUTLUK'a,

Analiz yeteneği ve zekasıyla beni büyüleyen, çok sevdiğim Rabia Buse AYYILDIZ'a,

Benim için her şeyi yapan, arkamda olduklarını ve kararlarımı desteklediklerini her gün hissettiğim ve bunun için şükrettiğim annem Süzan KÖSEM ve babam Halil İbrahim KÖSEM'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Yağmur Özge Turaç KÖSEM

2021-İSTANBUL

# İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR .....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
ETİK KURUL ONAYI .....	V
TEZ FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ .....	VI
ÖZET (TÜRKÇE) .....	VII
ABSTRACT (İNGİLİZCE) .....	IX
1) GİRİŞ .....	1
2) GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Embriyolojisi ve Fizyolojisi .....	2
2.2. Meme Anatomisi .....	3
2.3. Meme Kanseri .....	4
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi .....	4
2.3.2. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri ve Risk Sınıflamaları .....	5
2.3.3. Meme Kanseri Histopatolojisi .....	8
2.3.4. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama .....	10
2.3.5. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı .....	10
2.3.6. Meme Kanseri Evrelemesi .....	12
2.4. Meme Kanseri Biyobelirteçleri.....	15
2.5. SYPL1 .....	16
3) GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi.....	18
3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	19
3.3. Kullanılan Cihazlar ve Kitler .....	19
3.4. Serum SYPL1 Analizi .....	21
3.5. İstatistiksel Analiz.....	21
4) BULGULAR.....	22
5) TARTIŞMA .....	40
6) SONUÇ.....	43
7) KAYNAKLAR .....	44
8) EKLER.....	48
9) ÖZGEÇMİŞ.....	50
10) İNTİHAL TARAMA RAPORU .....	52

## SİMGE VE KISALTMALAR

**SYPL1** : SİNAPTOFİZİN BENZERİ 1, SİNAPTOFİZİN BENZERİ  
PROTEİN1, PANTOFİZİN

**MMG** : MAMOGRAFİ

**USG** : ULTRASON

**MRII** : MANYETİK REZONANS İNCELEME

**GnRH** : GONADOTROPİN RELEASING HORMON

**FSH** : FOLİKÜL STİMÜLAN HORMON

**LH** : LUTEİNİZAN HORMON

**LKİS** : LOBULER KARSİNOMA İN SİTU

**DKİS** : DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU

**ER** : ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ

**PR** : PROGESTERON RESEPTÖRÜ

**HER2** : İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ-2

**GLUT4** : İNSÜLİN DUYARLI GLUKOZ TRANSPORTER TİP 4

**IGF-1** : İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ

**EGF** : EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

**TGF-β** : DÖNÜŞTÜRÜCÜ BÜYÜME FAKTÖRÜ

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Memenin lenfatikleri (Op. Dr. Müge Yurdacan Şahin'in izniyle)
- Şekil 2.** Moleküler meme kanseri sınıflaması
- Şekil 3.** Santrifüj Cihazı
- Şekil 4.** Derin dondurucu
- Şekil 5.** Mikroplate Okuyucu (ELX 800 – BIO-TEK Instruments)
- Şekil 6.** Otomatik Yıkayıcı (ELX 50 – BIO-TEK Instruments)
- Şekil 7.** Uzak metastaz durumuna göre CA15-3 protein düzeyi
- Şekil 8.** Evre durumuna göre CA15-3 protein düzeyi
- Şekil 9.** Meme kanserinde moleküler alt tiplere göre CA15-3 düzeyi
- Şekil 10.** Tümörün çok odaklı olma (multisentrik-multifokal) durumuna göre CA15-3 protein düzeyi
- Şekil 11.** Derece'e göre CEA protein düzeyi
- Şekil 12.** Gruba göre SYPL1 protein düzeyi
- Şekil 13.** SYPL1 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği
- Şekil 14.** CEA proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği
- Şekil 15.** CA15-3 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği
- Şekil 16.** CA125 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği
- Şekil 17.** AFP proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği
- Şekil 18.** SYPL1, CEA, CA15-3, CA125 ve AFP proteinlerinin ROC eğrileri karşılaştırma grafiği

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü 2019 Kılavuzuna Göre Memenin Epitelyal Neoplazileri Sınıflaması
- Tablo 2.** BI-RADS değerlendirme kategorileri ve yönetim önerileri
- Tablo 3.** TNM Evrelemesi (2018 AJCC 8.Kılavuz)
- Tablo 3b.** Klinik Anatomik Meme Kanseri Evrelemesi
- Tablo 4.** Meme kanseri klinik prognostik evremesi (2018 AJCC, 8.kılavuz)
- Tablo 5.** Yaş değişkenine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma sonucu
- Tablo 6.** Nitel ve nicel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler
- Tablo 7.** SYPL1 ile yaş, BI-RADS, tümör çapı ve Ki67 arasındaki korelasyon analizi bulguları
- Tablo 8.** SYPL1 proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları
- Tablo 9.** CA15-3 proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları
- Tablo 10.** CEA proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

**Tablo 11.** Hasta ve sağlam grupları arasında SYPL1, MPV, RDW, NLR ve PLR değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

**Tablo 12.** SYPL1 proteini ile kan bulguları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

**Tablo 13.** SYPL1, CEA, CA15-3, CA125,AFP, CA15-3+SYPL1 ve BIRADS+SYPL1 değişkenlerinin meme kanserini tespit etmedeki tanı değerleri

**Tablo 14.** SYPL1, MPV, NLR ve PLR değişkenlerinin evre, T, N, M ve derece ile korelasyon analizi bulguları





# ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 12/10/2020-133998



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr. Yağmur Özge  
Turaç KÖSEM'in etik kurul  
kararı A-38

## GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :18.09.2020 tarih, 86977808-604.01.03- 121559 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi **Doç.Dr. Osman ŞİMŞEK**'in danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr. Yağmur Özge Turaç KÖSEM**'in yürütücülüğünde **Prof.Dr.Hafize UZUN**'nun yardımcılığında "**Serum Sinaptofizin Benzeri Protein-1 (SYPL1)'in Meme Kanseri Tanımsındaki Yeri**" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **06 Ekim 2020** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;Bilimsel Araştırma Projeleri ( BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Gökhan İPEK  
Bölüm Başkanı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna İletilmesi Gerekmektedir.

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEKVFHV3A>

Ayrıntılı bilgi için iritibat : Güler SOYDANER Dahili : 60130

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

## **DESTEK BİRİMİ**

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi BAP desteği ile gerçekleştirilmiştir.  
[BAP, 2021-35707]



## **ÖZET**

### **SERUM SİNAPTOFİZİN BENZERİ PROTEİN-1 (SYPL1)'İN MEME KANSERİ TANISINDAKİ YERİ**

#### **AMAÇ**

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserdir ve taramada mamografi kullanılmaktadır. Mamografinin duyarlılığının yoğun memede azalması, yanlış pozitifliğe yol açması ve ek görüntüleme gerektirebilmesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Taramada kullanılacak bir testin ihtiyacı görülebilmektedir. Çalışmamızda serum SYPL1'in meme kanserinde kan biyobelirteci olarak değerini araştırmayı amaçladık.

#### **GEREÇ ve YÖNTEM**

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Genel Cerrahi Meme Polikliniğine başvuran histopatolojik olarak invaziv meme karsinom tanılı, herhangi bir radyoterapi, kemoterapi tedavisi almamış 80 kadın hasta, çalışma grubu olarak; daha önce meme hastalığı hikayesi olmayan, görüntülemelerde BI-RADS 1-2 olarak değerlendirilen 72 kadın ise kontrol grubu olarak seçildi. Tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onay formu alındı. Çalışma ile ilişkili olarak diğer bilgiler hasta dosyalarından temin edildi. Hasta ve kontrol gruplarından venöz kan örneği alınarak serum SYPL1; ELISA kit ile çalışıldı. Verilerin değerlendirilmesi ve analizi SPSS 21.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı.

#### **BULGULAR**

Serum SYPL1'in kesim noktası 12,26 ng/mL olarak saptandı [AUC:0,639; duyarlılık:%48,75; özgüllük:%80,56]. Serum SYPL1'in tümör çapı, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, evre ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu. BI-RADS ile aralarında korelasyon mevcuttu ve serum SYPL1'in meme yoğunluğu ile arasında ilişki yoktu. Kreatinin düzeyi ile serum SYPL1 arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ( $r=0,175$ ;  $p=0,031$ ).

## **SONUÇ**

Serum SYPL1 düzeyinin meme kanser tanısı koymadaki tanı değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ).

Serum SYPL1 kendi başına meme kanserindeki tanısal değeri düşük olmakla birlikte meme yoğunluğundan etkilenmemesi nedeniyle başka testlerle birlikte meme kanseri taramasında yeri olabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** SYPL1, serum sinaptofizin benzeri-1, meme kanseri biyobelirteçleri



## **ABSTRACT**

### **THE SITE OF SERUM SYPL1 IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER**

#### **AIM:**

Mammography which is used for screening breast cancer has limitations such as decreased sensitivity in dense breasts, requiring additional imaging and leading to unnecessary treatment. There is a require for new additional tests for screening. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum SYPL1 value and breast cancer.

#### **MATERIAL AND METHOD:**

The study group consisted of 80 female patients with a histopathological diagnosis of invasive breast carcinoma and didn't receive any radiotherapy/chemotherapy. The control group 72 women with noprevious history of breast disease and evaluated as BIRADS1-2 on imaging.

Informed consent form was obtained from participants. Venous blood samples were taken from patient and control groups. SYPL1; It was studied with SYPL-1 ELISA kit. Evaluation and analysis of data were done with SPSS 21.0.

#### **RESULTS:**

SYPL1 level was found to be statistically significant in diagnosing breast cancer ( $p=0.002$ ). The point of serum SYPL1 was 12.26 ng/mL [AUC: 0.639; sensitivity: 48.75%; specificity: 80.56%]. There wasn't statistically significant correlation between serum SYPL1 and tumor diameter, lymph node metastasis, distant organ metastasis, and stage. They were correlated with BI-RADS and serum SYPL1 wasn't correlated with breast density. There was weak positive correlation between creatinine level and SYPL1 ( $r=0.175$ ;  $p=0.031$ ).

#### **CONCLUSION:**

Although SYPL1 has low diagnostic value in breast cancer by itself, it may be included in breast cancer screening in combination with other because it isn't affected by breast density.

**KEYWORDS:** SYPL1, serum synaptophysin like 1, breast cancer

# 1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserdir ve erken evrede olduğunda ve metastatik olmadığında hastalığın kür şansı vardır [1]. Meme kanserini erken evrede saptamak için mamografi (MMG) ile tarama yapılmaktadır. Mamografinin meme kanserinden kaynaklanan ölümleri erken tarama yoluyla %15-20 oranında azalttığı gösterilmiştir ancak yanlış pozitiflik, fazladan tedavi gibi zararları ve ek tetkik gerektirebilmesi gibi kısıtlılıkları da mevcuttur [2]. Ayrıca meme kanseri tanısı koymada dens meme yapısında mamografi yetersiz kalmaktadır. Wolfe klasifikasyonu ile yapılmış bir çalışmaya göre yoğun yapıda olmayan memeye sahip kadınlarda mamografik tarama yapıldığında %41 mortalite azalması görülürken; yoğun meme yapısı olan kadınlarda mortalite %13 azalmaktadır [3]. Meme kanseri tanısında biyobelirteç olarak proteinler, otoantikorlar, mikroRNAlar, nükleik asit metilasyonu, cell-free DNA, metabolitler çalışılmaktadır [4]. SYPL1, sinaptofizin benzeri protein 1, sinaptofizin benzeri 1, SYPL ya da pantofizin olarak bilinen SYP (sinaptofizin) ailesine mensup; nöronal ve nöronal olmayan dokularda bulunan bir vezikül membran proteinidir [5] [6]. Sitoplazmik veziküllerde bulunmakta ve çeşitli membran kompartmanları arasındaki hücre içi trafiğe katılmaktadır [7]. Literatür tarandığında SYPL1'in serumdaki düzeyinin çalışıldığı ilk çalışmanın Lei Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olduğu görülmektedir. Lei Liu ve arkadaşları serumda SYPL1 düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda adenomu olanlara ve sağlamlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca lenf nodu invazyonuyla da istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmış ve kolorektal kanser için radikal cerrahi yapılan hastalarda SYPL1 düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir [8].

Bu kadar büyük bir toplum sağlığı sorunu olan meme kanseri için mamografinin kısıtlılıklarının bulunması nedeniyle mamografiye eşlik edebilecek, taramada kullanılacak yeni testlere ihtiyaç olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kan biyobelirteci olarak serum SYPL1 proteininin meme kanserindeki tarama değerini saptamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Embriyolojisi ve Fizyolojisi

Gebeliğin 4.-6. haftasında memeye özgü öncü hücreler ilk olarak görülmekte; 5.-6. haftasında ektodermal süt çizgisi [meme sırtı] ortaya çıkmaktadır [9]. Bu primitif süt çizgisi aksilladan inguinal bölgeye uzanmakta; sonrasında insanda meme ucu pektoral bölgedeki kesin yerine 9. haftada yerleşmektedir. 7. haftadan itibaren kalınlaşan ektodermal tabaka mezenkimi penetre ederek meme çıkıntılarını oluşturmaya başlamakta ve 12. haftada meme tomurcuğu belirginleşmektedir. Bu primer tomurcuk 13. haftadan itibaren 15-20 adet sekonder tomurcuğun gelişimini başlatmaktadır. Aynı zamanda mezenkimal hücreler düz kas hücrelerine dönüşmekte ve meme areola kompleksi meydana gelmektedir. 20.-30. haftalarda plasental seks hormonları etkisiyle dallanmış epitelyal dokuda kanallar oluşmakta, 32-40. haftalarda parankim alveolar ve lobuler dokulara dönüşmektedir. Sonrasında epidermis gerileyerek sıg meme çukurlarını oluşturmakta meme başı areola kompleksi meydana gelmektedir. Özelleşmiş yağ dokusu kan damarları ve fibröz septalar arasına yerleşmektedir [10].

Plasental hormonların etkisiyle meme gelişse de sekresyon fonksiyonu gösterse de ergenlik dönemine kadar genellikle gelişmemiş olarak kalmaktadır. Ergenlikte gonadotropin releasing hormon (GnRH), folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) hormonlarında artışa bağlı olarak overden östrojen ve progesteron salgılanmasında artış olmakta; bunu da menstrüasyon ve meme dokusunun gelişmesi izlemektedir [11].

Ergenlik döneminde, memede hücre bölünmesini ve farklılaşmasını etkileyen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ) gibi bir dizi parakrin faktör bulunmaktadır.

Gebelik sırasında dolaşımda plasenta kaynaklı östrojen ve progesteron artmakta; annede duktal ve lobüler epitelde proliferasyona yol açmaktadır. Alveolar ve duktal kanallar kolostrumla dolmakta, üçüncü trimesterde sütteki protein ve yağ sentezi stimüle edilmektedir.

Emzirme ise birçok hormonun ve nörostimülasyonun etkisi altındadır. Östrojen ve progesteron dışında tiroid hormonları, glukokortikoidler, laktojen hormonlar (prolaktin ve human plasental laktojen) ve oksitosin ile emzirme düzenlenmektedir.

Menopoz ile beraber overden salgılanan östrojen ve progesteron sentezinin azalmasını takiben meme glandüler doku azalmakta, yağ artmaktadır [12].

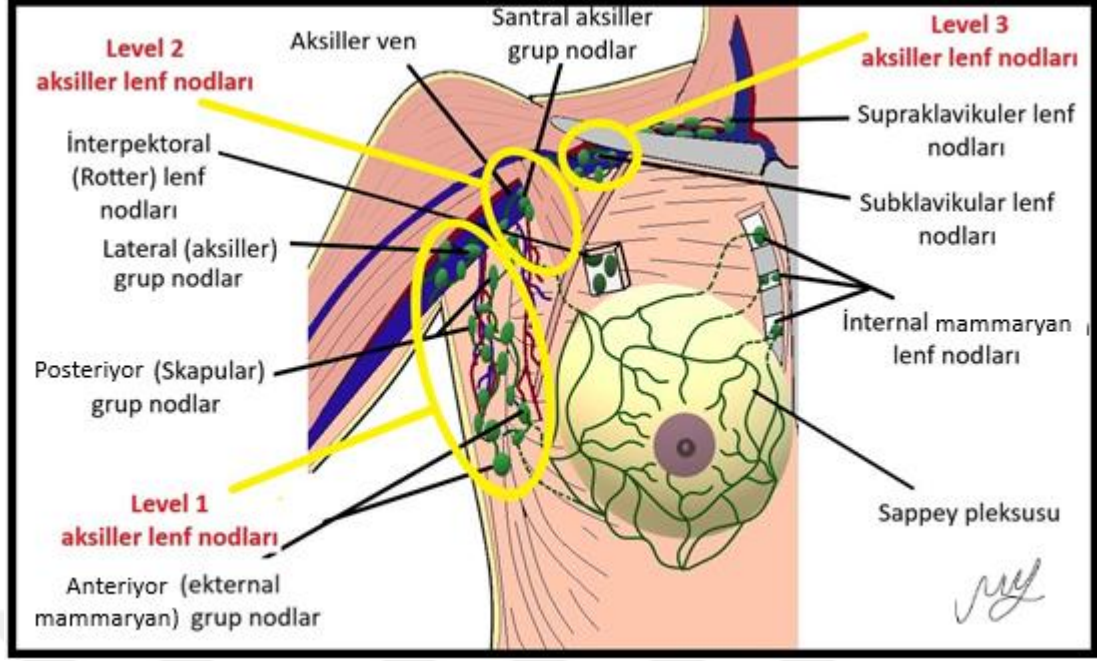
## **2.2. Meme Anatomisi**

Erişkin bir kadında meme, kranio kaudal olarak ikinci ve altıncı kostalar arasında, medialde sternum, lateralde ise orta aksiller çizgi arasında bulunmaktadır. Ayrıca superolateralde Spence'in aksiller kuyruğu olarak tanımlanan bir uzanımı da bulunmaktadır. Kadın memesinde daha küçük lobüllerden oluşan 15-20 adet lob bulunmakta; bu lob ve lobüller birbirlerine süt kanalları (laktiferöz duktuslar) ile bağlanmaktadır. Daha sonra laktiferöz duktuslar meme başına yaklaşınca genişleyerek sinüsleri oluşturmakta ve 15-20 adet laktiferöz sinüs meme başına açılmaktadır [13]. Meme başının çevresinde areola olarak tanımlanan pigmente alana Montgomery bezleri denilen geniş sebace bezler açılmaktadır [12].

Memenin arteriyel beslenmesi aksiller (dalları; superior torasik, akromiotorasik, lateral torasik, subskapular arter), internal torasik ve interkostal arterler aracılığıyla sağlanmaktadır. En büyük beslenme desteği internal torasik arterin perforan dalları ile olmaktadır. Arteriyel yapıya eşlik gösteren aynı isimli venler aracılığıyla venöz drenaj sağlanmaktadır.

Memenin lenfatik drenajının yüzde 75'ini aksiller lenf nodları drene etmekte; gerisini özellikle memenin medial kısmının drenajını ise internal mammarian lenf nodları sağlamaktadır. Aksiller lenf nodlarını altı gruba ayrılmaktadır: a)Aksiller lenf nodu grubu (lateral), b)Eksternal mammarian grup (anterior veya pektoral grup), c)Skapular grup (posterior veya subskapular), d)Santral grup, e)Subklavikuler (apikal) grup, f) İnterpektoral grup.





**Şekil 1.** Memenin lenfatikleri [Op. Dr. Müge Yurdacan Şahin'in izniyle]

Aksiller lenf düğümleri klinikte sağladığı kolaylık nedeniyle pozisyonel olarak üç gruba ayrılmaktadır:

- 1) Level 1; pektoralis minör kasının lateralinde yerleşmekte ve aksiller, eksternal mammaryan ve skapular lenf nodu gruplarını içermektedir.
- 2) Level 2; pektoralis minör kasının arkasında yerleşen ve santral, interpektoral lenf nodu grubunu içeren lenf grubunu tanımlamaktadır.
- 3) Level 3; pektoralis minör kasının medialini ya da üst sınırının üzerini tanımlamak için kullanılmakta ve subklaviküler grubu içermektedir [11].

### 2.3. Meme Kanseri

#### 2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın yayınladığı GLOBOCAN 2018 çalışmasına göre dünya da tüm kanserler arasında en sık tanı konan ve kanser kaynaklı ölümün en sık sebebi akciğer kanseridir ve bunu ikinci sırada meme kanseri izlemektedir. Kadınlar arasında en sık görülen kanser ve kanserden ölümün en sık sebebi açık ara meme kanseridir. 2018'de dünya çapında insidansı yüzde 54.4 (toplam 2,088,849 vaka); mortalitesi ise yüzde 31.3 (toplam 626,679 ölüm) olarak belirtilmektedir [14].

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017'ye göre 25 yaş üzerindeki kadınlarda en yüksek insidansa sahip kanser meme kanseridir. 2017 yılında Türkiye'de kadınlar arasındaki meme kanseri insidansı yüzbinde 47,7'dir [15]. Ülkemizde meme kanseri saptanan hastalarda histolojik tip ağırlıklı olarak (%83,8) infiltratif duktal karsinomdur [16].

### **2.3.2. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri ve Risk Sınıflamaları**

Meme kanseri için risk faktörleri ailesel/genetik faktörler ve diğer risk faktörleri olarak ayrılabilir. Risk faktörlerini tanımlamak, kişinin yaşam boyu meme kanseri olasılığını belirlenmesine ayrıca buna uygun tarama aralığını ve yönteminin seçilmesine yardımcı olmaktadır [17]. Bu bağlamda öncelikle genetik/ailesel faktörlerden bahsedilecektir.

Hereditör kanserler dediğimizde; gen mutasyonu ilişkili, kanser gelişim oranı yüksek, genellikle anneden ya da babadan vertikal geçiş gösteren, erken yaşta görülme eğilimi olan ve sıklıkla otozomal dominant geçiş gösteren kanserler anlaşılmaktadır. Ailesel kanserler bazı yönleriyle hereditör kanserlere benzemekle birlikte tüm özelliklerini barındırmamaktadır. Örneğin ailesel kanserler genel popülasyona göre daha sık kanser gelişim oranı göstermekle birlikte hereditör kanserlerin gösterdiği erken tanı yaşı ve genetik geçiş paternini tam göstermemektedir [17].

Hereditör over ve meme kanseri; meme kanseri hastalarının %5-10'u otozomal dominant BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda sporadik meme kanseri olan hastalara göre daha genç yaşta tümör saptanmaktadır.

Li Fraumeni Sendromu; tümör baskılayıcı p53 gen mutasyonu nedeniyle oluşur ve genç yaşta meme kanseri ile ilişkilidir. Hayat boyu meme kanserine yakalanma oranı %68- 93 arasında değişmektedir.

Cowden Sendromu; MAPK/mTOR yolağındaki tümör baskılayıcı gen olan PTEN gen mutasyonu nedeniyle oluşur. Hayat boyu meme kanseri gelişme oranı %85'tir.

Bunların dışında ATM, BRIP1, CHECK2, NBN, PALB2 VE RAD50 gibi DNA onarım gen mutasyonları da meme kanseri riskinde 2 ila 4 kat artışa neden olmaktadır [18].

Diğer risk faktörleri;

Cinsiyet; cinsiyet meme kanseri için en önemli risk faktörüdür zira meme kanseri tanısı alan tüm hastaların yalnızca %1'i erkektir [1].

Yaş; 2016'da Amerika'da meme kanserine bağlı tüm ölümlerin %99,3'ü 40 yaşın üzerinde gerçekleşmiştir [1].

İrk; Ashkenazi yahudilerinde BRCA1/2 mutasyonu görülme oranı daha sıktır. Vücut kitle indeksi yüksekliği özellikle Kafkas kadınlarda bağımsız bir meme kanser risk faktörüdür [17].

Vücut kütle indeksi (VKİ); postmenopozal Asyalı kadınlarda VKİ'de  $\geq 5\text{kg/m}^2$  artış olan kadınlarda VKİ stabil kalanlara göre meme kanseri gelişme oranı daha yüksektir. Benzer şekilde postmenopozal kadınlarda bel çevresi ölçümü  $>90$  cm üzerinde olan kadınlarda  $<70$  cm olanlara göre meme kanseri gelişmesi daha olasıdır [1].

Üreme ile ilgili faktörler; erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşta olması, az parite miktarı meme kanseri riskini artırmaktadır. Her bir yıl geciken menapozun kanser riskini %3 artırdığı öngörülmektedir [1].

Östrojen maruziyeti; Hem endojen hem de ekzojen östrojen (oral kontraseptifler, hormon replasman tedavileri) meme kanseri riskini artırmaktadır.

Emzirme; Her on iki ay emzirmenin meme kanseri gelişimi göreceli riskinde %4.3'lük azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Ek olarak her doğum meme kanseri gelişimi göreceli riskinde %7'lik azalmaya sebep olmaktadır [1].

Yaşam tarzı; Meme kanserinin yaklaşık %20 sebebinin değiştirilebilen risk faktörleriyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bunlar arasında obezite, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite azlığı sayılabilir [1]. Aşırı alkol tüketimi, yüksek yağlı

diyet, sigara meme kanseri riskini artırmaktadır. Doymuş yağlı diyet ile beslenme ve obezite kötü prognozla da ilişkili bulunmuştur [19].

Radyasyon: özellikle genç yaşlarda göğüse alınan radyoterapi [örneğin Hodgkin lenfoma için] meme kanseri riskini artırmaktadır [18].

Meme ile ilgili faktörler: proliferatif benign meme lezyonları, atipili proliferatif meme lezyonları, lobuler karsinoma in situ (LKİS) meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. LKİS tanısı olan 180 kadın üzerinde yapılan 12 yıllık bir izlem çalışması göstermiştir ki bu kadınlarda invaziv karsinom gelişimi %22'dir. Genel olarak bakıldığında LKİS tanılı kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme oranı %20-25 olarak gösterilmiştir.

Meme yoğunluğunun yüksek olması; radyolüsent olan yağ dokusuna karşı radyopak olan meme epitel ve stroması memenin yoğunluğunu (dansitesini) belirlemektedir. Meme dansitesi yaşla, emzirmeyle, VKI yüksekliği ile ve pariteyle ters orantılıdır. Günümüzde kullanılmakta olan kombine hormon replasman terapileri ise meme dansitesinde artışa neden olmaktadır. Yoğun meme ile ilgili olarak yapılan 1112 hasta dahil edilen bir vaka kontrol çalışmasına göre görüntüleme yöntemiyle tanı konulup konulmamasına bakılmaksızın yoğun memesi olan kadınlarda meme kanseri için artmış risk bulunmaktadır. Yoğun memede yalnızca meme kanserinde artmış risk değil, kanserin saptanma güçlüğü de önemli bir sorundur. Yoğun memeye sahip meme kanseri hastalarında tanı konulduğunda; yüksek derece histoloji, lenfovasküler invazyon ve ileri evre kanser saptanma oranı daha yüksektir [18].

Meme kanseri risk sınıflamalarında en bilinen yöntem modifiye Gail modelidir. Bu modelde yaş, cinsiyet, menarş yaşı, ilk doğum ya da nulliparite, birinci derece akrabalarda meme kanseri oranı, daha önceki meme biyopsileri ve bu biyopsilerin histolojik sonuçları değerlendirilerek gelecekte meme kanseri gelişme riski saptanmaya çalışılmaktadır [20]. Bu model dışında BRCA mutasyon riskini tahmin için kullanılan BRCAPRO ve BOADICEA testleri; aile öyküsünü daha ön plana alan Claus ve Tyrer-Cuzick (IBIS) gibi risk modelleri bulunmaktadır [17].

### 2.3.3. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanseri sınıflamasında hala esas yöntem histopatolojik görünümdür ve bunun için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019'da güncellenen sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo1) [21].

Meme kanserlerinin incelenmesinde kullanılan histopatolojik parametreler; tümörün histolojik alt tipi, tümörün derecesi (grade), anjiolenfatik invazyon, in situ bileşen, tümör çapı ve cerrahi sınırlardır.

Tüm invaziv meme tümörleri için Nottingham kombine histolojik derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem tübül oluşum miktarını, nükleer pleomorfizmin kapsamını ve mitotik sayımı değerlendirerek skorlamaktadır. Skor 3-5 puan= derece 1, iyi diferansiye; 6-7 puan= derece 2 orta derecede diferansiye; 8-9 puan= derece 3 az diferansiye olarak tanımlanmaktadır [20].

Malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinüs içinde sınırlı ise in situ karsinom; bazal membranı aşarak stomaya invazyon gösteriyorsa invaziv karsinom olarak adlandırılmaktadır [22].

Duktal Karsinoma İn situ (DKİS); memenin duktusunda gelişen, stomaya invazyon yapmamış neoplastik hücrelerin çoğalmasına in situ duktal karsinom denmektedir.

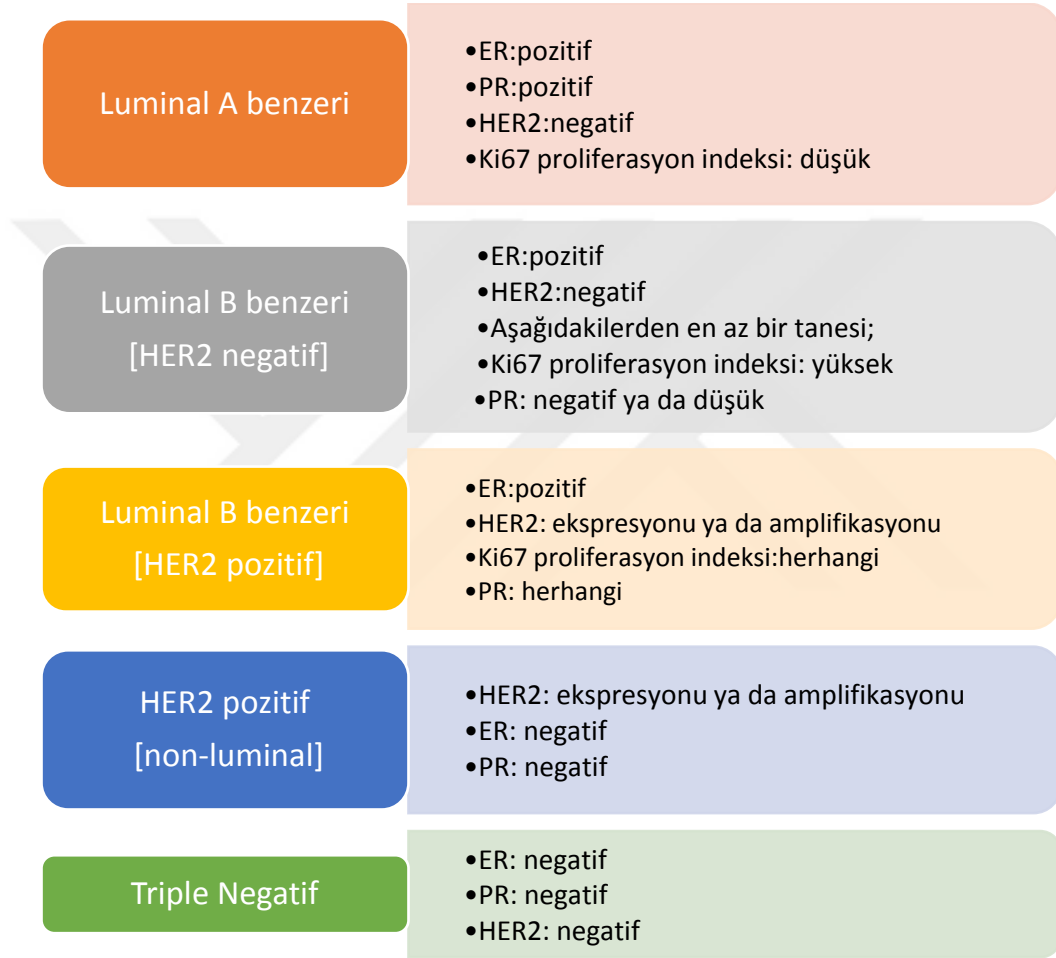
Lobuler Karsinoma İn Situ (LKİS); terminal duktal lobüler ünite içinde, monoformik, uniform, yuvarlak çekirdekli, kohezyon kaybı gösteren neoplastik hücre proliferasyonudur. LKİS tanısı alan hastaların 1/3'ünde invaziv karsinom gelişebilir [22].

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü 2019 Kılavuzuna Göre Memenin Epitelyal Neoplazileri Sınıflaması

<p><b>Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Prekürsörler</b>  Olağan duktal hiperplazi  Kolumnar hücre lezyonları [düz epitelyal atipiyi içerenler dahil]  Atipik duktal hiperplazi</p>	<p><b>İnvaziv Meme Karsinomu</b>  İnfiltratif duktal karsinom  Onkositik karsinom  Lipidden zengin karsinom  Glikojenden zengin karsinom  Sebasöz karsinom  Lobüler karsinom  Tubuler karsinom  Kribriiform karsinom  Müsinöz adenokarsinom  Müsinöz kistadenokarsinom  Memenin invaziv mikropapiller karsinomu  Apokrin adenokarsinom  Metaplastik karsinom</p>
<p><b>Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar</b>  Sklerozan adenozis  Apokrin adenoma  Mikroglandüler adenozis  Radyal skar/ kompleks sklerozan lezyon</p>	<p><b>Nadir ve Tükrük Bezi Benzeri Tümörler</b>  Asinik hücreli karsinomu  Adenoid kistik karsinom  Klasik adenoid kistik karsinom  Solid- bazaloid adenoid kistik karsinom  Yüksek derece transformasyonlu adenoid kistik karsinom  Sekretuar karsinom  Mukoepidermoid Karsinom  Polimorfoid adenokarsinom  Tall hücreli karsinom</p>
<p><b>Adenomlar</b>  Tübüler adenom  Laktasyon adenomu  Duktus adenomu</p>	<p><b>Nöroendokrin Neoplazmlar</b>  Nöroendokrin tümör, spesifik olmayan  Nöroendokrin tümör derece 1  Nöroendokrin tümör derece 2  Nöroendokrin karsinom, spesifik olmayan  Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli  Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli</p>
<p><b>Epitelyal Myoepitelyal Tümörler</b>  Pleomorfik adenom  Adenomyoepitelyoma  Karsinom içeren adenomyoepitelyoma  Epitelyal-myoepitelyal karsinom</p>	
<p><b>Papiller neoplazmlar</b>  İntraduktal papillom  Duktal karsinoma in situ, papiller tip  Enkapsüle papiller karsinom  Enkapsüle papiller karsinoma, invazyon içeren  Solid papiller karsinoma in situ  Solid papiller karsinoma, invazyon içeren  İntraduktal papiller adenokarsinom, invazyon içeren</p>	
<p><b>Non-invaziv Lobüler Neoplazi</b>  Atipik lobuler hiperplazi  Lobüler karsinoma in situ [NOS]  Klasik lobüler karsinoma in situ  Florid karsinoma in situ  Lobuler karsinoma in situ, pleomorfik</p>	
<p><b>Duktal Karsinoma İn Situ [DKİS]</b>  İntraduktal karsinoma, infiltrasyon içermeyen [NOS]  DKİS, düşük derece  DKİS, orta derece  DKİS, yüksek derece</p>	

### 2.3.4 Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Hormon reseptörleri (ER, östrojen reseptörü; PR, progesteron reseptörü) ve HER2 (epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) olup olmaması durumu invaziv meme kansinomlarının tedavi kararında prognostik ve prediktif faktörlerdir [22]. Ki-67 non histon nükleer korteks proteinidir; ribozomal RNA sentezine katılır ve mitoz bölünme sırasında görev alır ancak mitotik indeks ile iyi korele değildir [23].



Şekil 2. Moleküler meme kanseri sınıflaması

### 2.3.5. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

Meme kanseri taramasının amacı, etkin tedaviyi sağlamak için erken tanı imkanı sunmasıdır. Tarama için kullanılan yöntem non-invaziv, uygun ve kabul edilebilir olmalıdır. Toplum taramasında kullanılan mamografi (MMG) erken dönemde hastalığı saptamaya yarayan bir ikincil önlem yöntemidir ve meme kanserinden ölüm rölatif riskini %20 oranında azalmaktadır. Kendi kendine meme

muayenesinin, meme kanseri mortalitesini azalttığı ya da taramalar arasında meme kanseri saptanmasına imkan verdiği gösterilememiştir [1]. Ancak meme farkındalığını sağlamak için kendi kendine meme muayenesi önerilmelidir ayrıca kendi kendine meme muayenesi yapan kadınlarda benign lezyonların saptanma oranı daha yüksektir [24]. Eğer asemptomatik bir kadında fizik muayene negatif ise risk sınıflaması yapılmalıdır. Sınıflamalara göre ortalama ve yüksek riskli olarak tanımlanan hastalara; grubuna göre tarama önerilerinde bulunulmalıdır [24].

Ülkemizde TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından önerilen meme kanseri tarama yöntemi; 20 yaş üzerinde ayda bir kendi kendine meme muayenesi, iki yılda bir sağlık kuruluşunda meme muayenesi; 40-69 yaş arasında ayda bir kendi kendine meme muayenesi, yılda bir sağlık kuruluşunda meme muayenesi ve iki yılda bir mamografi çekilmesidir [25].

Meme kanseri tanısı üç basamaklı bir değerlendirmeyle konur; klinik değerlendirme, görüntüleme ve biyopsi [1]. Fizik muayene özellikle mamografide okült palpabl lezyonların (örneğin lobuler karsinomlar) klinik değerlendirilmesi için önemlidir. Fizik muayenenin oturur ve yatar pozisyonda yapılması önerilmektedir. Görüntüleme yöntemleri eğer belli bir şikayet üzerine yapılıyorsa tanısal görüntüleme olarak adlandırılmaktadır [24]. Fizik muayene, MMG, ultrasonografi (USG) yeni tanı alan bir meme kanseri hastasında lokorejyonel değerlendirme için yeterlidir. Hastanın genetik alt yapısı, multifokal hastalık varlığında ya da MMG ve USG yetersiz kaldığında manyetik rezonans inceleme (MRI)'dan faydalanılabilir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yanıtı değerlendirmek ve cerrahi planı oluşturmak için de MRI kullanılmaktadır. Fakat MRI tümör çapının olduğundan büyük değerlendirilmesine neden olabilmektedir [26]. MMG, USG ve MRI incelemelerinde karşılaşılan patolojilerin değerlendirilmesinde standardize edilmiş bir yöntem olarak "Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi [BI-RADS]" kullanılmaktadır. Bu sistem Amerikan Radyoloji Koleji tarafından ilk olarak 1993 yılında sunulmuş ve halihazırda beşinci versiyonu 2005 yılında yayınlanmıştır [27]. Ön planda taramada da kullanıldığı için mamografik BI-RADS üzerinde durulacaktır. BI-RADS'a göre raporda belirtilmesi gereken başlıklar: görüntüleme



endikasyonu, meme bileşimi- yapısı, önemli bulguların tanımlanması, önceki değerlendirmelerle karşılaştırma, değerlendirme ve yönetimidir [28].

BI-RADS yoğunluk sınıflamasına göre:

- Memeler neredeyse tamamen yağlıdır.
- Dağınık fibroglandüler yoğunluk alanları vardır.
- Memeler heterojen olarak yoğundur ki bu küçük kütleleri gizleyebilir.
- Meme yapısı son derece yoğundur [28].

**Tablo 2.** BI-RADS değerlendirme kategorileri ve yönetim önerileri [28]:

Değerlendirme	Yönetim	Kanser Olasılığı
<b>Kategori 0:</b> Yetersiz Ek görüntüleme yöntemine ve/veya karşılaştırma için önceki mamogramlara ihtiyaç vardır.	Ek görüntüleme ya da eski görüntülerle karşılaştırma yapılır	Duruma uygun yöntem
<b>Kategori 1:</b> Negatif	Rutin mamografik tarama	%0 malignite olasılığı
<b>Kategori 2:</b> Benign	Rutin mamografik tarama	%0 malignite olasılığı
<b>Kategori 3:</b> Muhtemelen benign	Kısa aralıklı [6 ay] takip veya takip mamografisi	>%0 ama <%2 malignite olasılığı
<b>Kategori 4:</b> Şüpheli	Doku tanısı	>%2 ama <%95 olasılıkla malignite
Kategori 4a: Düşük malignite şüphesi		%2 ile %10 arasında malignite olasılığı
Kategori 4b: Orta malignite şüphesi		%10-%50 arasında malignite olasılığı
Kategori 4c: Yüksek malignite şüphesi		%50-%95 arasında malignite olasılığı
<b>Kategori 5:</b> Yüksek ihtimal malign	Doku tanısı	≥%95 malignite olasılığı
<b>Kategori 6:</b> Biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite	Klinik olarak uygunsa cerrahi eksizyon	Duruma uygun yöntem

### 2.3.6 Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanseri tanısı konan hastaların tedavi öncesi klinik olarak evrelendirilmesi gerekmektedir. Bu evreleme tümör, nodül, metastaz (TNM) evrelemesine göre yapılmaktadır. Evrelemede kullanılan yöntem Amerikan Ortak

Kanser Komitesi tarafından (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) yayınlanan kılavuza göre yapılmaktadır ve halihazırda güncel kılavuz 2018 yılında yayınlanan 8.kılavuzdur. AJCC 8. kılavuzda TNM evrelemesi anatomik (klinik ve patolojik) (Tablo 3a ve 3b) ve prognostik (klinik ve patolojik) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır [29] [30].

**Tablo 3a.** TNM Evrelemesi (2018 AJCC 8.Kılavuz)

<b>Tümör Evresi [T]</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı $\leq 20$ mm T1a Tümörün en büyük çapı $>1$ mm fakat $\leq 5$ mm T1b Tümörün en büyük çapı $>5$ mm fakat $\leq 10$ mm T1c Tümörün en büyük çapı $>10$ mm fakat $\leq 20$ mm
T2	Tümör çapı $>20$ mm, $\leq 50$ mm
T3	Tümör çapı $>50$ mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt [ülserasyon veya cilt nodülleri] tutulumu [Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz.] T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ['peau d'orange' dahil] T4c: T4a +T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
<b>Lenf Nodu Evresi [N]</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor [önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok]
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod [lar] metastazı var cN1mi – Mikrometastaz var [ $>0,2$ mm $< 2,0$ mm]
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olara metastaz var N2a: Birbirlerine veya diğer yapılarla fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod [lar]'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod [lar]'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod [lar]'a metastaz. N3a: İpsilateral infraklavikular lenf noda metastaz [level 3 aksiller lenf nodu] N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod [lar]'a metastaz N3c: İpsilateral supraklavikular nod [lar]'a metastaz
<b>Uzak Metastaz [M] M0</b>	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 [i+]	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

**Tablo 3b.** Klinik Anatomik Meme Kanseri Evrelemesi

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T0-1 Nmic M0
Evre 2A	T0-1 N1 M0 ya da T2 N0 M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4 N0-2 M0
Evre 3C	T1-4 N3 M0
Evre 4	T1-4 N0-3 M1

**Tablo 4.** Meme kanseri klinik prognostik evremesi [2018 AJCC, 8.kılavuz]

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- /HER2-
TisN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0 <sup>1</sup>	G1	1A	1A	1A	1A	1A	1A	1A	1B
T0N1miM0 <sup>2</sup>	G2	1A	1A	1A	1A	1A	1A	1A	1B
T1N1miM0	G3	1A	1A	1A	1A	1A	1B	1B	1B
T0N1M0	G1	1B	1B	2A	2A	2A	2A	2A	2A
T1N1M0	G2	1B	1B	2A	2A	2A	2A	2A	2B
T2N0M0	G3	1B	2A	2A	2A	2A	2B	2B	2B
T2N1M0	G1	1B	2A	2A	2A	2B	2B	2B	2B
T3N0M0	G2	1B	2A	2A	2A	2B	2B	2B	3B
	G3	1B	2B	2B	2B	2B	3A	3A	3B
T0N2M0	G1	2A	2A	3A	3A	3A	3A	3A	3B
T1N2M0	G2	2A	2A	3A	3A	3A	3A	3A	3B
T2N2M0	G3	2B	3A	3A	3A	3A	3B	3B	3C
T3N1M0									
T3N2M0									
T4N0M0	G1	3A	3B	3B	3B	3B	3B	3B	3C
T4N1M0	G2	3A	3B	3B	3B	3B	3B	3B	3C
T4N2M0	G3	3B	3B	3B	3B	3B	3C	3C	3C
T1-4N3M0									
T1-4N1-3M1		4	4	4	4	4	4	4	4

<sup>1</sup>T1 T1mi yi de içermektedir. <sup>2</sup>N1, N1mi yi içermeyen, T0N1miM0 ve T1N1miM0 prognostik olarak T1N0M0 gibi gruplanmaktadır. N1mi, T2-T3 ve T4 kanserler için N1 olarak gruplanmaktadır.

#### 2.4. Meme Kanseri Biyobelirteçleri

Kanser antijen 15-3 (CA15-3); müsin-1 (MUC-1) proteinin soluble formudur. MUC-1 sekretuar epitellerde apikal plazma membranda sentezlenen bir transmembran proteindir ancak malignite olması durumunda tüm membran duvarında hatta sitoplazmada dahi görülebilmektedir. Ca15-3, MUC-1'in hücre dışı alanının proteolize uğrayarak dökülen kısmı; çözünebilir bir parçasıdır. Ca15-3 uzak metastazı bulunan çoğu hastada yüksek saptanmaktadır; ancak erken evrede ve benign durumlarda yüksek saptanmaması, duyarlılık ve özgüllüğünü diğer serum belirteçlerinde olduğu gibi azaltmaktadır [30]. İleri hastalıkta meme kanseri dışında over, pankreas, gastrik ve akciğer kanserinde de yüksek saptanabilmektedir [31].

CEA immunglobulin süperalesinin bir üyesidir. CA15-3 ve CEA FDA (Food and Drug Administration- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı meme kanseri izleminde kullanılan tümör biyobelirteçleridir. Fu Yijie ve ark. 1179 hasta ve 493 kontrol grubunu dahil ettikleri metaanalize göre CA15-3, tümör evresiyle ilişkilidir ve hem CEA hem CA15-3 meme kanseri için potansiyel biyobelirteçlerdir [32]. Li Junxian ve ark. Çin'de yaptığı 10.836 kadının dahil edildiği kohort çalışmasına göre, ameliyat öncesi ölçülen CA15-3 ve CEA değerlerinin yüksek bulunması luminal A ve triple negatif subtipli hastalarda prognozu ve sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. CA15-3, CA125, CEA değerleri direkt olarak tümörün agresif seyretmesiyle ilişkilidir [31].

Meme kanserinde biyomarker olarak kullanılmayı vadeden proteinler arasında trefoil faktör (TFF1,2 ve 3); serum epitelyal membran proteini ve CK1 oranı; pleiotropin (PTN) bulunmaktadır. İkili marker kombinasyonlarından epididim sekretuar protein4 (HE4) ve mikroRNA miR-127-3p; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve CA15-3; insan anterior gradiyent (AGR)2 ve AGR3 sayılabilmektedir. Triple negatif meme kanserlerinde serum apolipoprotein C-1 (apoC-1) potansiyel tanısal ve prognostik biyobelirteçtir ve triple negatif meme kanseri hastalarını triple negatif olmayanlardan ayırabilmektedir. Ekstrasellüler veziküllerin bir sınıfı olan eksozomlar kanser hücrelerinden sentezlenen anjiogenez, metastaz, tümör mikroçevresi ve immünsüpresyon için önem taşıyan proteinlerdir. Bunlardan Del-1 (developmental endothelial locus-1 protein) ve fibronektin (FN) tümör biyobelirteci olarak çalışılmaktadır [4]. Del-1 dolaşıma katılan eksozomlarda

bulunan bir yüzey proteindir; P.Moon ve arkadaşlarının yaptığı 269 meme kanseri olan, 81 sağlıklı kontrol, 64 benign meme lezyonlu ve 98 kanserli olmayan diğer hastalıklara sahip hastalarla yaptıkları çalışmada Del-1'in meme kanserinde erken tanı koymada güçlü bir parametre olabileceğini göstermişlerdir [33]. Proteinler dışında otoantikolar, mikroRNAlar, nükleik asit metilasyonu, cell-free DNA, metabolitler meme kanserinde kan biyobelirteci olarak çalışılmaktadır [4]. Örneğin mikroRNAlardan miR-21; 45 meme kanseri, 50 granümatöz mastit, 48 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada grupları birbirinden ayırmak için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [34].

Yeni çalışılan birtakım kan biyobelirteçleri bulunmaktadır; bunlardan 8-OHdG (8-Hydroxy-2'-deoksiguanozin) erken evre meme kanserinde tanıda yardımcı olabilir [35].

Hemogram testindeki RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği), MPV (ortalama platelet hacmi), NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (platelet/lenfosit oranı) değerlerinin meme kanseri hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandığı Hong Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ilgi çekicidir. Bu çalışmaya göre MPV meme kanserinde lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır [36].

## **2.5. SYPL1**

SYPL1, sinaptofizin benzeri protein 1, sinaptofizin benzeri 1, SYPL ya da pantofizin olarak bilinen SYP (sinaptofizin) ailesine mensup; nöronal ve nöronal olmayan dokularda bulunan bir vezikül membran proteindir [5] [6]. Sitoplazmik veziküllerde bulunmakta ve çeşitli membran kompartmanları arasındaki hücre içi trafiğe katılmaktadır [7]. Malign tümörlerdeki doku SYPL1 ekspresyonuna bakıldığında çoğu malign hücre orta derecede sitoplazmik immünoaktivite sergilemektedir. Malign melanomlar, ürotelyal kanserler ve birkaç mide adenokarsinom vakası, güçlü sitoplazmik pozitiflik göstermiştir. Malign gliomalar, meme, prostat, testis ve cilt kanserleri, birkaç vakada zayıf boyama veya negatif hücreler görülmektedir. Renal kanserde prognostik faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır [37].

Pantofizin (SYPL1), adipositlerde bol miktarda bulunan bir proteindir ve GLUT4 (insülin duyarlı glukoz transporter tip 4) içerenlerle örtüşen hücrel membran bölmelerinde bulunur [38]. Yunda Song ve arkadaşları 76 pankreatik duktal adenokarsinom tümör dokusu üzerinde yaptıkları çalışmada, SYPL1 düzeyinin yüksek olmasının kötü prognozu gösterdiğini ve hem invivo hem invitro olarak SYPL1'in hücre çoğalmasını desteklediğini saptamışlardır [39]. Papiller tiroid kanseri dokusunda yapılan çalışmada SYPL1 ekspresyon düzeyinin farklı oluşu bir biyobelirteç olarak değerli olabileceğini düşündürmüştür [40]. Hepatosellüler karsinomda SYPL1 overekspresyonu kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır [41]. Lei Liu ve arkadaşları tarafından kolon kanser dokusunda SYPL1 upregülasyonu saptanmıştır. Serumda SYPL1 düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda; adenomu olan hastalara ve sağlam bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada lenf nodu invazyonuyla da istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmış ve kolorektal kanser için radikal cerrahi yapılan hastalarda SYPL1 düzeyinin düştüğünü gösterilmiştir [8].

Prunotto ve arkadaşlarının renal epitel hücrelerinden eksozomların ve 40-80nm çaplı vesiküllerin plazma membranından ekstrasellüler alana salınmalarını temel olarak yapılan “insan idrarında podosit eksozomlarından zenginleştirilmiş fraksiyonlarda proteomik analizde” de pantofizinin saptanmış olduğunu görmekteyiz [42].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve kontrol grubunun seçilmesi

Çalışmaya Aralık 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi meme polikliniğine başvuran patolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı konulan 80 hasta ve görüntüleme yöntemlerinde BI-RADS 1-2 olarak saptanan 72 sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. Tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve aydınlatılmış onam imzalatıldı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri, rutin kan tetkikleri, görüntüleme yöntemlerinin raporları ve patoloji sonuçları çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmaya Alınma Ölçütleri

- 1 Hastalığa sahip çalışma grubunu oluşturacak olanların meme tru-cut biyopsi sonuçlarında invaziv meme kanseri uyumlu sonuç gelmesi,
- 2 18 yaş üstü ve cinsiyeti kadın olması,
- 3 Herhangi bir kemoterapi radyoterapi tedavisi almamış olması
- 4 Kontrol grubundaki bireylerde herhangi bir meme hastalığı anamnezi olmaması, rutin tarama görüntülemelerinde BI-RADS1-2 kategorisinde olması,
- 5 Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup, anlayıp, onaylamış olması

#### Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- 1) Çalışma grubuna dahil olacak kişilerde patolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı saptanmamış olması
- 2) Kemoterapi veya radyoterapi almış olması
- 3) Kontrol grubundaki bireylerde herhangi bir meme hastalığı anamnezi olması
- 4) Daha önce başka bir sistem kanseri tanısı almış olması
- 5) Onam formunu imzalamayan gönüllüler

### 3.2. Kan Örneklerinin Alınması, Saklanması

Meme polikliniğine başvuran ve onamı alınan hasta ve kontrol gruplarından bir adet sarı kapaklı vakumlu jelli tüpe venöz kan en az 5 ml olacak şekilde alındı. Pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek tüplerin üzerinde kalan serum ependorflara ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

### 3.3. Kullanılan Cihazlar ve Kitler

Eppendorf tüp 1,5 ml

Santrifüj [Hettich- Universal 320]]

Mikroplate Okuyucu [ELX 800 – BIO-TEK Instruments]

Otomatik Yıkayıcı [ELX 50 – BIO-TEK Instruments]

Serum SYPL-1 ELISA kit [abbexa, Catalog no:abx548201, Houston, USA]

Derin Dondurucu [-80°C RUA Instruments]

Ayarlanabilir otomatik pipetler ve pipet uçları



Şekil 3. Santrifüj Cihazı





**Şekil 4.** Derin dondurucu



**Şekil 5.** Mikroplate Okuyucu (ELX 800 – BIO-TEK Instruments)



**Şekil 6.** Otomatik Yıkayıcı (ELX 50 – BIO-TEK Instruments)

### **3.4. Serum SYPL1 Analizi**

Hasta ve kontrol serumlarında SYPL1, SYPL-1 ELISA kit (abbexa, Catalog no:abx548201, Houston, USA) ile çalışıldı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 14.8.1 paket programları kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız gruplar normal dağılan değişkenler bakımından bağımsız örneklem t testi ya da tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılmayan değişkenler bakımından ise Mann Whitney U ya da Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson ya da Spearman korelasyon analizi uygulandı. SYPL1, CEA, CA15-3, CA125 ve AFP değişkenlerinin meme kanseri tanısı koymadaki tanı değerleri ROC analizi ile belirlendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, normal dağılmayan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise medyan (25-75. Persantil) şeklinde gösterildi. Nitel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans (%) şeklinde ifade edildi.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 80 meme kanseri hastası ve 72 sağlıklı kadın gönüllü dahil edilmiştir. Değerlendirilen tüm hasta ve gönüllüler kadındı.

Demografik verilerden yaş değişkeninin tüm örneklem ve hasta/sağlam gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırma sonucu verilmiştir (Tablo 5). Buna göre hasta grubun yaş ortalaması sağlam bireylerin oluşturduğu grubun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p=0,005$ ).

**Tablo 5.** Yaş değişkenine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma sonucu

Değişken	Total (n=152)	GRUPLAR		P
		Sağlam (n=72)	Hasta (n=80)	
Yaş	49,13±12,12	46,22±11,91	51,74±11,77	<b>0,005<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>: Bağımsız örneklem t testi

Araştırmamızın nitel ve nicel değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6). Nitel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde; nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise medyan (25.-75.persantil) ya da ortalama±standart sapma şeklinde belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Nitel ve nicel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler		
Tümör tipi	İnvaziv duktal karsinom	69 (86,3)
	İnvaziv lobüler karsinom	4 (5)
	Diğer	7 (8,8)
Meme tipi	A	10 (9,1)
	B	32 (29,1)
	C	52 (47,3)
	D	16 (14,5)
BI-RADS	Kategori 0	11 (7,3)
	Kategori 1	2 (1,3)
	Kategori 2	67 (44,7)
	Kategori 3	1 (0,7)
	Kategori 4	25 (16,7)
	Kategori 5	40 (26,7)
	Kategori 6	4 (2,7)

<b>Çap grup</b>	<20 mm	25 (32,5)
	≥ 20 mm	52 (67,5)
<b>Aksilla patoloji</b>	Aksilladan lenf nodu ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmamış	28 (36,4)
	Aksilladan lenf nodu İİAB yapılmış	49 (63,6)
<b>Aksiller lenf nodu İİAB</b>	Benign	17 (35,4)
	Malign	31 (64,6)
<b>T</b>	<20 mm	25 (32,1)
	≥20 mm	52 (67,9)
<b>N</b>	0 (Bölgesel lenf nodu tutulumu yok)	45 (57,7)
	1 (Bölgesel lenf nodu metastazı var)	23 (29,5)
	2 (İnternal mammarian lenf nodu metastazı var/ aksillada konglomere fikse lenf nodu)	6 (7,7)
	3(İnfraklaviküler/aksiller+internal mammarian/supraklaviküler lenf nodu metastazı mevcut)	4 (5,1)
<b>M</b>	Uzak metastaz yok	67 (85,9)
	Uzak metastaz var	11 (14,1)
<b>Evre</b>	Evre 1A	20 (25,6)
	Evre 2A	28 (35,9)
	Evre 2B	15 (19,2)
	Evre 3A	4 (5,1)
	Evre 3B	1 (1,3)
	Evre 3C	1 (1,3)
	Evre 4	9 (11,5)
	<b>Evre</b>	Erken (Evre 1,2a)
	Lokal ileri ve metastatik (Evre 2b, 3,4)	30 (38,5)
<b>Prognoz</b>	Evre 1A	19 (24,4)
	Evre 1B	15 (19,2)
	Evre 2A	19 (24,4)
	Evre 2B	9 (11,5)
	Evre 3A	3 (3,8)
	Evre 3B	3 (3,8)
	Evre 3C	1 (1,3)
	Evre 4	9 (11,5)
<b>Hormontip</b>	Luminal	30 (39)
	Luminal B HER2 (-)	22 (28,6)
	Luminal B HER2 (+)	13 (16,9)
	Her2 (+)	6 (7,8)
	Triple negatif	6 (7,8)
<b>Derece</b>	Derece 1	4 (5,1)
	Derece 2	39 (49,4)
	Derece 3	36 (45,6)
<b>ER</b>	Negatif	14 (17,9)
	Pozitif	64 (82,1)
<b>PR</b>	Negatif	15 (19,2)
	Pozitif	63 (80,8)

<b>Cerb2 amplifikasyonu</b>	yok	62 (80,5)
	var	15 (19,5)
<b>Ki67</b>	0-15	33 (42,3)
	16-35	21 (26,9)
	>35	24 (30,8)
<b>Çok odaklı tümör</b>	Hayır	53 (77,9)
	Evet	15 (22,1)

<b>SYPL1</b>	10,67±5,54
<b>CEA</b>	1,71 (1,12-2,75)
<b>CA15-3</b>	17,55 (11,50-23,29)
<b>CA125</b>	12,60 (9,16-20,54)
<b>Çap</b>	25 (17-32)
<b>Ki67</b>	25 (11,50-40)
<b>AFP</b>	2,91 (2,01-4,17)
<b>MPV</b>	8,72±0,92
<b>RDW</b>	13,90 (13,30-15)
<b>NLR</b>	1,95 (1,44-2,67)
<b>PLR</b>	132 (109,44-173,57)
<b>Glukoz</b>	84 (72-95)
<b>Üre</b>	25 (22-32)
<b>Kreatinin</b>	0,66 (0,59-0,75)
<b>AST</b>	18 (16-22)
<b>ALT</b>	15,20 (11-22,60)
<b>CRP</b>	2,11 (0,98-4,61)
<b>LDH</b>	205,50 (183-246,25)

Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75. Persantil) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 7’te yaş, BI-RADS, tümör çapı ve Ki67 değişkenlerinin SYPL1 düzeyi ile korelasyon analizine ilişkin bulgular verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre yaş, tümör çapı ve Ki67 değişkenleri ile SYPL1 arasında anlamlı ilişki yoktur ( $p>0,05$ ) ancak BI-RADS ve SYPL1 arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı ilişki vardır ( $r=0,165$ ;  $p=0,043$ ).

**Tablo 7.** SYPL1 ile yaş, BI-RADS, tümör çapı ve Ki67 arasındaki korelasyon analizi bulguları

Değişken	SYPL1 <sup>b</sup>
Yaş	$r=0,102$ $p=0,212$
BI-RADS	$r=0,165$ $p=0,043$
Tümör çapı	$r= -0,023$ $p=0,843$
Ki67	$r=0,075$ $p=0,514$

<sup>b</sup>: Korelasyon analizi

r: Korelasyon katsayısı

SYPL1 protein düzeyinin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör değişkenlerinin alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir (Tablo 8). Buna göre, bu değişkenlerinin alt grupları arasında SYPL1 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Sırasıyla; p=0,126; p=0,087; p=0,663; p=0,370; 0,873; p=0,505; p=0,409; p=0,683; p=0,458; p=0,699; p=0,297; p=0,670; p=0,062).

**Tablo 8.** SYPL1 proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

GRUPLAR	SYPL1	$\chi^2$ / F / U / t	P
<b><u>Meme Tipi</u></b>			
A (n=10)	13,99±12,71		
B (n=32)	10,23±3,71	1,952	0,126 <sup>c</sup>
C (n=52)	9,60±5,58		
D (n=16)	12,21±5,08		
<b><u>Aksilladaki Lenf Nodu Biyopsisi</u></b>			
Benign (n=17)	12,66 (9,42-17,20)	184,00	0,087 <sup>d</sup>
Malign (n=31)	10,43 (6,36-13,65)		
<b><u>T</u></b>			
<20 mm (n=25)	11,67 (9,04-15,63)	610,00	0,663 <sup>d</sup>
≥20 mm (n=52)	11,92 (6,71-15,07)		
<b><u>N</u></b>			
N0 (n=45)	12,66 (8,47-15,76)		
N1 (n=23)	1,85 (1,40-2,63)	2,030	0,566 <sup>c</sup>
N2 (n=6)	1,85 (1,04-5,86)		
N3 (n=4)	3,20 (1,27-4,27)		
<b><u>M</u></b>			
Uzak metastaz yok (n=67)	12,6 (6,92-14,88)	431,00	0,370 <sup>d</sup>
Uzak metastaz var (n=11)	12,66 (8,33-16,62)		
<b><u>EVRE</u></b>			
Erken evre (n=48)	12,09±5,20	0,160	0,873 <sup>a</sup>
Lokal ileri ve metastatik (n=30)	11,85±8,07		
<b><u>Prognostik Evre</u></b>			
1A (n=19)	12,26 (8,89-15,87)		
1B (n=15)	12,41 (5,51-17,36)		
2A (n=19)	13,15 (10,68-15,13)		
2B (n=9)	10,18 (6,08-13,10)	6,305	0,505 <sup>c</sup>
3A (n=3)	13,15 (6,92-6,92)		
3B (n=3)	9,17 (7,76-7,76)		
3C (n=1)	4,67 (4,67-4,67)		
4 (n=9)	11,67 (8,05-17,73)		

<b><u>Hormon Tipi</u></b>			
Luminal A (n=30)	12,66 (7,90-15,45)		
Luminal B HER2 (-) (n=22)	13,15 (8,12-17,12)		
Luminal B HER2 (+) (n=13)	7,76 (5,80-16,25)	3,978	0,409 <sup>c</sup>
HER2 (+) (n=6)	10,68 (5,44-13,19)		
Triple negatif (n=6)	10,38 (8,05-12,82)		
<b><u>Derece</u></b>			
Derece 2 (n=39)	12,26 (6,64-15,38)	740,50	0,683 <sup>d</sup>
Derece 3 (n=36)	12,11 (8,11-15,63)		
<b><u>ER</u></b>			
Negatif (n=14)	10,51 (8,47-13,94)	505,00	0,458 <sup>d</sup>
Pozitif (n=64)	12,54 (7,48-15,64)		
<b><u>PR</u></b>			
Negatif (n=15)	10,58 (6,92-14,79)	503,00	0,699 <sup>d</sup>
Pozitif (n=63)	12,41 (7,48-15,38)		
<b><u>Cerb2 Amplifikasyonu</u></b>			
Negatif (n=62)	12,60 (7,90-15,44)	384,00	0,297 <sup>d</sup>
Pozitif (n=15)	10,18 (5,80-14,79)		
<b><u>Ki67</u></b>			
0-15 (n=33)	11,27±5,14		
16-35 (n=21)	11,79±5,26	0,578	0,563 <sup>e</sup>
>35 (n=24)	11,98±6,43		
<b><u>Çok odaklı tümör</u></b>			
Tek odak (n=53)	12,41 (9,18-15,76)	271,50	0,062 <sup>d</sup>
Çok odak (n=15)	7,76 (5,80-13,15)		

<sup>a</sup>: Bağımsız örneklem t testi

<sup>c</sup>: Kruskal Wallis H testi

<sup>d</sup>: Mann Whitney U testi

<sup>e</sup>: ANOVA

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25. – 75. Persantil olarak gösterilmiştir.)

$\chi^2$ , F, U, t: Test istatistiği

CA15-3 proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, t, n, m, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, er, pr, cerb2 amplifikasyonu, ki67 ve multisentrik değişkenlerinin alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir (Tablo 9). Buna göre, M, evre, prognostik evre, hormon tipi ve çok odaklı tümör gruplarının alt kategorileri arasında CA15-3 proteini bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ) (Şekil 1-4). Uzak metastazı olan, lokal ileri-metastatik ve çok odaklı olanların CA15-3 değeri sırasıyla; uzak metastazı olmayan, erken evre ve tek odaklı tümörlere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Buna karşılık; Prognostik evre 1B'de olanların CA15-3 değeri prognostik evre 4'te olanlara göre; luminal A grubu olanların CA15-3 değeri Luminal B her2 (+)'de olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9.** CA15-3 proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

GRUPLAR	CA15-3	$\chi^2 / U$	P
<b><u>Meme Tipi</u></b>			
A (n=10)	19,18 (9,15-24,68)		
B (n=32)	18,63 (13,95-22,54)	0,532	0,912 <sup>c</sup>
C (n=52)	18,27 (11,50-30,10)		
D (n=16)	17,36 (14,04-21,37)		
<b><u>Aksilladaki Lenf Nodu Biyopsisi</u></b>			
Benign (n=17)	19,10 (13,98-25,34)	337,00	0,113 <sup>d</sup>
Malign (n=31)	21,55 (16,20-37,94)		
<b><u>T</u></b>			
<20 mm (n=25)	18,60 (15,76-28,91)	596,00	0,557 <sup>d</sup>
≥20 mm (n=52)	19,14 (13,95-25,99)		
<b><u>N</u></b>			
N0 (n=45)	17,78 (13,11-23,67)		
N1 (n=23)	20,03 (16,38-31,48)	6,837	0,077 <sup>c</sup>
N2 (n=6)	27,07 (12,72-69,72)		
N3 (n=4)	34,00 (20,09-52,37)		
<b><u>M</u></b>			
Uzak metastaz yok (n=67)	17,78 (13,94-24,27)	566,00	<b>0,005<sup>d</sup></b>
Uzak metastaz var (n=11)	27,30 (19,10-70,10)		
<b><u>Evre</u></b>			
Erken evre (n=48)	17,67 (13,23-22,91)		
Lokal ileri ve metastatik evre (n=30)	21,85 (16,34-38,41)	982,00	<b>0,007<sup>d</sup></b>
<b><u>Prognostik Evre</u></b>			
1A (n=19)	19,86 (17,19-28,77)		
1B (n=15)	14,01 (8,02-24,05)*		
2A (n=19)	19,10 (13,47-21,76)		
2B (n=9)	18,60 (15,35-22,20)	14,696	<b>0,004<sup>c</sup></b>
3A (n=3)	21,32 (13,98-13,98)		
3B (n=3)	14,77 (8,91-8,91)		
3C (n=1)	34,81 (34,81-34,81)		
4 (n=9)	40,68 (18,88-74,85)		
<b><u>Hormon Tipi</u></b>			
Luminal A (n=30)	17,15 (8,83-21,40)**		
Luminal B her2 (-) (n=22)	21,66 (17,03-31,77)	16,196	<b>0,003<sup>c</sup></b>
Luminal B her2 (+) (n=13)	29,05 (18,86-48,04)		
Her2 (+) (n=6)	18,85 (14,25-20,06)		
Triple negatif (n=6)	17,76 (14,37-24,96)		
<b><u>Derece</u></b>			
Derece 2 (n=39)	18,49 (13,47-27,30)	-0,265	0,791 <sup>d</sup>
Derece 3 (n=36)	19,14 (14,75-28,79)		
<b><u>ER</u></b>			
Negatif (n=14)	18,89 (14,37-21,94)	497,00	0,523 <sup>d</sup>
Pozitif (n=64)	18,82 (14,06-28,79)		



<b><u>PR</u></b>			
Negatif (n=15)	20,03 (15,73-23,29)	415,00	0,466 <sup>d</sup>
Pozitif (n=63)	17,78 (13,98-27,30)		
<b><u>Cerb2 Amplifikasyonu</u></b>			
Negatif (n=62)	18,14 (13,97-24,11)	573,00	0,165 <sup>d</sup>
Pozitif (n=15)	19,17 (15,78-35,41)		
<b><u>Ki67</u></b>			
0-15 (n=33)	18,54 (13,11-24,16)	1,020	0,601 <sup>c</sup>
16-35 (n=21)	19,89 (15,47-34,87)		
>35 (n=24)	18,40 (14,18-25,65)		
<b><u>Çok odaklı tümör</u></b>			
Tek odaklı tümör (n=53)	17,40 (12,95-22,44)	585,00	<b>0,006<sup>d</sup></b>
Çok odaklı tümör (n=15)	27,30 (18,60-37,94)		

<sup>c</sup>: Kruskal Wallis H testi

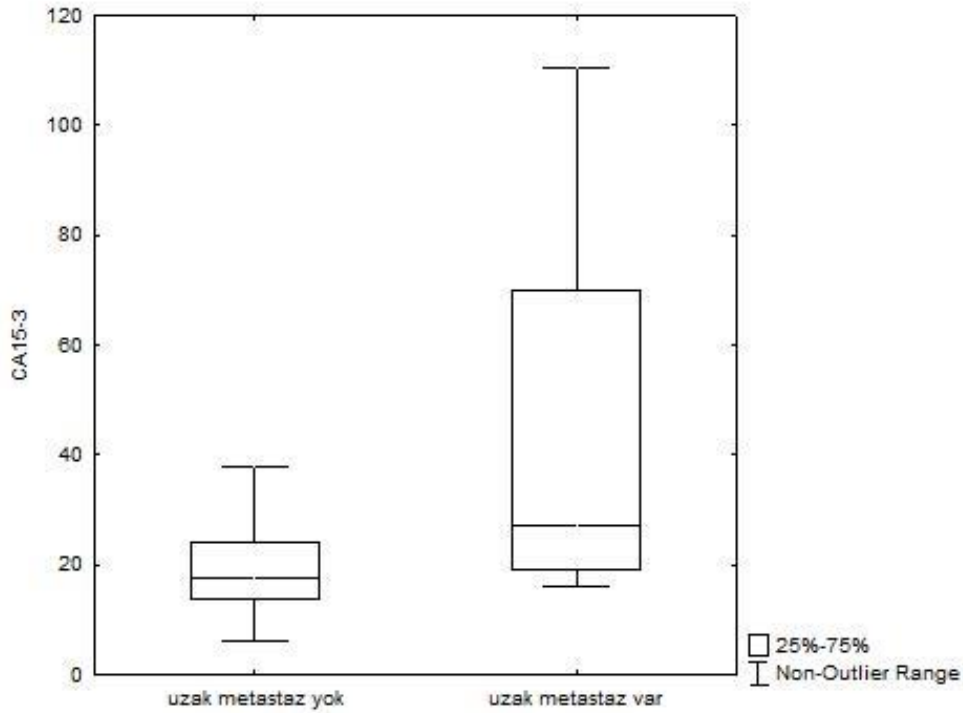
<sup>d</sup>: Mann Whitney U testi

\* : 1B-4 birbirinden farklıdır.

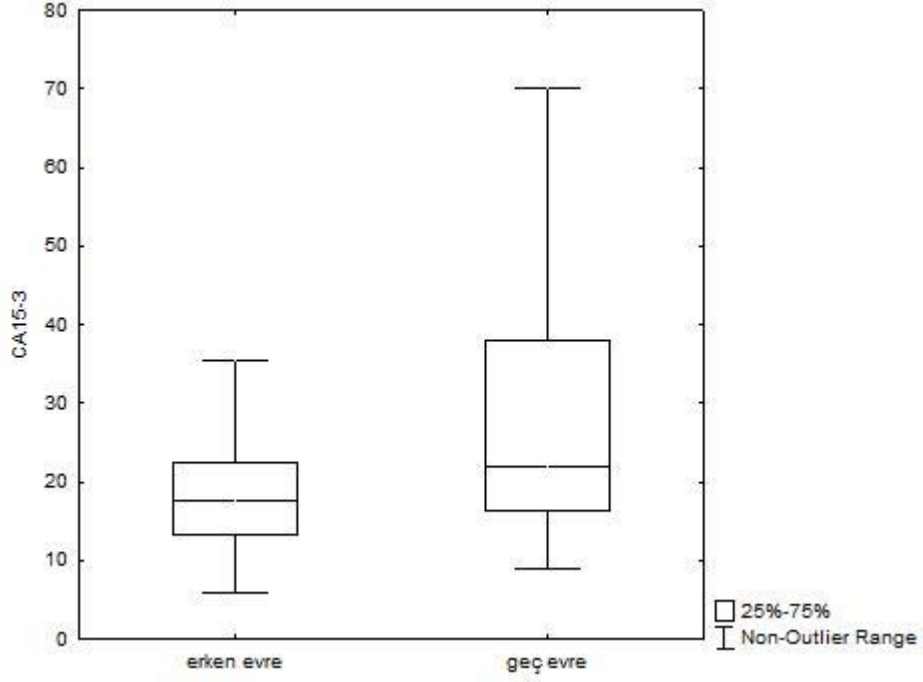
\*\* : Luminal a - Luminal b her2+ birbirinden farklıdır.

Tanımlayıcı istatistikler medyan (25. – 75. Persantil olarak gösterilmiştir.)

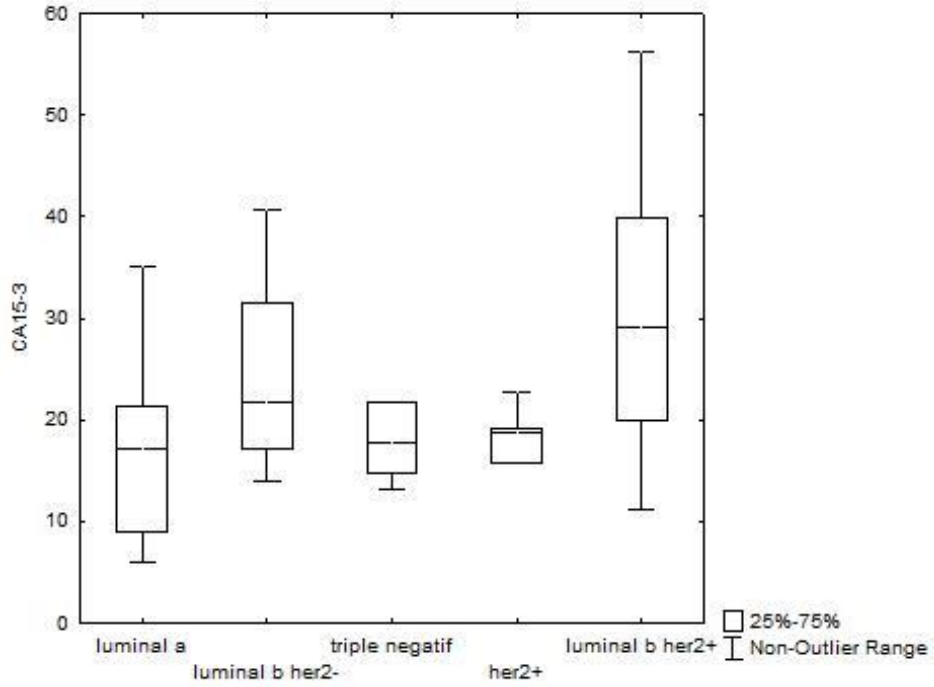
$\chi^2$ , U: Test istatistiği



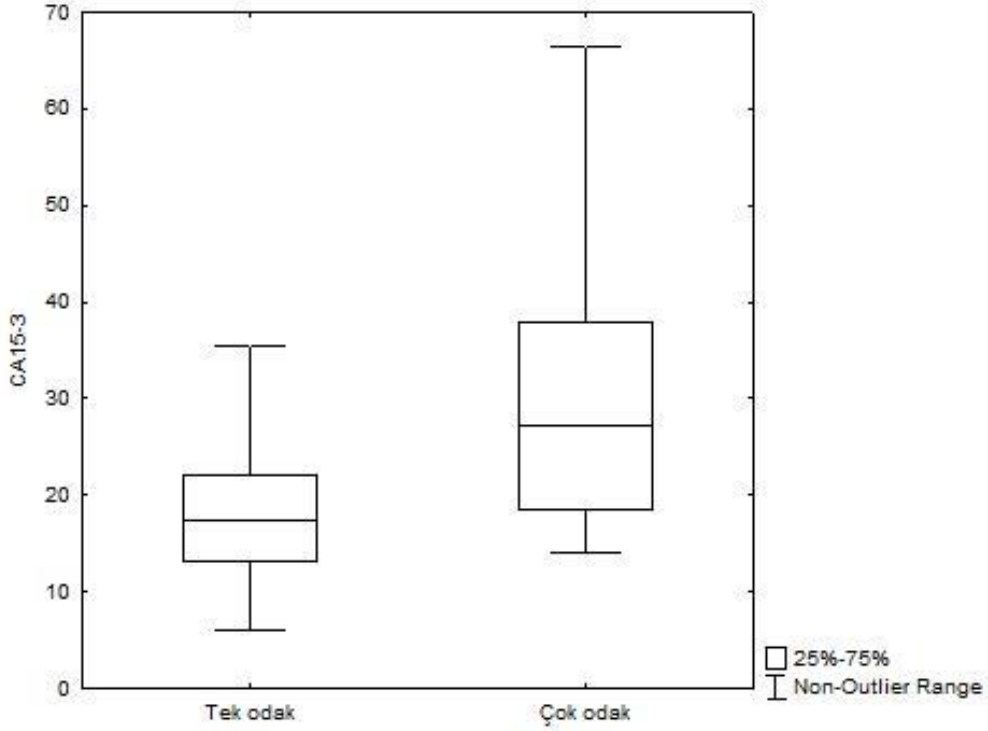
**Şekil 7.** Uzak metastaz durumuna göre CA15-3 protein düzeyi



**Şekil 8.** Evre durumuna göre CA15-3 protein düzeyi



**Şekil 9.** Meme kanserinde moleküler alt tiplere göre CA15-3 düzeyi



**Şekil 10.** Tümörün çok odaklı olma (multisentrik-multifokal) durumuna göre CA15-3 protein düzeyi

CEA proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör değişkenlerinin alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre, sadece derece grubunun alt kategorileri arasında CEA proteini bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p=0,048$ ). Derece 3 grubunun CEA protein düzeyi, derece 2 grubundan anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil 5). Diğer değişkenlerin alt grupları arasında CEA düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** CEA proteininin meme tipi, aksilladaki lenf nodu biyopsisi, T, N, M, evre, prognostik evre, hormon tipi, derece, ER, PR, CerbB2 amplifikasyonu, Ki67 ve çok odaklı tümör alt gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

GRUPLAR	CEA	$\chi^2 / U$	P
<b><u>MEME TİPİ</u></b>			
A (n=10)	2,05 (1,57-2,47)	6,039	0,110 <sup>c</sup>
B (n=32)	2,23 (1,54-4,06)		
C (n=51)	1,62 (1,06-2,61)		
D (n=16)	1,52 (1,07-2,68)		
<b><u>AKSİLLADAKİ LENF NODU BİYOPSİSİ</u></b>			
Benign (n=17)	2,55 (1,60-4,10)	220,00	0,348 <sup>d</sup>
Malign (n=31)	2,22 (1,45-3,24)		
<b><u>T</u></b>			
<20 mm (n=25)	1,90 (1,25-2,78)	702,50	0,568 <sup>d</sup>
≥20 mm (n=52)	1,86 (1,41-3,41)		
<b><u>N</u></b>			
N0 (n=45)	1,90 (1,37-3,56)	1,101	0,777 <sup>c</sup>
N1 (n=23)	1,85 (1,40-2,63)		
N2 (n=6)	1,85 (1,04-5,86)		
N3 (n=4)	3,20 (1,27-4,27)		
<b><u>M</u></b>			
Uzak metastaz yok (n=67)	1,85 (1,35-3,15)	468,50	0,151 <sup>d</sup>
Uzak metastaz var (n=11)	2,41 (1,40-5,34)		
<b><u>EVRE</u></b>			
Erken evre (n=48)	1,84 (1,36-3,06)	794,00	0,447 <sup>d</sup>
Geç evre (n=30)	2,24 (1,37-3,34)		
<b><u>PROGNOSTİK EVRE</u></b>			
1A (n=19)	1,90 (1,16-3,85)	8,155	0,319 <sup>c</sup>
1B (n=15)	1,73 (1,46-2,26)		
2A (n=19)	2,22 (1,40-3,47)		
2B (n=9)	1,80 (1,18-3,31)		
3A (n=3)	0,79 (0,62-0,62)		
3B (n=3)	3,24 (1,61-1,61)		
3C (n=1)	3,18 (3,18-3,18)		
4 (n=9)	2,41 (1,68-4,91)		
<b><u>HORMON TİPİ</u></b>			
Luminal A (n=30)	1,97 (1,21-2,83)	0,619	0,961 <sup>c</sup>
Luminal B her2 (-) (n=22)	1,85 (1,29-4,37)		
Luminal B her2 (+) (n=13)	2,23 (1,23-3,78)		
Her2 (+) (n=6)	1,93 (1,49-3,33)		
Triple negatif (n=6)	1,71 (1,24-2,82)		
<b><u>DERECE</u></b>			
Derece 2 (n=39)	1,70 (1,06-2,55)	888,50	<b>0,048<sup>d</sup></b>
Derece 3 (n=36)	2,25 (1,57-3,80)		
<b><u>ER</u></b>			
Negatif (n=14)	1,80 (1,51-2,82)	467,50	0,800 <sup>d</sup>
Pozitif (n=64)	1,90 (1,34-3,60)		

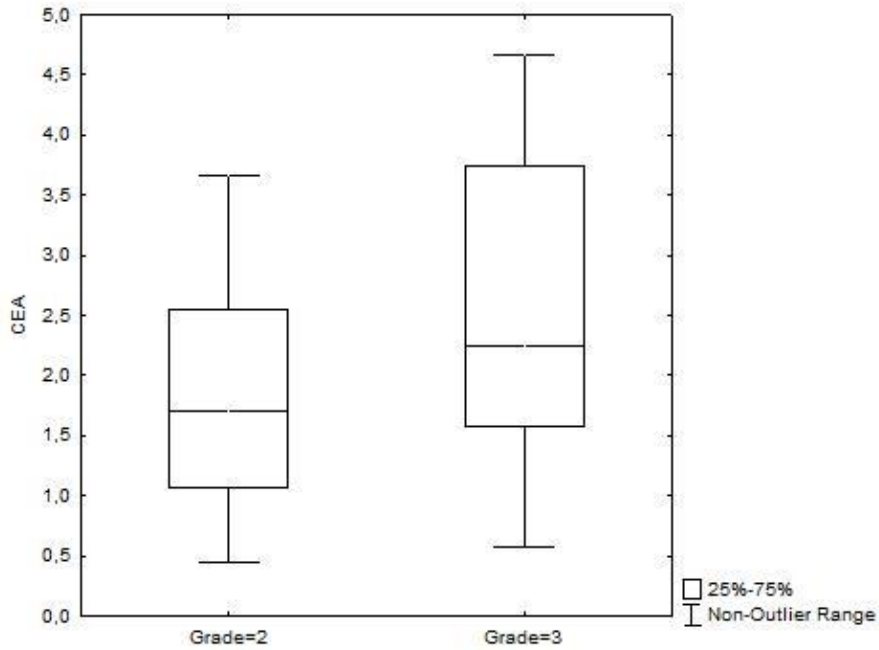
<b>PR</b>			
Negatif (n=15)	1,58 (1,08-2,41)	588,00	0,143 <sup>d</sup>
Pozitif (n=63)	2,04 (1,40-3,64)		
<b>CERB2 AMPLİFİKASYONU</b>			
Negatif (n=62)	1,86 (1,31-2,83)	551,00	0,269 <sup>d</sup>
Pozitif (n=15)	2,27 (1,52-3,85)		
<b>Kİ67</b>			
0-15 (n=33)	1,73 (1,07-2,69)	3,228	0,199 <sup>c</sup>
16-35 (n=21)	2,24 (1,55-4,56)		
>35 (n=24)	1,85 (1,47-3,05)		
<b><u>Çok odaklı tümör</u></b>			
Tek odaklı tümör (n=53)	2,21 (1,34-3,65)	372,00	0,706 <sup>d</sup>
Çok odaklı tümör (n=15)	1,71 (1,45-3,18)		

<sup>c</sup>: Kruskal Wallis H testi

<sup>d</sup>: Mann Whitney U testi

Tanımlayıcı istatistikler medyan (25. – 75. Persantil olarak gösterilmiştir.)

$\chi^2$ , U: Test istatistiği



**Şekil 11.** Derece'ye göre CEA protein düzeyi

Tablo 11'de hasta ve sağlam grupları SYPL1, MPV, RDW, NLR ve PLR bakımından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucu grupların SYPL1 bakımından istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir. Buna göre hasta grubunun SYPL1 değerleri sağlam gruptan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,003$ ) (Şekil 6). MPV, RDW, NLR ve PLR bakımından gruplar arasında fark yoktur. Bir diğer deyişle, gruplar bu değişkenler bakımından birbirine benzer özelliktedir (Sırasıyla  $p=0,714$ ;  $p=0,092$ ;  $p=0,427$  ve  $p=0,109$ ).

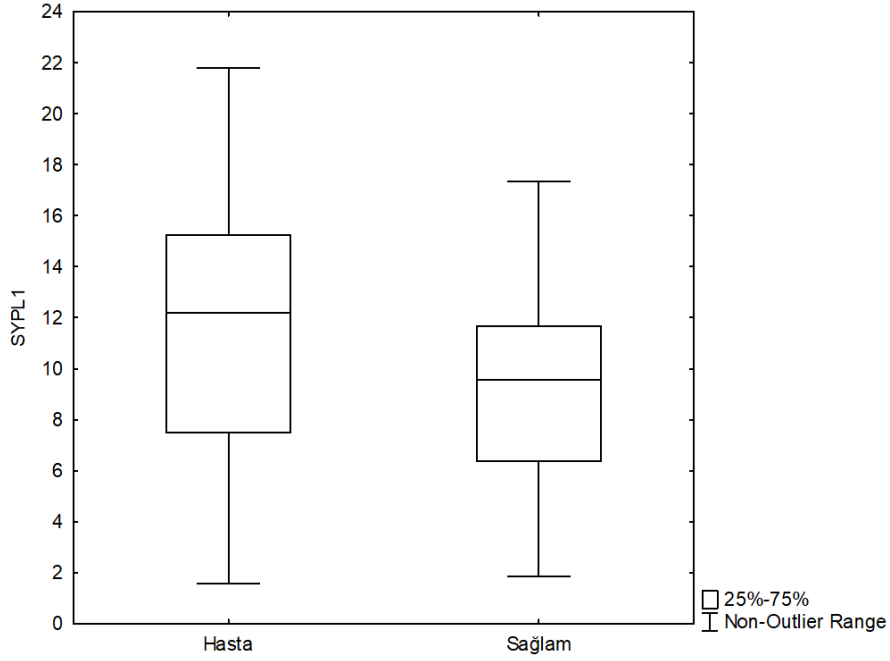
**Tablo 11.** Hasta ve sağlam grupları arasında SYPL1, MPV, RDW, NLR ve PLR değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

DEĐIŐKEN	GRUP		t /U	P
	Sağlam (n=71)	Hasta (n=80)		
<b>SYPL1</b>	9,57 (6,36-11,67)	12,21 (7,48-15,32)	3682,50	<b>0,003<sup>a</sup></b>
<b>MPV</b>	8,75±0,92	8,70±0,92	0,368	0,714 <sup>a</sup>
<b>RDW</b>	13,90 (13,20-14,80)	14,00 (13,63-15,33)	3291,00	0,092 <sup>d</sup>
<b>NLR</b>	1,93 (1,38-2,47)	1,98 (1,52-2,80)	3053,00	0,427 <sup>d</sup>
<b>PLR</b>	125,71 (105,60-161,00)	139,00 (112,18-181,22)	3270,00	0,109 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: Bağımsız rneklemler t testi

<sup>d</sup>: Mann Whitney U testi

t, U: Test istatistiği



**Şekil 12.** Gruba göre serum SYPL1 protein düzeyi

Glukoz, kreatinin, AST, ALT, LDH ve CRP alt kan bulguları ile SYPL1 protein düzeyi arasında korelasyon analizi bulguları verilmiştir. SYPL1 protein düzeyi, bu değişkenler arasından sadece kreatinin, ve LDH ile anlamlı ilişkiye sahiptir. Kreatinin ve LDH düzeyi ile SYPL1 düzeyi arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (Sırasıyla  $r=0,175$ ;  $r=0,169$ ;  $p=0,031$  ve  $p=0,042$  ). Glukoz, ast ve alt değişkenleri SYPL1 ile ilişkili değildir ( $p>0,05$ ) (Tablo12).

**Tablo 12.** SYPL1 proteini ile kan bulguları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişken	SYPL1 <sup>b</sup>
Glukoz	$r= -0,078$ $p=0,338$
Kreatinin	<b><math>r=0,175</math></b> <b><math>p=0,031</math></b>
AST	$r= -0,050$ $p=0,539$
ALT	$r= -0,041$ $p=0,617$
LDH	<b><math>r=0,169</math></b> <b><math>p=0,042</math></b>
CRP	$r= -0,022$ $p=0,799$

<sup>b</sup>: Korelasyon analizi

r: Korelasyon katsayısı

SYPL1, CEA, CA15-3, CA125 ve AFP değişkenlerinin meme kanseri tanısı koymadaki tanı değerlerine ilişkin analiz bulguları ve grafikleri verilmiştir. Kıyaslama patolojik verifikasyona göre yapılmıştır. Buna göre SYPL1, CEA ve CA15-3 proteinlerinin meme kanseri tanısı koymadaki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (Sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,020$  ve  $p<0,001$ ).  $SYPL1>12,26$ ;  $CEA>1,32$ ;  $CA15-3>13,99$  değerleri meme kanseri hastalığı için risklidir. CA125 ve AFP proteinleri ise meme kanseri tanısı koymada istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla  $p=0,432$ ;  $p=0,408$ ) CA15-3 ve SYPL1 testlerinin beraber kullanıldığında %32,5 duyarlılık, %87,5 özgüllük değerlerine sahip olduğu görülmektedir. BI-RADS kategori 5 ve 6 baz alındığında serum SYPL1 ile kullanıldığında duyarlılık %26,25, özgüllük %100 olarak saptanmıştır(Tablo 13 ve Şekil 9-14).

**Tablo 13.** SYPL1, CEA, CA15-3, CA125,AFP, CA15-3+SYPL1 ve BIRADS+SYPL1 değişkenlerinin meme kanserini tespit etmedeki tanı değerleri

DEğİŞKEN	Kesim noktası	AUC $\pm$ SE <sub>AUC</sub>	Duyarlılık	zgllk	PPV	NPV	p
SYPL1	>12,26	0,639 $\pm$ 0,047	48,75 [37,4 – 60,2]	80,56 [69,5 – 88,9]	73,6 [59,7 – 84,7]	58,6 [48,2 – 68,4]	<b>0,002</b>
CEA	>1,32	0,607 $\pm$ 0,048	75 [64,1 – 84,0]	47,89 [35,9 – 60,1]	61,9 [51,4 – 71,5]	63,0 [48,7 – 75,7]	<b>0,020</b>
CA15-3	>13,99	0,668 $\pm$ 0,046	80 [66,8 – 86,1]	49,30 [39,9 – 64,1]	64,6 [54,2 – 74,1]	67,3 [53,3 – 79,3]	<b>&lt;0,001</b>
CA125	>10,96	0,539 $\pm$ 0,049	70,27 [58,5 – 80,3]	43,94 [31,7 – 56,7]	58,4 [47,5 – 68,8]	56,9 [42,2 – 70,7]	0,432
AFP	>3,97	0,539 $\pm$ 0,049	35,44 [25,0 – 47,0]	77,46 [66,0 – 86,5]	63,6 [47,8 – 77,6]	51,9 [42,0 – 61,7]	0,408
CA15-3+SYPL1			32,5	87,5	74,29	53,85	
BIRADS+SYPL1			26,25	100	100	54,96	

PPV: Pozitif tanımlama oranı (Positive predictive value)

NPV: Negatif tanımlama oranı (Negative predictive value)

SE<sub>AUC</sub>: Standart hata

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan

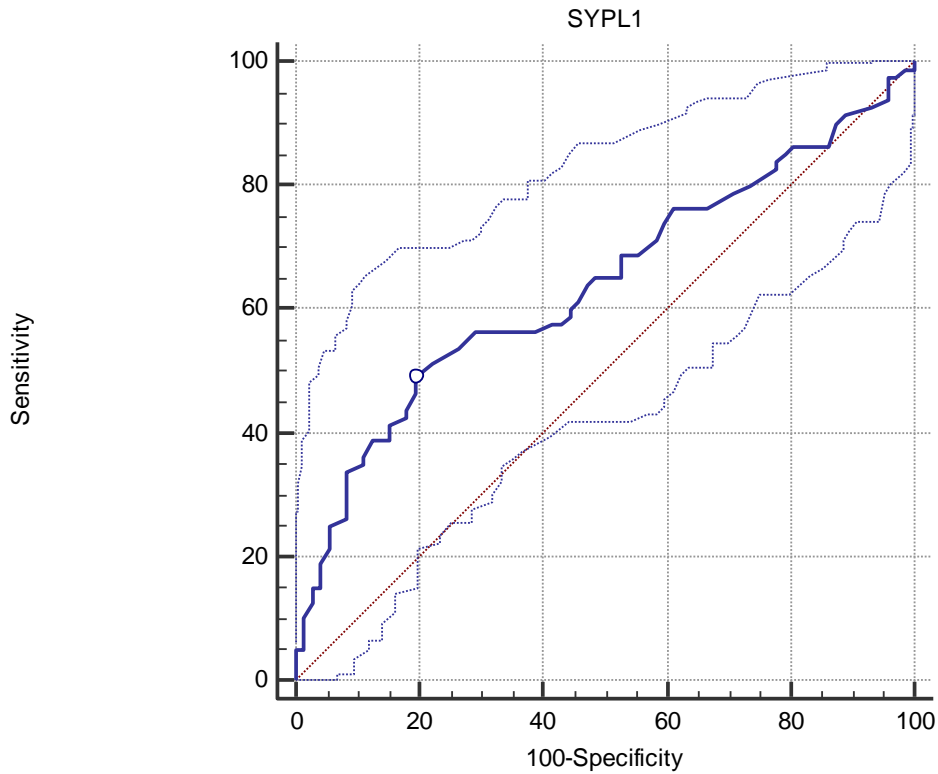


Evre, T, N ve derece değişkenleri ile SYPL1, MPV, NLR ve PLR değişkenlerinin korelasyon analizi bulguları sunulmuştur. Bulgulara göre bu değişkenler arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo14).

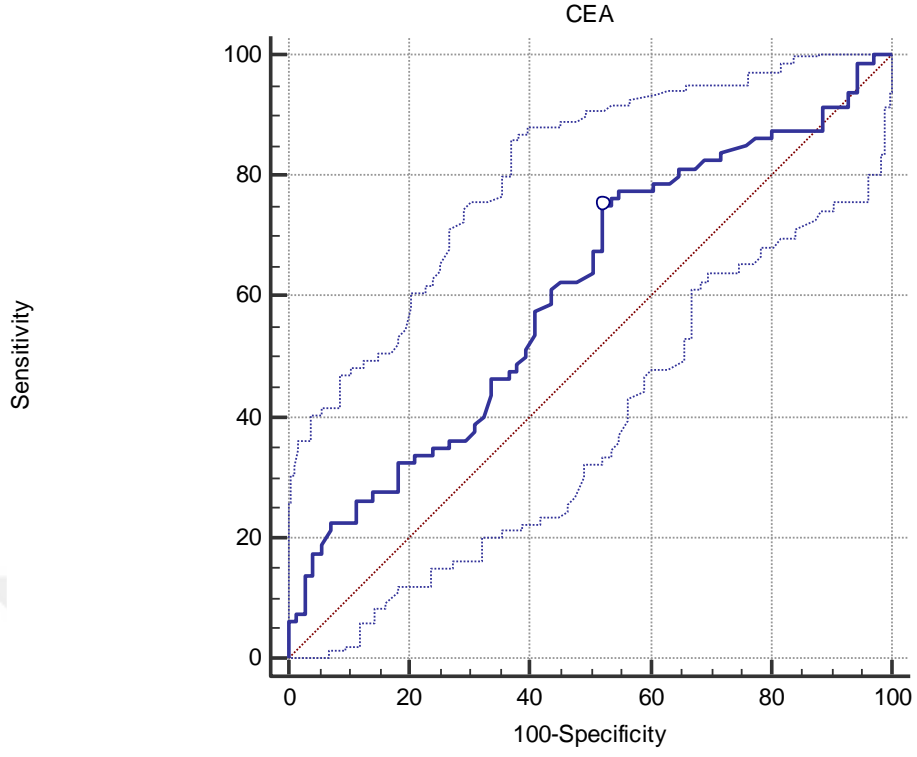
**Tablo 14.** SYPL1, MPV, NLR ve PLR değişkenlerinin evre, T, N, M ve derece ile korelasyon analizi bulguları

	<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>Derece</b>
<b>SYPL1</b>	r= -0,068 p=0,555	r= -0,141 p=0,220	r= -0,136 p=0,234	r=0,081 p=0,479
<b>MPV</b>	r= -0,030 p=0,791	r= -0,062 p=0,593	r= -0,048 p=0,677	r= -0,018 p=0,876
<b>NLR</b>	r= -0,007 p=0,953	r=0,087 p=0,290	r= -0,035 p=0,762	r=0,077 p=0,500
<b>PLR</b>	r=0,104 p=0,366	r=0,056 p=0,493	r=0,061 p=0,595	r=0,058 p=0,610

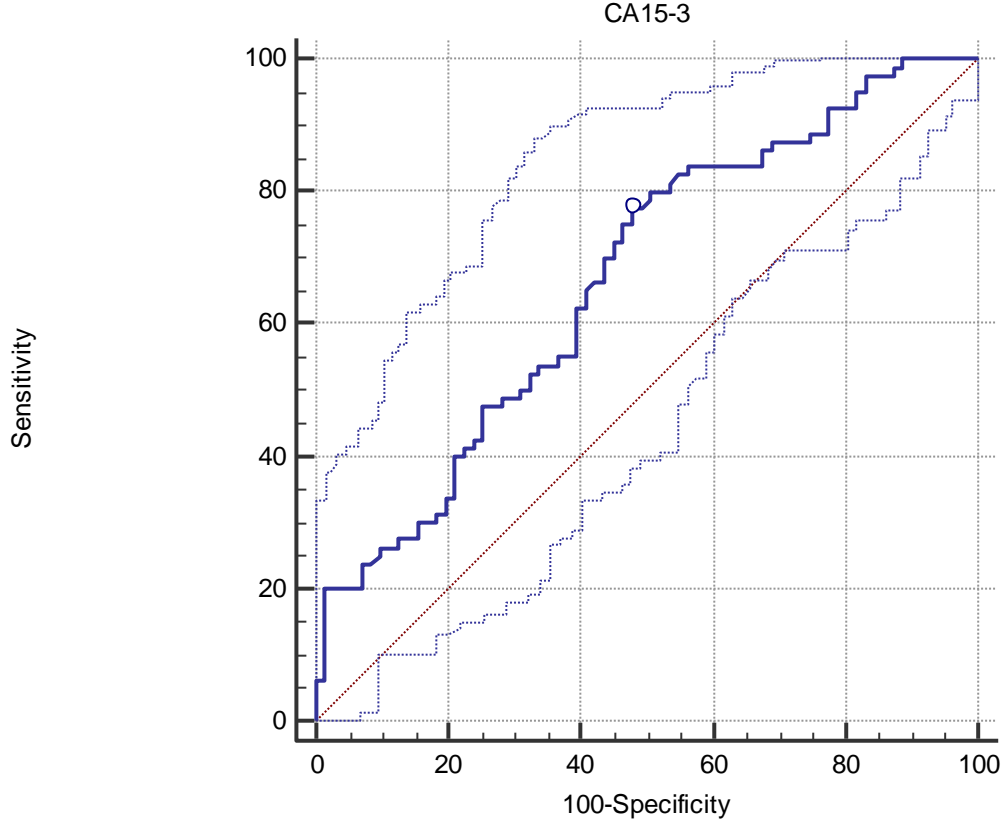
r:Korelasyon katsayısı



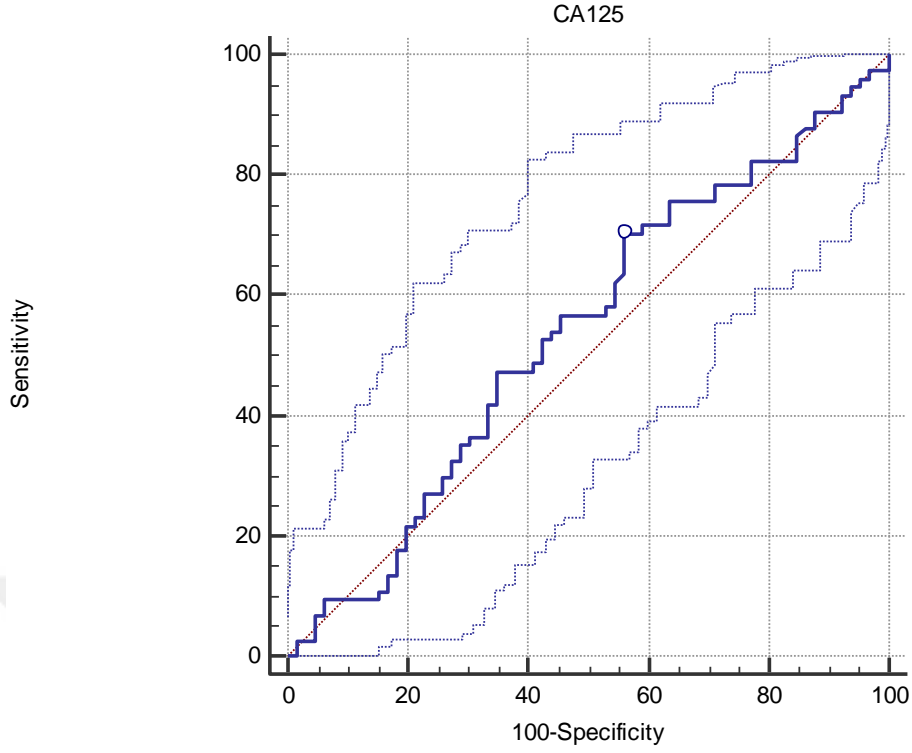
**Şekil 13.** Serum SYPL1 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği



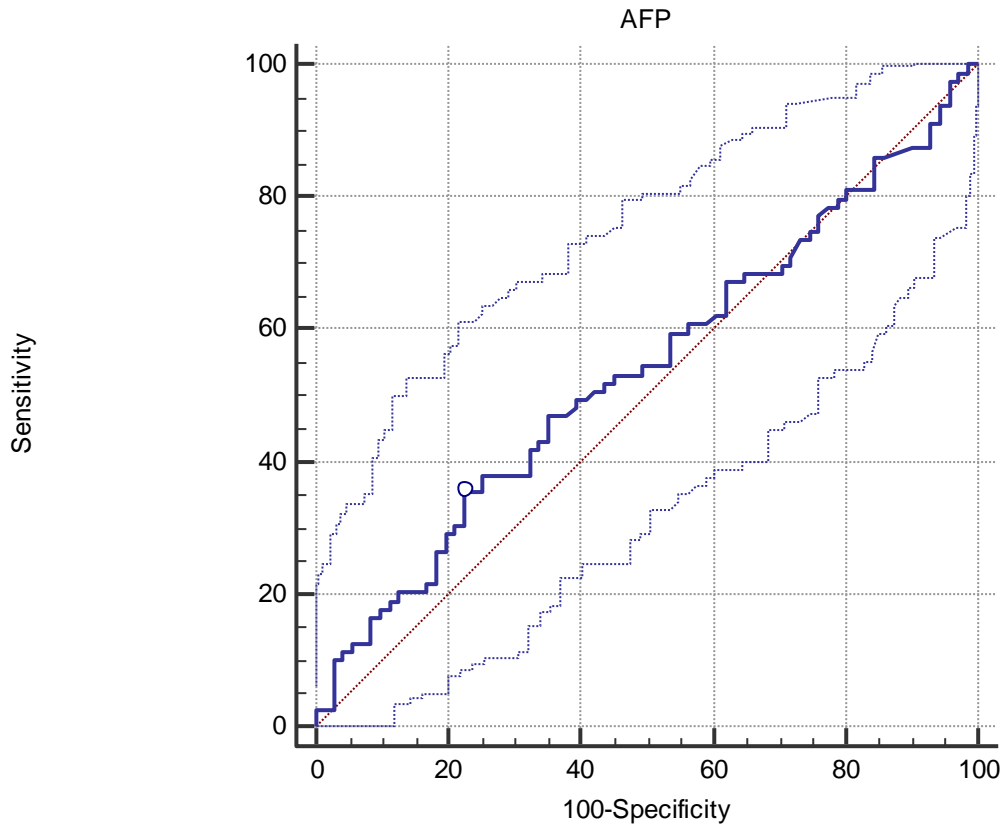
Şekil 14. CEA proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği



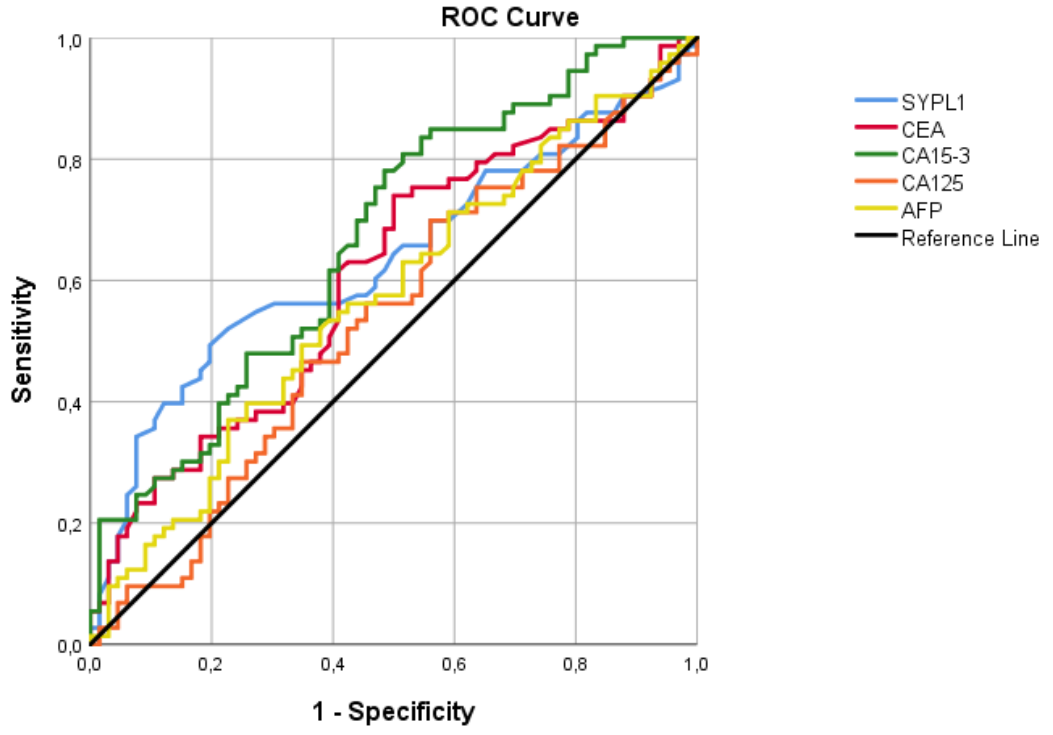
Şekil 15. CA15-3 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği



Şekil 16. CA125 proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği



Şekil 17. AFP proteinine ilişkin ROC eğrisi grafiği



Şekil 18. SYPL1, CEA, CA15-3, CA125 ve AFP proteinlerinin ROC eğrileri karşılaştırma grafiği

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda meme kanseri tanısında kan biyobelirteci olarak serum SYPL1 proteinini taramayı amaçladık.

Meme kanserini erken evrede saptamak için mamografi ile tarama yapılmaktadır. Mamografinin meme kanserinden ölümleri erken tarama yoluyla %15-20 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte her 50 yaşından itibaren mamografi ile taranan 1000 kadın için, 2-3 meme kanserinden ölüm önleneceği; 200 kadında en azından bir yanlış pozitif test saptanacağı, 30'unun biyopsiye yönlendirileceği, 3'üne interval kanser tanısı konacağı ve 15 kadında olmadığı halde meme kanseri tanısı konulacağı öngörülmüştür [2]. Ayrıca meme kanseri tanısı koymada yoğun meme yapısında mamografi yetersiz kalmakta ve ek tetkik ihtiyacı doğmaktadır. Wolfe klasifikasyonuna göre yapılmış Hollanda tarama programı verilerine göre yoğun yapıda olmayan memeye sahip kadınlarda mamografik tarama yoluyla %41 mortalite azalması görülürken; yoğun meme yapısı olan kadınlarda mortalite mamografi duyarlılığının azalması nedeniyle %13 azalmaktadır [3]. Serum SYPL1 düzeyi ile meme yoğunluk sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur; bu açıdan meme tipinin serum SYPL1 düzeyini etkilemediğini söyleyebiliriz.

Kontrol grubu ve hasta grubumuzun yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur (Kontrol grubu yaş ortalaması  $46,22 \pm 11,91$ ; hasta grubun yaş ortalaması  $51,74 \pm 11,77$ ). Her ne kadar serum SYPL1 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da bu serum SYPL1 değerlerini etkilemiş olabilir.

Referans olarak aldığımız kan biyobelirteci CA15-3 ve CEA'di. CEA'nın duyarlılığını %75; özgüllüğünü %47,89 olarak; SYPL1'in ise duyarlılığını %48,75; özgüllüğünü %80,56 ; CA15-3'ün ise duyarlılığını %80, özgüllüğünü %49,30 olarak saptadık. ROC eğrisi altında kalan alanları serum SYPL1, CA15-3 ve CEA için sırasıyla 0,639; 0,668; 0,607 olarak saptadık. SYPL1'in özgüllüğü CA15-3 ve CEA'dan yüksekti. Eğri altında kalan alan CA15-3 ve CEA ile benzerdi. Serum SYPL1'in meme kanseri tanısı olan hastaları sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı ayırabildiğini saptadık ( $p=0,002$ )

Kore’de retrospektif olarak 149.238 meme kanserli hastada yapılan çalışmada yüksek CA15-3 grubu normal grupla kıyaslandığında daha ileri evrede saptanmıştır (Evre 3, %36,1’e %12,5,  $p<0,001$ ) [43]. Ayrıca 1179 hasta ve 494 kontrol hastasında yapılan bir metaanalize göre serum Ca15-3’ün tümör evresiyle yakından ilişkili olduğu saptanmıştır [32]. Çalışmamızda metastaz olup olmaması, evre, prognostik evre, hormon tipi ve çok odaklı tümör (multisentrik-multifokal) gruplarının alt kategorileri arasında CA15-3 bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p<0,05$ ). Uzak metastazı olan, lokal ileri-metastatik evrede ve çok odaklı olanların CA15-3 değeri olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. CEA çalışmamızda evreyle ilişkili bulunmadı ancak CEA’nın derece 3 tümörlerde derece 2 tümörlere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gördük. Serum SYPL1 düzeyinin ise evre ve derece ile ilişkisiz olduğunu saptadık.

Bahsedilen Kore çalışmasında ek olarak yükselmiş CA15-3 grubu; östrojen reseptör negatifliği, progesteron reseptör negatifliği ve HER2 pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Artmış CEA ise HER2 subtipinde daha yüksek oranda görülmekteyken; triple negatif subtipinde daha düşük oranda saptanmıştır [43]. Buna karşın Li ve arkadaşlarının 40 yaş altı meme kanserli 699 hastada yaptıkları çalışmada CEA ve CA15-3; moleküler subtipinde istatistiksel olarak ilişkili saptanmamıştır [44]. Çalışmamızda ise luminal A grubu olanların CA15-3 değeri Luminal B Her2+ gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ayrıca prognostik evre 1B’de olanların CA15-3 değeri prognostik evre 4’te olanlara göre yine daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda CEA’nın moleküler subtipinde ilişkisi saptanmadı.

Ki-67 düzeyi mitotik indeksle yüksek korelasyon göstermemekle birlikte mitoz ile ilişkilidir [23]. Hipotez olarak kanser hücrelerinde mitozun artışı, kanser hücresinin mikroçevreyle olan ilişkisini ve protein sentezinin artımını sağlayabilir. Bu nedenle mitozla ilişkili Ki-67 değerinin serum SYPL1 ile ilişkisini değerlendirdik; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Del-1 proteininin meme kanserindeki tanısal değeri [AUC], 0,961 (%95 CI, 0,924-0,983); sensitivitesi %94,70; spesifitesi %94,70 olarak saptanmıştır [33]. Bir membran proteini olması açısından SYPL1 ile benzerlik göstermesine karşın; SYPL1’in ön planda hücre içi membran trafiğinde görev alması ve Del-1’in dolaşıma katılması sensitivite ve spesifite değerlerini etkilemiş olabilir. Buna karşın; Lei Liu ve

arkadaşları kolon kanser dokusunda SYPL1 upregülasyonu olduğunu ve serumda SYPL1 düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda adenomu olanlara ve sağlamlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (AUC:0.94 sensitivite:%86, spesifite:%91). Ayrıca lenf nodu invazyonuyla da istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmış ve kolorektal kanser için radikal cerrahi yapılan hastalarda SYPL1 düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir [34]. Bu açıdan SYPL1'in dolaşımında da bulunduğu görülmektedir.

Kronik aktif hepatit, siroz, sarkoidoz, hipotiroidizm ve megablastik anemi serum CA15-3 değerlerini artırabilmektedir [30]. Bizim çalışmamızda kreatinin düzeyi ile SYPL1 arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı ilişki vardı; Serum SYPL1 düzeyinin böbrek yetmezliği durumunda değişebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca Prunetti ve arkadaşlarının yaptığı insan idrarında proteomikleri saptadıkları araştırmada da ortaya konduğu gibi SYPL1 idrarda da saptanabilmektedir [42]. Renal hücreli karsinomda dokuda yüksek boyanma göstermesi [37], ve idrarda saptanması nedeniyle ürotelyal tümörlerde bir belirteç olarak kullanılabilir mi, serum değerleriyle yüksek sensitivite spesifite gösterdiği kolon kanserinde [8] idrar analizleri benzer çıkar mı sorularını akla getirmektedir.

Hong Sun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [36] MPV, RDW, PLR ve NLR değerleri meme kanseri olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesine karşın bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

## 6. SONUÇ

Meme kanserinde serum SYPL1 düzeyini saptamak ve tanısal değerini ölçmek için yaptığımız çalışmamızda serum SYPL1'in meme kanserli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Çalışmamızda serum SYPL1'in meme kanserinin tanısını koymada duyarlılığının %48,75; özgüllüğünün %80,56 olduğu, BI-RADS ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olduğu ortaya kondu. Serum SYPL1'in özgüllüğü CA15-3'den yüksek saptandı ve hem eğri altında kalan alanı hem özgüllüğü CEA'dan daha yüksekti. Ancak evre, TNM grupları, derece, moleküler subtipler ile ilişkisiz olduğu görüldü. Kreatinin ve LDH düzeyiyle korelasyonu olduğu görüldü bu açıdan böbrek yetmezliğinde serum SYPL1 düzeyinin değişebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca referans olarak aldığımız CA15-3; uzak metastazı olan, lokal ileri-metastatik evrede ve çok odaklı (multisentrik-multifokal) tümörü olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Luminal A grubu olanların CA15-3 değeri Luminal B Her2+ gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük ayrıca prognostik evre 1B'de olanların CA15-3 değeri prognostik evre 4'te olanlara göre yine daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). CEA ise derece 3 tümörlerde derece 2 tümörlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Yaptığımız çalışmada serum SYPL1 düzeyinin meme kanseri tanısı koymada %48,75 duyarlılıkla ve %80,56 özgüllükle kullanılabileceğini saptadık, ancak serum SYPL1 düzeyindeki yüksekliğin altta yatan mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında farklı parametreler gözetilerek çalışılmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. 2019.
2. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):1–12.
3. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol.* 2019;29(4):1762–77.
4. Loke SY, Lee ASG. The future of blood-based biomarkers for the early detection of breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;92:54–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.025>
5. Haass NK, Kartenbeck J, Leube RE. Pantophysin is a ubiquitously expressed synaptophysin homologue and defines constitutive transport vesicles. *J Cell Biol.* 1996;134(3):731–46.
6. Andersen Ø, Johnsen H, De Rosa MC, Præbel K, Stjelja S, Kirubakaran TG, et al. Evolutionary history and adaptive significance of the polymorphic Pan I in migratory and stationary populations of Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Mar Genomics* [Internet]. 2015;22:45–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.margen.2015.03.009>
7. Windoffer R, Borchert-Stuhlträger M, Haass NK, Thomas S, Hergt M, Bulitta CJ, et al. Tissue expression of the vesicle protein pantophysin. *Cell Tissue Res.* 1999;296(3):499–510.
8. Liu L, He Q, Li Y, Zhang B, Sun X, Shan J, et al. Serum SYPL1 is a promising diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.048>
9. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg.* 2013;27(1):5–12.
10. Uras, Cihan Güllüoğlu, Bahadır Aydoğan F. SELİM MEME HASTALIKLARI. In Nobel Yayın Dağıtım; 2015.
11. Catherine C. Parker, Senthil Damodaran Kirby I. Bland and KKH. Schwartz's Principles of Surgery, 10th Edition [Internet]. Vol. 261, Annals of Surgery. 2015. 541–602 p. Available from: [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2015/05000/Schwartz\\_s\\_Principles\\_of\\_Surgery,\\_10th\\_Edition.34.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2015/05000/Schwartz_s_Principles_of_Surgery,_10th_Edition.34.aspx)
12. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2013;31(1):11–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.10.018>

13. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):1–23.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
15. Kara F, Keskinliç B. Türkiye kanser istatistikleri 2017. 2021; Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf)
16. KARA F, KESKİNKILIÇ B. Türkiye kanser istatistikleri 2016. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Ankara. 2018.
17. Network) N (National CC. Breast Cancer Risk Reduction The University of Texas. *Natl Compr Cancer Netw Clin Parctise Guidel Oncol* [Internet]. 2015;1–59. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0826-5>
18. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):651–72.
19. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.
20. Meme Kanseri. In: *Kanser Gündemi.* 2020.
21. Rakha E, Allison K. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast tumours.* 2020. 84–92 p.
22. Kılıçarslan Öztürk T. Memenin İn Situ ve İnvaziv Karsinomları. *KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ.* 2014;2/1:20–6.
23. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology.* 2017;49(2):166–71.
24. Network NCC. Breast Cancer Screening and Diagnosis The University of Texas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel.* 2015;24–34.
25. Bakanlığı TCS, Müdürlüğü HSG. *Kanser taramaları.* 2020.
26. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:9S-16S.
27. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2017;98(3):179–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>
28. Razimi UNA, Ahmed FY, Mustapa NR. ATM reporting system. 2019 IEEE 9th Int Conf Syst Eng Technol ICSET 2019 - Proceeding. 2019;166–71.

29. Duman B, Atabekoğlu CS, Tezel E, Aksoy F, Yıldız F, Ayhan FF, et al. Meme-Kanseri-Rehberi-2020 [Internet]. 1st ed. Özmen V, Dilmaç E, editors. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; Available from: <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/TR-64147/meme-kanseri-klinik-rehberi-2020.html>
30. Watson FR, Glass RL. Breast cancer staging systems. Vol. 4, Journal of Surgical Oncology. 1972. 369–375 p.
31. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer. Clin Chim Acta [Internet]. 2010;411(23–24):1869–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.039>
32. Li J, Liu L, Feng Z, Wang X, Huang Y, Dai H, et al. Tumor markers CA15 - 3 , CA125 , CEA and breast cancer survival by molecular subtype : a cohort study. Breast Cancer [Internet]. 2020;27(4):621–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01058-3>
33. Fu Y, Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen ( CEA ) Levels in Breast Cancer Patients : A Meta-Analysis META-ANALYSIS. 2016;3154–62.
34. Moon P, Lee J, Cho Y, Lee SJ, Jung JH, Soo Y, et al. Identification of Developmental Endothelial Locus-1 on Circulating Extracellular Vesicles as a Novel Biomarker for Early Breast Cancer Detection. 2015;
35. Aksan H, Kundaktepe BP, Sayili U, Velidedeoglu M, Simsek G, Koksall S, et al. Circulating miR-155, let-7c, miR-21, and PTEN levels in differential diagnosis and prognosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer. BioFactors. 2020;46(6):955–62.
36. Eldin E, Nour M, El-readi MZ, Mahmoud M, Eldein N, Alfalki AA, et al. SC. Clin Breast Cancer [Internet]. 2018;(2019). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.013>
37. Sun H, Yin CQ, Liu Q, Wang FB, Yuan CH. Clinical significance of routine blood test-associated inflammatory index in breast cancer patients. Med Sci Monit. 2017;23:5090–5.
38. Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhorji G, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. Science (80- ) [Internet]. 2017;357(6352). Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000008282-SYPL1/pathology>
39. Brooks CC, Scherer PE, Cleveland K, Whittemore JL, Lodish HF, Cheatham B. Pantophysin is a phosphoprotein component of adipocyte transport vesicles and associates with GLUT4-containing vesicles. J Biol Chem [Internet]. 2000;275(3):2029–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.275.3.2029>

40. Song Y, Sun X, Duan F, He C, Wu J, Huang X, et al. SYPL1 Inhibits Apoptosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma via Suppression of ROS-Induced ERK Activation. *Front Oncol.* 2020;10(September):1–13.
41. Chunxiao Yang YW. Identification of differentiated functional modules in papillary thyroid carcinoma by analyzing differential networks. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):969–74.
42. Chen DH, Wu QW, Li XD, Wang SJ, Zhang ZM. SYPL1 overexpression predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and associates with epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Rep.* 2017;38(3):1533–42.
43. Prunotto M, Farina A, Lane L, Pernin A, Schifferli J, Hochstrasser DF, et al. Proteomic analysis of podocyte exosome-enriched fraction from normal human urine. *J Proteomics [Internet].* 2013;82:193–229. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2013.01.012>
44. Woosung N, Joon L, Seeyoun J, Jungeun L, Heungkyu C, Yong P, et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker ( CEA , CA15 - 3 ) elevation in breast cancer patients : data from the Korean Breast Cancer Society Registry. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05357-y>
45. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Determination of the prognostic value of preoperative CA15- 3 and CEA in predicting the prognosis of young patients with breast cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(4):4679–88.

## 8. EKLER

### EK-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon 05.05.2019 / Ver3.0	Sayfa 1/3

**Araştırmanın Adı:** Serum Sinaptofizin Benzeri Protein-1 (SYPL1)'in Meme Kanseri Tanısındaki Yeri

- Araştırmanın Amacı:** Ciddi bir toplum sağlığı sorunu olan meme kanseri taramasında ülkemizde 40 yaş üzerinde 2 yılda bir mamografi ve fizik muayene önerilmektedir. Mamografinin meme yapısındaki yoğunluk farklarında duyarlılığı azalmaktadır. Bu nedenle tarama için meme ultrasonu (meme USG) ve meme manyetik rezonans görüntüleme (meme MRG) gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır. Ek görüntüleme yöntemlerinin uygulanması için radyoloji uzmanına ihtiyaç duyulması, tetkiklerin maliyetinin yüksek olması gibi sebeplerle tarama için mamografiye destek verebilecek, ucuz ve ekonomik olan, kolay uygulanabilir, kısa sürede sonuç veren ve uzmanlık gerektirmeyen ek bir teste ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Sinaptofizin benzeri 1 (SYPL1), SYPL geni ile kodlanan, sinaptik vezikül membran proteinlerinden biridir. Kolorektal kanser, meme kanseri, akciğer kanseri ve prostat kanseri gibi birçok kanserli dokuda saptanmıştır. Amacımız meme kanseri tanısında kandaki SYPL1'in düzeylerini belirlemek ve tümör belirteci olarak değerini ölçmektir.
- Bu çalışma için meme muayenesi sonrasında deneyimli hemşire veya doktorlar tarafından kanınız alınacaktır. Ayrıca sizin dosyanızdaki verileri bu çalışma kapsamında hiçbir özel kimlik bilginiz, adresinizi ve telefonunuzu paylaşmadan yayınlamak istemekteyiz. Bu nedenle aşağıdaki maddeleri okumanız rica olunur. Bunlara göre en sonunda çalışmaya katılmak için fikriniz biz doktorlarınız tarafından size sorulacak ve uygun görürseniz imzalamanız istenecektir.
- Yapılan çalışmanın akademik amaçlı bir araştırma olduğu tarafıma anlatıldı.
- Araştırma için tahmini süre 11 aydır.
- Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı tahmini 180 kişidir.
- Araştırma sırasında hastalığın normal tedavi süreci devam edecektir. Araştırmamızda hastalara farklı herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Araştırma sonucunda anlamlı sonuç çıkması halinde isteğiniz üzerine tarafınıza bilgi verilecektir.
- Bu çalışma için meme muayenesi sonrasında deneyimli hemşire veya doktorlar tarafından kanınız alınacaktır. Ayrıca sizin dosyanızdaki verileri bu çalışma kapsamında hiçbir özel kimlik bilginiz, adresinizi ve telefonunuzu paylaşmadan kullanmak istemekteyiz.
- Araştırmamızda çalışmamıza katılan hastaların herhangi bir mali veya deneysel sorumluluğu olmayacaktır.
- Araştırmaya katılım isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.
- Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları yayınlansa dahi gönüllülerin kimlikleri ve kişisel bilgileri gizli tutulacaktır
- Araştırmaya katılan hastalarla ilgili tıbbi kayıtlara izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer sağlık otoriteleri tarafından ulaşılan bilgilerin gizli tutulacağı koşuluyla erişim olabilir.
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisin zamanında bilgilendirilecektir.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

TITCK-KAD-D2

Tarih / Versiyon  
05.05.2019 / Ver3.0

Sayfa  
2/3

- Sizden herhangi bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'ndan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.
- Gönüllüden, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında serum SYPL1 proteini bakılmak üzere kan ürünü alınacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum

Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayacağı konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırma hakkında bilgi alabileceğim doktor ve bölüm numaraları tarafıma iletildi.  
(Dr.Yağmur Özge Turaç KOSEM GSM 0553 231 12 26)

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

***"Serum Sinaptofizin Benzeri Protein-1 (SYPL1)'in Meme Kanseri Tanısındaki Yeri"***  
çalışması kapsamında bilgilerimin,

- € Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- € İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- € Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Sorumlu Araştırmacı:

Tarih:

İmza:

Telefon: