

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYLERİ
İLE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Lokman KORAL

anakkale 2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİ
İLE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Lokman KORAL

Çanakkale 2017

**T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları A.D. uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: **14.04.2017**

TEZ KONU BAŞLIĞI

**MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYLERİ
İLE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Lokman KORAL

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Yard. Doç.Dr. Lokman KORAL

Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Yard. Doç. Dr. Selçuk ŞEBER

İmzası

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

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun **26.10.2017** tarih ve **1.22.1.3** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve meslek sevgisi ile bana örnek olan, desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları A.D. öğretim üyesi hocalarıma çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Lokman KORAL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal çalışmaları sırasındaki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Hakan Türkön hocama ve istatistiksel çalışmaları sırasındaki yardımları için Doç.Dr. Coşkun Bakar hocama teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca güzel bir uyum içinde çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü sabır ve manevi desteği gösteren sevgili eşim Mehmet'e, beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama, manevi desteğini esirgemeyen kardeşime teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN
ÇANAKKALE 2017

ÖZET

Meme Kanseri Olan Hastalarda Serum Endokan Düzeyi İle Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Lokman KORAL

Giriş ve amaç: Meme kanseri, Türkiye’de ve dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Meme kanserinin TNM evresi, tümör çapı, tümörün derecesi, histolojik tipi, hormon reseptör durumu, c-erbB2 durumu, moleküler subtipi ve lenf nodu invazyonu bilinen prognostik faktörlerdir. Prognostik özellikler hastalığın sağkalımı ve tedaviye yanıtını öngörmeye faydalıdır. Endokan, normal vasküler endotel hücrelerinden eksprese olan bir solubl proteoglikan’dır. Yapılan araştırmalar, enflamasyon anjiyogenez, malignite gibi durumlarda bu ekspresyonun arttığını göstermiştir. Ayrıca, tümör mikroçevresi, tümör progresyonu, neoanjiyogenez, enflamasyon gibi durumlarda endokan ile VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 ve ICAM-1’in rol aldıkları çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir. Birçok malignite durumunda; dokuda ve serumda endokan aşırı üretiminin, tümör progresyonu ve kötü sonlanımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Endokanın kanserde prognostik belirteç veya tedavi hedefi olarak kullanılabileceği savunulmaktadır. Ancak, yapılan literatür taramasında, non-metastatik meme kanseri hastalarında serum endokan düzeyinin prognostik faktörlerle ilişkisini değerlendirilen bir çalışma görülmemiştir.

Biz de çalışmamızda, serumda endokan düzeyinin ve endokanın metabolizmasını etkilediği bilinen VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 ve ICAM-1’in non-metastatik meme kanserinde prognostik faktörlerle olan ilişkilerini göstermeyi amaçladık. Bu değişkenlerin tamamının özellikle non-metastatik hastalarda ve aynı çalışmada birbirleri ile korelasyonun değerlendirildiği ilk çalışma olacaktır. Non-metastatik meme kanseri olan hastalarda serum endokan, VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 ve ICAM-1’in prognostik önemi, sağkalımla ilişkisi ve tedavi hedefi olarak

kullanılabilirliğini değerlendirecek çalışmalara ışık tutmasını hedefledik.

Materyal-Metod: Hastanemizin İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran non-metastatik meme kanseri tanısı olan 50 kadın hasta çalışmaya dahil edildi ve herhangi bir nedenle polikliniklere başvuran sağlıklı 30 kadın da kontrol grubu olarak belirlendi. Dışlama kriterlerini taşıyan ve <18 yaş ve >75 yaş kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrol grubundan Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde aydınlatılmış onam alındı. Katılımcıların kan örnekleri optimal şekilde santrifüj edilerek çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. Değişkenlerin düzeyleri Hastanemiz Klinik Biyokimya Laboratuvarında ticari Elisa kitleri ile çalışıldı. Sonuçlar SPSS istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular: Hasta grubunun serum endokan, TGF- β 1 ve ICAM-1 düzeyleri ortalaması ile kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Erken evre ve lokal ileri evre meme kanseri hastalarında serum endokan düzeyinin prognostik faktörler ile aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubu serum VEGF-A ve FGF-2 düzeyi ile kontrol grubu ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Hasta grubu FGF-2 düzeyi açısından N2 grubu ile N1 grubu arasında, evre 3 ile evre 2 grupları arasında ve ER negatif olan grup ile ER pozitif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Moleküler subtipler arasında değişkenler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Hasta grubunda, TGF- β 1 ile VEGF-A arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.

Sonuç: Metastaz olmayan meme kanserinde serum endokan ve diğer değişkenlerin prognostik faktörler ve birbirleri ile ilişkinin değerlendirilmesinin daha geniş ve kanser özellikleri açısından daha homojen gruplarda tekrarlanması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, endokan, Prognostik Belirteçler

ABSTRACT

The Relationship Between Serum Endocan Level and Prognostic Indicators in Patients with Breast Cancer

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Advisor: Assist. Professor. Dr. Lokman KORAL

Background and aims: Breast cancer is the most common cancer among women in Turkey and in the world. TNM stage, tumor size, tumor grade, histologic type, hormone receptor status, c-erb2 status and lymph node invasion of breast cancer are known prognostic factors. Prognostic features are usefull in predicting the survival and treatment response of the disease. Endocan is expressed from normal vascular endothelial cells. Studies have shown that this expression increases in cases such as inflammation, angiogenesis, and malignancy. In the case of many malignancies; endocan overproduction in the tissues and serum was found to be associated with tumor progression and poor outcome. It is argued that endocan can be used as a prognostic marker or treatment target in cancer. However, in the literature review, there is no study evaluating serum endocan levels with prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients. Besides; separate studies have also been carried out in which endocan and VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 and ICAM-1 play roles in tumor microcirculation, tumor progression, neoangiogenesis and inflammation.

In our study, we aimed to demonstrate the association of VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 and ICAM-1 with prognostic factors in non-metastatic breast cancer, which is known to affect endocan metabolism and endocan levels in serum. This is the first time that all of these variables are especially evaluated in non-metastatic patients and at the same time correlations with each other. We also aimed to shed light on the efficacy of serum endokines, VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 and ICAM-1 in prognostic significance, survival relationships and its usability as a therapeutic target in patients

with non-metastatic breast cancer.

Methods: Fifty women with non-metastatic breast cancer who were referred to the Internal Medicine and Medical Oncology outpatient clinics of our hospital were identified as the patient group and 30 women who applied to the outpatient clinics for any reason were identified as the control group. People aged <18 years and > 75 years with exclusion criteria were not included in the study. The patient and control group were informed in accordance with the Helsinki Declaration. Participants' blood samples were centrifuged optimally and stored at -80 ° C until run-time. The levels of the variables were studied in the Clinical Biochemistry Laboratory of our Hospital with commercial Elisa kits. The results were analyzed by SPSS statistical program.

Results: There was no statistically significant difference between the serum endocan, TGF- β 1 and ICAM-1 levels of the patient group and the control group averages. In early stage and local advanced breast cancer patients, serum endocan level was not found to be significant in terms of prognostic significance. A statistically significant difference was found between the serum VEGF-A and FGF-2 levels in the patient group and the control group mean. A statistically significant positive correlation between TGF- β 1 and VEGF-A was found in the patient group in the analysis of the variables among themselves. There was a statistically significant difference in the FGF-2 level between the N2 group and the N1 group, between the stage 3 and stage 2 groups, and between the ER negative group and the ER positive group in the patient group.

Conclusions: In non-metastatic breast cancer, it is recommended that the evaluation of prognostic factors and interrelationships of serum endocan and other variables can be repeated in a wider and more homogeneous group for cancer.

Key Words: Breast Cancer, Endocan, Prognostic Biomarkers

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Kanseri.....	3
2.1.1 Meme Kanseri Risk Faktörleri	3
2.1.1.1 Ailesel Risk.....	3
2.1.1.2 Genetik Risk.....	4
2.1.1.3 Etnik Köken	5
2.1.1.4 Üreme İle İlgili Risk Faktörleri	5
2.1.1.5 Sosyoekonomik Durum	5
2.1.1.6 Eksojen Hormonlar.....	6
2.1.1.7 Diyet	6
2.1.1.8 Obezite	6
2.1.1.9 Fiziksel Aktivite.....	6
2.1.1.10 İyonize Radrasyon.....	6
2.1.1.11 Çevresel Faktörler	7
2.1.1.12 Benign ve Premalign Meme Hastalıkları	7
2.1.1.13 Faktörlerin Kombinasyonları	7
2.1.2 Meme Kanseri Tarama.....	8
2.1.3 Meme Kanseri Tanı	10
2.1.4 Meme Kanseri Sınıflama	10
2.1.5 Meme Kanseri Prognostik Belirteçler	11
2.1.5.1 Tümör Boyutu ve Yaygınlığı	11
2.1.5.2 Histolojik Tip.....	11
2.1.5.3 Histolojik Derece ve Farklılaşma	12
2.1.5.4 Yaygın İntraduktal Komponent	12
2.1.5.5 Lenfatik İnvazyon	12
2.1.5.6 Multipl Tümör Odakları veya Diffüz Mikrokalsifikasyonlar..	12
2.1.5.7 Lenf Nodu Tutulumu.....	13
2.1.5.8 Yaş	13
2.1.5.9 BRCA1 veya BRCA2 Mutasyonları	13

2.1.5.10 Proliferatif Kapasite Belirleyicileri	14
2.1.5.11 Steroid Reseptörler	14
2.1.5.12 Her2/neu (C-erbB2) Durumu	14
2.1.5.13 Multifaktör Prognostik İndeksler	15
2.1.5.14 Moleküler Profil Oluşturma	15
2.2.6 Meme Kanseri'nde Evreleme	16
2.2.7 Meme Kanseri'nde Prevensiyon	18
2.1.7.1 Kemoprevensiyon	18
2.1.7.2 Profilaktik Cerrahi	19
2.2 Endokan (ESM-1) Geni	19
2.3 VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A)	20
2.4 ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1)	20
2.5 TGF β (Tumor Growth Factor Beta)	21
2.6 FGF 2 (Fibroblast Growth Factor 2)	21
 3. MATERYAL VE METOD	 23
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi	23
Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	23
3.2 Kontrol Grubunun Seçimi	23
3.3 Çalışma Grubu ve Kontrol Grubunun Bilgilerine Ulaşılması	23
3.4 Biyokimyasal Ölçümler	24
3.5 Endokan, VEGF-A, ICAM-1, TGF- β 1 ve FGF-2 Çalışma Yöntemi	24
3.6 İstatistiksel Analiz	24
 4. SONUÇLAR	 25
5. TARTIŞMA	37
6. BULGULAR	47
7. KAYNAKÇA	48
8. EKLER	63

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACS:	American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ALN:	Axillary Lymph Node (Aksiller lenf nod)
BCPT:	Breast Cancer Prevention
BRCA:	Breast Cancer Susceptibility (Meme kanserine yatkınlık geni)
DCIS:	Ductal Carcinoma İn Stü (Duktal Karsinoma İn Situ)
DNA:	Deoxyribonucleic acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
EIC:	Extensive İntraductal Component (Yaygın intraduktal komponent)
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESM-1:	Endothelial Cell Specific Molecule-1
ER:	Estrogen Receptor (Östrojen reseptör)
FDA:	Food and Drug Administration (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi)
FGF-2:	Fibroblast Growth Factor 2 (Fibroblast büyüme faktörü 2)
FGFR:	Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH:	Fluoresence İn Stü Hybridization
FNA:	Fine-Needle Aspiration (İnce iğne aspirasyonu)
HCC:	Hepatocellular Carcinoma
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HRT:	Hormone Replacement Therapy (Hormon replasman tedavisi)
HUVEC:	Human Umbilical Vein Endothelial Cell
ICAM:	Intracellular Adhesion Molecule-1
IHC:	İmmunohistokimya
IFN γ :	Interferon Gama
IL-1:	Interleukin-1 (İnterlökin-1)
ITGAL:	Integrin Alfa L
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KT:	Kemoterapi
LCIS:	Lobular Carcinoma İn Stü (Lobuler Karsinoma İn Situ)
LFA-1:	Lymphocyte Function-associated Antigen-1

mRNA:	Messenger Ribonucleic Acid
MAPK:	Mitogen-Activated Protein Kinase
MKC:	Meme Koruyucu Cerrahi
MORE:	Multiple Outcomes of Raloxifene
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSABP:	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCI:	National Cancer Institute
OD:	Otozomal Dominant
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PKB/PI3K:	Protein kinase B / phosphoinositide 3-kinase
PKC/NF- κ B:	Protein kinase C / Nuclear factor- κ B
PLC:	Phospholipase C (fosfolipaz C)
PR:	Progesteron Receptor (Progesteron reseptör)
RT:	Radyoterapi
RUTH:	Raloxifene Use for the Heart
SEER:	Sürveyans Epidemiyoloji Sonlanım Sonuçları
siRNA:	Small interfering Ribonucleic Acid
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
STATS:	Signal Transducer and Activator of Transcription
TA:	Tansiyon Arteriyel
TGF β :	Tumor Growth Factor Beta (Tümör büyüme faktörü Beta)
TKGFR:	Tyrosine Kinase Growth Factor Receptor
TKI:	Tyrosine Kinase İnhibitor (Tirozin Kinaz inhibitörü)
TNBC:	Triple Negative Breast Cancer
TNF:	Tumor Necrosis Factor
TNM:	Tumor-Nod-Metastase
USG:	Ultrasonografi
SERM:	Selective Estrogen Receptor Modulator
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR:	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 Türkiye, dünya ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen ilk 5 kanser türü...	1
Tablo 2.1 Meme kanserinde risk faktörleri	3
Tablo 2.2 Meme kanseri histolojik tiplerinin yüzde dağılımı	10
Tablo 2.3 Meme kanseri moleküler sınıflandırma	16
Tablo 2.4 Meme Kanseri TNM sınıflaması	16
Tablo 2.5 Meme Kanseri TNM evrelemesi.....	18
Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarında VKİ, kan basıncı, menopoz ve aile öyküsü durumu.....	25
Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında yaş, adet süresi, ilk gebelik yaşı ve toplam emzirme süresi durumu	26
Tablo 4.3 Değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı	26
Tablo 4.4 Hasta grubunda tümör özellikleri, meme kanseri evresi ve çocuk sayısı dağılımı.....	29
Tablo 4.5 Tümör boyutuna göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6 ALN invazyonuna göre değişkenlerin durumu.....	30
Tablo 4.7 Tutulan ALN sayısına göre değişkenlerin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8 TNM evresine göre değişkenlerin karşılaştırılması	32
Tablo 4.9 Tümörün histolojik tipine göre değişkenlerin karşılaştırılması	33
Tablo 4.10 Tümörün histolojik grade'ine göre değişkenlerin karşılaştırılması ...	33
Tablo 4.11 Östrojen reseptörü durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması .	33
Tablo 4.12 Progesteron reseptörü durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması	34
Tablo 4.13 C-erbB2 durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması	34
Tablo 4.14 Hasta grubunda subtiplere göre parametrelerin karşılaştırılması...	34
Tablo 4.15 Hasta grubunda meme kanseri aile öyküsüne göre değişkenlerin durumu.....	35
Tablo 4.16 Değişkenlerin ilk gebelik yaşı, çocuk sayısı, toplam emzirme süresi ile ilişkisi ve endokanın diğer değişkenler ile ilişkisi.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının endokan düzeylerinin karşılaştırılması ..27
Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının VEGF-A düzeylerinin karşılaştırılması...28
Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının FGF-2 düzeylerinin karşılaştırılması28
Şekil 4.4 ALN sayısına göre grupların FGF-2 düzeylerinin karşılaştırılması..... 31
Şekil 4.5 TNM evresine göre grupların FGF-2 düzeylerinin karşılaştırılması... ..32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada akciğer kanserinden (%13) sonra en sık görülen kanser türü meme kanseridir (%11,9)'dır. Meme kanseri, kadınlarda görülen kanserler içinde en sık tanı konulan ve en fazla ölüme sebep olan kanserdir. Dünyada kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri insidansı, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (1).

Türkiye Kanser İstatistik sonuçlarına göre, ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünya geneli ve diğer gelişmiş ülkelerle benzerlik göstermektedir (Tablo 1.1). Kadınlar arasında en sık görülen kanser meme kanseridir. Ülkemizde de kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir. Bir yıl içinde toplam 16 646 kadın meme kanseri tanısı almıştır (2).

Tablo 1.1. Türkiye, dünya ve gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen ilk 5 kanser türü

Sıra No	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

*Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

Meme kanserinde klinik takip ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde, bu tümörün özelliklerinin iyi anlaşılması önemli rol oynamaktadır. Meme kanserinin farklı davranışlarını ve tedaviye yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik ortaya koyulmuştur. Meme kanserinin prognostik özelliklerine göre sağkalım öngörülebilmektedir. Tümör çapı, derecesi, evresi, hasta yaşı, aile öyküsü, HER-2 durumu, steroid reseptör durumu, moleküler subtipi temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır (3).

Daha önceden ESM-1 (Endotel Hücre Spesifik Molekülü-1) olarak da bilinen endokan, endotel hücreleri tarafından salgılanan bir çözünür proteoglikandır. Normal dokulardan eksprese olur, enflamasyon, vaskülogenez ve çeşitli kanser durumlarında ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Endokan sentezi, anjiyogenik faktörler (VEGF-A, TGF- β , FGF-2, ICAM-1 gibi) ve enflamatuvar sitokinler tarafından etkilenir. Deneysel çalışmalarda endokanın tümör

oluşumunu uyardığı ve dormant tümörlerin hızlı büyüyen anjiogenik tümörlere dönüşümü ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu süreçte, tümör epitel hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri, endotel hücre proliferasyonunu ve endokan salgılanmasını uyarır. Endokan, tümör hücre proliferasyonu ve daha fazla büyüme faktörleri salgılanmasını uyarır. Böylece, anjiogeneizde pozitif feed-back mekanizmasının devam ettiği düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli tümör tiplerinde mRNA ve/veya protein düzeyinde endokan aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca, kanserli dokularda ve serumda endokan aşırı üretimi, tümör progresyonu ve kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Endokan, kanser tedavisi için yeni bir tümör belirleyici, prognostik faktör ya da tedavi hedefi olabilir (4).

Ancak, uzak organ metastazı olmayan meme kanseri hastalarında serum endokan düzeylerinin prognostik parametrelerle ilişkisi konusunda henüz literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda metastaz olmayan meme kanseri hastalarında endokan düzeyini etkileyen, VEGF-A, TGF- β , FGF-2, ICAM-1'in prognostik parametreler ve endokan düzeyi ile ilişkisini ve serum endokan düzeyinin de prognostik belirteçlerle ilişkisini araştırmayı planladık. Çalışma sonunda meme kanserinde endokan seviyesi ile ilgili yeni çalışmalara ışık tutması ve hasta takibi ve tedavi yaklaşımında katkı sağlaması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlere en fazla sebep olan kanser türüdür. Meme kanseri insidansının önceki yıllara kıyasla %20, meme kanseri nedeniyle ölümlerin %14 oranında arttığı belirtilmiştir. Bu artıştan, özellikle hayat koşullarındaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Ancak, meme kanserine bağlı ölüm oranı gelişmiş ülkelerde daha düşük olarak belirtilmiştir. Bu durumun az gelişmiş ülkelerde tarama, teşhis ve tedaviye ulaşmaktaki zorluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Türkiye Sağlık Bakanlığı güncel verilerine göre meme kanseri kadınlarda görülen kanserin 40,6/100 000'dir (5).

2.1.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri insidansı bazı risk faktörlerinden etkilenir (Tablo 2.1). En önde gelen iki faktör cinsiyet ve yaştır. Meme kanseri, kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazladır. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Mortalite oranları da bu duruma paraleldir. Ancak yedinci dekattan sonra diğer mortalite nedenlerinin sıklığına bağlı olarak azalır (6).

Tablo 2.1. Meme kanserinde risk faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif Risk	Risk Faktörü	Rölatif Risk
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	100	Nulliparite	2.0
BRCA1 ya da BRCA2 mutasyon	6.0-14.0	İlk doğum yaşı (>30 veya <20)	1.3-2.2
Meme kanseri aile öyküsü		Menopoz yaşı (≥55 veya <55)	1.5-2.0
1.derece* yakınlarında	1.4-13.6	Menarş yaşı (<12 veya ≥14)	1.2-1.5
2.derece* yakınlarında	1.5-1.8		
Yaş (≥50 veya <50)	6.5	Hormon replasman tedavisi	1.0-1.5
Benign Meme hastalığı		Alkol tüketimi	1.1-4.0
Atipik hiperplazi	4.0-4.4	Artmış vücut kitle indeksi (VKİ)	
Hiperplazi	2.0	Premenopoz kadınlar	0.54
Meme biyopsi öyküsü	1.5-1.8	Postmenopoz kadınlar	1.26-2.52

2.1.1.1. Ailesel Risk

Yakın akrabada meme veya over kanseri olması, bireyde meme kanseri gelişme riskini artırır (7). Birinci derece akrabada* meme kanseri öyküsü pozitif olan bireyler, soygeçmiş öyküsünde özellik olmayan kadınlara kıyasla yaklaşık 2 kat

* Birinci derece (1°) : anne, baba, çocuklar
İkinci derece (2°) : nene, dede, torun, kardeş
Üçüncü derece (3°) : amca, hala, dayı, teyze, yeğen

artmış bir risk taşır. Birinci derece akraba bilateral meme kanseri varlığı ve tanı konulma yaşının 50'nin altında olması riski daha çok (yaklaşık 10 kat) artırır (6).

2.1.1.2. Genetik Risk

Ailesel meme ve over kanseri ile ilişkili olan Breast Cancer (BRCA) 1 ve 2'nin tanımlanmasından bu yana, bu genlerin normal gelişim ve malign transformasyona dönüşümü hakkında çok fazla bilgi edinildi. BRCA1 ve BRCA 2, Herediter meme kanseri vakalarının çoğundan sorumludur ve otozomal dominant (OD) kalıtılır (8). BRCA1 ve BRCA2 tümör supresör geni gibi davranır ve DNA onarımında rol oynar (9-12). BRCA1 mutasyonları ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla daha yüksek dereceli olup hormon reseptörü (HR) negatiftir ve gen ekspresyon dizi çalışmalarına göre çoğu Bazal-like subtipidir (13). Gen ekspresyon dizi çalışmalarına göre BRCA2 mutasyonlarına bağlı ortaya çıkan meme kanserlerinin Luminal subtipde ve HR pozitif olması daha olasıdır (14). BRCA1 mutasyonu ile ilişkili kanserler daha yüksek oranda atipik ve medüller histolojik özelliklerdedir (15,16). BRCA2 mutasyonlarıyla ilişkili meme kanseri histolojisi, sporadik kanserlerle benzerdir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan bireyler için hayatları boyunca İnvaziv meme kanseri riski %50-87 arasındadır. Ailesel meme kanseri, tüm meme kanserlerinin %10'undan daha azını oluşturur. BRCA1 ve BRCA2 ile ilişkili ailesel meme kanseri, bu vakaların 2/3- 3/4'ünü oluşturmaktadır. 35 yaşından küçük meme kanseri olan kadınların %10-15'inde BRCA1 mutasyonu mevcuttur. BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonları olan meme kanseri hastalarında, 70 yaşına kadar kontralateral meme kanseri riski %50-64 arasında değişmektedir (6).

Diğer genetik anormallikler ve nadir ailevi kanser sendromları (Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Hastalığı, Peutz-Jeghers Sendromu ve diğerleri), meme kanserinin küçük bir yüzdesinden sorumludur. Geriye kalan ailesel riskin çoğunun, düşük penetrasyonlu çeşitli genleri içeren bir poligenik model ile açıklanabileceği ifade edilmektedir (17).

BRCA DNA Analizi Önerilen Durumlar:

- Birinci derece akrabada; 2 kişide meme kanseri öyküsü olması ve bunlardan birine 50 yaşından önce tanı konulması
- Birinci veya ikinci derece akrabalarda; 3 veya daha fazla kişide tanı konulan (yaştan bağımsız olarak) meme kanseri varlığı

- Ailede meme ve over kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba varlığı
- Ailede over kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba varlığı (yaştan bağımsız)
- Birinci derece akrabada bilateral meme kanseri varlığı
- Ailede bir erkekte meme kanseri olması
- Ailede pankreas, kolon ve tiroid kanserinin anlamlı ölçüde yaygın olması (18).

2.1.1.3. Etnik Köken

Çeşitli etnik gruplarda meme kanseri insidansı ve mortalite oranları farklıdır; İspanyol, Amerikan Kızılderili ve Asyalı kadınlarda Beyaz kadınlara kıyasla daha düşüktür (6). Etnik kökene bağlı farklılık, genetiği ve çevresel etmenleri yansıtabilir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları çalışmalarının sonuçları, Askenazi Yahudi kadınlar arasında bu tür mutasyon insidansının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çevresel etkenlerle ilgili olarak, batı yaşam tarzları, meme kanseri riski üzerinde kuvvetli bir etkiye sahiptir. Meme kanseri riski düşük olan bölgelerden göç eden Asya kökenli Amerikalılarda, Amerika'ya varıştan sonra bu risk artmıştır. Bu göçmenlerin çocukları ve torunları, ABD doğumlu beyaz kadınlarla aynı riski taşımaktadır (19,20).

2.1.1.4. Üreme İle İlgili Risk Faktörleri

Meme kanseri riski; nullipar kadınlarda, doğum yapan kadınlara göre %30-50 daha yüksektir (21). İlk gebelik yaşının erken olması riski azaltır. Erken menarş, geç menopoz ve ovulasyon siklusunun uzun sürmesi risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar; fazla doğurganlığın, ilk gebeliğin erken yaşta olmasından daha fazla bir koruyucu etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Büyük olasılıkla emzirme, özellikle de daha uzun süreli emzirme, koruyucu etki sağlar ve riski azaltmaktadır. Araştırmalar, üreme ile ilgili risk faktörleri ile meme kanseri arasındaki birlikteliklerin Östrojen Reseptör (ER, estrogen receptor) pozitif subtiplerle sınırlı olduğunu ve ER negatif subtipler için farklı olabileceğini düşündürmektedir (22-24).

2.1.1.5. Sosyoekonomik Durum

Meme kanseri, yüksek ekonomik sınıf ve eğitim durumu olan kadınlar arasında daha sık görülür. Bu bulgu muhtemelen diyet ve ilk doğum yaşı gibi yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilidir (6).

2.1.1.6. Eksojen Hormonlar

Birkaç yıl östrojen replasman tedavisi kullanılması, ılımlı bir risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Kombine östrojen ve progesteron içeren preparatların kullanımı bu riski birkaç kat artırır (25-27). Bununla birlikte, hormon replasman tedavisinin (HRT) kesilmesi üzerine risk azalır ve tedavinin kesilmesinden 5 yıl sonra hiçbir risk artışı saptanamaz. Kombine östrojen-progesteron içeren preparatlarla meme kanseri riskinin arttığının yayınlanmasından birkaç yıl sonra, yaşa göre düzeltilmiş ABD insidansında, kullanım değişikliklerine bağlanan %8.6 azalma görülmüştür (28).

2.1.1.7. Diyet

Birçok çalışma, meme kanseri riski ile hayvansal proteinlerin, hayvansal yağların, toplam kalorilerin, liflerin ve mikrobeylerin diyetle alımının arasında bir korelasyon kurmaya çalışmaktadır (29-31). 2004'te gerçekleştirilen Malmo diyet ve kanser kohort çalışmasında, postmenopozal kadınlarda yüksek lifli/az yağlı bir diyet ile meme kanseri riskinin düşük olduğu savunulmaktadır. Ancak henüz kesin olarak onaylanmamıştır (32). Az miktarda alkol alımı (günde 1-2 içecek veya 12-24 g/gün veya 30-60 ml/gün), risk artışı ile ilişkilidir. Bu doğrusal korelasyon, çalışmaların çoğunda tekrarlanabilir bir bulgudur ve alkol tüketiminin yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkili olabileceğine işaret eder (6).

2.1.1.8. Obezite

Obezitenin etken olduğu kanserler daha çok kadınları etkilemektedir. Meme, uterus ve over gibi kanserlerin en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir (2). Dolaşımda artan östrojen mekanizması açısından postmenopozal meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. VKİ artışı ile risk ilişkilidir (33). Obezitenin, ABD'de kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15-20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (6).

2.1.1.9. Fiziksel Aktivite

Birkaç epidemiyolojik çalışma, düzenli fiziksel egzersiz ile meme kanseri oranlarının azalması arasında ilişki kurmuştur, ancak sonuçlar şüphelidir (34,35).

2.1.1.10. İyonize Radyasyon

Tekrarlayan radyasyona maruz kalmak (Floroskopik akciğer röntgenleri,

postpartum mastit, dermatolojik veya artritlik koşullar için radyoterapi (RT) gibi) kesinlikle meme kanseri riskiyle ilişkilidir ve doza bağımlı görünmektedir. Yoğun mamografik takip ve düzenli fiziksel muayene bu kadınlar için endikedir (6).

2.1.1.11. Çevresel Faktörler

Sigara kullanımı tartışmalı bir risk faktörüdür ve literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Detoksifiye enzimlerdeki değişiklik, değerlendirmeyi daha karmaşık hale getirmektedir (36). Diğer mesleki ve çevresel maruziyetlerin riski etkileyip etkilemediğini belirleme konusunda birçok araştırma devam etmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar herhangi bir çevresel faktörle ilgili kesin bir ilişki belgelendirilememiştir (6).

2.1.1.12. Benign ve Premalign Meme Hastalıkları

Benign meme hastalığının bazı tipleri, meme kanseri gelişim riski ile ilişkilidir. Atipisiz proliferatif veya non-proliferatif lezyonlar için ılımlı bir risk artışı vardır. Atipik olan lezyonlarda (atipik duktal/ lobuler hiperplazi) risk çok daha güçlüdür, yaklaşık 4 kat artar (37). İnsitu premalign bir lezyon olan Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS), oldukça yüksek lokal rekürrens riski nedeniyle invaziv kanserlere benzer şekilde tedavi edilir. Bununla birlikte, DCIS tanısı konmuş kadınlar ipsilateral başka bir lokalizasyonda ve kontralateral memede kanser riski taşıtmaktadır. Lobuler Karsinoma İnsitu (LCIS), benign ancak yüksek riskli bir histoloji olarak düşünülür. Ancak DCIS'a overlap olan yüksek dereceli LCIS hakkında tartışmalar vardır. LCIS taşıyıcıları, yılda yaklaşık %1-2 oranında ipsilateral veya kontralateral DCIS veya İnvaziv Meme Kanseri'ne dönüşme riski taşırlar (38). Biyopsi sonucu bu histolojide olan kadınlar, koruyucu önlemler için değerlendirilmelidir.

Mamografide dens (yoğun) zellikteki meme, meme kanseri riski ile ilişkilidir. Çalışmalarda rölatif risk yaklaşık 2-6 kat arasında değişmektedir (39). Ancak, dens meme, HRT veya ailesel veya genetik komponentlerle de ilişkilidir. Bu nedenle, bazı yayınlarda da meme kanseri için bir risk faktörü oluşturmadığı belirtilmektedir (40).

2.1.1.13. Faktörlerin Kombinasyonları

Herbir faktör, bağımsız olarak meme kanseri riskini etkiler. Bu çeşitli risk faktörlerinin birbirleri ile etkileşimleri ve çeşitli risk faktörlerini gruplamak için en uygun

değerlendirme yöntemleri ve kombinasyonlar araştırılmaktadır. Bazı araştırmacılar, risk değerlendirmesinin duyarlılık ve tahmin edilebilirliğini arttırmak için modelleme teknikleri geliştirmişlerdir (41-43). Modifiye Gail Modeli; menarş yaşı, daha önce yapılan meme biyopsisi sayısı ve ilk doğum yaşı kullanılarak bireysel risk değerlendirmesi ve kemoprevensiyon denemelerinin uygunluğunun belirlenmesi için ABD’de ve Batı Avrupa’da yaygın şekilde uygulanmaktadır. (6).

2.1.2. Meme Kanseri’nde Tarama

Birkaç klinik çalışmada, mamografi ile tarama sonucunda, 50 yaş ve üzeri kadınlarda meme kanseri ile ilişkili mortalitenin %20-39 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bir meta-analizde, 50-74 yaş arasındaki kadınlarda mamografik tarama ile meme kanseri rölatif riskinde %50’lik bir azalma saptanmıştır (44,45). 40-49 yaş arasındaki kadınlar için mamografik taramanın etkinliği henüz netleşmemiştir (46). Buna rağmen, NCI (National Cancer Institute), 40 yaşın üzerindeki kadınlar için mamografik taramayı desteklemektedir (6). Risk açısından normal olan 40 yaşından küçük kadınlar için herhangi bir kanıt yoktur. 74 yaşından daha büyük kadınlarda mamografik taramanın etkinliği hakkında da bilgi yoktur. Amerikan Kanseri Derneği (ACS, American Cancer Society); sağlıklı yaşlı bir kadın, meme kanseri tedavisi alabilecek durumda ise, meme kanseri taramasına devam edilmesini önermiştir (47).

Mamografi, meme kanseri erken teşhisi için en etkili yöntem olmaya devam etmektedir. Yağlı meme dokusu olan, postmenopozal kadınlarda mamografide yanlış negatiflik oranı %10’un altında, dens meme dokusu olan kadınlar için %15’ten daha yüksektir (48).

Mamografik bulguların BIRADS sistemi ile sınıflandırılması:

BIRADS 0: Yetersiz. Ek görüntülemeye gereksinim vardır.

BIRADS 1: Olağan meme görüntüleme bulguları

BIRADS 2: Benign görüntüleme bulguları

BIRADS 3: Muhtemel benign bulgular

BIRADS 4: Malignite açısından şüpheli bulgular

BIRADS 5: Muhtemel malign bulgular

BIRADS 6: Biyopsi ile malignite saptanmış lezyon (49).

Sistematik taramanın bir parçası olan, kendi kendine meme muayenesi de bir

başka tartışma konusudur (50). Birkaç büyük çalışma gerçekleştirilmiş; ancak klinik yararının gösterilmesi için mevcut verilerin yetersiz olduğu değerlendirilmiştir (51,52).

Meme ultrasonografisinde (usg), gelişmeler görülmektedir. 5-10 yıl önceye kıyasla çok daha küçük lezyonları algılayabilmektedir. Mamografide bulunan şüpheli lezyonların ve fizik muayene ile tespit edilen, ancak mamografide görüntülenememiş lezyonların değerlendirilmesi için usg önemli bir değere sahiptir. Dahası, ince iğne aspirasyon (FNA) biyopsilerine yol gösteren, kullanışlı, pratik ve ucuz bir yöntemdir. Ne yazık ki, meme ultrasonografisinin etkinliği, yapan kişiye bağlıdır (6).

Meme kanserinin teşhisi ve taranması için yeni görüntüleme yöntemleri değerlendirilmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), meme lezyonlarının mükemmel bir şekilde karakterize edilmesinin sağlar (53,54). MRG'nin mamografi veya ultrasonografiden daha sensitif, multisentrik lezyonları algıladığı ve hastalığın boyutunu daha doğru tanımladığı savunulmaktadır. Bazı yayınlar, MRG'nin benign ve malign meme lezyonlarını ayırt edebileceğini öne sürmektedir. MRG, mamografideki okkült hastalığı tespit eder, fazla yaygın olan hastalıklarda optimal tarama seçimi olarak alternatiftir (55-57). 2007'de ACS, yüksek riskli, yaşam boyu en az %20 risk taşıyan kadınların mamografi taramalarına MRG eklenmesini önermiştir. Ailesel meme kanseri, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları gibi çok yüksek meme kanseri riski olan kadınlarda, hastalığın erken yaşta ortaya çıkma eğilimi olduğu için, taramalarının erken başlanması (18 yaşında, aylık kendi kendine meme muayenesi; 25 yaşında, yıllık mamografi; 30 yaşında, yıllık MRG (58,59)) önerilmektedir (6).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), meme kanseri için diyagnostik açıdan değerlendirilmiştir (60,61). PET; primer tümörleri ve bölgesel lenf nodu kalıntılarını tespit eder. Meme kanserinde PET için öngörülen kullanımlar; nükseden hastalık ile RT'e bağlı fibrozis arasındaki farklılığın değerlendirilmesi, metastatik lezyonların belirlenmesi ve RT, KT veya HRT'e yanıtın erken tespitidir. Taramada rolü yoktur (6).

Ülkemizde 40-69 yaş arası bütün kadınlar meme kanserini erken evrede tespit etmek, tedavi uygulamak ve mortalite hızını düşürmek amacıyla; 2 yılda bir mamografi ile taranmaktadır. Her iki memenin de medyolateral oblik (MLO) ve kranyokaudal (CC) olmak üzere ikişer poz filmi çekilerek iki ayrı radyoloji uzmanı tarafından okunmaktadır. Etkinliği arttırmak için her kadına klinik meme muayenesi de yapılmaktadır. Ayrıca, 20 yaşından sonra her kadına kendi kendine meme muayenesi için danışmanlık hizmeti de verilmektedir (62).

2.1.3. Meme Kanseri'nde Tanı

Memede fizik muayene veya görüntüleme ile şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde kesin tanı konulmalıdır. Altın standart, biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesidir. Lezyonun palpe edilmesi, kitle oluşturmaya ve meme parankiminin ne kadar derinliğinde olduğu, kesin tanı koymak için en uygun yöntemi belirleyecektir. USG ile tespit edilen basit kistler aspire edildikten sonra kaybolursa histolojik veya sitolojik değerlendirme yapılmasına gerek yoktur (6).

FNA, meme ve aksillada bulunan palpabl lezyonların çoğu için uygun bir tanı yöntemidir. Elde edilen dokunun değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuç oranı %0-4 arasında değişmektedir (63). FNA, invaziv ve noninvaziv karsinomu ayırt etmez, genellikle reseptör analizi için yeterli hücre sağlamaz.

Kesin tanı ve reseptör değerlendirilmesi, kor iğne biyopsisi ile sağlanabilir. Görüntüleme ile tespit edilen lezyonlara, genellikle iğne ile işaretleme ve stereotaktik biyopsiler yoluyla ulaşılır. Şüpheli lezyonun cerrahi eksizyonundan sonra, lezyonun tamamının eksize edildiğini teyit etmek için mamografiler çekilir. İnsizyonel biyopsiler, FNA veya kor iğne biyopsi yetersiz olduğunda uygulanır. Biyopsi sonuçlarının kesin tanı sağlamadığı durumlarda veya inflamatuvar meme kanserinde, dermal lenfatik invazyonun varlığını kanıtlamak için tam kat cilt biyopsisi yapılır. Kor iğne veya FNA biyopsisiyle kesin tanı konulabiliyorsa eksizyonel biyopsi önerilmez (6).

2.1.4. Meme Kanseri Sınıflama

Meme kanserinin, birçok histopatolojik subtipi vardır (Tablo 2.2). Subtipler farklı prognostik özellikler göstermektedir. En sık görülen meme kanseri tipi Epitelyal Meme Kanseri, en sık görülen subtipi İnfiltratif Duktal Karsinom'dur (64).

Tablo 2.2. Meme kanseri histolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Histolojik Tip	% dağılım	Histolojik Tip	% dağılım
Duktal ve Lobüler %91,1		Müsinöz %1,7	
Infiltratif Duktal Karsinom	84,8	Adenokarsinom %4,5	
Lobüler Karsinom	6,1	Kompleks epitelyal %0,8	
Intraduktal Karsinom ve İn Situ Lobüler	2,8	Yassı Hücreli %1,1	
Infiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür	2,5	Fibroepitelyal %0,3	
Infiltratif Duktal Karsinom	0,3	Deri ekleri %0,2	
Medüller Karsinom	0,9	Diğer* %0,4	
Infiltratif Lobüler Mikst/ Karışık Diğer Tür	0,3		
Diğer*	2,3	TOPLAM %100	

*Asiner hücreli karsinom, Yumuşak doku tümörleri ve sarkomları, Fibromatöz, Fibroepitelyal, Kan damarı

2.1.5 Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra prognoz değerlendirilerek tedavi planlanır. Büyük ölçüde, tümörün karakteri ve hasta tercihleri ilk tedaviyi yönlendirecektir. Halen çoğu erken evre meme kanserinin ilk tedavisi, primer meme tümörünün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Aksiller lenf nodları (ALN) genellikle sentinel lenf nodu biyopsisi veya seviye 1 ve 2 aksiller lenf nodu diseksiyonu ile evrelendirilir. Primer tümörün büyüklüğü, meme büyüklüğü, ek kanser odağı veya mamografik lezyonların varlığı, meme radyasyonu geçmişi ve hastanın cerrahi tercihi, onkoloğun hangi yaklaşıma başvuracağını belirler (6).

2.1.5.1. Tümörün Boyutu ve Yaygınlığı

Efektif meme koruyucu cerrahi (MKC); cerrahi sınır negatifliği ile eksize edebilme ve kozmetik açıdan uygun kitle koşullarında gerçekleştirilebilir. Memenin boyutu da önemlidir. Bu açıdan, çok küçük memedeki nispeten küçük tümörler bile bezin önemli bir kısmının eksizyonunu gerektirebilir ve uygun olmayan kozmetik sonuçlara neden olabilir. Lezyonun boyutunun tanımlanması; özellikle yaygın, satellit ve enkapsüle tümörler için bazen zordur. Mamografi, usg ve bazen MRG kullanılarak yüksek kaliteli görüntüleme, ameliyat öncesi optimal değerlendirme ve tedavi planlanması için kritik öneme sahiptir. Büyük meme kanserlerine sahip, mastektomiye aday hastalarda neoadjuvan KT ile tümör boyutu küçültülerek, MKC mümkün olabilir. Göğüs duvarı içine pektoralis yoluyla lökorejyonel yayılım ve cilde doğrudan yayılım, neoadjuvan KT uygulanmadıkça MKC'ye uygun değildir (6).

2.1.5.2. Histolojik Tip

İnvaziv olmayan meme kanserlerinin önemli bir sistemik riski yoktur. Çoğu invaziv meme kanseri duktal tiptir. Geri kalan kısmın önemli bir bölümü duktal ve lobüler kombinasyon veya saf lobüler histolojidedir. İnvaziv lobüler karsinom, genellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkar (65). Duktal ve lobüler kanserlerin prognozları, aynı tedavi yöntemini uygulayacak kadar benzerdir. Diğer daha az türlerde prognoz daha iyidir (66). Bu kanserler genellikle küçüktür ve nod negatif evrede farkedilirler. Bu histolojik tiplerin daha olumlu prognozu, MKC yapılmasını ve genellikle adjuvan sistemik tedavi verilmemesini desteklemektedir. Non invaziv meme kanseri, adjuvan sistemik tedavi gerektirmez. Nadir görülen histolojik tip olan metaplastik kanser,

agresif özelliklere sahiptir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Filloides tümörü gibi non-epitelyal meme kanseri türleri de mevcuttur. Çoğu indolenttir, ancak yeterince tedavi edilmezse %25'e varan oranlarda lokal olarak tekrarlar (6).

2.1.5.3. Histolojik Derece ve Farklılaşma (Diferansiyasyon)

Histolojik farklılaşma sınıflaması ile prognostik önemi farkedilmiştir. İyi bir meme patoloğu; kötü diferansiye, orta derecede iyi diferansiye ve iyi diferansiye tümörleri kolaylıkla tanıyabilir. Sürveyans Epidemiyoloji Sonlanım Sonuçları (SEER), histolojik derecenin prognostik değerini destekleyen güçlü kanıtlar sağlamıştır. Tümör derecesi ve diferansiyasyonu diğer prognostik göstergelerle de ilişkilidir (6).

2.1.5.4. Yaygın İntraduktal Komponent

Yaygın intraduktal komponent (EIC), DCIS özelliğinde ve invaziv tümörden daha da yaygın şekilde karşımıza çıkar. Çoğunlukla mutlifokal bir hastalığın yansımasıdır. EIC varlığı, MKC'den sonra lokal rekürrens gelişmesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çalışmalar, cerrahi sınır negatifliği sağlandığında, EIC'nin düşük veya hiç olumsuz prognostik değeri olmayacağını ileri sürmektedir (67,68).

2.1.5.5. Lenfatik İnvazyon

Meme içindeki lenfatik invazyon, kötü sonuç ile ilişkilidir. Ancak, lenfovasküler invazyonun prognoza katkı düzeyi ve lokal tedaviye etkisi net değildir. Dermal lenfatik invazyon özel bir durumdur; tipik olarak yüksek dereceli (grade), hızlı büyüyen ve kötü prognozlu meme kanserinin bir subtipi olan inflamatuvar meme kanserinin özelliklerinden biridir. Bu tümörler diffüz büyüyen meme kanseri olarak kabul edilir ve neoadjuvan KT veya RT ile tedavi bile MKC'ye elverişli olarak kabul edilmez.

Lenfatik ve vasküler invazyon (dermal lenfatik invazyon olmaksızın), tümör nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi diğer histolojik faktörler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu faktörler çok değişkenli analizde bağımsız prognostik göstergeler olarak gösterilmiştir (6).

2.1.5.6. Multipl Tümör Odakları veya Diffüz Mikrokalsifikasyonlar

Mamografide; memede yaygın, dağınık mikrokalsifikasyonlar veya multipl primer lezyon varlığında, tercih edilen cerrahi girişim total mastektomidir (6).

2.1.5.7. Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodları tutulumu, primer meme kanseri için en güvenilir prognostik göstergelerdendir. Genel olarak, pozitif lenf nodu olan hastaların %50-70'inde, sistemik tedavi verilmezse nüks görülürken, nod tutulumu negatif hastalarda lokal tedaviden sonra sadece %20-35 nüks beklenir. Tanımlanan her pozitif lenf nodu, rekürrens ve metastaz riskini birkaç puan artırır. Araştırmalar; en az 6, tercihen ≥ 10 ALN çıkarılıp incelenmesi gerektiği göstermiştir. Lenf bezlerinde hem makrometastaz (>2 mm) hem de mikrometastaz (0.2-2 mm) prognostik anlam taşımaktadır. Patolojik veya radyolojik olarak internal mamaryan lenf nodlarının tutulumu, multipl ALN tutulumuna benzer şekilde, kötü sonlanım ile ilişkilidir.

Sentinel lenf nodu değerlendirilmesi ve biyopsisinin geliştirilmesi, cerrahi ve patolojik değişiklikler sağlamıştır (69-71). Klinik olarak negatif lenf nodu olan hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır. Genel olarak, ≥ 1 sentinel lenf nodu pozitifse aksiller diseksiyon gerçekleştirilir (6).

2.1.5.8. Yaş

35 yaşın altındaki kadınlar, optimal MKC'e rağmen, memede lokal rekürrens riski taşırlar. Çok genç yaşta meme kanseri, çeşitli olumsuz prognostik belirteçlerle (ER negatifliği, düşük diferansiye tümörler, yüksek proliferatif fraksiyon vb) ilişkilidir. Genç yaş, bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak kalmaktadır. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları olasılığı, 35 yaşın altında meme kanseri gelişen kadınlarda %10 gibi yüksek bir orandadır. Bu kadar genç kadınlarda bildirilen lokal nükslerin bazıları, aslında ikinci primer tümörün yeni yansımalarını ifade edebilir (72).

2.1.5.9. BRCA1 veya BRCA2 Mutasyonları

BRCA1 veya BRCA2 mutasyon taşıyıcısı olduğu bilinen meme kanseri olan bir kadının tedavisinde göz önüne alınması gereken birkaç husus vardır (73). Birincisi; var olan tümörün aynı lokalizasyondan nüksetme riskinin; lumpektomiye takiben iyi bir RT ile, kontrol grubuna benzer olduğu gösterilmiştir (74). Diğer konu: kalıtsal yatkınlık ve herhangi bir kanser öyküsü olan kadınlarda, ikinci primer kanser riskinin yüksek olmasıdır. İpsilateral risk, RT ile ortadan kaldırılrsa da, kontralateral meme kanseri riski fazladır. Bu oran bazı serilerde %50'ye yaklaşır. BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonlarına sahip kadınlara uygun yaklaşımlar; hem ipsilateral hem de

kontralateral yeni primerlerin önlenmesi ve erken tespiti için dikkatle değerlendirilmeli, bilateral mastektomi veya ipsilateral MKC açısından karar verilmelidir (6).

2.1.5.10. Proliferatif Kapasite Belirleyicileri

Malign dokuların proliferasyon oranları meme kanseri için prognostik değere sahiptir. Yüksek proliferatif indeks; tümör boyutu, ALN durumu, grade ve HER2 durumu gibi diğer prognostik faktörlerle de sıklıkla ilişkilidir. Proliferatif kapasite; mitotik indeksler, timidin-labelling indeksi veya S-faz fraksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli tekniklerle değerlendirilebilir. Mitotik indeks, Nottingham prognostik indeksinin ve diğer başarılı prognostik indekslerin ayrılmaz bir bileşenidir (75,76). Timidin-labelling indeksin etkinliği henüz kabul görmemiştir. Ki-67, MIB1 ve proliferatif hücrel nükleer antijen, tümörlerin proliferasyon hızının immunohistokimyasal belirteçleridir (77,78). Birçok başka proteinin prognostik markır olarak kullanılması önerilmiştir ve bazıları aktif olarak değerlendirilmektedir (6).

2.1.5.11. Steroid Reseptörler

Hem ER hem de PR, primer meme kanseri hastalarında yoğun şekilde çalışılmıştır (79). ER, α ve β ünitelerinden oluşur. Bu ünitelerin bilinen bir prognostik önemi yoktur ve güncel yöntemler sadece ER alfa'yı ölçer (80). ER pozitif tümürlü hastalar, ER negatif hastalara göre daha kısa süreli hastalıksız ve genel sağkalım oranlarına sahiptir (81).

Steroid hormon reseptörleri, endokrin terapinin etkinliğinin öngörülmesi ve optimal adjuvan sistemik tedavilerin seçilmesinde belirleyicidir. ER ekspresyonu çok düşük olan hastalar bile endokrin terapiden yararlanabilir. Eğer reseptör ekspresyonu hiç yoksa, endokrin terapi önerilmez. ER negatif tümörler kemoterapiye, ER pozitiflerden daha sık ve tamamen cevap vermektedir (82,83).

2.1.5.12. HER2 / NEU (C-erbB-2) (Human Epidermal growth factor Receptor 2)

C-erbB-2 olarak da tanımlanan HER2/neu, meme kanserinin %20-30'unda aşırı eksprese edilen, normal bir gendir (84). HER2, tip1 TKGFR (Tirozin Kinaz Büyüme Faktörü Reseptör) ailesine ait bir transmembran proteindir. HER2 geni amplifikasyonu, FISH (floresan in situ hibridizasyon) ile ölçülen kopya sayısı olarak tanımlanır. HER2 aşırı ekspresyonu ise, membranöz proteinin fazla ekspresyonu

olarak tanımlanır (85). Gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu güçlü korelasyon gösterir. HER2 amplifikasyonu fazla proliferatif, yüksek dereceli, HR negatif tümörler ile ilişkilidir. HER2'ye yönelik terapi içermeyen çalışmaların çoğunda, relaps riski ve daha kısa sağkalım riski artmıştır.

HER2 aşırı ekspresyon veya amplifikasyonu; bir monoklonal antikor olan Trastuzumab, Pertuzumab ve Trastuzumab emtansine intravenöz ile oral Tirozin Kinaz inhibitörü (TKI) olan Lapatinib, HER2'ye yönelik tedavilere yanıtta bir ön belirteç olarak görev yapmaktadır. Gen ekspresyonu mikrodizi çalışmaları, aynı zamanda HR pozitif olan HER2 pozitif tümörlerin; HR negatif olanlardan biyolojik olarak farklı olduğunu ileri sürmektedir (6).

2.1.5.13. Multifaktör Prognostik İndeksler

İlgili klinik değişkenleri içeren bazı yararlı prognostik indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan, Nottingham Prognostik İndeks, tümör derecesi, ALN tutulumu ve HR durumunu içeren bir modeldir (86). Bir web tabanlı araç olan Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com); hasta yaşı, komorbid durumları, tümör derecesi, HR durumu, tümör boyutu ve lenf nodu sayısını içeren bir modeldir. Belirli adjuvan tedavilerin faydasını, nüks ve mortalite riskini de tahmin etmektedir (87).

2.1.5.14. Moleküler Profil Oluşturma

ER negatif meme kanseri, ER pozitif kanserlerden farklıdır. Genom analizleri, “intrinsik” subtipler olarak adlandırılan moleküler meme kanserlerini göstermiştir (Tablo 2.3) (88). Başlıca ER pozitif intrinsik subtiplere “luminal” denir. En sık Luminal A ve Luminal B görülür ve her ikisinde de ER veya PR pozitifdir. Ancak Luminal A, tipik olarak düşük dereceli olup, ER ve ilgili genlerin daha fazla ekspresyonu, daha düşük HER2 ifadesi ve proliferatif indekslere sahiptir. Luminal B daha proliferatiftir, HR ekspresyonu daha düşüktür, HER2 ekspresyonu gösterebilir. Bazal-like subtip oldukça proliferatiftir, HR ve HER2 ekspresyonu olmaması ile karakterizedir. Sıklıkla ER, PR ve HER2 için üçlü negatifdir (TNBC, Triple Negative Breast Cancer) (6).

Birkaç genomik prognostik profil geliştirilmiş ve klinik kullanımda onaylanmıştır. Tamoksifen ile tedavi edilen, ALN negatif, HR pozitif hastalıkta rezidüel risk için 21-gen paneli (Rekürrens skoru) bunlara dahildir (89-91). Bu tahlillerin herbiri bağımsız prognostik bilgi sağlamaktadır. Rekürrens skoru; endokrin tedavi alan, nod negatif,

HR pozitif ortamda, prognostik belirleme için bir seri NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) klinik çalışmasından elde edilen tümörlerin subtiplerinde doğrulanmıştır. Rekürrens skoru yüksek olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde relaps meydana gelirken, Rekürrens skoru düşük olan hastaların %10'undan azında relaps görülmüştür (91). Üstelik, rekürrens skoru yüksek olanlarda, endokrin terapiye KT ilave edilmesiyle daha fazla yarar sağlamıştır. Ara düzeyde rekürrens skorlarının optimal yönetimi belirsizdir (92).

Tablo 2.3. Meme kanseri moleküler sınıflandırma

Grup	Moleküler Sınıflama	İmmunhistokimyasal sınıflama
1	Luminal A	Luminal A (ER+(kuvvetli) ve HER-2-), düşük grade
2	Luminal B	Luminal B (ER+(zayıf) ve HER-2±), yüksek grade
3	HER-2+	HER-2+ (ER ve PR-)
4	Bazal-like	Bazal-like/bazal/bazaloid (ER- PR- HER-2-, CK5/6 ve/veya EGFR pozitifliği)

2.1.6. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde klinik ve patolojik evreleme, hastaya uygulanacak tedavi seçeneğinin belirlenmesi, prognoz tahmininde bilgi vermekle beraber, farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da olanak sağlar (93). Evreleme, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC, American Joint Committee on Cancer) 2010 evreleme sistemi ve TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflanmasına göre yapılmaktadır (Tablo 2.4) (94,95). Klinik evreleme; cilt, meme ve lenf nodlarının ayrıntılı değerlendirilmesi, fizik muayene ve görüntülemesini de kapsamaktadır. Bu bulgular neoadjuvan tedavi (KT, HRT ve/veya RT) sonrasında elde edildi ise TNM sınıflamasında “yc” kısaltması kullanılır (96).

Patolojik evreleme; cerrahi gözlem ve rezeksiyon materyalinin makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesini de içermektedir. Cerrahi girişim neoadjuvan tedavi sonrasında yapıldı ise TNM sınıflamasında “yp” kısaltması kullanılır (96).

Tablo 2.4. Meme kanseri TNM sınıflaması

Primer Tümör (T) sınıflaması (patolojik ve klinik sınıflama aynıdır)			
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor	T2	En büyük boyutu > 2 cm, ≤ 5 cm
T0	Primer tümör yok	T3	En büyük boyutu > 5 cm
Tis	Tis(DCIS) Duktal karsinoma in situ	T4	T4a Göğüs duvarına yayılım
	Tis(LCIS) Lobuler karsinoma in situ	T4b	Meme cildinde ödem/ülserasyon/satellit nodüller
	Tis(Paget) Meme başının Paget Hastalığı	T4c	T4a ve T4b birlikte
T1	T1mic ≤ 0.1 cm olan mikroinvazyon	T4d	İnflamatuvar karsinom

T1a	En büyük boyut > 0.1 cm, ≤ 0.5 cm	
T1b	En büyük boyut > 0.5 cm, ≤ 1 cm	
T1c	En büyük boyut > 1 cm, ≤ 2 cm	

Bölgesel Lenf Nodları (N) Klinik Sınıflandırma

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral seviye 1 ve 2 lenf nodlarına metastaz (fikse değil)
N2	N2a Fikse ipsilateral seviye veya grup oluşturmuş ipsilateral seviye 1 ve 2 ALN metastaz
	N2b Klinik olarak seviye 1 ve 2 ALN metastazı olmadığında, klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammaryan nodlarında metastaz
N3	N3a İpsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı
	N3b İpsilateral internal mammaryan lenf nodlarında veya ALN metastaz
	N3c İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Bölgesel Lenf Nodları (N) Patolojik Sınıflama

pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0(i-)	Histolojik immunohistokimyasal (IHC) olarak negatif
pN0(i+)	Histolojik ve immünolojik olarak saptanmış izole tümör hücreleri (<0,2 mm)
pN0(mol-)	Histolojik olarak metastaz yok, moleküler bulgu (RT-PCR*) yok
pN0(mol+)	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR*) var, histolojik ya da IHC bulgusu yok
pN1mic	Mikrometastaz (>0,2 mm ve/veya >200 hücre, ≤2 mm)
pN1a	1-3 ALN metastaz (≤2 mm)
pN1b	İnternal mammaryan lenf nodunda biyopsi ile saptanan mikro veya makrometastaz
pN1c	pN1a ve pN1b birlikte
pN2a	4-9 ALN metastaz (>2 mm)
pN2b	ALN metastazı olmaksızın klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı
pN3a	≥ 10 ALN metastaz (>2 mm) veya infraklavikuler (seviye 3) lenf nodlarına metastaz
pN3b	≥1 metastatik ALN ve klinik olarak saptanan ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı veya >3 ALN metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro veya makrometastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M) Sınıflaması

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın kemik iliği, uzak organ, lenf nodları ve kanda dolaşan ≤0,2 mm tümör hücreleri varlığı
M1	Uzak metastaz var

*RT-PCR: Reverse transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu.

Tablo 2.5. Meme kanseri TNM evrelemesi: NCCN Guidelines Version 2.2016 (AJCC 2010)

TNM Evresi	Tm boyutu	LN sayısı	Metastaz	TNM Evresi	Tm boyutu	LN sayısı	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIA	T0	N2	M0
Evre I	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Evre IIA	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1	M0
	T2	N0	M0		T3	N2	M0
Evre IIB	T2	N1	M0	Evre IIIB	T4	Herhangi N	M0
	T3	N0	M0		Herhangi T	N3	M0
				Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.7. Meme Kanseri'nden Prevensiyon

Meme kanserinin tedavi başarısızlığı ve meme kanserine spesifik ölüm hızı sıklığı, ilk başvuruda hastalığın evresi ile ilişkilidir. Dolayısıyla, noninvaziv meme kanseri olan hastaların %90'ından fazlasında, sadece uygun lokal tedavi ile 10 yıl hastalıksız sağkalım sağlanmaktadır. Buna karşılık, ilk tanı sırasında evre 3 hastalığı olan ve agresif yaklaşılacak hastaların yaklaşık %50'sinde, 10 yıl içinde nüks görülmemektedir. Dolayısıyla, terapötik yaklaşımların etkinliğini ve güvenilirliğini artırma çabaları devam etmekle birlikte, koruyucu stratejilerin geliştirilmesine olan merak da artmıştır. Hormonal tedavi, kemoprevensiyon, profilaktik cerrahi, diyet ve davranış değişiklikleri, önde gelen araştırma konularıdır (6).

2.1.7.1. Kemoprevensiyon

Klinik çalışmalarda, HR pozitif meme kanseri hastalarına 5 yıl süreyle selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan Tamoksifen tedavisi ile yıllık ölüm oranlarının 1/3, ikinci bir primer veya kontralateral meme kanseri insidansının yaklaşık %40 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Yüksek riskli kişilerde, uzun vadeli anti-östrojen tedavisi ile ilgili çalışmaların en büyüğü NSABP P-1 (veya BCPT, Breast Cancer Prevention)'dir. Tamoksifen alan hastaların %30-50'sinde riskte belirgin azalma görülmüştür. BCPT'de, Tamoksifen'in benign meme hastalığı insidansı ve premalign lezyonlar için meme biyopsilerinin sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak sağkalımda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (38, 97-101).

Raloksifen'in etkilerini inceleyen diğer 2 çalışmada (MORE, Multiple Outcomes of Raloxifene ve RUTH, Raloxifene Use for the Heart), SERM ile tedavi edilen grup için meme kanseri insidansında belirgin bir azalma görülmüştür (102-104).

ER pozitif, Atipik hiperplazi, LCIS veya düşük dereceli DCIS'li hastaların çoğunda Tamoksifen kullanımı FDA tarafından önerilmektedir. Raloksifen, postmenopozal invaziv meme kanser riski yüksek olan kadınlarda prevensiyon amaçlı ve anti-osteoporoz olarak kullanımı onaylanmıştır (105,106).

Çalışmalar, D vitamini konsantrasyonu ile meme kanseri riski arasında ters ilişki olduğunu öne sürmüştür. Retinoidler, vitamin A, β -karoten ve E vitamini, meme kanseri için adjuvan tedavi olarak araştırılmaktadır (6).

2.1.7.2. Profilaktik Cerrahi

Memelerin cerrahi olarak çıkarılması, önleyici yöntem olarak uzun yıllar önerilmiştir. Aile öyküsü ya da BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının varlığı üzerine seçilen yüksek riskli hastaların retrospektif incelemeleri; profilaktik bilateral mastektominin, meme kanseri insidansında %90 veya daha fazla azalma ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (107-110).

Bilateral ooferektomi, over kanser riskini %90'dan fazla azaltmaktadır. Ayrıca premenopozal BRCA1/2 mutasyonlu kadınlarda meme kanseri insidansını azalttığı da gösterilmiştir (106).

2.2. Endokan (ESM-1) Geni

Endokan, ESM-1 (Endothelial Cell Specific Molecule-1) olarak da adlandırılmaktadır. Endokan, ilk olarak endotelyal hücreler tarafından salgılanan, çözünebilir bir dermatan sülfat proteoglikan olarak tanımlanmıştır. HUVEC hücre hattından cDNA kütüphanesinden klonlanmıştır. Endokan geninin aşırı ekspresyonu, tümör anjiogenez ve tümör büyümesinde önemli rol oynar (111-113). Endokanın serum düzeyi endotelyal aktivasyon veya disfonksiyonu ile ilişkili olarak yükselebilir. Enflamasyon veya tümör invazyonuna bağlı olarak aktive olan endotelyumda endokan mRNA seviyeleri anlamlı olarak artmaktadır (115,116). Yüksek endokan seviyeleri; sepsis, behçet hastalığı gibi enflamatuvar durumlarda da bildirilmiştir. Sepsiste yapılan klinik çalışmalar, artmış endokan seviyelerinin kötü prognoz işareti olabileceğini göstermektedir (117-121). İnsanlarda neovaskülarizasyon ilişkili hastalıkların tanısında endokan, potansiyel kullanıma sahip olabilir.

Endokanın mRNA ekspresyonu, endotel hücrelerinden anjiogenik faktörler ve sitokinler tarafından düzenlenir (122-124). VEGF-A ve C (Vascular Endothelial

Growth Factor A-C) , IL-1 (Interleukin-1), TGF- β 1(Tumor Growth Factor β 1) , FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2), endokan ekspresyonunu artırırken; IFN- γ (Interferon- γ), TNF (Tumor Necrosis Factor) ekspresyonu azaltmaktadır (112,125).

2.3. VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A)

VEGF, en az 7 üyeden oluşan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Bunlardan VEGF-A, hücre proliferasyonu, migrasyonunu kolaylaştıran önemli bir pro-anjiogenik faktördür. Tümör hücrelerinde VEGF-A salgılandığında, vasküler endotel hücreleri ve kemik iliği kaynaklı hücrelerin yüzeyinde bulunan VEGF reseptörleri (VEGFR-1 ve -2) ile etkileşir. VEGF-A'nın anjiogenik etkilerinin çoğuna VEGFR-2'nin aracılık ettiği düşünülür. VEGFR-1'in fonksiyonu net değildir (126).

VEGFR Tirozin Kinaz aktivitesine sahiptir. VEGF ile aktive olursa intrasellüler birçok yollar çalışır. VEGF-A'nın PKC/NF-KB (protein kinase C/nuclear factor-KB) üzerinden endokan mRNA ekspresyonunu arttırdığı, PKB/PI3K (protein kinase B/phosphoinositide 3-kinase) üzerinden ters etki gösterdiği saptanmıştır. PI3K inhibitörleri ve PKC aktivatörlerinin endokan mRNA bazal seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ile, endokan siRNA baskılanması ile, VEGF-induced proliferasyon ve migrasyonun etkilendiğini tespit edilmiştir. Bu durum VEGF'in etkisinde endokanın rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (127).

Aşırı VEGF ekspresyonunun, özellikle invaziv tipte meme kanserinde, mikrovasküler dansitede artma ve ALN negatif meme kanserlerinde proliferasyonla ilişkili olduğunu tespit eden çalışmalar vardır (128).

2.4. ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1)

ICAM-1; endokan seviyesini, fonksiyonlarını etkileyen bir moleküldür. LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen-1), heterodimerik bir transmembran glikoproteindir, alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. ICAM-1 ise LFA-1'in karşı reseptörüdür. ICAM'ın LFA-1 ile etkileşime girmesi, birçok hücrel olay açısından önemlidir (129-132).

LFA-1, insan kanındaki monositler, lenfositler ve Jurkat hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Endokan, LFA-1 proteinine direkt olarak bağlanmaktadır. Bu bağlantı üzerinden, endokan geni, LFA-1/ICAM-1 yolağını düzenlemektedir. Üstelik ICAM, ITGAL (Integrin alfa L) ve endokan genleri arasındaki ilişki lenfositlerin enflamasyon

bölgesine yönelmesine ve LFA-1 bağımlı lökosit adhezyon ve aktivasyonuna etki etmektedir (133,134).

2.5. TGF- β 1 (Tumor Growth Factor Beta1)

TGF- β 1 geni, multifonksiyonel homodimer bir protein kodlar (135). TGF- β sinyalizasyon yolu, ligandın hücre membran reseptörüne bağlanması ile aktive olur. Hücre membranında TGF- β tip I (TbRI) ve TGF- β tip II (TbRII) olmak üzere iki reseptör bulunur. Endoglin (β -glican) olarak da adlandırılan TGF- β tip III reseptörleri (TbRIII), TGF- β 'nın ilk iki tip reseptörlere bağlanmasını kolaylaştırır. Aktive TbRI sitozolde bir dizi basamaklar sonunda nukleusa aktarılarak transkripsiyonu regule eder (136,137).

TGF- β , kanser oluşumunda iki farklı şekilde etki gösterir. Bazı durumlarda tümör supresör, bazen de onkogen gibi davranabilir. Normalde hücreler TGF- β 'nın sitostatik ve diferansiasyonu hızlandırıcı etkisi altındadır. TGF- β yolunda herhangi bir duraksama durumunda hiperplazi gelişir, hücre çoğalması hala kontrol altındadır. Premalign durumlarda ise hücreler, TGF- β 'nın proapoptotik etkisi altındadır. TGF- β yolunun baskılanması ile hücre çoğalması kontrolsüz bir şekilde devam eder ve tümörler gelişir. TGF- β onkogenik bir özellik kazanır, tümör hücrelerinde kontrolsüz çoğalma, komşu dokulara invazyon ve metastazlar meydana gelir (136,137).

Diğer yandan, TGF- β 1 geninde en çok çalışılan polimorfizmlerden bir tanesi T29C polimorfizmidir (138). Bu değişim ile genetik yapı değişir ve TGF- β protein ve mRNA'nın düzeylerini artırır. Ayrıca, TGF- β C allelinin invaziv meme kanserinde artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (139).

2.6. FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2, basic FGF)

Fibroblast Growth Factor 18 üyeden oluşan bir glikoprotein ailesidir. FGF'ler, heparinler, proteazlar ve spesifik FGF bağlayan proteinlerin etkisiyle ekstrasellüler matrikse salgılanır. Her FGF'nin sentezlendiği doku ve reseptörleri kendine özgüdür. Değişik reseptörler farklı FGF ligandlarını bağlayabilir. FGFR1, -2, -3 ve -4 olarak dört FGFR (FGF reseptörü) tanımlanmıştır. Tüm FGFR, ligand bağlayan bir ekstrasellüler kısma, transmembran kısma ve intrasellüler Tirozin Kinaz (TK) aktivitesi olan bir bölüme sahiptir. Ligand bağlandıktan sonra, hücre içinde PLC (phospholipase C), STATS (signal transducer and activator of transcription) ve MAPK

(mitogen-activated protein kinase) da içeren kaskatlar başlar.

Tüm bu yollar hücre çoğalması, farklılaşması, apoptozis inhibisyonu ve migrasyon için önemli role sahiptir ve buna ek olarak FGFR sinyalizasyonu anjiogeneze, invazyonda ve yara iyileşmesinde rol alır. FGFR aktivitesinde bozulma, hücre proliferasyon artışı, anjiogeneze ve apoptozis inhibisyonu sonucu kanser oluşumuna yol açabilir. FGFR mutasyonlarının meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Ayrıca, FGF sinyal yolağındaki aktive edici mutasyonların, aşırı ekspresyonun veya gen amplifikasyonunun miyeloproliferatif bozukluklar, lenfoma, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi diğer pek çok malignitede de rolü olduğu gösterilmiştir (141).

FGF-2 ve VEGF meme kanseri tarafından salgılanmakta olup, reseptörleri mezenkimal kök hücre üzerinde bulunur ve bu hücrelerin meme kanser hücrelerine doğru göçünü sağladığı gösterilmiştir (142).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çalışma grubu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran 18-75 yaş arası Meme Kanseri tanılı ve uzak organ metastazı olmayan hastalardan belirlendi. Çalışmaya 50 kadın hasta dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalık, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, periferik vasküler hastalık, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, metastatik meme kanseri ve başka malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kontrol grubunun seçimi

Sağlıklı kontrol grubu, herhangi bir nedenle polikliniklere başvuran 18-75 yaş arası, ek kronik bir hastalığı olmayan gönüllü kadınlardan seçilmiş olup genel toplum örneklemini değildir. Tanımlanan özellikler yönünden uyumlu bulunan 30 kişi kontrol grubu olarak araştırmaya alınmıştır.

3.3. Çalışma grubu ve kontrol grubunun bilgilerine ulaşılması

Tüm olgularla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'nde görüşüldü. Çalışmaya katılan kişilere Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde "Gönüllü Bilgilendirme Formu" okutulup imzalatılarak aydınlatılmış onamları alındı.

Anamnez alındıktan sonra istirahat halinde tansiyon arteryel (TA) değerleri ölçüldü. Hastaların TA açısından sınıflandırılmasında 2015 yılında yayınlanan "Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu'ndan" yararlanıldı. TA <140/90 mmhg ölçülen kişiler normotansif, TA ≥140/90 mmhg ölçülen kişiler hipertansif olarak sınıflandırıldı.

Boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek, VKİ vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Hastaların Obezite açısından VKİ (kg/m²)'e göre gruplandırılmasında "TEMED Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu" tarafından hazırlanan "2016 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan" yararlanıldı. Düşük kilolu: VKİ <18,5; Normal: 18,5-24,9; Fazla kilolu: 25,0-29,9; Obezite:30,0-39,9; Morbid obezite ≥40 olacak şekilde sınıflandırıldı.

Prognostik parametreler ve diğer bilgiler hastaların dosyalarından öğrenildi.

3.4. Biyokimyasal ölçümler

Tüm hasta ve kontrol grubundaki kadınlardan muayene veya kontrol tetkikleri için kan alınırken 1 jelli biyokimya tüpü, 1 hemogram tüpüne fazladan kan örnekleri alındı. Kanların hemolizli ya da lipemik görünümde olmamasına dikkat edildi. Alınan örnekler ilk 30 dakika içinde 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek 1 plazma numunesi ve 2 serum numunesi ayrıldı. Örnekler listeye göre kodlama sistemi ile kodlandı ve çalışma zamanına kadar numune saklama kutusunda ve -80 C'de saklandı. Tekrar dondurma çözme yapılmadı.

Bu kanlarda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında endokan, VEGF-A, ICAM-1, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri Elisa yöntemi kullanılarak ölçümleri yapıldı.

3.5. Endokan, VEGF-A, ICAM-1, TGF- β 1 ve FGF-2 çalışma yöntemi

Endokan (LS-F2665, LSBio, Seattle, WA, USA), , VEGF-A (KHG0111, Thermo Fisher Scientific), ICAM-1 (BMS 201, Bender Med Systems, Vienna, Austria), TGF- β 1 (BMS249/4, Bender Med Systems, Vienna, Austria) ve FGF-2 (LS-F955, LSBio, Seattle, WA, USA) düzeyleri; serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Kitler için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12'dir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS Bilgisayar Paket İstatistik Programı (Versiyon 22.0; IBM Armonk, NY) kullanılmıştır. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma ($\pm$ SS), ortanca, minimum ve maksimum kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-Kare Testi ile analiz edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Korelasyonun değerlendirilmesi "0,00-0,24:zayıf korelasyon, 0,25-0,49:orta düzeyli korelasyon, 0,50-0,74:güçlü korelasyon ve 0,75-1,00 çok güçlü korelasyon" olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4.SONUÇLAR

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında VKİ, kan basıncı, menopoz ve aile öyküsü durumu

DEĞİŞKENLER	HASTA (n=50) (%)	KONTROL (n=30) (%)	p
VKİ			0,009
Normal	11(22,0)	15(50,0)	
Fazla kilolu-obez	35(70,0)	15(50,0)	
Morbid obez	4(8,0)	0(0,0)	
Kan Basıncı			1,000
Normotansif	49(98,0)	29(96,7)	
Hipertansif	1(2,0)	1(3,3)	
Menopoz			0,0001
Premenopoz	6(12,0)	15(50,0)	
Postmenopoz	44(88,0)	15(50,0)	
Ailede meme ca öyküsü			0,288
Var	3(6,0)	0(0,0)	
Yok	47(94,0)	30(100,0)	

n: sayı, %: sütun yüzdesi, p: ki-kare testi

Hasta grubunun %22'si normal kilolu, %70'i fazla kilolu-obez; kontrol grubunun %50'si normal kilolu, %50'si fazla kilolu-obez sınıfındadır. Kan basıncı açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun %98'i, kontrol grubunun ise %96,7'si normotansif ölçülmüştür. Hasta grubunun %94'ünde ve kontrol grubunun tamamında ailede meme kanseri öyküsü yoktur. (Tablo 4.1).

Hasta grubunun %12'si premenopozda iken, %88'i postmenopoz dönemdedir. Kontrol grubunun ise %50'si premenopozda iken %50'si postmenopoz dönemdedir. Hasta ve kontrol gruplarında menopoz durumu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,0001$) (Tablo 4.1). Bu farklılık hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olmasına bağlanabilir (Tablo 4.2).

Hasta grubunun adet süresi ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

İlk gebelik yaşı ortalaması ve toplam emzirme süresi ortalamaları hasta grubu ve kontrol grubunda birbirine yakındır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında yaş, adet süresi, ilk gebelik yaşı ve toplam emzirme süresi

DEĞİŞKENLER	HASTA (n=50)		KONTROL (n=30)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş	54,2 ±9,9	54,0 (34,0-74,0)	44,3 ±17,1	42,0 (15,0-71,0)	0,0001
Adet süresi	32,6 ±4,7	33,0 (21,0-42,0)	22,5 ±8,8	23,0 (6,0-35,0)	0,016
İlk gebelik yaşı	22,3 ±4,2	21,0 (16,0-35,0)	23,9 ±6,2	21,0 (16,0-37,0)	0,413
Toplam emzirme süresi	26,2 ±22,1	20,0 (0,0-96,0)	25,7 ±24,7	17,5 (1,0-90,0)	0,624

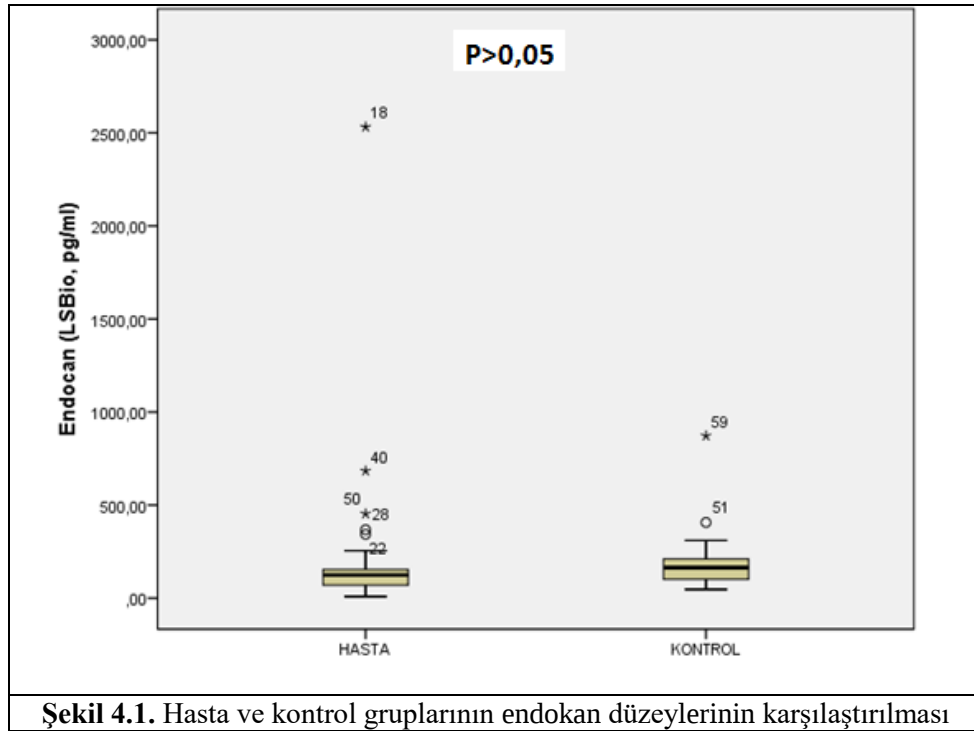
SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Tablo 4.3. Değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	HASTA (n=50)		KONTROL (n=30)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	
Endokan	185,4032 ±358,2175	124,4632 (8,7938- 2531,5226)	186,0069 ±155,7838	164,1631 (46,5029-872,0548)	0,080
ICAM 1	424,4356 ±96,3233	428,3871 (216,2396- 50,1584)	391,5125 ±88,9317	375,1436 (253,1129-671,7191)	0,097
VEGF-A	255,1551 ±161,9675	234,7882 (40,5482- 825,4616)	143,2600 ±62,5953	124,2512 (59,7685-268,6906)	0,0001
TGF-β1	44,8925 ±17,0339	44,0881 (5,9573-86,6389)	50,0607 ±19,1296	52,2714 (1,8939-81,5309)	0,152
FGF 2	460,3281 ±165,0621	415,7527 (258,4671-105,1319)	375,3639 ±71,1359	355,5156 (291,9321-566,3452)	0,005

SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

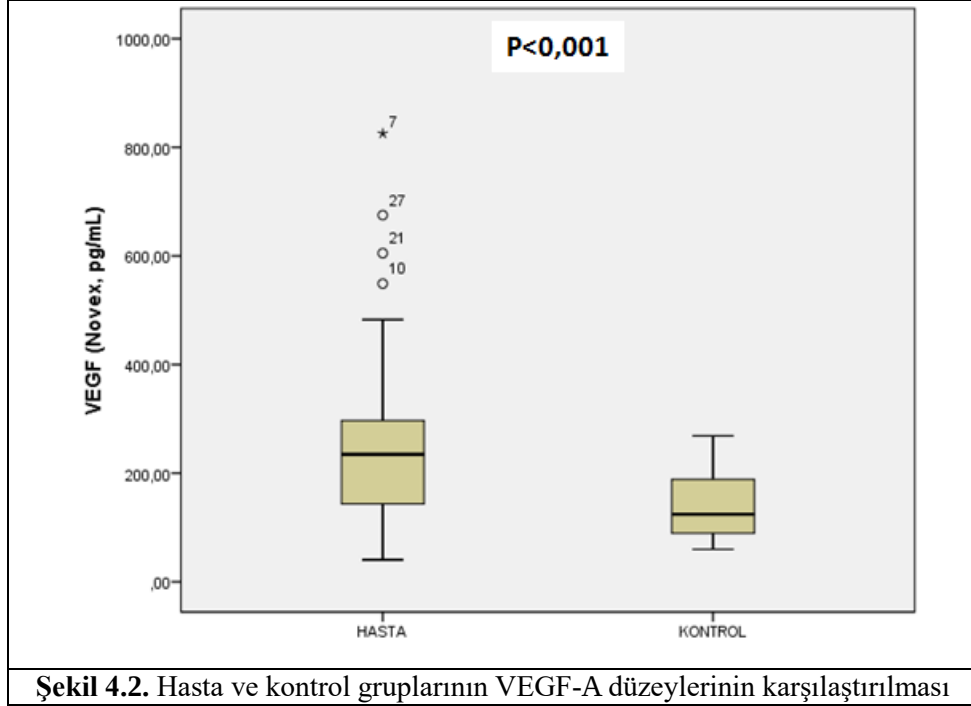
Hasta grubunun ortalama serum endokan düzeyi 185,4032 ±358,2175 pg/ml iken, kontrol grubunun ortalama serum endokan düzeyi 186,0069 ±155,7838 pg/ml ölçülmüştür. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum endokan düzeyi ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).



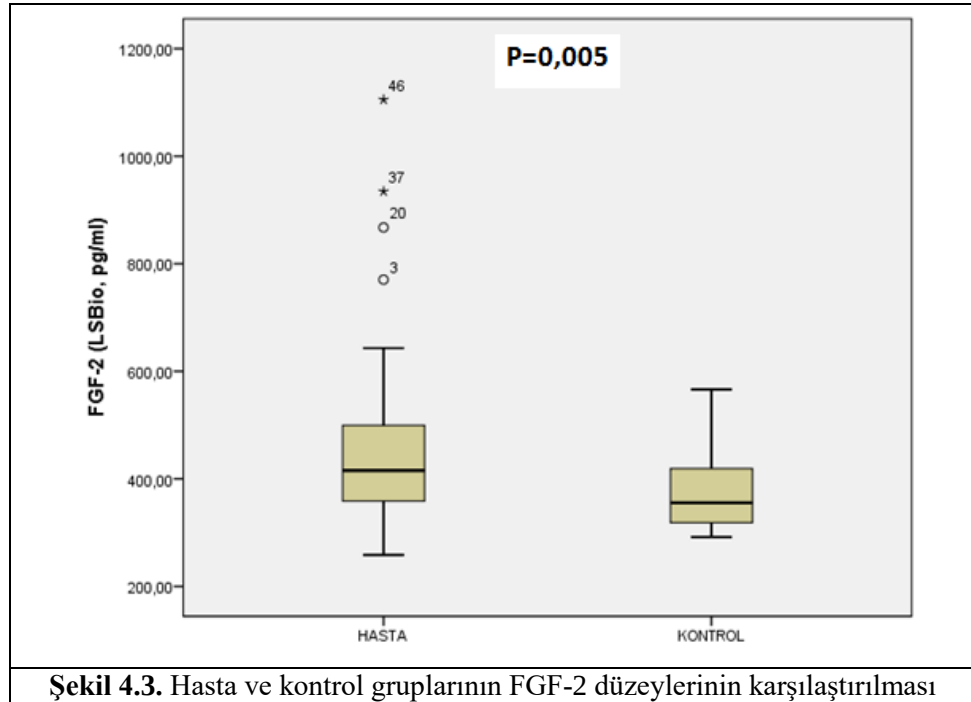
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının endokan düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunun serum ICAM-1 düzeyi ortalaması $424,4356 \pm 96,3233$ ng/ml, kontrol grubunun serum ICAM-1 düzeyi ortalaması ise $391,5125 \pm 88,9317$ ng/ml ölçülmüştür. Hasta grubunun TGF- β 1 düzeyi ortalaması ($44,8925 \pm 17,0339$ ng/ml), kontrol grubunun TGF- β 1 düzeyi ortalamasına ($50,0607 \pm 19,1296$ ng/ml) yakın ölçülmüştür. Hasta grubu ve kontrol grubu serum ICAM-1 ve TGF- β 1 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Hasta grubunun VEGF-A düzeyleri ortalaması ($255,1551 \pm 161,9675$ pg/ml) kontrol grubunun VEGF-A ortalamasından ($143,2600 \pm 62,5953$ pg/ml) daha yüksek ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.2).



Hasta grubu serum FGF-2 düzeyi ortalaması $460,3281 \pm 165,0621$ pg/ml, kontrol grubu serum FGF-2 düzeyi ortalaması $375,3639 \pm 71,1359$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Hasta grubunun serum FGF-2 düzeyi ortalaması kontrol grubunun serum FGF-2 düzeyi ortalamasından daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.3).



Tablo 4.4. Hasta grubunda tümör özellikleri, meme kanseri evresi ve çocuk sayısı dağılımı

DEĞİŞKENLER	n	%	DEĞİŞKENLER	n	%
Tümör Çapı			Histolojik grade		
Tis	1	2,0	1	4	9,5
T1a	-	-	2	24	57,1
T1b	7	14,3	3	14	33,4
T1c	10	20,4	ER durumu		
T2	27	55,1	Var	38	77,6
T3	4	8,2	Yok	11	22,4
T4	-	-	PR durumu		
ALN durumu			Var	32	65,3
Var	30	60,0	Yok	17	34,7
Yok	20	40,0	Cerb B2		
ALN sayısı			Var	25	51,0
N0	20	40,8	Yok	24	49,0
N1	14	28,6	Mokelüler subtip		
N2	13	26,5	Luminal A	21	42,0
N3	2	4,1	Luminal B	14	28,0
TNM Evresi			HER 2+	10	20,0
1A	8	16,32	Bazal like	5	10,0
1B	-	-	Çocuk sayısı		
2A	15	30,62	0	7	14,0
2B	11	22,45	1	10	20,0
3A	13	26,53	2	23	46,0
3B	-	-	3	5	10,0
3C	2	4,08	4	4	8,0
Histolojik tip			5	1	2,0
Lobüler	6	12,0			
Duktal	39	78,0			
Diğer	5	10,0			

n: sayı, %:sütun yüzdesi

Hasta grubunda değişkenlerin dağılımı Tablo 4.4'te görülmektedir. Hastaların %8,2'si T3, %55,1'i T2 ve %34,7'si T1 çapında tümörlere sahiptir. ALN tutulumu %60

oranından pozitif olarak saptanmıştır ve hastaların %28'6'sında N1 evrede görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilecek hasta grubu belirlenirken uzak organ metastazı olmayan (M0) hastalar seçilmiştir. Hasta grubu TNM sınıflamasına göre evrelendirildiğinde; hastaların %16,3'ü evre 1, %30,6'sı evre 3 ve %53'ü evre 2 (%30,6'sı evre 2A, %22,4'ü evre 2B olmak üzere) karsinoma sahiptir (Tablo 4.4).

Tümörlerinin %78,0 duktal tipte, %57,1 oranında grade 2 özelliğinde olduğu görülmüştür. Hastalardan 8 tanesinin histolojik grade bilgisine ulaşılamadığı için değerlendirmeye alınamamıştır. Hastaların %77,6'sında ER pozitif iken PR pozitifliği %65,3 oranında görülmüştür. C erbB2 durumu açısından değerlendirildiğinde %51,0 oranında pozitiflik saptanmıştır. Moleküler subtip açısından değerlendirildiğinde, hastaların %42'si luminal a, %28'i luminal b, %20'si HER 2+, %10'u bazal-like sınıfında olacak şekilde dağılım göstermiştir (Tablo 4.4).

Hastaların %14,0'ü hiç doğum yapmamıştır (nullipar). %20,0'sinin 3 veya daha fazla sayıda doğum yapmış (multipar) olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.5. Tümör boyutuna göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	T1 Ortalama ±SS	T2 Ortalama ±SS	T3 Ortalama ±SS	P
Endokan	154,7599±151,0323	126,8689±99,4603	732,9829±1201,4574	0,482
ICAM-1	413,4879±98,2531	418,8573±92,8528	507,8389±108,5296	0,265
VEGF-A	217,5035±70,0862	272,0515±207,4032	336,3423±66,5109	0,137
TGF-β1	51,4548±16,0230	38,9605±15,5551	53,7347±22,2083	0,081
FGF-2	464,0910±178,1159	465,2065±171,9246	422,4457±78,0053	0,971

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi hasta grubunun serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF-β1, FGF-2 düzeyleri ortalamaları ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.6. ALN invazyonuna göre değişkenlerin durumu

Değişkenler	ALN invazyonu var Ortalama ±SS	ALN invazyonu yok Ortalama ±SS	P
Endokan	212,9909 ±456,9057	144,0218 ±96,3732	0,458
ICAM-1	420,8311 ±103,4646	429,8424 ±86,8192	0,470
TGF-β1	45,7408 ±17,9732	43,6201 ±15,8871	0,362
VEGF-A	265,9931 ±177,7915	238,8981 ±137,6391	0,649
FGF-2	434,3815 ±139,9216	499,2479 ±194,2291	0,148

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

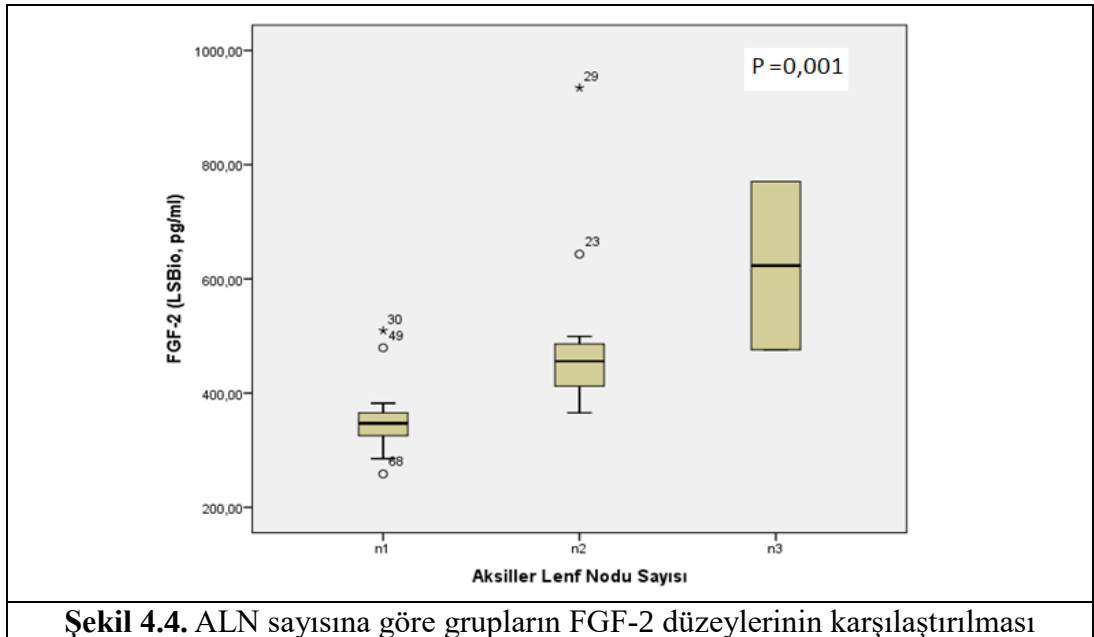
Hastaların ALN İnvazyonu ile serum endokan, ICAM-1, TGF- β 1, VEGF-A, FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Tutulan ALN sayısına göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	N1 Ortalama $\pm$ SS	N2 Ortalama $\pm$ SS	N3 Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	160,5538 $\pm$ 184,3217	104,9319 $\pm$ 50,3149	1324,7235 $\pm$ 1706,6716	0,482
ICAM-1	390,5463 $\pm$ 112,6277	425,8457 $\pm$ 82,8493	547,5216 $\pm$ 82,3938	0,081
VEGF-A	234,9775 $\pm$ 214,4620	281,7940 $\pm$ 148,5989	366,5796 $\pm$ 126,7707	0,238
TGF- β 1	39,4512 $\pm$ 21,3478	51,9152 $\pm$ 13,4734	52,4389 $\pm$ 9,7249	0,148
FGF-2	358,6231 $\pm$ 66,0550	490,6628 $\pm$ 150,6764	623,2357 $\pm$ 208,2374	0,001

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

ALN tutulum olan hasta grubunda, tutulan nod sayısına göre serum endokan, ICAM-1, VEGF-A ve TGF- β 1 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, ALN sayısı ile serum FGF-2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). N2 grubundaki hastaların FGF-2 düzeyleri ortalaması N1 grubundaki hastaların FGF-2 düzeyleri ortalamasından daha yüksek ve Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.7 ve Şekil 4.4).



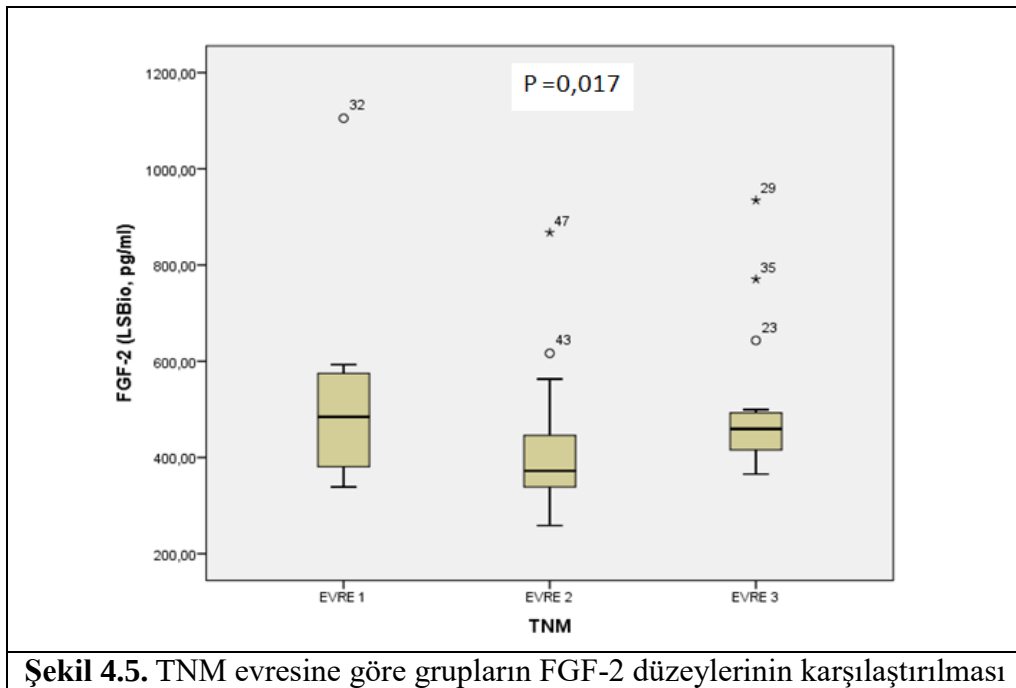
Şekil 4.4. ALN sayısına göre grupların FGF-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8. TNM evresine göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Evre 1 Ortalama ±SS	Evre 2 Ortalama ±SS	Evre 3 Ortalama ±SS	p
Endokan	151,3829 ±99,5219	150,6586 ±148,4657	267,5708 ±628,0422	0,832
ICAM-1	418,7272 ±88,3976	412,1030 ±103,1248	442,0692 ±90,5613	0,694
VEGF-A	198,2582 ±57,2125	249,2916 ±191,7444	293,0988 ±144,7931	0,267
TGF-β1	45,1156 ±12,3047	40,9152 ±19,6931	51,9851 ±12,7432	0,093
FGF-2	540,4098 ±245,8759	410,8616 ±128,1399	508,3392 ±157,2686	0,017

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

Tablo 4.8'de hasta grubu TNM evresi ile değişkenlerin ilişkisi görülmektedir. Hastalık evresi ile serum endokan, ICAM-1, VEGF-A ve TGF-β1 düzeyleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat, Evre 3 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyleri ortalaması Evre 2 grubundaki hastaların FGF-2 düzeyleri ortalamasından daha yüksek ve Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testi'ne göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Hasta grubunda TNM evrelemesine göre serum FGF-2 düzeyleri ortalaması arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Şekil 4.5).



Tablo 4.9. Tümörün histolojik tipine göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Duktal Ortalama $\pm$ SS	Lobüler Ortalama $\pm$ SS	Diğer Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	196,0877 $\pm$ 401,9861	187,4060 $\pm$ 140,1349	99,6609 $\pm$ 43,9293	0,469
ICAM-1	422,5268 $\pm$ 98,3396	414,9548 $\pm$ 95,6856	450,7012 $\pm$ 96,4851	0,886
VEGF-A	249,5105 $\pm$ 155,8153	231,4448 $\pm$ 232,5466	327,6353 $\pm$ 124,0844	0,184
TGF- β 1	42,6056 $\pm$ 17,0371	47,2965 $\pm$ 12,7337	59,8454 $\pm$ 15,9718	0,085
FGF-2	461,1449 $\pm$ 159,8703	438,6204 $\pm$ 218,8767	480,0055 $\pm$ 172,8299	0,531

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

Hastaların serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1, FGF-2 düzeyleri ortalamaları ile tümörlerin histolojik tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Tümörün histolojik grade'ine göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grade 1 Ortalama $\pm$ SS	Grade 2 Ortalama $\pm$ SS	Grade 3 Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	140,3299 $\pm$ 142,2303	220,2914 $\pm$ 499,8536	143,4243 $\pm$ 91,8244	0,775
ICAM-1	424,6329 $\pm$ 95,1857	438,0650 $\pm$ 106,9651	397,2174 $\pm$ 88,3403	0,573
VEGF-A	172,7203 $\pm$ 63,6476	235,8209 $\pm$ 144,8069	306,2152 $\pm$ 191,7260	0,265
TGF β 1	44,0390 $\pm$ 18,3113	42,8428 $\pm$ 19,0227	42,9835 $\pm$ 11,6977	0,945
FGF-2	516,1477 $\pm$ 110,4852	435,2739 $\pm$ 121,3666	527,3824 $\pm$ 247,2812	0,364

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

Tümörlerin histolojik grade'lerine göre hastaların serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Östrojen reseptörü durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	ER pozitif Ortalama $\pm$ SS	ER negatif Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	200,6314 $\pm$ 408,0951	143,1118 $\pm$ 91,7994	0,811
ICAM-1	435,9931 $\pm$ 96,9626	382,8405 $\pm$ 90,7312	0,134
VEGF-A	266,5735 $\pm$ 180,7971	218,9726 $\pm$ 74,3865	0,573
TGF β 1	44,3898 $\pm$ 17,2359	42,9116 $\pm$ 12,2503	0,666
FGF-2	431,0761 $\pm$ 127,4372	563,3029 $\pm$ 241,7715	0,042

SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Tablo 4.11'de görüldüğü gibi hasta grubunda Östrojen Reseptör durumu ile serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Serum FGF-2 düzeyi ortalaması ise, ER negatif olan hasta grubunda ER pozitif olan hasta grubundan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.12. Progesteron reseptörü durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	PR pozitif Ortalama $\pm$ SS	PR negatif Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	145,4426 $\pm$ 133,1213	267,2974 $\pm$ 589,5085	0,858
ICAM-1	417,2879 $\pm$ 89,4579	436,8099 $\pm$ 112,3532	0,437
VEGF-A	277,2815 $\pm$ 190,8409	215,6301 $\pm$ 83,9949	0,549
TGF Beta1	46,2752 $\pm$ 17,2458	39,8843 $\pm$ 13,3175	0,150
FGF-2	433,9493 $\pm$ 136,9230	511,2264 $\pm$ 207,2269	0,099

SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

PR pozitif olan ve PR negatif olan hasta grupları arasında serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. C-erbB2 durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	C-erbB ₂ pozitif Ortalama $\pm$ SS	C-erbB ₂ negatif Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	245,3806 $\pm$ 494,4547	127,6544 $\pm$ 101,5478	0,395
ICAM-1	441,4517 $\pm$ 83,6345	405,9455 $\pm$ 108,5429	0,183
TGF Beta-1	45,9193 $\pm$ 12,6673	42,1189 $\pm$ 19,2051	0,180
VEGF-A	249,0013 $\pm$ 132,1362	263,0703 $\pm$ 193,6655	0,682
FGF-2	480,4071 $\pm$ 199,5726	440,2937 $\pm$ 124,9291	0,952

SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

C-erbB2 pozitif ve C-erbB2 negatif olan hasta gruplarında serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Hasta grubunda subtiplere göre parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Luminal A Ortalama $\pm$ SS	Luminal B Ortalama $\pm$ SS	HER 2+ Ortalama $\pm$ SS	Bazal Like Ortalama $\pm$ SS	P
Endokan	143,1536 $\pm$ 143,7799	307,8703 $\pm$ 648,4193	130,5996 $\pm$ 58,9494	129,5515 $\pm$ 144,9410	0,845
ICAM- 1	396,7453 $\pm$ 65,3782	473,9417 $\pm$ 120,6872	424,8434 $\pm$ 83,1107	401,3025 $\pm$ 127,0205	0,157
VEGF-A	267,8132 $\pm$ 224,6299	243,6074 $\pm$ 99,0422	261,6371 $\pm$ 109,0094	221,3610 $\pm$ 87,2302	0,773
TGF- β 1	48,1987 $\pm$ 22,6469	41,2577 $\pm$ 12,1479	46,3634 $\pm$ 10,0069	38,2423 $\pm$ 10,9894	0,570
FGF-2	433,6007 $\pm$ 134,3958	445,1541 $\pm$ 131,9491	489,3757 $\pm$ 233,1369	556,9750 $\pm$ 215,0033	0,391

SS: standart sapma, p: Kruskal Wallis Test

Tablo 4.14'te hasta grubunun serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri ortalamaları moleküler subtiplerle karşılatırılmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Hasta grubunda meme kanseri aile öyküsüne göre değişkenlerin durumu

Değişkenler	Aile öyküsü var Ortalama ±SS	Aile öyküsü yok Ortalama ±SS	p
Endokan	192,9281 ±138,6779	184,9229 ±368,5762	0,347
ICAM- 1	436,5962 ±79,4122	423,6594 ±97,9736	0,902
VEGF-A	370,5529 ±203,4974	247,7893 ±158,8079	0,244
TGF-β1	49,5636 ±12,8733	44,5944 ±17,3309	0,527
FGF-2	489,3757 ±57,9631	458,4739 ±169,7579	0,244

SS: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Hasta grubunda ailesinde meme kanseri olan ve olmayan grupların serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF-β1 ve FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Değişkenlerin ilk gebelik yaşı, çocuk sayısı, toplam emzirme süresi ile ilişkisi ve endokanın diğer değişkenler ile ilişkisi

İlk gebelik yaşı (r)	İlk gebelik yaşı (r)							
Çocuk sayısı (r)	-0,323*	Çocuk sayısı (r)						
Emzirme süresi (r)	-0,322*	0,591**	Emzirme süresi (r)					
Endokan (r)	-0,012	0,117	0,137	Endokan (r)				
ICAM-1 (r)	-0,014	0,031	-0,125	0,049	ICAM-1 (r)			
VEGF-A (r)	0,311*	0,000	-0,191	0,149	0,166	VEGF-A (r)		
TGF-β1 (r)	0,253	-0,085	0,041	-0,110	-0,087	0,306*	TGF-β1 (r)	
FGF-2 (r)	-0,008	0,381**	0,142	0,103	0,230	0,030	-0,135	FGF-2 (r)

Spearman korelasyon analizi, korelasyon katsayısı (r); “0,00-0,24:zayıf korelasyon, 0,25-0,49:orta düzeyli korelasyon, 0,50-0,74:güçlü korelasyon ve 0,75-1,00 çok güçlü korelasyon”

*: istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi <0,01; **: istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi <0,05

Hasta grubunda serum endokan, ICAM-1 ve TGF-β1 düzeyleri ile ilk gebelik yaşı, çocuk sayısı ve toplam emzirme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16’te hasta grubunda ilk gebelik yaşı ile serum VEGF-A düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (p<0,01). Yine Tablo 4.16’te görüldüğü gibi hasta grubunda çocuk sayısı ile serum FGF-2 düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı

korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Hasta grubunda serum endokan, ICAM-1, VEGF-A, TGF- β 1 ve FGF-2 düzeyleri kendi aralarında değerlendirilmiştir. Serum endokan, ICAM-1 ve FGF-2 düzeylerinin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine Serum VEGF-A ve TGF- β 1 düzeyleri ile serum endokan, ICAM-1 ve FGF-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, serum VEGF-A düzeyi ile serum TGF- β 1 düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 4.16).

5. TARTIŞMA

Endokan, yeni bir kan ve doku bazlı biyomarkırdır. Endokan mRNA, ESM1 geninin in vivo ve in vitro bir yansımasını sunmaktadır. Literatür taramasında endokanın, çeşitli tümöral ve enflamatuar hastalıklar ile ilişkisi ve prognostik açıdan anlamlılığı çalışılmıştır. Bazı kanserlerin erken teşhisinin yanı sıra, güvenilir bir prognostik markır olarak da tespit edilmiştir. Kanser tedavisi, yeni tedavi hedefleri ve anti-kanser moleküllerin tanımlanmasıyla önemli değişiklikler geçirmiştir. Anti-kanserojen ajanlar hücre spesifik değildir, fakat anti-anjiogenik ajanlar spesifik olarak vaskülogenezisi hedef alır. Çoğu kanserde anjiogenez VEGF aracılı olduğu için anti-VEGF ajanlarının kullanımı en köklü yöntemdir. Endokan, endotel hücrelerinde VEGF ile uyarılır. Böylece, VEGF blokajı ile endokan düzeyinde belirgin azalma görülür. Ayrıca, endokan sinyal yolağının kendisi, anti-anjiogenik tedavi için geçerli bir hedef sağlayabilir. Bunun yanında, hastaların seçiminde ve çeşitli anti-kanser ve anti-anjiogenik ajanlara yanıtın izlenmesinde de anahtar moleküler markır olarak kullanılabileceği savunulmaktadır (127).

Örneğin, 2009'da Medüller Tiroid Karsinomu'nda Ret mutasyonlarını değerlendiren Ameer ve arkadaşları; mutasyon olan tümör dokularında endokan geninin, lenf nodu tutulumu olan ve uzak metastazı olan grupta, lenf nodu negatif olan non-metastatik gruptan daha fazla eksprese edildiğini saptamışlardır. Aynı dokular immünohistokimyasal boyama ile değerlendirilmiş ve lenf nodu tutulumu pozitif ve uzak metastazı olan grupta endokan protein seviyesi de yüksek tespit edilmiştir (143).

Chen ve arkadaşları tarafından 2010 yılında; primer hepatosellüler karsinom olan 42 hastada tümörlü doku ile normal dokuda endokan gen ekspresyonu çalışılmıştır. Tümör dokusundaki endotelial hücrelerde endokan ekspresyonunun daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca, endokan mRNA düzeyinin; serum alfa-fetoprotein düzeyi, tümör mikrodamar yoğunluğu, VEGFR mRNA düzeyi ve vasküler invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Primer HCC hastalarında endokanın prognostik belirleyici olarak kullanılabileceği savunulmuştur (144).

Liu ve arkadaşları; mide kanserinde serum endokan düzeyinin, tümörün histopatolojik özellikleri, mikrodamar yoğunluğu, uzak metastaz varlığı ve sağkalımla ilişkisini araştırmışlardır. İmmünohistokimyasal analizler sonucu, mide kanserinde

serum endokan düzeyinin, kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, hastaların yaşam süreleri ile endokan ekspresyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endokan ekspresyonu yüksek olan hastalarda yaşam süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Mide kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu savunulmuştur. Tümör progresyon mekanizmaları üzerinde endokanın rolü olduğu ve tedavi hedefi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (145).

Kang ve arkadaşları 2012 yılında; kolon kanserinde endokan ekspresyonunun metastaz oluşumu ve tümör invazyonu ile ilişkisini değerlendirmiştir. Ekspresyon siRNA ile baskılandığında, tümöral hücre göçü ve invazyonun azaldığı, metastazların baskılandığı saptanmıştır. Kolon kanseri tedavi yönetiminde endokanın belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (146).

Van't Veer LJ ve arkadaşları tarafından 2002 yılında; gen ekspresyon analizi ile meme kanserinin klinik gidişinin öngörülmesi ile ilgili araştırma yapılmıştır. Çalışmaya primer meme kanseri olan 98 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 34 tanesinde 5 yıl içinde uzak metastaz ve 44'ünde 5 yıllık hastalıksız sağkalım izlenmiştir. Ayrıca, 18 hastada BRCA1 mutasyonu, 2 hastada BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Hastalardan alınan örneklerin genetik microarray analizi sonucunda 70 genin ekspresyon farklılığı gösterdiği tespit edilmiştir. Ekspresyonu farklı olan bu genlerin (cyclin E2, MCM6, MMP9, RAB6B, ESM-1 gibi) analizinde: Uzak metastaz görülen hastalarda ESM-1 gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. ESM-1'in, kliniği kötüye giden hastalarda prognostik belirteç ve tedavi hedefi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (147).

Metastatik meme kanserinde, organ spesifik sinyal yolağı ile ilgili hayvan deneyinde (Riessa M. ve ark. 2015); meme tümörü (TMD-231), meme kanserinin akciğer metastazı (LMD-231), kemik metastazı (BMD-231), adrenal metastazı (ADMD-231) ve beyin metastazı (231-BR) varyantları araştırmaya dahil edilmiştir. Gen ekspresyonu karşılaştırmasında, ESM1'in tüm metastatik hücre tiplerinde, TMD-231 hücreleriyle karşılaştırıldığında, upregule olduğu saptanmıştır (148).

Atsunobu Sagara ve arkadaşları 2016'da "Triple Negatif meme kanserinin (TNBC) prognostik belirteci" olarak kullanılıp kullanılamayacağını inceleyen bir çalışma yapılmıştır. İnsan TNBC hücrelerinin çoğunlukla kullanılan modeli olan MDA-MB-231 ve beyin metastatik fenotipi olan MDA-MB-231BR kullanılarak incelenmiştir. MDA-MB-231BR'nin hem in vitro proliferasyon hem de in vivo tümör çoğalması

açısından MDA-MB-231'den daha hızlı olduğu g r lm şt r. ESM1 RNA'nın MDA-MB-231BR'de daha fazla eksprese edildiği ve in vivo olarak da MDA-MB-231BR'de ESM1'in anlamlı olarak daha yüksek ekspresyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, Kaplan–Meier analizi ile relapssız sağkalım değerlendirilmiş; ESM1 ekspresyonu daha fazla olan TNBC hastalarında, relapssız sağkalımın daha kötü olduğu saptanmıştır. Ancak, ESM1'in ifadesinin diğer meme kanseri subtiplerinin (Luminal A, Luminal B, HER2+) prognozu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı g r lm şt r. Bu çalışmaya göre, ESM1 gen ekspresyonunun, TNBC hastalarının prognozunun anlamlı bir göstergesi olabileceği savunulmuştur (149).

Biz alışmamızda, uzak metastazı olmayan meme kanserinde serum endokan düzeyinin prognostik faktörlerle arasındaki ilişkisini değerlendirerek, gelecekteki çalışmalara ışık tutması, prognostik faktör ve tedavi hedefi açısından anlamlılığının inceleneceği projelere zemin olması hedefledik.

Bunun yanında, endokan regülasyonu ve fonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu bilinen VEGF-A, ICAM-1, TGF- 1 ve FGF-2 düzeyleri de çalışma kapsamındadır. Bu zamana kadar, çeşitli çalışmalarda birçok hastalıkta bu proteinler araştırılmıştır. Bizim alışmamızda, bu proteinlerin uzak metastaz olmayan meme kanseri hasta grubunda, kontrol grubu ile kıyaslanarak anlamlılığı, prognostik belirteçlerle ilişkisi, serum endokan düzeyi ile ilişkisi analiz edilmiştir. Anlamlı saptanan sonuçların varlığında, endokan metabolizması üzerine etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bizim alışmamızda, hasta grubu ve kontrol grubunun ortalama serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun sebebi, hastaların metastatik tümörünün olmaması, çalışmaya erken evre ve lokal ileri evre hastaların alınması olabilir. Kasım 2016'da yayınlanan hayvan deneyi sonucunda, ESM1 gen ekspresyonunun TNBC dışındaki meme kanseri subtiplerinin prognozunda anlam taşımadığı ifade edilmiştir (149). Bizim verilerimizde meme kanseri moleküler subtipler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız, prognostik anlamlılığı belirleme, serum endokan cut-off düzeyi belirleme ve sağkalım yönünden analizi için tasarlanmamıştır. Daha sonra yapılacak olan çalışmaların, prognostik önemi belirleme, sağ kalıma etkisini değerlendirecek şekilde planlanması önerilir.

Hasta grubunda TNM evrelemesine göre serum endokan düzeyi ortalamaları incelendiğinde, evre 3 gruptaki hastaların serum endokan düzeyleri evre 2 ve evre 1

gruplarındaki hastaların ortalamalarından daha yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Yine serum endokan düzeyi ortalamaları, T3 boyutunda tümörü olan hastalarda T2 ve T1 tümörü olan hastalardan daha yüksek seviyelerde ölçülmüştür. Öte yandan, aynı farklılık T2 ile T1 tümörleri arasında görülmemiştir. Serum endokan düzeyi ortalaması ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

2009'da Maurage ve arkadaşları; Glioblastomalarda endokanın ekspresyon ve lokalizasyonu ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Oligodendroglioma, Astrositoma ve Oligoastrocitoma tümör hücrelerinde endokanın etkisinin tümör derecesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endokan ekspresyonunun, düşük dereceli beyin gliom hücrelerinde negatif, yüksek dereceli beyin gliom hücrelerinde pozitif olduğu saptanmıştır (122). Ancak, bizim çalışmamızda Tablo 4.10'da görüldüğü gibi tümörlerin histolojik derecelerine göre serum endokan, ICAM-1, TGF- β 1, VEGF-A, FGF-2 düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Hastaların serum endokan düzeyleri ortalamaları ile tümörün histolojik tipi, ER durumu ve c-erbB2 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. PR negatif olan hasta grubunun serum endokan düzeyleri ortalaması PR pozitif olan gruba göre daha yüksek ölçülmüştür ancak, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Hastaların ALN tutulumu ile serum endokan düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında, ALN invazyonu olan hasta grubunda serum endokan düzeyi ortalaması ALN invazyonu olmayan gruba göre daha yüksek ölçülmüştür. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. ALN invazyonu olan grupta $\pm$ SS aralığının geniş olması istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmasına sebep olabilir. ALN invazyonu olan grubun tutulan lenf nodu sayısı açısından değerlendirilmesinde, serum endokan düzeyi ortalaması lenf nodu sayısına göre N3 hasta grubunda, N2 ve N1 hasta grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Endokan regülasyonunun, VEGF bağımlı yoldan etkilendiği bilinmektedir. Abid ve arkadaşları 2006 yılında farelerde tümör vasküler endotelinden endokan ekspresyonunu araştırmışlardır. Endokan gen ekspresyonunun sırası ile en yüksek böbrek, dalak ve akciğer tümörlerine ait dokularda olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda; VEGF'in endokan ekspresyonunu indüklediği ve aralarında pozitif

korelasyon olduğu savunulmuştur (150).

Bir başka çalışmada, Griogoriu ve arkadaşları tarafında 2006 yılında; 54 KHDAK (Küçük hücreli dışı akciğer kanseri) hastasında endokan ekspresyonu araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, metastaz durumu ve genel sağkalım ile endokanın mRNA seviyesinin anlamlı ilişkili olduğu ve VEGF indüklenmesi ile endokan ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (151). Bu çalışmaların aksine, Tablo 4.16'te görüldüğü gibi çalışmamızda serum endokan düzeyi ile VEGF-A düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Meme kanseri hastalarında VEGF düzeylerinin prognostik önemine ilişkin çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Toi ve arkadaşları, meme kanseri olan 38 lenf nodu tutulumu negatif ve 65 lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaları izlemişlerdir (medyan süre: 51 ay). VEGF düzeyi yüksek hastaların relapssız sağ kalım oranlarının, diğer gruptan anlamlı derecede daha kötü olduğunu tespit etmişlerdir. Çok değişkenli analizde VEGF, vaskülarizasyon ve lenf nodu durumundan bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (152).

2016'da Monica ve arkadaşları, meme kanserinde VEGF'in diyagnostik gücünü değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 120 duktal adenokarsinom olan hasta (29 kişi evre 1, 30 kişi evre 2, 31 kişi evre 3, 30 kişi evre 4) kontrol grubu olarak 60 sağlıklı kadın ve 60 benign meme hastalığı olan kadın dahil edilmiştir. Sonuç olarak, meme kanserinde VEGF'in yüksek diyagnostik gücü ve kullanışlı olduğunu saptamışlardır. Diyagnostik spesifite ve sensitivite oranı en yüksek evre 3 hastalarda tespit edilmiştir. Bunun yanında, evre 1 ve evre 2 meme kanseri tanısında ve benign meme hastalıkları ile malign durumların ayırtedilmesinde ve erken teşhisinde kullanılabileceği savunulmuştur (153).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun serum VEGF-A düzeyleri ortalaması kontrol grubunun serum VEGF-A düzeyi ortalamasından daha yüksek ölçülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hasta grubunda TNM evrelemesine göre serum VEGF-A düzeyi değerlendirildiğinde, en yüksek düzey evre 3 hastalık grubunda ölçülmüştür. Daha sonra sırası ile evre 2 ve evre 1 hastalık gruplarında da yüksek serum VEGF-A düzeyi ortalamaları ölçülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öte yandan, yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, bizim çalışmamız, VEGF-A'nın prognostik önemine dair görüşleri desteklemektedir.

Tümör boyutu açısından bakıldığında, T3 tümörü olan hastalarda serum VEGF-A düzeyleri ortalamaları, T2 ve T1 tümörü olan hastalardan daha yüksek ve T2 hasta grubunda da T1 hasta grubundan daha yüksek ölçülmüştür ama istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların serum VEGF-A düzeyleri ortalamaları ile tümörün histolojik tipi, HR durumu, c-erbB2 durumu, moleküler subtipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber, tümör derecesine göre bakıldığında, serum VEGF-A düzeyinin grade 1'e göre grade 2 ve grade 3'te yüksek olduğu ve grade 2'ye göre grade 3'te yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Yine, hastaların ALN tutulumu ile serum VEGF-A düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat, serum VEGF-A düzeyleri tutulan lenf nodu sayısına göre değerlendirildiğinde, sırası ile N3 grubu hastalarda, N2 ve N1 grubu hastalardan daha yüksek ölçülmüştür. Ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde, TGF- β 1'in ve meme kanseri ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda; lenf nodu negatif meme kanseri hastalarında TGF- β 1 protein düzeylerinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu (154), TGF- β 1 ekspresyonu olan meme kanserlerinde nüks riskinin artmış olduğu savunulmuştur (137).

İvanovic ve arkadaşları tarafından 2006 yılında; metastatik meme kanseri olan hastalarda yüksek plazma TGF- β 1 düzeylerinin sağkalımda azalma ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada evre 3-4 hasta (n=43), evre 1-2 hasta (n=10) olmak üzere 53 hasta ve 37 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Evre 1-2 hasta grubunun plazma TGF- β 1 düzeyinin, kontrol grubuna çok yakın olduğu, evre 3-4 hasta grubunun plazma TGF- β 1 düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış. Evre 3-4 hastalarda yüksek plazma TGF- β 1 düzeyinin ile düşük sağkalımla arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonunda, kötü prognozlu metastatik meme kanseri hastalarında plazma TGF- β 1 konsantrasyonunun tümör markırı ve prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (155). Bizim çalışmamızda uzak metastaz olmayan hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada serum TGF- β 1 düzeyi ortalamaları birbirine yakın değerlerde çıkmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda lokal ileri ve lokal meme kanser hastalarında, hastalık evresi, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, tümör derecesi, HR durumu, c-erbB2 durumu, moleküler subtipi, ALN invazyon durumu veya tutulan lenf nodu sayısı ile TGF- β 1 serum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışma grubunun non-metastatik hastaları içermesine bağlı olabilir. Diğer taraftan, Hasta grubunda serum TGF- β 1 düzeyi ortalamaları ile serum VEGF-A düzeyi ortalamaları arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$).

Schroder C. ve tarafından 2011 yılında; Primer meme kanseri olan 104 hastanın cerrahi sonrası tümör dokularından ICAM-1 proteinin meme kanserinde prognostik faktörler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalarda %23'ü T1, %66'sı T2, %11'i T3-T4 ve %6'sı grade 1, %53'ü grade 2 ve %41'i grade 3 tümör görülmüştür. ALN tutulumu %24, ER pozitifliği %72 ve PR pozitifliği %82 oranında görülmüştür. Hastaların klinik takiplerine göre prognostik faktörlerle analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, yüksek ICAM-1 ekspresyonunun pozitif nodal tutulum, yüksek grade, ilerlemiş klinik evre ve negatif ER ile anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, yaş, evre, PR durumu ve histolojik tip ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (156).

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu serum ICAM-1 düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, prognostik faktörlerden TNM evresi, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, tümörün derecesi, HR durumu, c-erbB2 durumu ve ALN invazyon durumu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak tutulan ALN sayısı açısından değerlendirildiğinde, N3 grubu hastaların serum ICAM-1 düzeyinin, N2 ve N1 grubundan daha yüksek ölçüldüğü görülmüştür. Fakat, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Serum ICAM-1 düzeyi ortalaması ile serum endokan düzeyi ortalaması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tümör anjiogenezi için VEGF ve FGF'nin önemli moleküller olduğu bilinmektedir. FGF-2 ligandının ise direkt olarak neovaskülarizasyonla ilişkili olduğu 2007'de yapılan çalışmada tekrar saptanmıştır. Yürütülen araştırmaların sonucunda, FGF sinyal yolağının neoanjiogeneizde majör bir rolü olabileceği belirtilmektedir (157).

2008 yılında Behren ve arkadaşları, KHDAK'nde hücrel proliferasyonda FGF yolaının otokrin ve parakrin sinyal sistemlerini artan oranlarda kullandığını savunmuşlardır. Ayrıca, birçok çalışma insanda akciğer kanserlerinde, spesifik FGF'lerin koekspresyonunu, özellikle de FGF-2 ve FGF-9'un FGFR1 ve FGFR2 ile birlikte malignitede rolü olduğunu belirtmiştir (158). Ancak, KHDAK'de FGF-2'nin prognostik önemi ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (159).

2010 yılında yayınlanan karsinogeneizde FGFR'lerinin rolünün incelendiği bir çalışmada, meme kanserinde FGFR1 Kinaz aktivitesinin inhibisyonu ise yine FGFR1 oluşturan hücrelerde ölüme sebep olmuştur. Bu durum göstermiştir ki, bu hücreler yaşamak için FGFR1 sinyalizasyonuna ihtiyaç duyarlar. Son zamanlarda meme kanserinde FGFR2 fazla üretiminin de aktivasyonda artışa neden olduğu ve ilginç olarak bu reseptörlerin inhibisyonunun da apoptozisi indüklediği rapor edilmiştir. Bu sinyal yolaının apoptozisi engellediği düşünülmektedir (141).

Meme kanserinde FGFR2 amplifikasyonu olduğuna ait kanıtlar artmakta olup in vitro olarak FGFR inhibitörlerine duyarlılıkları gösterilmiştir. Tümör stromasında yüksek düzeylerde FGF-2 ligand ekspresyonu tespit edilmiştir (160). FGF-2 aktive stromal fibroblastlar tarafından sekrete edilir. FGF-2 ligand artışı, FGFR1 fazla salınımı ve ekspresyonuna bağlı olabilir.

Liu Y ve arkadaşları 2000'de meme başı akıntısında artmış FGF-2 içeriğinin meme kanserinde potansiyel tanı testi olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür (161).

Bizim çalışmamızda, hasta grubu serum FGF-2 düzeyi ortalaması ($460,3281 \pm 165,0621$ pg/ml), kontrol grubu serum FGF-2 düzeyi ortalamasından ($380,6941 \pm 79,5639$ pg/ml) daha yüksek ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu durum, meme kanseri hücrelerinde FGFR'lerin ekspresyonunun artışına bağlanabilir. Reseptör ifadelerinin fazlalığı dolayısıyla FGF ligandlarının ortama geldiği ve bu nedenle ortamda fazla konsantrasyonda bulunduklarını düşündürmektedir. Fazla miktarda bulunan FGF'ler FGFR üzerinden hücre içi yolları etkileyerek apoptozisi inhibe ederler.

Bizim çalışmamız, literatürde bulunan, FGFR yolaının apoptozisi engellediği ve malignitede FGF'lerin fazlalığı (161), tümör stromasında yüksek düzeyde FGF ligand varlığı (179), meme kanserinde FGFR1'in yönlendirici etken olduğu (181) ve meme kanserinde potansiyel tanı testi olarak kullanılabileceği (180) görüşlerini

desteklemektedir.

Ayrıca çalışmamızda, tutulan ALN sayısına göre değerlendirildiğinde N2 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyi ortalamaları, N1 grubundaki hastalardan daha yüksek saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Öte yandan, N3 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyi ortalaması N2 ve N1 grubundaki hastalardan daha yüksek ölçülmüştür. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu durum N3 grubundaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Tutulan ALN sayısı açısından homojen gruplarda ve daha fazla sayıda hasta ile çalışmanın tekrarlanması ile, anlamlı farklılık tespit edileceği beklenmektedir.

Diğer bir prognostik faktör olan TNM evresi açısından bakıldığında, evre 3 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyleri ortalaması, evre 2 grubundaki hastalardan daha yüksek çıkmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak serum FGF-2 düzeyleri ortalamaları ile tümör boyutu ve ALN tutulumu ile arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Koziczak ve arkadaşları tarafından 2004'te yapılan bir çalışmada FGFR aktivitesinin selektif inhibisyonu ile meme kanser hücre kültürlerinde büyümenin G1 fazında durduğu saptanmıştır (162).

Nitekim, meme kanseri hastalarını içeren TKI tedavisi üzerinde birçok çalışma devam etmektedir ve FGFR sinyal mekanizması yoluyla etki ettikleri tespit edilmektedir (163).

Hormon reseptörlerinin araştırılmasında, ER negatif olan hasta grubunun serum FGF-2 düzey ortalamasının ER pozitif olan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,042$). Ancak, PR negatif olan grubun serum FGF-2 düzeyi ortalamaları PR pozitif gruptan daha yüksek ölçülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Prognostik faktörler açısından genel bir analiz yaparsak, FGF-2 değerinin kötü prognozla ilişkili olabileceği (164,165) yönündeki çalışmaları desteklemektedir. Yine, tedavi hedefi olarak FGF/FGFR sinyal yolağının kullanılabileceği (162,163) görüşlerini desteklemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda 50 hasta ve 30 kontrol grubu analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması, menopoz durumu, adet süresi ortalaması ve VKİ

açısından anlamlı farklılıklar görölmüştür.

Hasta grubunun tümör boyutu, tutulan ALN sayısı ve TNM evresi yüzdelerinin dengeli dağılmadığı görölmüştür.

Metastaz olmayan meme kanserinde serum endokan, ICAM-1, TGF-β1, VEGF-A ve FGF-2 düzeylerinin prognostik faktörler ve birbirleri ile ilişkinin değerlendirilmesinin daha geniş hasta ve kontrol grubunda tekrar araştırılması önerilir. Hasta ve kontrol grubu alınırken, grupların katılımcı sayıları, menopoz durumu, adet süresi ve VKİ açısından aralarında farklılık olmayacak şekilde belirlenmesi önerilir.

Meme kanseri hastalarının TNM evresi, tümör çapı, tümörün histolojik derecesi, histolojik tipi, tutulan lenf nodu sayısı, ER durumu ve PR durumu açısından daha dengeli dağılımlara sahip, uzak organ metastazı olan hastaların da dahil edildiği homojen gruplarda çalışmanın tekrarlanması ile anlamlı sonuçlara ulaşılacağı öngörülebilir.

Ayrıca, gerçekleştirilecek olan çalışmalarda, endokan ve diğer belirteçlerin prognostik önemi, sağ kalıma etkisi, tedavi hedefi olarak değerin incelenebilmesi için yapılacak analizlere uygun olarak planlanması önerilir.

6. BULGULAR

1. Erken evre ve lokal ileri evre meme kanserinde serum endokan düzeyinin kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
2. Non-metastatik meme kanseri hastalarında prognostik faktörler ile serum endokan düzeyi ortalaması tek tek karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.
3. Hasta grubunun serum VEGF-A düzeyleri ortalaması, kontrol grubundan daha yüksek ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).
4. Hasta grubu serum FGF-2 düzeyi ortalaması, kontrol grubu serum FGF-2 düzeyi ortalamasından daha yüksek ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,005$).
5. Tutulan ALN sayısına göre değerlendirildiğinde N2 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyi ortalamaları, N1 grubundaki hastalardan daha yüksek saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).
6. TNM evresi açısından bakıldığında, evre 3 grubundaki hastaların serum FGF-2 düzeyleri ortalaması, evre 2 grubundaki hastalardan daha yüksek çıkmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$).
7. Hormon reseptörlerinin araştırılmasında, ER negatif olan hasta grubunun serum FGF-2 düzey ortalamasının ER pozitif olan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,042$).
8. Hasta grubunda çocuk sayısı ile serum FGF-2 düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).
9. Hasta grubunda ilk gebelik yaşı ile serum VEGF-A düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$).
10. Hasta grubunda serum VEGF-A düzeyi ile serum TGF- β 1 düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$).

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2012). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Erişim: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dünya-kanser-istatistikleri-yayinlandi.html> Erişim Tarihi: 06.02.2017.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri İstatistikleri 2017. Erişim: <http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR.pdf> Erişim Tarihi: 01.03.2017.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, 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. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048.
4. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. *Biomed Rep.* 2015 May; 3(3):279-283.
5. Gültekin M. Kanseri Daire Başkanlığı. (2015). Türkiye’de Kanseri Kontrolü Sunum. Erişim: <http://www.atifdizini.com/article/tr-meme-kanserinde-etik-yaklasim-109637.html> Erişim Tarihi: 01.03.2017.
6. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2010). Medical Oncology Self-Evaluation Program, Chapter 6, Breast Cancer, Second Edition. p.:1-14. Athens.
7. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-1399. PMID: 11705483
8. Godwin PJ. Management of familial breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;62(1):19-33. PMID: 10989983
9. Chen JJ, Silver D, Cantor S, et al. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway. *Cancer Res.* 1999;59(7 Suppl):1752s-1756s. PMID: 10197592
10. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418-8423. PMID: 12829800
11. Le Page F, Randrianarison V, Marot D, et al. BRCA1 and BRCA2 Are Necessary for the Transcription-Coupled Repair of the Oxidative 8-Oxo-guanine Lesion in Human Cells. *Cancer Res.* 2000;60(19):5548-5553. PMID: 11034101

12. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med*. 2001;7(5):552-556. PMID: 1139055
13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(14):8418-8423. PMID: 12829800
14. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):121-128. PMID: 17197928
15. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):782-789. PMID: 10741697
16. Offit K. Are BRCA1- and BRCA2-Associated Breast Cancer Different? *J Clin Oncol*. November 1, 2000 2000;18(suppl_1):104s-106. PMID: 11060336
17. Garcia-Closas M, Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status. *Clin Cancer Res*. Dec 15 2008;14(24):8000-8009. PMID: 19088016
18. USPSTF. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2005;143(5):355-361.
19. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(22):1819-1827. PMID: 8230262
20. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study; exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(7):519-527. PMID: 15229477
21. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk—where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):208-221. PMID: 15784178
22. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(3):218-228. PMID: 14759989
23. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol*

Biomarkers Prev. 2007;16(3):439-443. PMID: 17372238

24. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(1):123-139. PMID: 17578664

25. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA.* 2002;287(6):734-741. PMID: 11851540

26. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(4):328-332.

27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333. PMID: 12117397

28. Radvin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(26):1670-1674. PMID: 17442911

29. Ballard-Barbash R, Forman MR, Kipnis V. Dietary fat, serum estrogen levels, and breast cancer risk: a multifaceted story. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):492-494. PMID: 10088613

30. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA.* 1999;281(10):914-920. PMID: 10078488

31. Willet WC. Dietary fat and breast cancer. *Toxicol Sci.* Dec 1999;52(2 Suppl):127-146. PMID: 10630601

32. Mattisson I, Wirfalt E, Johanson U, et al. Intakes of plant foods, fiber and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer.* 2004;90(1):122-127. PMID: 14710218

33. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638. PMID: 12711737

34. Brown WJ, Burton NW, Rowan PJ. Updating the evidence on physical activity and health in women. *Am J Prev Med.* 2007;33(5):404-411. PMID: 17950406

35. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(11):1823-1827. PMID: 14600545

36. Terry PD, Goodman M. Is the association between cigarette smoking and breast cancer modified by genotype? A review of epidemiologic studies and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Prev*. Apr 2006;15(4):602-611.
37. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-237. PMID: 16034008
38. Fisher B, Constantine JP, Wickersham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388. PMID: 9747868
39. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):798-808. PMID: 1618986
40. Douglas JA, Roy-Gagnon MH, et al. Mammographic breast density-evidence for genetic correlations with established breast cancer risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3509-3516. PMID: 19029399
41. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-651. PMID: 8299086
42. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. Dec 20 1989;81(24):1879-1886.
43. Gail MH, Constantine JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(5):334-335. PMID: 2593165
44. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997(22):79-86. PMID: 970281
45. Nystrom L, Anderson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909-919. PMID: 11918907
46. Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W. Breast cancer screening for women aged 40-49 years: screening may not be the benign process usually thought. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(20):1572.
47. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines

for breast cancer screening update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(3):141-169. PMID: 12809408

48. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA*. 1996;276(1):33-38. PMID: 8667536

49. ACR, 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. 2014: American College of Radiology.

50. U.S. Preventive Services Taskforce: Screening for breast cancer recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part I):344-346.

51. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(5):355-365. PMID:9060957

52. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5 years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol*. 1992;8(4):498-502. PMID:1397215

53. Silverstein MJ, Lagois MD, Recht A, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*. 2005;201(4):586-597. PMID:16183499

63. Tillman GF, Orel SG, Schnall MD, et al. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3413-3423. PMID: 12177101

55. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351(5):427-437.

56. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer a prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769-1778. PMID: 15910949

57. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2005;103(9):1898-1905. PMID: 15800894

58. Robson M, Offit K. Clinical practice: management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(2):154-162

59. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisor Group American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2007;57(3):185] *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89
60. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):379-387. PMID: 11786564
61. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med*. 2002;43(4):500-509. PMID: 11937594
62. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. Erişim: <http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/meme.pdf>. Erişim Tarihi: 10.02.2017
63. Bassett L, Winchester D, Caplan R, et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *The Breast*. 1997;3:317-330. PMID: 9152175
64. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017. Erişim: http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR_uzun.pdf. Erişim Tarihi: 12.02.2017
65. Gonzalez-Angulo AM, Şahin A, Krishnamurthy S, et al. Biologic markers in axillary node-negative breast cancer: differential expression in invasive ductal carcinoma versus invasive lobular carcinoma. *Clin Breast Cancer*. 2006;7(5):396-400. PMID: 17239264
66. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2090-2100. PMID: 8229123
67. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1994;74(6):1746-1751. PMID: 8082077
68. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP

protocol B-06. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(3):161-166. PMID: 1496227

69. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, et al. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(5):292-309; quiz 316-297.

70. Bonnema J, van de Velde CJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol*. Oct 2002;13(10):1531-1537. PMID: 17005598

71. Cady B. Consensus on sentinel node biopsy. *Breast J*. 2002;8(3):123-125. PMID: 12047468

72. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer; *N Engl J Med*. 1996;334(3):137-142. PMID: 8531967

73. Domchek SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene*. 2006;25(43):5825-5831. PMID:16998496

74. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2437-2443. PMID: 16636335

75. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, et al. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat*. 1994;32(3):281-290. PMID: 7865856

76. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45(3):361-366. PMID: 7073932

77. Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1566-1575. PMID: 12492043

78. Barnes DM, Gillett CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):1-15. PMID: 10066068

79. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51(3):227-238. PMID: 10068081

80. Palmieri C, Cheng GJ, Saji S, et al. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(1): 1-13. PMID: 11914179

81. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78(1):105-118. PMID:

12611463

82. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-1481. PMID: 10334533

83. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006; 295(14):1658-1667. PMID: 16609087

84. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(1 Suppl 1):S53-67. PMID: 10396301

85. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-145. PMID: 17159189.

86. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45(3):361-366. PMID: 7073932

87. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716-2725. PMID: 15837986

88. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. PMID: 10963602

89. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1183-1192. PMID: 16954471

90. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(11): 1665-1671. PMID: 16505412

91. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-2826. PMID: 15591335

92. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560-569. PMID: 16899776

93. Ciatto S, Pacini P, Axini J, et al. Preoperative staging of primary breast

carcinoma. *Cancer*. 1988; 61: 1038-1764

94. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347–376.

95. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. Erişim: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Erişim Tarihi: 14.03.2017

96. Frederick L, G., et al. AJCC Cancer Staging Manual. *Springer New York*. 2013.

97. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-824. PMID: 12243915

98. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(3):159-177. PMID: 10445015

99. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352(9122):98-101. PMID: 9672274

100. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998;352(9122):93-97. PMID: 9672273

101. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-1662. PMID: 16288118

102. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281(23):2189-2197.

103. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(2):125-134. PMID: 11261828

104. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125-137. PMID: 16837676
105. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001;286(18):2251-2256. PMID: 11710890
106. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-1622.
107. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84. PMID: 9887158
108. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* Nov.7 2001;93(21):1633-1637.
109. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(3):159-164.
110. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer inst*. 2001;93(14):1095-1102. PMID: 11459871
111. Bechard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, Vazeux R, Richet C, Degand P, Jude B, Janin A, Fernig DG, Tonnel AB, Lassalle P: Endocan is a novel chondroitin sulfate/ dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem*. 2001; 276(51):48341-48349.
112. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB: ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996, 271(34):20458-20464.
113. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res*. 2003; 63; 6084-6089.
114. Huang GW, Tao YM, Ding X. Endocan Expression Correlated with Poor Survival in Human Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 389–394

115. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, Janin A, Tonnel A, Lassalle P. Characterization of the secreted form of endothelial cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res.* 2000; 37(5): 417-25.
116. Sarrazin ve ark 2010. Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2010; 2: 47-52.
117. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, Delehedde M, Copin M.c. & Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2010; 56, 180-187.
118. Balta ve ark 2014 : Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioglu M, Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 291–96.
119. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, Cebovic TN. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014; 93:92–7.
120. Ozaki K, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, Tsutsumi M. Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer.* 2014; 5(3):221-30.
121. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(2):532-7.
122. Maurage CA, Adam E, Mineo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, Baroncini M, Lasalle P, Blond S, Delehedde M. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(6):633-41.
123. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC: Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002, 63(2):159-171.
124. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, Delehedde M, Copin M.c. & Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2010; 56, 180-187.
125. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, Westholm JO, Komorowski J, Lassalle P, Cross MJ, Gerwins P. Endocan is a VEGF-A and PI3K

regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res.* 2007; 313: 1285-94.

126. Kristina M. Cook and William D. Figg.: Angiogenesis Inhibitors – Current Strategies and Future Prospects. *CA Cancer J Clin.* 2010 Jul-Aug; 60(4): 222-243. DOI: 10.3322/caec.20075.

127. Arunava Kali and K. S. Rathan Shetty : Endocan: A novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol.* 2014 Nov-Dec; 46(6):579-583.

128. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factors. *Cancer Res.*2000;60(2):203-12

129. Hynes R.O. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69: 11

130. Diamond, M.S, and T.A. Springer. The dynamic regulation of integrin adhesiveness. *Curr. Biol.*1994;4: 506.

131. Shaw A.S. and M.L.Dustin.Making the cell receptor go the distance. A topological view of Tcell activation. *Immunity* 1997 6: 361

132. Hogg, N, and R.C.Landis. Adhesion molecules in cell interactions. *Curr. Opin .Immunol.* 1993; 5: 383

133. <http://7string80.embl.de> Erişim Tarihi: 02.02.2017

134. Bechard D,Scherpereel A, Hammad H et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1.*J Immunol.*2001;15;3099-106.

135. Wang Y. et al. Association of TGF- β 1 -509C/T polymorphisms with breast cancer risk: evidence from an updated meta-analysis.*Tumor Biol.*2014; 35:935–942

136. Caestecker M.P., Piek E. and Roberts A.B. Role of Transforming Growth Factor-Signaling in Cancer. *J Natl Cancer Inst.*2000;92:1388-402

137. Koumoundourou D. et al. Prognostic significance of TGFbeta-1 and pSmad2/3 in breast cancer patients with T1-2, N0 tumors. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2613-2620

138. Pooja S. et al. Strong Impact of TGF-b1 Gene Polymorphisms on Breast Cancer Risk in Indian Women: A Case-Control and Population-Based Study. *PLoS One.* 2013;8(10):e75979.

139. Oda J. M. M., TGF-b polymorphism and its expression correlated with CXCR4 expression in human breast cancer. *Mol Biol Rep.* 2012;39:10131-10137.

140. Tenhagen M, van Diest P J, Ivanova IA, van der Wall E, van der Goerp. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer: expression, downstream effects, and possible drug targets. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(4):R115-29.
141. Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors in Carcinogenesis. *Mol Cancer Res*. 2010;8(11):1439-52.
142. Ritter E, Perry A, Yu J, Wang T, Tang L, Bierberich E. Breast cancer cell-derived fibroblast growth factor 2 and vascular endothelial growth factor are chemoattractants for bone marrow stromal stem cells. *Ann Surg*. 2008;247(2):310-4.
143. Ameur N, Lacroix L, Roucan S, Roux V, Broutin S, Talbot M, Dupuy C, Caillou B, Schlumberger M, Bidart JM. Aggressive inherited and sporadic medullary thyroid carcinomas display similar oncogenic pathways. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1261-72
144. Chen LY, Liu X, Wang SL, Qin CY. Over-expression of the Endocan Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma is Associated with Angiogenesis and Tumor Invasion. *The Journal of International Medical Research*. 2010;38:498-510
145. Liu Ni, Zhang Lian-hai, Du Hong, et al. Overexpression of Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1) in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17: 2628-2639
146. Kang YH, Ji NY, Han SR, Lee CI, Kim JW et al. ESM-1 regulates cell growth and metastatic precess through activation of NF-KB in colorectal cancer. *Cell Signal* 2012; 24(10): 1940-9
147. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-6.
148. Riesa M. Burnett, Kelly E. Craven, Purna Krishnamurthy, Chirayu P. Goswami, Sunil Badve, et al. Organ-specific adaptive signaling pathway activation in metastatic breast cancer cells. *Oncotarget*. 2015; 6(14):12682–12696.
149. Atsunobu Sagara, Katsuhide Igarashi, et al. Endocan as a prognostic biomarker of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(2): 269–278.
150. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res*. 2006; 72(3): 136–45.
151. Griogoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Outas T et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:4575-4582

152. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:1045-1049.
153. Monika Zajkowska, Edyta Katarzyna Glazewska, et al. Diagnostic Power of Vascular Endothelial Growth Factor and Macrophage Colony-Stimulating Factor in Breast Cancer Patients Based on ROC Analysis. *Mediators of Inflammation*. 2016. Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5962946> Erişim Tarihi: 12.02.2017.
154. Desruisseau S. et al. Determination of TGFbeta1 protein level in human primary breast cancers and its relationship with survival. *Br J Cancer*.2006;94(2):239–24
155. Ivanovic V. et al. Elevated plasma TGF-beta1 levels correlate with decreased survival of metastatic breast cancer patients. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371(1-2): 191-193
156. Schroder C, et al. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(8):1193-201.
157. Winter SF, Acevedo VD, Gangula RD, Freeman KW, Spencer DM, Greenberg NM. Conditional activation of FGFR1 in the prostate epithelium induces angiogenesis with concomitant differential regulation of Ang-1 and Ang-2. *Oncogene* 2007;26: 4897-907.
158. Behrens C, Lin HY, Lee JJ, et al. Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the pathogenesis of lung cancer. *Clin Cancer Res*.2008;14:6014–22.
159. Ravi Salgia. Fibroblast growth factor signaling and inhibition in non-small cell lung cancer and their role in squamous cell tumors. *Cancer Med*. 2014; 3(3):681-692.
160. Vikram KJ, Nicholas C T. Challenges and opportunities in the targeting of fibroblast growth factor receptors in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2012; 14:208
161. Liu Y, Wang JL, Chang H, Barsky SH, Nguyen M: Breast-cancer diagnosis with nipple fluid bFGF. *Lancet*. 2000, 356: 567-10.
162. Koziczak M, Holbro T, Hynes NE. Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through down-regulation of D-type cyclinc. *Oncogene*. 2004;23(20):3501-8.
163. Masaru Katoh. FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor micro

environment and whole-body homeostasis (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38(1): 3-15.

164. Yu-Jie Shi, et al. FGFR1 is an adverse outcome indicator for luminal A breast cancers. *Oncotarget*. 2016;7(4):5063-73.

165. Yang Wang, et al. The Role of FGFR1 Gene Amplification as a Poor Prognostic Factor in Squamous Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 763080.

EKLER

EK-1: Gönüllü Bilgilendirme-Anket Formu

EK-2: Tez danışmanının değiştirilmesi ile ilgili etik kurula sunulan dilekçe

EK-3: Tez danışmanın değiştirilmesine dair Akademik Kurul Kararı

EK-1: Gönüllü Bilgilendirme-Anket Formu



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

1. Çalışmanın adı:

Meme Kanseri olan hastalarda endokan düzeyi ile Prognostik belirteçler arasındaki ilişki

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları:

Araştırma Görevlisi Dr. Pınar KOÇ 05554506691

Yrd.Doç.Dr.Gökhan ERBAĞ 05067721830

3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Bu çalışmada Meme Kanseri olan hastalarda ve gönüllü normal kişilerde tümörün damarlanmasını arttıran ve bazı tümör damar yapılarında fazla miktarda salgılanan endokanın Kan düzeyinin ölçülmesi amaçlandı. Meme Kanserinin klinik gidişatını öngören diğer belirteçlerle değerlendirilmesini amaçladık.

4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

Çünkü sizde bir Meme Kanseri hastasıdır.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılma tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Hastalarımız istedikleri zaman bu çalışmadan çıkabileceklerdir. Eğer gerekli görülürse, hasta ilgili doktor tarafından çalışmadan çıkarılabilecektir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacaktır?

Hastalığınız ile ilgili kan tetkiklerinden ve rutin muayenenin dışında rutin kan tetkikleriniz yapılırken aynı kandan bir hormon seviyesi ölçülecektir.

7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Herhangi bir deneysel işlem ya da tedavi uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılmak size zarar vermeyecek ve herhangi bir riskiniz olmayacaktır.

8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Rutin yapılan takipler dışında Serum endokan düzeyi çalışılacaktır. Serum endokan düzeyi ile hastalığınızın gidişatı hakkında bir fikir verebileceği öngörülmektedir.

9. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Araştırma için herhangi bir maddi bedel ya da masraf ödemeyeceksiniz.

10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Bu çalışmada elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Ancak kanuni bir zorunluluk halinde gönüllüye ait kayıtlar yetkili kurum veya kuruluşlarla paylaşılabilir.

Bu belgeyi imzalayarak böyle bir yetkiyi tarafımıza vermektedir.

11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırma sonunda sizlere bilgi verilecek.

12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Bu çalışma sonuçları tıbbi kongrede ya da tıbbi bir dergide yayınlanacaktır.

13. Daha ayrıntılı bilgi için, Dr.Pınar KOÇ'a ulaşabilirsiniz.

14. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı:

Meme kanseri olan hastalarda endokan düzeyi ile prognostik belirteçler arasındaki ilişki

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

Hastanın Adı-Soyadı:

Yaş:

Boy:

Kilo:

BMI:

Kan Basıncı:

Nabız:

☐ Alkol

☐ Sigara

Diğer Alışkanlıklar:

1. Bilinen Hastalıklar:

- ☐ Diyabetse Miletus
- ☐ Kronik Böbrek Hastalığı
- ☐ Kronik Karaciğer Hastalığı
- ☐ Periferik Vasküler Hastalık

- ☐ Koroner Arter Hastalığı
- ☐ Konjestif Kalp Yetmezliği
- ☐ Kronik İnflamatuvar Hastalıklar
- ☐ Kronik Otoimmün Hastalıkları
- ☐ Diğer Maligniteler

2. Devamlı Kullanılan İlaçlar:

3. İlk Adet Yaşı:

Menopoz Yaşı:

4. İlk Hamilelik Yaşı:

İlk Doğum Yaşı:

5. Çocuk sayısı:

Toplam Emzirme Süresi:

6. Hormon Replasman Tedavisi:

7. Radyasyon Öyküsü (Atom bombası, çok sayıda mamografi çekirmek, cilt hastalıklarında radyoterapi uygulanması gibi):

8. İyi Huylu Meme Hastalığı:

9. Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü:

10. Ailesinde Meme Kanseri Öyküsü

- ☐ anne-kız kardeş-kızı
- ☐ kişi sayısı
- ☐ tanı anındaki premenopoz- postmenopoz durumları

11. Hastanın Meme Kanseri Tanı Tarihi:

12. Tümörün Çapı:

13. Tümörün Histolojik Tipi:

14. Tümörün Histolojik Derecesi (Grade'i):

15. Hormon Reseptör Durumu

- ☐ Östrojen Reseptörü
- ☐ Progesteron Reseptörü

16. Tümörün Proliferasyon Hızı

- ☐ Mitototik İndeks
- ☐ İmmunhistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67)
- ☐ S-Faz Reaksiyonu
- ☐ Thymidine Labeling İndeks
- ☐ Bromodeoxyuridine (BrDu) Labeling İndeks

17. Moleküler Prognostik Faktörler

- ☐ c-erbB-2 (Neu onkogeni = HER 2 = c-erb b2)
- ☐ Onkosupresör Genler
- ☐ p53
- ☐ Ki-67 ekspresyonu ($>10 / \leq 10$)

18. Lenfovasküler İnvazyon Durumu

- ☐ İnvazyon Var
- ☐ İnvazyon Yok

19. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

- ☐ Tutulum Var
- ☐ Tutulum Yok

20. TNM Evresi

21. Hastaların Son Tedavi Tarihi

22. Hastaların Son Kontrol Tarihi

23. Hastaların Son Durumu

EK-2: Tez danışmanının değiştirilmesi ile ilgili etik kurula sunulan dilekçe

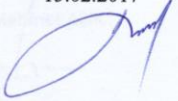
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI AKADEMİK KURUL KARARI

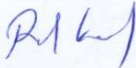
1. Dahiliye asistanı Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN'ın Tıpta Uzmanlık Tez Danışmanı 06.02.2017 tarihli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul kararı ile değiştirilmiştir. Yeni tez danışmanı Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL olarak belirlenmiştir. Akademik Kurul kararı ektedir.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI'NA

Dahiliye asistanı Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN'ın Tıpta Uzmanlık Tez Danışmanı 06.02.2017 tarihli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul kararı ile değiştirilmiştir. Yeni tez danışmanı Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL olarak belirlenmiştir. Akademik Kurul kararı ektedir.

Gereğini bilgilerinize arz ederiz.

15.02.2017

Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL

15.02.2017

Dr. Pınar KOÇ GÜNASLAN

Ek 1: İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul Kararı
Ek 2: T.C. Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Eğitim Öğretim Dairesi Başkanlığı 75850160-104.01.03.01-68024 sayılı Tez Danışman konulu yazısı

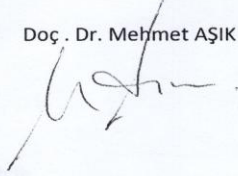
EK-3: Tez danışmanın değiştirilmesine dair Akademik Kurul Kararı

06.02.2017

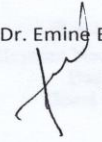
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI ŞUBAT AYI AKADEMİK KURUL KARARLARI

1. Dahiliye asistanı Dr. Pinar KOÇ GÜNASLAN'ın tıpta uzmanlık eğitim süresi 10.04.2017 tarihi itibarıyla dolacaktır. Tez danışmanı olan Yard.Doç.Dr. Gökhan ERBAĞ'ın bir soruşturma kapsamında açığa alınması nedeniyle tez danışmanı olarak yeni bir tez danışmanın atanması ile ilgili mevzuat araştırılmıştır. Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Eğitim Öğretim Dairesi Başkanlığı'nın 02.11.2016 tarih, 75850160-104.01.03.01-68024 sayılı tez danışmanı konulu dağıtımının tüm üniversitelere yapılmış olan yazısında ilgili durumda yeni tez danışmanı atanması, tezlerde aynı konunun devam etmesi ve hazırlanan tezlerin akademik sorun teşkil etmeyeceği belirtilmiştir. Dr. Pinar KOÇ GÜNASLAN'ın tez danışmanının Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL olarak belirlenmesi uygundur.
2. 3-7 Mayıs 2017 tarihinde Antalya'da düzenlenecek olan 39. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'ne Doç.Dr. Mehmet AŞIK katılacaktır.
3. Arş.Gör.Dr. Mehmet Mert AKGÜN'ün tez danışman hocası Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL olarak belirlenmiştir.
4. Arş.Gör.Dr. Ceren Demir'in tez danışman hocası Yard.Doç.Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN olarak belirlenmiştir.

Doç. Dr. Mehmet AŞIK



Doç.Dr. Emine BINNETOĞLU



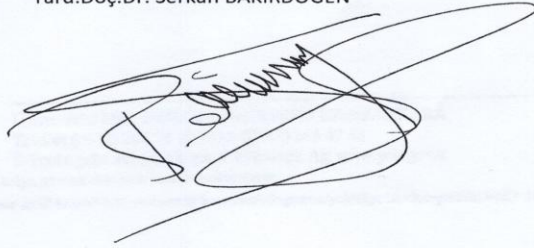
Doç. Dr. Yavuz BEYAZİT



Yard.Doç.Dr.Barış YILMAZER

(izinde)

Yard.Doç.Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN



Yard.Doç.Dr. Lokman KORAL

