T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# YENİ TANI NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA APELİN VE APOLİPOPROTEİN-E'NİN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuğçe TEKİNASLAN**

DANIŞMAN:Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

İZMİR

EYLÜL-2021

T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# YENİ TANI NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA APELİN VE APOLİPOPROTEİN-E'NİN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuğçe TEKİNASLAN**

DANIŞMAN:Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

YARDIMCI DANIŞMAN:Uzm. Dr. Uğur Bayram KORKMAZ

İZMİR

EYLÜL-2021

## TEŞEKKÜR

Mesleki ve bilimsel açıdan gelişmemize büyük katkı sağlayan, her konuda destekçimiz olan sayın hocam Prof. Dr. Servet Akar'a,

Tezin her aşamasında büyük emeği olan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof . Dr. Yüksel Küçükzeybek'e,

Klinik tecrübeleri, engin bilgi birikimiyle her daim bize yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a,

Asistanlık süresince gerek sosyal gerek bilimsel her konuda yol gösteren, tezi yazmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Uğur Bayram Korkmaz'a,

Uzmanlık eğitimimde katkısı olan, bilgi birikimleriyle ufkumu açan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Tezin hazırlanması süresince işini büyük titizlikle yaparak desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Huriye Erbak Yılmaz ve Dr. Çağatay Hasip'e,

Tez sürecinde büyük yardımları olan güler yüzlü, güzel sohbetli Songül Özaltaş'a,

Asistanlık sürecinde bana yol arkadaşlığı yapan dahiliye asistanlarına,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında yanımda olan, onların çocuğu olmaktan dolayı hep şanslı hissettiğim sevgili annem-babam Suzan-Mustafa Akbilek , abim ve yengem Vaner-Leyla Akbilek, hayatımızın neşesi olan yeğenlerim Benay ve Yağız'a,

Ve hayattaki diğer şansım, çok sevdiğim sevgili eşim Hakan Tekinaslan'a teşekkürü borç bilirim.

**Dr. Tuğçe TEKİNASLAN**

**İzmir,2021**

## İÇİNDEKİLER

**TEZ ONAY SAYFASI** ..... **I**

**TEŞEKKÜR** ..... **II**

**İÇİNDEKİLER** ..... **III**

**KISALTMALAR** ..... **V**

**ŞEKİLLER LİSTESİ** ..... **VII**

**TABLOLAR LİSTESİ** ..... **VIII**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **4**

**2.1 Meme Anatomisi** ..... 4

**2.2 Tanim ve Epidemiyoloji** ..... 5

**2.3 Risk Faktörleri** ..... 6

**2.4 Meme Kanseri Riskinin Hesaplanması ve Risk Azaltıcı Yaklaşımlar** ..... 11

**2.5 Meme Kanseri Patolojik ve Moleküler Sınıflaması** ..... 14

**2.6 Evreleme** ..... 18

**2.7 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler** ..... 21

**2.8 Apelin** ..... 25

**2.9 Apolipoprotein E** ..... 29

**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **31**

**3.1 Materyal ve Method** ..... 31

**3.2 Antropometrik Ölçümler** ..... 32

**3.3 Örneklerin Alınması ve Saklanması** ..... 32

**3.4 Biyokimyasal Parametreler** ..... 32

**3.5 İstatistiksel Analiz** ..... 33

**4. BULGULAR** ..... **34**

**5. TARTIŞMA** ..... **40**

**ÖZET** ..... **47**

**SUMMARY** ..... **49**

**KAYNAKLAR** ..... **51**

**EKLER** ..... **62**

**Ek-1: Etik Kurul Onayı** ..... 62

## KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AI: Aromataz inhibitörü

AIB1: Amplified in breast cancer 1

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

APO-E: Apolipoprotein e

ATM: Mutant ataxia-telengiectasia

BMI: Beden kitle indeksi

BMP2: Bone morphogenetic protein 2

BRCA-1 ve BRCA-2: Breast cancer 1 ve breast cancer 2

CDH1: Cadherin 1

CK: Sitokeratin

DCIS: Duktal karsinoma in situ

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ECM: Ekstasellüler matrix

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ER: Östrojen reseptör

ERK: Extracellular signal regulated kinase

FAK: Fokal adezyon kinaz

HER2/CERB2: Human epidermal growth factor receptor 2

HRP: Horseradish peroksidaz

HRT: Hormon replasman tedavisi

H2SO4: Sülfürik asit

IDC: İnvaziv duktal karsinom

ILC: İnvaziv lobüler karsinom

ITC: İzole tümör hücreleri

LCIS: Lobuler karsinoma in situ

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAPK: Mitogen activated protein kinase

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MMPs: Matrix metalloproteinases

MRM: Modifiye radikal mastektomi

NOTCH3: Neurogenic locus notch homolog protein
NSCLC: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
OPN: Osteopontin
PAK: p21 aktive kinaz
PCNA: Proliferating cell nuclear antigen
PDGF: The platelet-derived growth factor
PI3K: Fosfatidilinositol 3-kinaz
PR: Progesteron reseptörü
PTEN: Phosphatase and tensin homolog
PVLI: Perilenfatik vasküler invazyon
P53: Tümör protein 53
RR: Rölatif risk
RT-PCR: Real time-polymerase chain reaction
SD: Standart deviasyon
SEER: Sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar
STK11: Serin treonin kinaz11 geni
Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes mellitus
TNM: Tümör boyutu, lenf nodu, metastaz
WHI: Women's Health Initiative

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:**Meme anatomisi...……5

**Şekil 2:**Erişkin sıçanlarda apelin izoformlarının aminoasit dizilimleri……26

**Şekil 3:**Apelin/APJ sisteminin anjiogenezdeki moleküler mekanizması….28

**Şekil 4:**APOE geni polimorfizmleri ve meydana gelen alleller……29

## TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1 :** Meme kanseri ile ilişkili majör genler……10

**Tablo 2:** Meme kanserinde moleküler sınıflama özellikleri ve görülme yüzdeleri...17

**Tablo 3 :** AJCC primer tümör patolojik ve klinik tanımlaması ...…….18

**Tablo 4 :** AJCC klinik olarak rejyonel lenf nodları tanımlaması……..19

**Tablo 5 :** AJCC patolojik olarak rejyonel lenf nodları ve metastaz tanımlaması….20

**Tablo 6 :** Meme kanserinde TNM evrelemesi……...21

**Tablo 7:** Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerine göre değerlendirilmesi…….35

**Tablo 8:**Ortalama Serum Apelin ve Serum Apo-e Düzeyleri……..……..36

**Tablo 9:**Yaşın Etkisi Arındırıldığında Grupların Serum Apelin ve Apo-e Düzeyleri…….38

**Tablo 10:** Serum Apelin ve Serum Apo-e Düzeylerinin Histopatolojik Prognostik Verilerle Korelasyon İlişkisi……...39

# 1. GİRİŞ

Kanser, bir dizi moleküler mekanizmanın etkisi ile hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize edilen ve en önde gelen ölüm nedenlerindendir. Meme kanseri, dünya çapında yüksek insidans ve mortalite oranına sahip kanser türlerinden biri olmakla birlikte kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. Dünyadaki kadınlarda kansere bağlı ölümlerde en yaygın ikinci nedendir (1).

Meme kanseri için birçok risk faktörü belirlenmesine rağmen en çok etkisi olanlar yaş, genetik yatkınlık ve östrojene maruz kalma süresi olarak tanımlanmaktadır.

Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, meme kanserinde hala yüksek oranda nüks ve mortalite oranları mevcuttur. Başvuru anındaki hastalık evresi mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Hastalık evresinin yanısıra yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, hormon reseptör durumu, tümör çapı gibi birçok parametrenin mortalite ile ilişkisi vardır.

Pek çok kanser tipinde olduğu gibi, normal meme epitelinin invaziv bir maligniteye dönüşümü çeşitli aşamalar sonucunda gerçekleşir. Her bir aşama, adeziv fonksiyonları da içeren farklı normal hücresel fonksiyonların değişimini içerir. Tümörün hacmi, histolojik tipi, tümör hücrelerinin diferansiyasyonu ve lenf nodlarının durumu birçok kanser türünün değerlendirilmesinde göz önünde tutulan prognostik belirleyicilerdir. Son zamanlarda meme kanseri teşhisinde ve kapsamlı tedavide kayda değer gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen, nüks ve / veya uzak metastaz ile tekrarlayan durumlarda tedavi özellikle yetersizdir ve bu hastaların çoğu en sonunda metastatik malignite nedeniyle ölmektedir (2).

Erken tanı ve prognoz tahmininde meme kanseri ile ilgili bir dizi biyomarker tanımlanmış ve çalışmalarda kullanılmıştır; fakat bu biyomarkerların gücü hala sınırlıdır (2,3). Erken evre meme kanser tanısı koymak için yeni biyomarkerları belirlemek daha az agresif tedavilerin seçilmesini ve klinik sonuçların iyileştirilmesini sağlayacaktır.

Obezitenin meme kanserinde bir risk faktörü olduğu ve diyete bağlı yağ alımının kanser gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (4). 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından keşfedilen apelin, adipoz doku ailesinin yeni bir üyesidir (5) ve etkilerini G protein bağlı bir reseptör olan APJ reseptörlerine bağlanarak ortaya koyar (5,6). Apelin ile ilgili yapılan literatür taramasında; Habata ve ark. çalışmasında sıçan meme dokusunda gebelik ve laktasyon döneminde apelin ekspresyonunda belirgin bir artış olduğu belirlenmiştir (7). Farklı çalışmalarla apelinin sadece sığır ve sıçan örneklerinde değil, insan sütünde de bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir (8–10). Apelin mRNA'sının, Hs 578T insan meme kanseri hücre kültürlerinde yüksek seviyelerde eksprese edildiği ortaya konulmuştur(11). Ayrıca malign duktal ve lobüler tümör hücrelerinde de apelin mRNA ekspresyonunun devam ettiği gösterilmiştir (12). Apelin/APJ sistemi, tümör neo-anjiogenezinde çok önemli bir rol oynar. Bu nedenle apelin/APJ, kanserlerde moleküler hedefli tedavi için veya kanserlerin tanısı için potansiyel bir biyolojik yol gösterici olabilir. Karsinogenezde apelin rolüyle ilgili olarak birçok çalışma da mevcuttur. Meme, akciğer, gastroözefageal ve kolon kanserini içeren birçok tümör tipinde artmış apelin düzeyleri olduğu raporlanmıştır (13–17). Fakat öte yandan literatürde Koyunoğlu ve ark. yapmış olduğu çalışmada (13) apelinin hücre canlılığını azalttığına dair veriler de mevcuttur.

Apolipoprotein e (Apo-e) arjininden zengin 299-aminoasitten oluşan yaklaşık 34.5 kDa ağırlığındaki karsinogenez ve tümör progresyonuyla ilişkili olan bir glikoproteindir (2). Apo-e'nin akciğer adenokarsinomu proliferasyonu ve göçünü artırdığı, akciğer adenokarsinomu hastalarında prognozu öngörmede bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir (2,14). Malign melanomda metastaz ve anjiogenez ile ilişkilidir (2,15). Apo-e meme kanseri (2), mesane kanseri (16), kolorektal kanser (17), mide kanseri (18), akciğer kanseri (19) ve over kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde aşırı eksprese edilmiştir. Diğer yandan apo-e'nin antianjiyogenik etkisinin olduğu (20) ve hücre proliferasyonunu azaltmasıyla ilgili (21) çalışmalar da literatürde yerini almıştır.

Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif dönemde serum apelin ve apo-e düzeyleri ile cerrahi operasyon sonrası serum apelin ve apo-e

düzeylerinin kıyaslanması ve meme kanseri tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubu serum apelin ve apo-e düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi, ayrıca meme kanseri tanısı konulan hastalarda serum apelin ve apo-e düzeyleri ile klinikopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı. Türkiye'de bu sitokinlerin meme kanseri üzerinde etkisi açısından yeterli çalışma bulunmamakta olup bu çalışmadan alınacak sonuçların ilerleyen dönemlerde meme kanseri tedavisinde ilerleme açısından anlamlı değere sahip olabileceği düşünülmektedir.

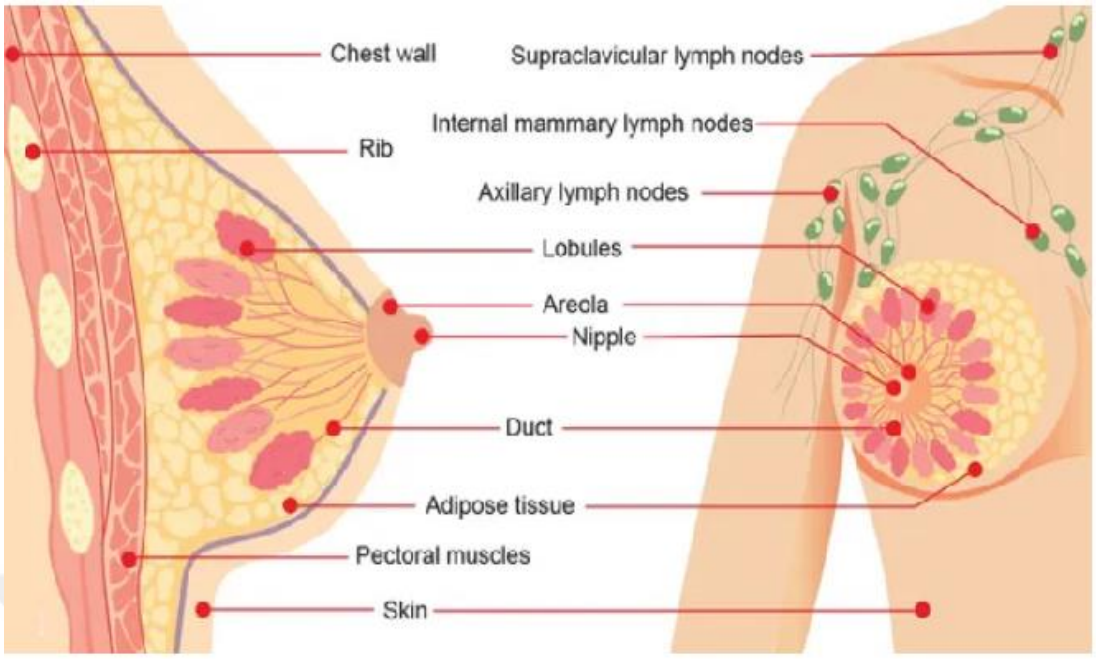
# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 Meme Anatomisi

Olgun yetişkin meme, vertikal aksta ikinci ve altıncı kosta arasında ve horizontal aksta sternal kenar ile midaksiller çizgi arasında yer alır. Meme dokusu ayrıca Spence'in aksiller kuyruğu olarak aksillaya uzanır. Meme deri, deri altı dokusu ve hem epitel hem de stromal elemanlardan oluşan meme dokusu olmak üzere üç ana yapıdan oluşur. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanmış kanallardır. Emzirmeyen durumdaki meme hacminin çoğunu oluşturan stroma, yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur.

Meme derisi incedir ve kıl folikülleri, yağ bezleri ve ekzokrin ter bezleri içerir. Meme ucunda bol miktarda duyusal sinir uçları ve yağ ve apokrin ter bezleri bulunur, ancak kıl folikülleri bulunmaz. Areola dairesel ve pigmentedir, çapı 15 ile 60 mm'dir. Areola çevresinin yakınında bulunan Morgagni olarak da bilinen Montgomery tüberkülleri, areola çevresinin yakınında bulunur, Montgomery bezlerinin kanallarının açıklıklarının oluşturduğu yükselmelerdir, ter ve meme bezleri arasındaki ara aşamayı temsil eden büyük yağ bezleridir.

Yüzeyel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeyel abdominal fasya ile devamlılık gösterir. Memenin alt yüzeyi, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını kaplayan derin pektoral fasyada yer alır. Bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan fibröz bantlar (Cooper ligamanları) meme için doğal bir destek sağlar.




**Şekil 1. Meme anatomisi** (22)

## 2.2 Tanim ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini örten epitelyal hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu meydana gelir.

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve Globocan 2020 verilerine göre dünya genelinde yılda 2.261.419 vaka (tüm kanserlerin %11,7'si) yeni tanı almaktadır (23).

Türkiye'deki meme kanseri epidemiyolojik verilerine bakacak olursak; Türkiye Kanser Daire Başkanlığı 2016 Türkiye Kanser İstatistiklerine göre meme kanseri kadınlarda 45,6/100 bin kişide insidans hızıyla kadınlar arasındaki en sık tanı konulan kanserdir. Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results) verilerine göre; 2021 yılında kadınlarda yılda 281.550 yeni meme kanseri vakası görüleceği, ABD'de kadınlarda görülen meme kanseri tüm yeni kanser vakalarının %14,8ini oluşturacağı ve böylece kadınlarda en sık saptanan kanser

olabileceği tahmin edilmektedir. Bu verilere göre ayrıca meme kanserinin 43.600 kanser ilişkili ölüme neden olacağı ve kadınlarda kanser ilişkili ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir (24,25). 2004-2012 yılları arasında genel olarak meme kanseri insidansı stabil kalmıştır. Aynı zaman periyodunda meme kanseri ilişkili ölüm oranları yıllık olarak azalmıştır. Bu trendin tam nedeni bilinmemekle beraber hormon replasman tedavilerin azalmasına ve meme kanseri tedavisindeki gelişmelere bağlı olabileceği düşünülmektedir (26).

### 2.3 Risk Faktörleri

Meme kanseri taramasında bireysel risk sınıflandırması çok önemli bir yere sahiptir. Bireysel risk faktörleri kadınların meme kanseri tarama sıklığını ve önerilerini değiştirebilmektedir. Meme kanseri için birçok risk faktörü belirlenmesine rağmen en çok etkisi olanlar yaş, genetik yatkınlık ve östrojene maruz kalma süresi olarak tanımlanmaktadır (27).

Meme kanserinde etkisi olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:

#### 2.3.1 Yaş ve Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte meme kanseri riski artmaktadır. 2015-2017 yılları arasında SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results ) verileri yaş gruplarına göre meme kanseri gelişme olasılığı riski ve sıklığı aşağıdaki gibidir (25):

**1-** 0- 49 yaş arasında – %2,1 (1/49 kadında)

**2-** 50-59 yaş arasında – %2.4 (1/42 kadında)

**3-** 60-69 yaş arasında – %3.5 (1/28 kadında)

**4-** 70 yaşından sonra – %7 (1/14 kadında)

**5-** Doğumdan ölüme kadar 12,9(1/8 kadında)

### 2.3.2 Kilo

Obezite (BMI≥30) ile meme kanseri mortalite ve morbiditesinin arttığı gösterilmiştir.

Fakat meme kanseri gelişme riski kadınların menapoz durumuna göre de değişiklik göstermektedir;

- Postmenapozal Kadınlarda; Obeziteyle ya da perimenapozal dönemde kilo alınmasıyla postmenapozal kadınlarda meme kanseri gelişme riski arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki yağ dokusunda östrojen prekürsörlerinin östrojene çevrilmesiyle açıklanabilir (28).

- Premenapozal Kadınlarda; Postmenapozal kadınların aksine premenapozal kadınlarda artmış BMI ile meme kanseri gelişme riski azalmaktadır (29). Premenapozal kadınlardaki bu BMI ve meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır.

### 2.3.3 Irk

ABD'de meme kanseri beyaz ırkta daha sık görülmektedir. SEER verilerine göre beyaz ırkta yeni tanı meme kanseri sayısı 100 bin kişide 122 iken siyah ırkta 100 bin kişide 117 olduğu bildirilmiştir (30). Meme kanseri insidansındaki ırksal değişikliklerin hayat tarzı farklılıklarıyla, sağlık sistemi imkanlarına ulaşımdaki farklılıklar, genetik faktörlerin farklı olmasının katkısı olabileceği düşünülmektedir (31).

### 2.3.4 Östrojen

Östrojen seviyelerinin yüksek olması hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda özellikle hormon pozitif meme kanseri riskini artırmaktadır. Postmenapozal kadınlarda artmış östrojen seviyeleriyle artmış meme kanseri riski arasındaki ilişki çok net ortaya koyulmuştur (32).

### 2.3.5 Androjenler

Androjenlerle meme kanseri arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanmamış olsa da, artmış androjen (testosterone) seviyeriyle premenapozal ve postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (33).

### 2.3.6 Alkol Kullanımı

Yapılan çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (34).

### 2.3.7 Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı

Gerek WHI(Women's Health Initiative) gerekse de Bir Milyon Kadın Çalışması'nda, HRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (35,36). Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Geniş katılımlı bir çalışmada 1.24'lük bir rölatif risk artışı gösterilmiş (37) olmakla birlikte yakın tarihli iki çalışmada da bu ilişki ortaya konamamıştır (38,39).

### 2.3.8 Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik dolaşımdaki östrojene duyarlı östrojen reseptörleri içerdiği için, artmış kemik mineral dansimetresi uzun dönem endojen ve egzojen östrojen maruziyetinin göstergesidir. Buna bağlı olarak birçok çalışmada yüksek kemik mineral yoğunluğu olan hastaların artmış meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

### 2.3.9 Dens Meme Dokusu

Dens meme dokusu olması göreceli olarak glandular ve bağ dokusunun memedeki yağ dokuya göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Meme dansitesi

radiodens fibroglandüler dokunun bir göstergesidir. Mamografide dens meme dokusu memenin %75'inden fazla ise aynı yaşta, daha az dens meme dokusu olan kadınlarla kıyaslandığında meme kanseri gelişme riski 4-5 kat fazladır (41). Bunlara karşın artmış meme dansitesi artmış meme kanseri mortalitesiyle ilişkili değildir.

### 2.3.10 Proliferatif Meme Lezyonları

Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler hem non invazif hem de invazif meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken (RR:1.3-2); atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir (RR: 4-6). Atipi multifokal olduğunda ise risk 10 kat artar (42,43).

### 2.3.11 Radyasyon

Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. 45 yaş sonrası maruziyetlerde riskin artmadığı düşünülmektedir (43).

### 2.3.12 Erken Menarş ya da Geç Menapoz

Erken menarş artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir. 13 yaşından önce menarş başlayan kadınlarla, 15 yaşından sonra menarş başlayan kadınlar karşılaştırıldığında östrojen/progesteron pozitif meme kanseri gelişme riski daha azdır. Menarşın 15 yaşından sonra gelişmesiyle meme kanseri gelişim riski %16 azalmaktadır (44). Bir çalışmada menarş başlama yaşında her iki yıllık gecikmede meme kanseri riskinde %10 azalma olmaktadır (45). Bunlara ilaveten gecikmiş menapoz da meme kanseri riskini artırmaktadır. Menapoza girmek için geciken her yılda rölatif risk 1.03 artmaktadır (46).

### 2.3.13 Kalıtsal Genetik Mutasyonlar

Meme kanserine yol açan genetik mutasyonlar nadir görülmektedir, tüm meme kanserli hastaların %5-6'sını ve ailesel meme kanserinin %15'ini oluşturmaktadır (47). Meme kanserine kalıtsal olarak yol açan mutasyonlarla ilgili genlerin en bilineni otozomal dominant kalıtım gösteren BRCA1, BRCA2 genleridir, diğerleri ise; p53 (Li Fraumeni), ATM, PTEN (Cowden) olarak sıralanabilir. BRCA mutasyonu olanlarda 30'lu yaşlardan sonra meme kanseri gelişim riski aşikar şekilde artmaktadır.

**Tablo 1: Meme kanseri ile ilişkili majör genler**

| GEN | İLİŞKİLİ SENDROM | GEN SIKLIĞI | DİĞER KANSERLER |
|---|---|---|---|
| BRCA1 | Herediter Meme Over Kanseri Sendromu | Nadir | Over, fallopi tüpü, erkek meme, pankreas, muhtemel serviks ve uterus |
| BRCA2 | Herediter Meme Over Kanseri Sendromu | Nadir | Over, fallopi tüpü, erkek meme, pankreas,muhtemel biliyer kanal, mide ve melanom |
| P53 | Li-Fraumeni | Çok nadir | Yumuşak doku ve kemik sarkomları, lösemi, beyin, adrenokortikal kanserler |
| PTEN | Cowden | Çok nadir | Hamartomlar, meduller dışı tiroid, uterus |
| CDH1 | Herediter Diffüz Mide Kanseri Sendromu | Nadir | Lobuler meme kanseri, diffüz mide kanseri |
| STK11 | Peutz-Jeghers | Çok nadir | Hamartomatöz gastrointestinal kanal polipleri, kolorektal, pankreas, akciğer, uterus,mide,over |
| PALB2 | Herediter Pankreatik Kanser | Nadir | Pankreas kanseri, fanconi anemisi |

### 2.3.14 Kendinde ya da Ailede Meme Kanseri Hikayesi

Kişinin kendisinde duktal karsinoma in situ ya da invaziv meme kanseri öyküsü olması karşı memede kanser gelişim riskini artırmaktadır. SEER 2010 yılı verilerine göre, 34.000 hastada primer meme kanseri olduğu belirtilmiş ve bu hastaların karşı taraf meme kanseri saptanma insidansı 7.5 yıllık takipte %4 olarak bildirilmiştir(48). Meme kanseri aile hikayesine bağlı artmış meme kanser riski, kadının birinci derece akrabalarındaki meme kanseri sayından etkilenmektedir. 50.000 meme kanseri ve 100.000 kontrol içeren havuz analizinde, eğer birinci derece akrabalardan 1 kadında meme kanseri varsa risk iki kat artmakta, eğer birinci derece kadın akrabaların ikisinde meme kanseri öyküsü varsa risk 3 kat artmaktadır. Birinci derece akraba kadınlardaki meme kanseri öyküsü olanların yanında akraba kadınların meme kanserine yakalanma yaşı da önem arz etmektedir. Birince derece akraba 30

yaşından önce tanı alırsa rölatif risk 3 (RR 3.0, %95 GA: 1.8-4.9) iken tanı alan akraba yaşı 60 sonrası ise RR: 1.5 olarak tahmin edilmektedir (46).

## 2.4 Meme Kanseri Riskinin Hesaplanması ve Risk Azaltıcı Yaklaşımlar

### 2.4.1 Meme Kanseri Riskinin Hesaplanması

Kadınları, meme kanseri gelişimi için farklı risk seviyelerine göre gruplandırmaya yönelik artan bir ilgi mevcuttur. Bunun için başlıca risk faktörlerini birleştiren birkaç meme kanseri riski tahmin modeli geliştirilmiştir. Modellerin amacı, kadınları, hastanın klinik yönetimi için tarama kararlarını ve stratejilerini uyarlamak için kullanılabilecek risk kategorilerine daha iyi sınıflandırmaktır (49).

Bireysel olarak her kadında meme kanseri riskinin hesaplanması oldukça zordur ve yukarıda yazılan risk faktörlerinden, kadın cinsiyeti ve yaş dışında çok azı meme kanseri gelişiminden direkt olarak sorumlu tutulabilir. Her kadın için ayrı ayrı meme kanseri riskinin hesaplanması oldukça zordur. Yukarıda belirtilen risk faktörlerinin küçük bir kısmının doğrudan meme kanserine sebep olduğu söylenebilir. Bu risk faktörlerinden bazılarında değişiklik olması mümkünken, bazıları ise değiştirilemeyen risk faktörleridir. Meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınlar bu risk faktörlerinin varlığına göre seçilebilir. Sağlıklı bir kişinin meme kanseri riskini belirlerken yukardaki risk faktörleri dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Bunlar arasında özellikle bilinen BRCA 1/2 öyküsü, meme veya over kanseri olan birinci derece akraba varlığı, daha önce toraks bölgesine radyoterapi öyküsü, LCIS öyküsü ve aile öyküsü ile birlikte atipik hiperplazi varlığı özellikle yüksek riski ifade etmekte olup bu kadınlar risk azaltıcı tedaviler açısından değerlendirilmelidir (26).

Meme kanseri riskini hesaplamak üzere bazı matematiksel risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir (Gail Modeli, Claus Modeli, Ford Modeli, BRCAPro, Bodian, Myriad, Tyrer-Cuzick, Manual Model, Rosner-Colditz, Couch Modeli, Hultson Murday Modeli, vb). Bunlar arasında en fazla kullanılanlar Modifiye Gail modeli, Claus modeli ve BRCAPro'dur.

Modifiye Gail modeli bilgisayar bazlı multivaryans lojistik regresyon analizidir; yaş, ırk, menarş yaşı, ilk tam dönem hamilelik yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önceki meme biyopsilerinin sayısı ve meme biyopsi sonuçlarını dikkate alarak gelecekteki meme kanseri riskini hesaplar.

BRCAPro modelinde esas risk alınan faktör, BRCA gen mutasyon taşıma riskini hesaplamaktadır (50). Modelin avantajı etkilenmiş ya da etkilenmemiş olan tüm akrabalara ait bilgileri kapsar.

Claus modeli detaylı bir aile öyküsü sorgulanarak riski hesaplar; meme kanseri olan 1. ve 2.derece akraba sayısı ve tanı konma yaşları dikkate alınır. Bu modelde baba tarafındaki meme kanserli akrabalar da sorgulanmaktadır.

Bu modellerin kendi içerisinde dezavantajları da vardır. Örneğin en çok kullanılan modifiye Gail model gen mutasyonu olan veya güçlü meme veya over kanseri aile öyküsü olan hastalarda riski olduğundan daha az olarak hesaplar, toraks bölgesine radyoterapi almış olanlarda da riski değerlendirmede yetkin değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerin derleme çalışmasında bu modelin yüksek riskli popülasyonda ve atipik duktal hiperplazisi olanlarda yetersiz kaldığı belirtilmiştir (51). BRCAPro ve Claus modelleri hiçbir genetik dışı risk faktörünü içermez. Claus modelinin diğer bir dezavantajı , modelde oluşturulan hayat boyu risk tabloları, 1980'lerde Kuzey Amerika'da yaşayan kadınların riskini ifade etmektedir (günümüzde bu riskin daha fazla olduğu düşünülmektedir) (52,53). Yayınlanmış olan tablolarındaki riskle komputerize edilmiş formunun farklı sonuçlar vermesi Claus modelinin diğer bir eksiği olarak düşünülmektedir (54).

Bu hesaplamalara göre risk azaltıcı tedavilere yönlendirilecek olan hastalarda etkinlik- yarar analizinin yapılması gerekir.

### 2.4.2 Risk Azaltıcı Yaklaşımlar

Meme kanseri gelişmesi bakımından yüksek riskli olduğu düşünülen kadınlar için bazı risk azaltıcı yöntemler tanımlanmıştır. Bu risk azaltıcı yöntemlerin genel olarak amacı kanserden korunma, sağkalım avantajı, yaşam kalitesinde artış sağlamak olarak sayılabilir (43).

Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar (43):

1. Yaşam biçiminde değişiklik yapılması

2. Yakın izlem (Tarama)

3. İlaçla önleme (Kemoprevansiyon)

4. Cerrahi

a. Risk azaltıcı mastektomi

b. Risk azaltıcı ooferektomi

Ayrıca tüm kadınlar için, aşağıdaki yaklaşımlar meme kanseri riskini azaltabilir:

- İlk doğumun 30 yaşından önce olması için planlanma yapma,
- En az altı ay emzirme ,
- Menopoz sonrası hormon tedavisinden kaçınma veya sınırlı kullanım süresi ,
- Gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınma (örneğin, bilgisayarlı tomografinin uygunsuz kullanımı) ,
- Sigaradan kaçınma veya sigarayı bırakma ,
- Alkol alımının sınırlandırılması ,
- Sağlıklı kilonun korunması ,

- Fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzı benimsemek. Bu, hareketsiz davranışı sınırlandırmanın yanı sıra en az 150 dakikalık haftalık orta yoğunlukta aktivite, 75 dakikalık haftalık şiddetli yoğunluk aktivitesi veya en azından kişinin normal rutininin üzerinde bazı fiziksel aktiviteyi içermelidir.

### 2.5 Meme Kanseri Patolojik ve Moleküler Sınıflaması

#### 2.5.1 Patolojik Sınıflama

Meme karsinomu birbirlerinden farklı özellikler gösteren farklı patolojik alt tiplere ayrılmaktadır. Bu durum prognoz ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Meme Tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflandırması Azzopardi tarafından yeniden düzenlenen şekliyle aşağıda görülmektedir;

**Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması (33)**

**1)Epitelyal tümörler**

1.1) Benign

1.1.1) İntraduktal papillom

1.1.2) Meme başı adenom

1.1.3) Adenom

1.1.3.1) Tübüler

1.1.3.2) Laktasyon

1.2) Malign

1.2.1) Non-invaziv

1.2.1.1) İntraduktal karsinom

1.2.1.2) İnsitu lobüler karsinom

1.2.2) İnvaziv

1.2.2.1) İnvaziv duktal karsinom

1.2.2.2) İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom

1.2.2.3) İnvaziv lobüler karsinom

1.2.2.4) Müsinöz karsinom

1.2.2.5) Medüller karsinom

1.2.2.6) Papiller karsinom

1.2.2.7) Tübüler karsinom

1.2.2.8) Adenoid kistik karsinom

1.2.2.9) Sekretuar (Juvenil) karsinom

1.2.2.10) Apokrin karsinom

1.2.2.11) Metaplastik karsinom

1.2.2.12) Diğerleri

1.2.13) Meme başının Paget karsinomu

**2) Mikst konnektif doku ve epitelyal tümörler**

2.1) Fibroadenom

2.2) Filloides tümör (Sistoides filloides)

2.3) Karsinosarkom

**3) Çeşitli Tümörler**

3.1) Yumuşak doku tümörleri

3.2) Deri tümörleri

3.3) Hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri

**4) Sınıflandırılamayan tümörler**

**5) Meme displazisi / Fibrokistik hastalık**

**6)Tümöre benzeyen lezyonlar**

6.1) Duktal ektazi

6.2) İnflamatuar psödotümör

6.3) Hamartom

### 2.5.2 Moleküler Sınıflama

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır, gen ekspresyon profiline göre meme kanserinde prognostik ve prediktif önemi olduğu bilinen moleküler alt tipleri vardır. Bu alt tipler luminal A, luminal B, HER-2 pozitif, bazal benzeri, klaudin düşük ve normal benzeri meme kanserleridir (Tablo 2) (55).

**Luminal A:** Luminal meme kanserleri ER-ilişkili genlerin ekspresyonu ile karakterizedir, luminal A'larda ER ve/veya PR pozitif HER2 negatif olup proliferasyon indeksi düşüktür. Meme kanserinin luminal A olarak kabul edilmesi için Ki67 değerinin düşük olması gereklidir. Luminal A tümörleri en yaygın alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanserileri alt tipleri arasında en iyi prognoza sahiptir (56). Luminal A meme kanserleri anti hormonal tedaviye iyi yanıt verirken kemoterapiye daha az yanıt verirler (57).

**Luminal B:** Ki-67 değeri yüksek, ER ve/veya PR pozitif olan luminal özellikler gösteren tümörlerdir. Luminal B meme kanserlerinde HER-2 pozitif ya da negatif olabilir. Luminal B'de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazla iken Luminal A'da ER ile ilişkili genler daha fazla eksprese edilir. Luminal B grubunda ER ile ilişkili genlerin ekspresyonu orta düzeydedir. HER-2 negatif olması durumunda Ki-67'nin yüksek olması ile luminal A'dan ayrılır (58). Kemoterapi ve

anti HER-2 tedavilere yanıt verirler(57). Luminal B tümörlerinin sonuçları yerel kontrol açısından benzer olmakla beraber, sağkalım açısından luminal A tümörlerinden daha kötüdür (59). Luminal A ve B arasındaki temel histolojik ayırım yüksek proliferasyon açısındandır.

**HER-2 Pozitif:** HER2-pozitif alt tipte HER-2 gen ekspresyonu yüksektir ancak ER ve PR negatiftir. Meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 10-15'ini oluşturur. Genellikle yüksek derecelidir ve Ki-67 yüksektir. Tanı konulduğu zaman lenf bezi tutulumu çoğunlukla eşlik etmektedir. Anti HER-2 tedavilere ve kemoterapiye iyi cevap verirler (57). Tümör gelişim başlangıcı luminal özelliklerin daha belirlenmediği geç progenitör dönemlere tekabül eder.

**Bazal Benzeri:** Bazal benzeri meme kanseri, yüksek dereceli, kötü prognozlu ve daha genç hasta yaşı ile ilişkilidir. ER ve PR reseptörü yanısıra HER-2 de eksprese etmediklerinden dolayı antiöstrojen hormonal tedavilerden ya da trastuzumabdan fayda görmez. Sitokeratin (CK) 5/6 pozitiftir. Çoğunlukla EGFR (Epidermal growth factor receptor) pozitif bulunur. EGFR ve CK 5/6 belirleyicileri ile bazal benzeri tümörleri tanımlamada özgünlüğü yüksektir (59) .

**Klaudin düşük alt tip:** Meme kanserlerinin %5-7 sini oluştururlar ve meme kök hücresine benzeyen en primitif tümörlerdir. Alt tipin adı özellikle bu tümörlerin 3,4,7 dahil olmak üzere birçok klaudin geninin düşük ekspresyon sergilemesine dayanmaktadır. Tipik olarak üçlü negatiftir. Memede hücresel hiyerarşide hiçbir diferansiye özellik ortaya çıkmadan gelişmeye başlamışlardır ve kök hücre özellikleri gösterirler. Tedavilere yanıt azdır ve tedavi sonrası tümör kalıntıları çok olur (60).

**Tablo 2: Meme kanserinde moleküler sınıflama özellikleri ve görülme yüzdeleri.**

| | Luminal A | Luminal B | *HER-2 Pozitif* | Bazal Benzeri | *Klaudin düşük* | *Normal Benzeri* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ER ve/veya PR | (+) Yüksek ER ekspresyonu | (+) Orta ER ekspresyonu | (-) | (-) | (-) | (-) |
| ER-2 | (-) | (-/+) HER-2 | (+) | (-) | (-) | (-) |
| Özellik | Düşük Ki 67 ≤ %14, GATA-3, CK8/18 yüksek, p53 Mut.%13 | Yüksek Ki 67 >%14 p53 mut.%40 | HER-2 ve HER-3 (+) p53 Mut. %71 | CK5/6 (+) EGFR (+) p53 Mut. % 80, BRCA Mut. sık | Klaudin 3,4,7 ve E-Cadherin düşük CD44+/CD24-/düşük ve Kök Hücre benzeri, | Yağ dokusu belirteçleri, Lipoprotein, Lipaz, Integrin Alfa 7, p53 Mut. %33 |
| Meme Kanseri % | %30 | %20 | %15-20 | %10 – 25 | %5-7 | %7 |

## 2.6 Evreleme

Meme kanserleri evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM evreleme sistemi kullanılır. TNM evreleme sisteminde tümörün boyutu ve invazyon derinliği (T), tutulmuş olan lenf nodu sayısı (N) ve kanserin metastaz durumu (M) baz alınmıştır.

Tablo 3, 4, 5 'te Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 2017'de güncellenen meme kanseri primer tümör, lenf nodu ve metastaz sınıflaması ve tablo 6'da TNM evreleme sistemi gösterilmiştir(61):

**Tablo 3. AJCC primer tümör patolojik ve klinik tanımlaması**

| Primer Tümör(T) | |
|---|---|
| Tx | Primer tümör değerlendirilemiyor |
| T0 | Primer tümörle ilgili kanıt yok. |
| Tis | Duktal karsinoma in situ |
| Tis(paget) | İDK ve/veya İLK ile birlikte olmayan meme başı Paget Hastalığı |
| T1 | Tümör en büyük çapı ≤ 20 mm |
| T1mi | Tümör en büyük çapı ≤ 1 mm |
| T1a | Tümör en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm ( >1-1.9 mm'e kadar olan ölçümü 2mm'ye yuvarlayın) |
| T1b | Tümör en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm |
| T1c | Tümör en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm |
| T2 | Tümör en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm |
| T3 | Tümör en büyük çapı > 50 mm |
| T4 | Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde invazyon gösteren tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez. |
| T4a | Göğüs duvarına invazyon; sadece pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak kabul edilmez |
| T4b | İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil) |
| T4c | T4a ve T4b birlikteliği |
| T4d | İnflamatuar karsinom |

**Tablo 4:AJCC klinik olarak rejyonel lenf nodları tanımlaması**

| Klinik Olarak Lenf Nodu Tutulumu (cN) | |
|---|---|
| cNX | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. |
| cN0 | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile) |
| cN1 | İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları |
| cN1mi | Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük) |
| cN2 | İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz |
| cN2a | İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları |
| cN2b | Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz |
| cN3 | Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı |
| cN3a | İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı |
| cN3b | İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı |
| cN3c | İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı |

**Tablo 5: AJCC patolojik olarak rejyonel lenf nodları ve metastaz tanımlaması**

| **Patolojik Olarak Lenf Nodu Tutulumu (pN)** | |
|---|---|
| pNX | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. |
| pN0 | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri |
| pN0 (i+) | Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi |
| pN0 (mol+ | Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok. |
| pN1 | Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örneklemesi ile mikro veya makrometastazlar |
| pN1mi | Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük) |
| pN1a | En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı |
| pN1b | İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz |
| pN1c | pN1a ve pN1b kombinasyonu |
| pN2 | 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz |
| pN2a | Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) |
| pN2b | Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskobik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu |
| pN3 | 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral interna mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örneklemesi ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları |
| pN3a | 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz |
| pN3b | cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a |
| pN3c | İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı |
| **Uzak Metastaz (M)** | |
| M0 | Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok |
| cM0 (i+) | Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskobik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması |
| M1 | Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM) |

**Tablo 6: Meme kanserinde TNM Evrelemesi**

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

## 2.7 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinin tanısında hastalığın seyrine yön verebilecek klinik ve patolojik bulguların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili her türlü faktör prognostik faktör olarak adlandırılır. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlarlar. Bu markerlar genellikle büyüme, invazyon ve metastatik potansiyelin göstergeleridir. Prediktif faktörler ise belirli bir tedaviye yanıt olasılığı hakkında bilgi sağlar (62).

### 2.7.1 Yaş

Prognostik bir faktör olarak yaşın değeri üzerine tartışmalı veriler olmasına rağmen, çok genç kadınlarda meme kanseri genellikle kötü prognozlu olarak kabul edilmektedir. Park ve ark., meme kanseri tanısı olan 1098 kadının 10 yıllık verilerini değerlendirdiği çalışmada, 35 yaş ve daha küçük yaşta tanı alan kadınlarda, daha erken nüks ve uzak metastaz geliştiği, prognozun belirgin olarak daha kötü seyrettiği görülmüş ve 35 yaş ve altında tanı almanın bağımsız bir prognostik kötü faktör olduğu ifade edilmiştir(63).

### 2.7.2 Tümör Boyutu

Uzak metastaz, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Yaklaşık 25 bin olgunun değerlendirildiği, SEER analizine göre 5- yıllık sağkalım oranları T<2 cm için %91, T; 2 ile 5 cm için %80 iken, T>5 cm ise %65'dir. SEER analizi tümör boyutunun lenf nodu tutulumu ile korele olmasına rağmen, her iki faktörün de bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir(64).

### 2.7.3 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Nodal tutulum meme kanserinde en güçlü ve bağımsız kötü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalar nod negatiflere göre 4-8 kat daha fazla mortaliteye sahiptir. Küçük tümörler (<2cm) bile aksiller lenf nodu tutulumu varlığında daha kötü prognoza sahiptir. Tutulu aksiller lenf nodüllerinin sayısı ile lokal nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında doğrudan bir korelasyon da vardır (64).

### 2.7.4 Histolojik Grade

Meme kanserleri Modifiye Bloom-Richardson yöntemine göre grade I ile grade III arasında derecelendirilir. Grade arttıkça prognoz kötüleşir (65).

### 2.7.5 Peritümoral Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

Prognostik faktörlerden biri olan lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognozu gösterir. Herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almamış 1704 hastanın dahil olduğu bir çalışmada peritümöral lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (66). Yapılan çalışmalar sonucunda lenfatik invazyonun lenf nodu pozitifliğini arttıran bir faktör olduğu belirlenmiştir (67). Tümör çevresindeki lenfovasküler invazyon özellikle aksiller lenf düğümü negatif olan olgularda en önemli prognostik faktörlerdendir. Tümör içindeki lenfatik invazyonun prognoz ilişkisi belirli değildir (68). 15.000den fazla operabl meme kanserli hastayı içeren bir çalışmada perilenfatik vasküler invazyon, tümör boyutu, grade, pozitif lenf nodu varlığı, duktal histoloji,

ER negatifliği gibi diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu diğer faktörlerin yokluğunda perilenfatik vasküler invazyonun sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı ve 5 yıllık yaşam oranı PVLI olmayanlarda %98 iken, PVLI olanlarda %94.1 olarak görülmüştür (69).

### 2.7.6 Tümörün Histolojik Tipi

İnvaziv duktal karsinom en fazla görülen meme kanseri histolojik alt tipidir. Meme kanserlerinin %70'den fazlasını oluşturan bu tipi %10 oran ile invaziv lobüler karsinom izler. İnvaziv lobüler karsinomun farklı biyolojisi ve multisentrik özelliği olmakla birlikte lokal nüks ve sağkalım oranları invaziv duktal karsinom ile benzerdir (70). Daha nadir görülen tübüler, musinöz, papiller ve medüller alt tiplerin daha az metastaz yaptığı ve iyi prognoza sahip olduğu; metaplastik, indiferansiye alt tiplerin ise daha kötü prognozlu olduğu belirtilmiştir (71).

### 2.7.7 Hormon Reseptörleri

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ER ve PR düzeyleri ile direkt ilişkilidir (72). ER veya PR pozitif olan hastalarda prognoz ER/PR negatif olan hastalara göre daha iyidir ve bu hastalar hormonal tedaviden fayda görürler. ER/PR pozitif olan premenopozal hastalarda tamoksifen, postmenopozal hastalarda tamoksifen veya aromataz inhibitörlerinin kullanılması tedavi sonuçlarını gözle görülür oranda iyileştirir (72).

**Kİ-67**:Ki-67, G0 fazı dışındaki hücre döngüsünün tüm fazlarında eksprese edilen bir nükleer proteindir (73,74). Ayrıca Ki-67, meme kanserinde tümörün büyüme oranını değerlendirmek için kullanılan bir proliferatif belirteçtir (74,75). Ki-67 pozitif olan hücrelerin büyük bir yüzdesi kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Ki-67 proteininin durağan hücrelerdeki yokluğu ve tüm çoğalan hücrelerdeki ekspresyonu, bu proteinin belirli bir hücre popülasyonunun, büyüme hızını belirlemek için mükemmel bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Ki-67, tümör derecesi, evre, lenf nodu durumu, gibi meme kanserinin ortak birçok histopatolojik parametreleri ile ilişkilidir. Prognostik değerlendirme için Ki-67 seviyelerinin ER, PR ve HER 2 durumu ile

birleştirilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (76). Yapılan çalışmalar sonucunda, ER durumu ile Ki-67 arasında ters bir korelasyonun olduğu ve en düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin en yüksek ER pozitifliğine sahip olduğu ifade edilmiştir. Ki-67 hormon reseptörleri ve HER2 ile birlikte değerlendirildiğinde, meme kanserini farklı alt tiplere ayırmaya yardımcı oldukları ve erken evre meme kanserinin sistemik tedavisini seçmek için dinamik bir biyobelirteç görevi gördükleri belirtilmiştir (77).

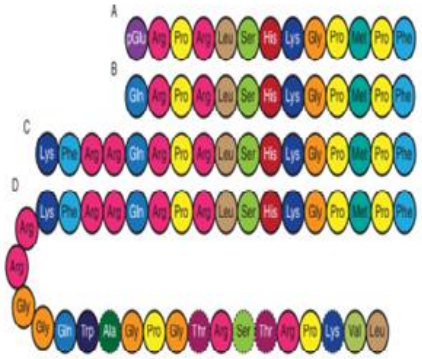
**P53:** P53 geni 17. kromozomun kısa koluna lokalize olup normal hücre büyümesi, diferansiasyon ve programlı hücre ölümünde rol oynar. DNA hasarı olduğunda G1 fazında durmasını ve DNA onarım genlerinin yapımını sağlar (78). Kanserlerin %50'den fazlasında P53 proteini TP53 gen mutasyonu nedeniyle inaktive durumda olmakla birlikte meme kanseri alt tipleri arasında da TP53 gen mutasyonu bakımından farklılık saptandığı gösterilmiştir. Luminal A tipte düşük oranda, Her2 pozitif ve bazal benzeri alt tiplerde ise yüksek oranda saptanmaktadır (79). Ondan fazla aksiller lenf nodu içeren hastalarda p53 gen durumunun prognostik değerini incelendiği bir çalışmada p53 mutasyonu olan grupta nükslerin daha fazla olduğu bulunmuştur (80).

**HER2 (c-erbB2) Geni:** İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2), tirozin kinaz aktivitesine sahip olan epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesidir. C-erbB-2 olarak da bilinen HER2/neu protoonkogeni, 17. kromozomun kısa kolunda (17q21) lokalizedir. Bu gen, yüz seksen beş kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip ve 1255 amino asid içeren transmembran HER2 glikoproteinini kodlar. Bu reseptörün çoğalması hücre proliferasyonu ve karsinogeneze yol açan bazı sinyal yolaklarını başlatmaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15-20'sinde, HER2 proteininin yüksek ekspresyonu görülmektedir (81,82). HER2 testi, meme karsinomu tanısı almış olan hastaların patolojik olarak izlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Prognostik açıdan iyi bir faktör olduğu gibi aynı zamanda hedefe yönelik tedavi planlanmasını yönlendirme açısından da güçlü veri oluşturmaktadır. Normal meme epitel hücreleri, HER-2 geninin 2 kopyasını içerir ve hücre yüzeyindeki HER-2 reseptörünü düşük seviyelerde eksprese eder. Ancak bazı insanlarda, onkojenik transformasyon nedeniyle hücredeki gen kopyalarının sayısı artmaktadır. Bu durumda genin amplifikasyonu, HER-2 proteinin membran

ekspresyonunda bir artışa yol açmaktadır. Bu nedenle de HER-2 protein overekspresyonunun temel mekanizmasının, gen amplifikasyonu olduğu kabul edilmektedir. HER-2 proteininin artmış membran ekspresyonu, dimerizasyonu arttırıp HER-2 tirozin kinazı aktive eder. Bu aktivasyon sinyali, hücre çekirdeğine iletilir; bu da onkojenik transformasyona uğrayan hücrede, hücre replikasyonu ve mitoza neden olur. Böylece HER-2 gen amplifikasyonunun, meme karsinomu gelişim sürecine, yani karsinogenezise katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (83). HER2/neu onkogenin yüksek ekspresyonu, meme ve over kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde sık görülen bir durumdur. HER2/neu onkogeninin yüksek eksprese edildiği kanser hastalarında, yüksek ekspresyon düzeyi istenmeyen prognoz, daha kısa relaps süresi ve düşük sağkalım oranı ile ilişkilendirilmektedir (74,83).

### 2.8 Apelin

Apelin, APJ reseptörünün endojen ligandı olarak keşfedilmiştir. Apelin, 77 amino asitlik prekürsörü olan preproapelin'den enzimatik reaksiyonla ayrışarak, apelin-12, apelin-13, pyroglutamil apelin-13 [Pyr(1)- apelin-13], apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli izoformlara dönüşür (5,84) (Şekil 2 (84)'de erişkin sıçanlarının apelin izoformlarının aminoasit dizilimleri gösterilmiştir.). Fakat bununla birlikte, dokulara göre apelin izoform düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir. Örneğin, apelin-36 akciğer, testis ve uterus içerisinde yaygın olarak bulunurken, (Pyr1 )apelin-13 ise meme bezlerinde daha belirgin bir lokalizasyon gösterir (9). Benzer şekilde, apelin-17 sıçan hipotalamus ve plazmasında düşük düzeyde yer alırken aynı izoformun insan kalp dokusunda daha fazla yer aldığı rapor edilmiştir (84). Yapılan in vitro çalışmalarda tüm apelin türevleri içerisinde biyolojik olarak en aktif olan formun apelin-13 olduğu ortaya konulmuştur (5,7). Apelinin plazma yarılanma süresinin yaklaşık 8 dk olduğu ve insanlarda plazma apelin seviyesinin 208- 466 pg/mL aralığında değiştiği bildirilmiştir (85).



**Şekil 2. Erişkin sıçanlarda apelin izoformlarının aminoasit dizilimleri. Amino asit dizisi(A) (Pyr1) apelin-13, (B) apelin-13, (C) apelin-17 VE (D) apelin-36. Siyah daire içerisine alınan diziler, insan, sığır, sıçan ve fare için özdeş olanları göstermektedir.**

Apelin kan basıncını düşürme, kardiyak fonksiyon artışı, apoptoz, anjiogenez, hücre proliferasyonu, glikoz metabolizmasında rol oynar. Sıvı homeostazını ve bazı hormonların sekresyonunu düzenlemenin yanısıra yaşlanma ve nöroproteksiyon etkilerine de sahiptir (86–89).

Apelinin diyabet ve obeziteyle ilişkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Boucher ve ark. yaptıkları çalışmalarında; insanlarda ve farelerde adipositlerden apelinin salgılandığını tespit etmişler ve dört farklı obez fare modelinin karşılaştırılması sonucunda; sadece hiperinsülinemi olan modellerde apelin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma, insüline bağımlı farelerde düşük insülin düzeylerinin adipositlerden apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada insülin gibi, apelin ekspresyonunun da açlık ile güçlü bir şekilde inhibe edildiği ancak; besin alımını takiben apelin düzeyinin hızla normale döndüğü ortaya konulmuştur (90). Castan -Laurell ve ark., obez hastalarda diyete bağlı kilo kaybı gerçekleştikten 3 ay sonra yapılan değerlendirmede adipoz dokuda hem apelin hem de APJ mRNA ile plazma apelin düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (91). Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenen ratların karaciğerinde apelin ekspresyonu ve bir lipid peroksidasyon markerı olan malondialdehid düzeyleri ve retroperitoneal yağda inflamatuar markerlarla arasında pozitif korelasyon gözlemlendi; bunlar apelinin tümör gelişiminde etkili süreçler olan karaciğerde oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (92). Yapılan bir diğer çalışmada; apelin-36'nın farelerde glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (93).

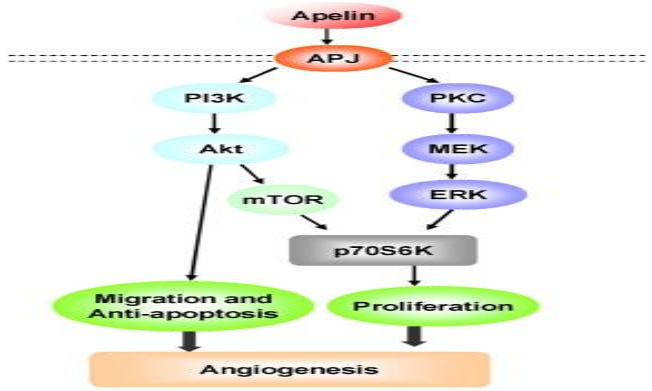
Cavallo ve ark., diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında; tip 2 diyabet hastalarında apelin düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeyde olduğunu ancak; tip 1 diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında ise apelin düzeyleri bakımından önemli bir farklılığın bulunmadığını belirtmişlerdir (94). Apelinin insülin direnci, hemoglobin-A1c seviyesi ile negatif, insülin duyarlılığı ile pozitif bir korelasyon ilişkisi gösterdiği tespit edilmiştir ve apelinin kaslarda glikoz kullanımını artırarak kan şekerini düşürdüğü de ileri sürülmüştür (90). Bu özelliklerinden dolayı apelinin insülin direncinin kontrol edilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (95).

Apelin birçok periferik dokuda ve beynin değişik bölgelerinde eksprese edilir ve gastrointestinal sistemin düzenlenmesi, kardiyovasküler fonksiyonlar ve merkezi sinir sistemi aktivasyonu gibi geniş bir fizyolojik aksiyon yelpazesine sahiptir (96). Apelinin obez insanlarda ve hayvan modellerinden elde edilen yağ hücreleri ve plazmada daha yüksek olduğunun görülmesi hipokalorik diyetin obez bireylerde plazma ve apelin düzeylerini geri döndürebileceğini gösterir (91). Bununla birlikte dolaşımdaki apelin düzeyleri ile BMI arasında korelasyonun olduğu hiçbir çalışma bulunamamıştır (97). Apelin, Tip 2 DM patogenezi ile ilişkili olan hiperinsülinemi ile daha güçlü korelasyona sahiptir(94). Hiperinsülinemi ve Tip 2 DM'in tümör gelişimini etkilediği bilinmektedir (98).

Apelin; cyclin D1, Ki-67, PCNA ve AIB1 gibi hücre proliferasyonu ile ilişkili bazı faktörlerin ekspresyonunu artırır ve kanser hücrelerinde büyümeyi ve proliferasyonu artıran ERK1/2, JAG1/Notch3, PI3K/Akt gibi sinyal yolaklarını aktive eder. MMPs, OPN, BMP-2, FAK, PDGF, PAK-cofilin, ADAMTS ve SDF-1α/CXCR4 gibi birçok faktör kanser hücrelerinin migrasyon ve metastazıyla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar apelin/APJ aksının belirtilen faktörleri artırdığını ve böylece tümör hücrelerinin hareket ve migrasyonunda rol oynadığını göstermiştir. Metastatik tümörlerde apelin ve APJ ekspresyonunun artışı büyük olasılıkla belirtilen faktörlerin düzenlenmesi yoluyla apelin/APJ aksının tümörlerin metastazında rolü olduğunu gösterir. Apelinin retinal endotelyal hücrelerde ekspresyonu gösterilmiş (99) olmakla birlikte TS/A meme karsinom hücrelerinde

tümör neoanjiyogenezini de aktive ettiğini (100) gösterilmesi apelinin güçlü bir anjiyonetik faktör olduğunu ortaya koyar.

Apelin birçok kanserde tümör hücrelerinin apoptozunu inhibe eder ve tümör stabilitesini artırır. Apelin/APJ aksı özellikle apoptozu indükleyen kemoterapi ilaçları ve antianjiogenik ilaçlar olmak üzere bazı antikanser ilaçlara dirençle sonuçlanır. Tüm bu bulgular apelin/APJ aksının kanser tedavisinde çekici bir antikanser hedefi olarak değerlendirilebileceğini ve kanserde apelin/APJ aksı hedeflemenin etkilerini araştıran klinik deneysel çalışmaların yapılmasını önerir (101).




**Şekil 3.Apelin/APJ sisteminin anjiogenezdeki moleküler mekanizması** (102)**.**

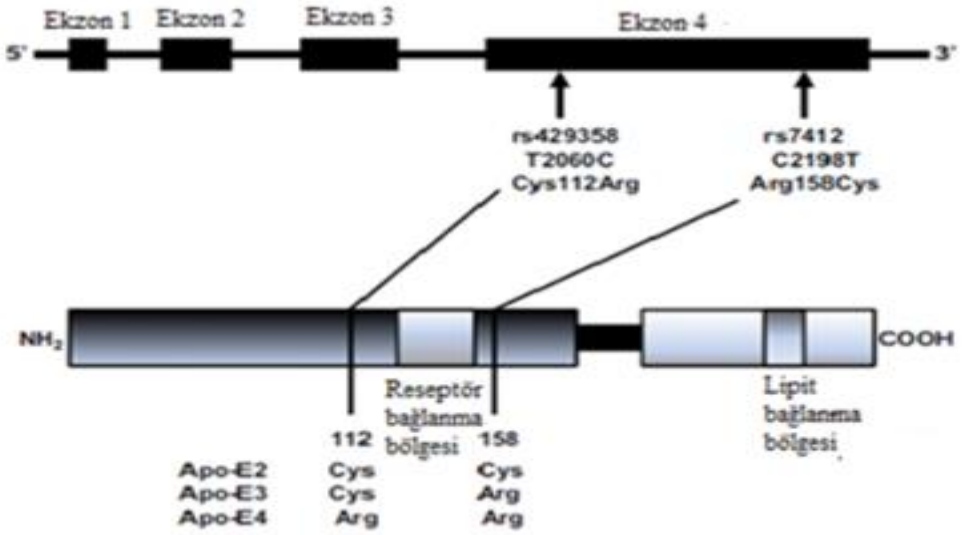
Farklı çalışmalar apelin ve APJ ekspresyonunun çeşitli tümörlerde arttığını göstermiştir. Apelin ve APJ ekspresyonu ve seviyelerinin gastroözefageal kanser hastaları (103), obezitenin eşlik ettiği endometriyal kanser (104), küçük hücreli dışı akciğer kanseri (105), kolon adenokarsinom (106), ovaryan kanser hücreleri (107), multipl myelom hastaları (108), oral skuamöz hücreli karsinom (109), kolanjokarsinom (110), pankreatik adenokarsinom (111), gastrik kanser (112), meme kanseri (11,113,114), beyin tümörü (115), renal hücreli kanser (116), ve hepatocelluler karsinomda (117) önemli bir miktarda arttığı gösterilmiştir. Apelinin karsinogeneze etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu immünhistokimyasal olup serum düzeylerine bakıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Fakat literatürde apelinin hücre canlılığını azalttığını gösteren çalışma (13) da mevcuttur.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar apelinin sütte bol miktarda sekrete edildiğini ve meme bezinin yüksek düzeyde pre-proapelin mRNA'sı ve apelin proteini içerdiğini göstermiştir. Kültüre edilmiş bir insan meme kanseri hücre

dizisinde (Hs 578t) yüksek düzeyde apelin mRNA'sı eksprese edilmiştir. Bununla birlikte, apelinin ayrıntılı moleküler ve immünohistokimyasal analizi ve insan memesinde APJ reseptör ekspresyonu eksiktir (12).

### 2.9 Apolipoprotein E

19. Kromozomun uzun kolunda (19q13.2) bulunan Apo-e geni 4 ekson ve 3 introndan oluşmaktadır. Gen ürünü olan protein 299 aminoasitten oluşur. Bu apolipoproteinin yapısal gen lokusu polimorfiktir. Ekson 4'te 2 tek nükleotid polimorfizmi (T2060C ve C2198T) ile ortaya çıkan 3 Apo-e alleli tamamlanmıştır (ε2, ε3, ε4). Bu alleller 3 farklı proteine kodlanır (E2,E3,E4). En sık bulunan Apo-e izoformu Apo-e3tür. 112. Ve 158. Pozisyonlarda sırası ile sistein ve arjinin aminoasitleri içerir. Apo-e2 bu pozisyonlarda yalnızca sistein, Apo-e4 de yalnızca arjinin içerir (118) (Şekil 4). APO-e ε3 alleli tüm populasyonun %50-90' ında bulunur. Buna karşılık Apo-e ε3/ε4 populasyonun %3,35'inde, APOE ε2 ise %1-5' inde bulunur (119).




**Şekil 4. APOE geni polimorfizmleri ve meydana gelen alleller (119)**

Overlerde, testislerde ve beyinde önemli miktarda bulunan apo-e, makrofajlar dahil çok çeşitli periferal hücreler tarafından sentezlenir (120). Apo-e düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünün bağlanmasına aracılık ederek lipid metabolizması, protein sentezinde ve kolesterol taşınmasında rol oynar (120). Ayrıca

doku onarımı, immün cevap ve düzenlemenin yanı sıra hücre büyüme ve farklılaşması olmak üzere birçok görevde rol oynar (120).

Apo-e genetik polimorfizmi alzheimer hastalığı, demans, ateroskleroz, multipl skleroz, periferik arter hastalığı, diyabet, inme ve son zamanlarda kanser gibi insan hastalıkları için risk faktörleri olarak gen-çevre etkileşminin rolünü vurgulayan daha geniş paradigmanın bir parçasıdır. İyi karakterize edilmiş bir moleküler marker olan apo- e hayat tarzı ve diyet ve obeziteyi içeren biyolojik faktörler kombinasyonu ile meme kanseri riskini modüle edebilir (120).

Apo-e farklı izoformlarının varlığı değişik düzeylerde proliferasyonu ve tümör gelişimini etkilediği raporlanmıştır. Apo ε2'nin en fazla koruyucu, Apo ε4'ün en az ve Apo ε3'ün orta düzeyde koruyucu olduğu bildirilmiştir (121). Bazı çalışmalarda meme kanserinde apo ε4 aleli ile ilgili artmış risk raporlanmıştır (122,123); öte yandan apo-e polimorfizmi ile meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar (119–121) da mevcuttur; fakat yapılan çalışmalar sınırlıdır. Saadat ve ark. yapmış olduğu bir metaanaliz çalışmada apo ε4 allelinin meme kanseri gelişimi için düşük penetran risk faktörü olduğu gösterilmiştir (123).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1 Materyal ve Method

Bu çalışmaya 2019-2021 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran operasyon planlanan yeni tanı non-metastatik meme kanseri olan hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alınmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce üniversitemizin girişimsel klinik araştırmalar etik kuruluna başvurularak etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hasta grubunda 18 -80 yaş aralığında kadın olmak, BMI 18-40 arasında olması, meme kanseri dışında eşlik eden malignite olmaması, yakın zamanda radyoterapi ya da kemoterapi almamış olmak, enfeksiyon ya da travma öyküsünün olmaması, metastaz saptanmamış olması koşulları arandı.

Kontrol grubunda BMI:18-40 arasında ve 18-80 yaş arası olan, kronik hastalık, nörodejeneratif hastalık ve malignite öyküsü olmayan, sürekli ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kadın bireyler olması şartı arandı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak ise erkek olmak, 18 yaşından küçük 80 yaşından büyük olmak, gebe ya da emziren anne olmak, metastatik meme kanseri tanılı olmak, meme kanseri dısında eşlik eden malignite olması, enfeksiyon, travma ve nörodejeneratif hastalık öyküsünün olması olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hastalardan preoperatif ve postoperatif (1 ay sonraki tıbbi onkoloji polikinik kontrolünde ) olmak üzere toplam iki kez 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Sağlıklı gönüllü kontrol grubundan 1 kez 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Çalışmaya katılan hastalarda beden kitle indeksi (BMI) kg/m2 formülü ile hesaplandı.

Hastaların demografik ve histopatolojik prognostik verileri, tıbbi onkoloji poliklinik izlem kayıtlarından elde edildi.

### 3.2 Antropometrik Ölçümler

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran hastaların vücut ağırlıkları (VA) ölçüldü. Hastanın kilosu , boyunun karesine bölünerek vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün referans aralığı alındı. BMI değeri 18.5 kg/m2 'nin altında ise zayıf, 18.5-24.9 kg/m2 arasında ise normal kilolu, 25-29.9 kg/m2 arasında ise fazla kilolu, 30-34.9 kg/m2 arasında ise I.derece obez, 35-39.9 kg/m2 arasında ise II.derece obez, 40 kg/m2 üzerinde ise III.Derece morbid obez kabul edildi.

### 3.3 Örneklerin Alınması ve Saklanması

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Arastirma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve İç Hastalıkları bölümüne başvuran 44 yeni tanı meme kanseri hastası ve 40 sağlıklı kişiden venöz kan örnekleri alınip, çalışma anına kadar derin dondurucuda -80 °C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde saklandı.

### 3.4 Biyokimyasal Parametreler

Apelin için ELİSA method: Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta örnekleri ve biotin pipetlendikten sonra 45 dk 37'C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek yarım saat 37'C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37'C de karanlıkta inkübasyon sonrası H2SO4 kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandi. ELİSA yontemi icin Biotek (ELx800,USA) marka yâri otomatik elisa cihazinda Apelin (Katolog no: E-EL-H0456), LOT: ZAKYZSUZYJ) kiti kullanıldı.

Apo E için ELİSA method: Antikor ile kaplı kuyucuklara dilüe edilmiş hasta örnekleri pipetlendikten sonra 90 dk 37'C de inkübe edildi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi. 1saat 37'C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli HRP enzimi eklenerek yarım saat 37'C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik

yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37'C de karanlıkta inkübasyon sonrası H2SO4 kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandi. ELİSA yontemi icin Biotek (ELx800,USA) marka yari otomatik elisa cihazinda APO E (Katolog no: E-EL-H0470), LOT:S56U4HLNP8) kiti kullanıldı.

### 3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPPS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler için ortalama±standart sapma ile yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği " Levene " testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda "Student's t Test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney–U testi" kullanıldı. Ayrıca Yaş değişkeni kovaryans (etkisinden arındırılmak için) olarak belirlenerek gruplar kovaryans analizi ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda preoperatif ve postoperatif değerlerin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Örneklem büyüklüğü Gpower programı kullanılarak %80 testin gücü ve % 95 güvenirlikle hesaplanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya 2019-2021 yılları arasında Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 18-80 yaş arasındaki yeni tanı almış olan 44 non-metastatik meme kanseri tanılı ER pozitif PR pozitif HER2-neu(c-erbB2) negatif hastanın operasyon öncesi ve operasyon sonrası kanları alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllünün kanları alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri (BMI), apelin ve apo-e düzeyleri kaydedildi. Histopatolojik prognostik faktörler hasta izlem dosyalarına kaydedildi.

Çalışmamızdaki hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerine göre değerlendirilmesi tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerine göre değerlendirilmesi**

| **Özellikler** | | |
|---|---|---|
| | | **Mean (±SD)** |
| **Yaş** | Hasta grubu<br>Kontrol grubu | 51,15 (±12,18)<br>40,8 (±7,16) |
| | | **Mean (±SD)** |
| **BMI** | Hasta grubu<br>Kontrol grubu | 27,06 (±4,46)<br>25,93 (±3,63) |
| | | **Sayı (n) (%)** |
| **Cerrahi Tedavi** | Meme Koruyucu Cerrahi<br>Modifiye Radikal Mastektomi<br>Basit Mastektomi | 31 (%70,4)<br>8 (%18,1)<br>5 (%11,3) |
| **Ki-67 Durumu** | 0-14<br>14-30<br>30 üzeri | 16 (%36,3)<br>11 (%25)<br>16 (%36,3) |
| **Histolojik Grade** | Grade I<br>Grade II<br>Grade III | 6 (%13,6)<br>28 (%63,6)<br>10 (%22,7) |
| **Evre (TNM)** | I<br>II<br>III | 17 (%38,6)<br>19 (%43,1)<br>8 (%18,1) |

Grupların ortalama yaşı hasta grubunda 51,15(±12,18), kontrol grubunda da 40,8(±7,16) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri 0,011). BMI'lerine bakıldığında ise hasta grubunda ortalama 27,06(±4,46) kg/m2, kontrol grubunda ise ortalama 25,93(±3,63) kg/m2 olarak tespit edilmiştir (p değeri 0,06).

Hastalar evrelere göre bakıldığında 17 hasta (%38,6) evre 1, 19 hasta (%43,1) evre 2, 8 hasta (%18,1) evre 3 idi. Hastaların tümör dereceleri 6 hastada (%13,6) grade 1, 28 hasta (%43,1) grade 2, 10 hasta (%18,1) grade 3tü. 31 hastaya (%70,4)

meme koruyucu cerrahi (MKC), 8 hastaya (%18,1) modifiye radikal mastektomi (MRM), 5 hastaya (%11,3) basit mastektomi yapılmıştı. Ki-67 düzeyleri 0-14 arasında olan 16 hasta (%36,3), 14-30 arasında olan 11 hasta (%25), 30 ve üzerinde olan 16 hasta (%36,3)dır.

Ortalama serum apelin ve apo-e düzeyleri ve bu düzeylerin gruplar arasındaki ilişkisi tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Ortalama Serum Apelin ve Serum Apo-e Düzeyleri**

| | **Apelin düzeyi (ortalama) pg/ml** | **Apo-e düzeyi (ortalama) mg/L** |
|---|---|---|
| **Preoperatif** | 320,75 (±138,99) | 335,68 (±230,87) |
| **Postoperatif** | 391,55 (±175,18) | 322,72 (±180,82) |
| **p değeri** | 0,14 | 0,083 |
| **Preoperatif** | 320,75 (±138,99) | 335,68 (±230,87) |
| **Kontrol** | 463,56 (±240,52) | 528,45 (±233,88) |
| **p değeri** | 0,03 | <0,001 |
| **Postoperatif** | 391,55 (±175,18) | 322,72 (±180,82) |
| **Kontrol** | 463,56 (±240,52) | 528,45 (±233,88) |
| **p değeri** | 0,21 | <0,001 |

Serum apelin düzeyleri preoperatif hastalarda ortalama 320,75 (±138,99) pg/ml saptandı. Preoperatif hastalarda apelin düzeyleri evrelere göre değerlendirildiğinde Evre-1 hastalarda 303,7 (± 104,9) pg/ml, Evre-2 hastalarda 312,2 (±163,8) pg/ml, Evre-3 hastalarda 346,0 (±150,9) pg/ml saptandı. Evrelere göre apelin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değeri 0,556). Postoperatif hastalarda apelin düzeyleri ortalama 391,55 (±175,18) pg/ml saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama serum apelin düzeyi 463,56 (±240,52) pg/ml'dir. Preoperatif hastalarda postoperatif hastalara göre istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p değeri 0,14). Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda apelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p değeri 0,03). Postoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,21).

Preoperatif hastalarda ortalama serum apo-e değeri 335,68 (±230,87) mg/L saptandı. Preoperatif hastalarda apo-e düzeyleri evrelere göre değerlendirildiğinde Evre-1 hastalarda 349,9 (±124,9) mg/L, Evre-2 hastalarda 401,6 (± 301,6) mg/L, Evre-3 hastalarda 243,2 (±160,1) mg/L saptandı. Evreler arasında değerlendirildiğinde apo-e düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,381). Postoperatif hastalarda ortalama serum apo-e değeri 322,72 (±180,82) mg/L olarak saptandı. Kontrol grubu hastalarında ortalama serum apo-e düzeyi 528,45 (±233,88) mg/L'dir. Preoperatif serum apo-e düzeyleri aynı hastaların postoperatif serum apo-e düzeyleri ile karşılaştırıldığında hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (p değeri 0,083). Hastaların preoperatif serum apo-e düzeyleri ile kontrol grubunun serum apo-e düzeyleri karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük apo-e düzeyleri saptandı (p değeri< 0,001). Hastaların postoperatif serum apo-e düzeyleri ile kontrol grubunun serum apo-e düzeyleri karşılaştırıldığında da kontrol grubunda serum apo-e düzeyleri istatistik anlamlı olarak yüksek saptandı (p değeri <0,001).

İki grup arasında yaşlar arasında istatistiki anlamlı fark olması nedeniyle yapılan kovaryans analizi sonucunda yaşın etkisi arındırıldığında görülen apelin ve apo-e düzeyleri ve gruplar arasındaki ilişki tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Yaşın Etkisi Arındırıldığında Grupların Serum Apelin ve Apo-e Düzeyleri**

| | **Apelin düzeyi (ortalama) pg/ml** | **Apo-e düzeyi (ortalama) mg/L** |
|---|---|---|
| **Preoperatif** | 355,694 (±29,259) | 341,298 (±33,072) |
| **Postoperatif** | 390,617 (±29,259) | 328,345 (±33,072) |
| **p değeri** | 0,999 | 0,999 |
| **Preoperatif** | 355,694 (±29,259) | 341,298 (±33,072) |
| **Kontrol** | 463,56 (±240,52) | 516,095 (±36,429) |
| **p değeri** | 0,057 | 0,002 |
| **Postoperatif** | 390,617 (±29,259) | 328,345 (±33,072) |
| **Kontrol** | 463,56 (±240,52) | 516,095 (±36,429) |
| **p değeri** | 0,29 | 0,001 |

Yaşın etkisi arındırıldığında preoperatif hastalarda ortalama serum apelin düzeyi 355,694 (±29,259) pg/ml; postoperatif hastalarda 390,617 (±29,259) pg/ml, kontrol grubunda 463,56 (±240,52) pg/ml saptandı. Preoperatif hastalarda postoperatif hastalara ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,999 ve 0,057). Postoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,29).

Ortalama serum apo-e düzeyleri yaşın etkisi arındırılarak değerlendirildiğinde preoperatif hastalarda 341,298 (±33,072) mg/L, postoperatif hastalarda 328,345 (±33,072) mg/L, kontrol grubunda 516,095 (±36,429) mg/L saptandı. Bu yapılan analizde de serum apo-e düzeylerinin preoperatif grupta ve postoperatif grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düşük olduğu (sırasıyla p değerleri 0,002 ve 0,001) ve preoperatif grup ve postoperatif grup arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,999).

Serum apelin ve apo-e'nin preoperatif ve postoperatif değerlerinin histopatolojik prognostik verilerle olan korelasyon ilişkisini gösteren veriler tablo 10 ' da gösterildi.

**Tablo 10: Serum Apelin ve Serum Apo-e Düzeylerinin Histopatolojik Prognostik Verilerle Korelasyon İlişkisi**

| | YAŞ (p değeri) | BMI (p değeri) | Kİ-67 (p değeri) | GRADE (p değeri) | TÜMÖR BOYUTU (p değeri) | LENF NODU SAYISI (p değeri) | EVRE (p değeri) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preoperatif Apelin | 0,81 | 0,40 | 0,46 | 0,48 | 0,21 | 0,23 | 0,09 |
| Postoperatif Apelin | 0,41 | 0,47 | 0,22 | 0,77 | 0,38 | 0,17 | 0,16 |
| Preoperatif Apo-e | 0,55 | 0,9 | 0,82 | 0,31 | 0,54 | 0,07 | 0,54 |
| Postoperatif Apo-e | 0,46 | 0,66 | 0,44 | 0,93 | 0,47 | 0,22 | 0,18 |

Preoperatif serum apelin düzeyleri ile yaş (p değeri 0,81), BMI (p değeri 0,404), evre (p değeri 0,098), Ki-67 (p değeri 0,463), grade (p değeri 0,48), tümör boyutu (p değeri 0,79), tutulan lenf nodu sayısı (p değeri 0,23) arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Postoperatif serum apelin düzeyleri ile yaş (p değeri 0,41), BMI (p değeri 0,47) , evre (p değeri 0,16), Ki-67 (p değeri 0,22), grade (p değeri 0,62), tümör boyutu (p değeri 0,38), tutulan lenf nodu sayısı(p değeri 0,17) arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Preoperatif serum apo-e düzeyleri ile yaş (p değeri 0,55), BMI (p değeri 0,66), evre (p değeri 0,54), Ki-67 (p değeri 0,82), grade (p değeri 0,31), tümör boyutu (p değeri 0,54), tutulan lenf nodu sayısı (p değeri 0,07) arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Postoperatif serum apo-e düzeyleri ile yaş (p değeri 0,46), BMI (p değeri 0,56), evre (p değeri 0,18), ki-67 (p değeri 0,44), grade (p değeri 0,93), tümör boyutu (p değeri 0,47), tutulan lenf nodu sayısı (p değeri 0,22) arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda meme kanseri tanısı alan, ER-PR pozitif, c-erbB2 negatif non-metastatik hastalarda preoperatif ve postoperatif apo-e düzeylerinin kontrol grubu hastalara oranla daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p değerleri 0,002 ve 0,001). Preoperatif apelin düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek düzeylere sahipti ama istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,057). Postoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,29). Preoperatif serum apelin ve apo-e düzeyleri postoperatif düzeyleriyle karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri 0,999) .

Obezitenin çeşitli kanserler ile olan ilişkisi yıllardır bilindiğinden dolayı (27), obezite ve kanser arasında kanserojen olarak adipositokinlerin bir rolünün olup olmadığı saptanmaya çalışılmakta ve bunun için araştırmalar yapılmaktadır (28).

Bazı çalışmalarda artmış apelin düzeyleri ile maligniteler arasında korelasyon olduğuna dair sonuçlar olduğu gösterilmiş olsa da (12,103) hala bu konuda birçok araştırma yapılmaktadır. Wang ve ark. yapmış olduğu immünohistokimyasal bir çalışmada duktal ve lobüler epitel hücrelerinde ve normal meme dokusunun vasküler endotel hücrelerinde sitoplazmik apelin immünoreaktivitesi tespit edildi, miyoepitelyal hücrelerde aktivite saptanmadı. İnvaziv duktal veya lobüler karsinomun malign tümör hücrelerinde de benzer immünoreaktif apelin seviyesi saptandı. Ancak normal sekretuar epitel hücreleri ve duktal ve lobuler karsinom hücreleri arasında boyanma yoğunluğu açısından önemli değişiklik gözlenmedi (12).

Hu ve ark. yaptığı bir immünohistokimyasal çalışmada apelin ekspresyonunun hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilerek bu lenf nodu metastazı ve TNM evresi ile ilişkilendirildi. Apelin ekspresyonun meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi (113).

Berta ve ark. insan akciğer kanser hücresi (NSCLC) üzerinde apelin uygulamasının etkilerini, hem in vitro hemde in vivo olarak araştırmışlardır. Sonuçta apelin aşırı ekspresyonu veya apelin tedavileri in vitro ortamda NSCLC hücre

proliferasyonunu artırmasa da NSCLC hücrelerine gen transferi yoluyla artan apelin düzeyleri in vivo olarak anjiyogenezi stimüle ederek tümör hucresinin gelişimini arttırdığı saptandı (105).

Heo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hipoksi ilişkili apelin ekspresyonunun oral squamöz hücreli kanser hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonu artırdığı gösterilmiştir (109).

Salman ve ark. yapmış olduğu aromataz inhibitörü alan postmenapozal postoperatif meme kanseri hastalarında apelin düzeylerindeki değişiklikleri araştıran bir çalışmada obez meme kanserli hastalarda apelin seviyelerinin önemli derecede yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Apelin düzeyleri ile total kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü. Bu çalışmada 1 yıllık izlemde hastaların %60'ında apelin düzeylerinde azalma meydana gelirken %40'ında apelin düzeylerinde artış olmuştur. Azalmış apelin seviyeleri olan hastaların bel-kalça oranı ve yağ kitle skoru yüksek apelin seviyesi olan hastalardan önemli derecede farklıydı fakat BMI'lerde anlamlı derecede fark yoktu. Bu bulgular apelinin hiperinflamasyon ve neovaskularizasyondaki rolleri ile özellikle obez meme kanserli hastalarda karsinogeneze katkısı olacağını düşündürmüştür. Ek olarak AI (aromataz inhibitörü) alan postmenapozal meme kanserli hastaların yağ dokusundaki masif ve metabolik değişiklikler özellikle meme kanseri ilişkili sonucu etkileyecektir (114).

Koyunoğlu ve ark.'nın apelinin in vitro ortamda MCF-7 hucre canlılığı üzerine olası etkilerini araştırdığı bir çalışmada ise apelin-13'ün hücre canlılığını azalttığı tespit edildi. Bu azalmanın nedeni olarak, çalışmalarda kullanılan kanser hücreleri ve sahip oldukları reseptör çeşitlerinin farklı olmasının yanı sıra, kullanılan apelin formlarının aynı biyolojik aktiviteye sahip olmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca in vivo çalışmalarda apelinin doğrudan değil, vasküler anjiyogenezi arttırarak dolaylı bir mekanizmayla tümör gelişimini arttırması ile de ilişkilendirildi (13). Bu çalışma, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

Feng ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan 270 mide kanserli hastanın tümör örnekleri ve komşu normal dokular toplandı. Tümör ve

serum apelin düzeyleri bakıldı. Serum markerlarının inflamasyon ve stres gibi dış etkenlerden daha kolay etkilenebileceği düşünülerek tümör apelin düzeyleri ve serum apelin düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen veriler serum apelin düzeyi yerine tümör apelin ekspresyon durumunun tümör diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile yakından ilişkili olduğunu gösterdi. Serum apelin düzeyleri ise bu klinik özelliklerle ilişkili bulunmadı (112). Kanserli hastalarda apelinin yüksek çıktığı immünhistokimyasal çalışmalara bir diğer örnek olan bu çalışmada serum apelin ile ilgili sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Gholamnejad ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada sigara içen akciğer kanseri olan hasta grubu ve sağlıklı grubun serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında sağlıklı grupta istatistiki düzeyde anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Sigara içmeyen sağlıklı grup ve hasta grubu karşılaştırıldığında ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti; fakat çalışmaya katılan sigara içmeyen hasta sayısı 4 iken kontrol grubu sayısı 31di, aralarında ciddi derecede fark mevcuttu. Akciğer kanserli hastalarda serum apelin düzeylerinin kanser türleri arasında da farklı olduğu görüldü. Squamoz hücreli karsinomda serum apelin düzeyi 2205.54 ± 187.31 ng/l olarak ölçülerek çalışmaya dahil edilen diğer akciğer kanseri histopatolojik alt tipleri ile karşılaştrıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (adenokarsinomda 1088.00 ± 136.52 ng/l, küçük hücreli kanserde 797.25 ± 88.69 ng/l ve diğer kanser türlerinde 1000.37 ± 62.87 ng/l)(124). Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu luminal tip meme kanserli hastalar olup iyi prognoza sahiptir, sonuçlardaki apelin düzeylerinin meme kanserli hastalarda daha yüksek çıkmaması bununla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda literatürdeki çoğu verinin aksine apelin düzeyleri preoperatif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bu sonuç yaştan arındırılarak değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Postoperatif ve kontrol grubunda da istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Preoperatif ve postoperatif düzeyler değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. Apelin düzeyleri BMI, bel-kalça oranı, vücut yağ oranı, kişilerin diyet alışkanlığı, kronik hastalıklardan etkilenebilmektedir. Apelinin kanserli hastalarda yüksek olduğunu gösteren çalışmaların birçoğu da immünhistokimyasal olarak

yapılmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların yaş dışında kalan değişkenleri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemekte olup meme kanserli hastalarda apelin düzeylerinin yüksek saptanmaması, serum apelin düzeylerinin non-metastatik meme kanserinde spesifik olarak artış göstermediğini düşündürmektedir.

Apo-e 'nin kanser patogenezindeki rolü ile ilişkili çalışmalar kısıtlıdır ve elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Chen ve ark. yapmış olduğu immünohistokimyasal bir çalışmada over seröz kanserli hastalarda apo-e ekspresyonu saptanmıştır. Düşük grade over seröz karsinoma kıyasla yüksek gradeli hastalarda önemli ölçüde daha yüksek apo-e ekspresyonu görülmüştür. Apo-e ekspresyonunun over kanseri hastalarında prognostik marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamıza da iyi prognozlu olan luminal tip meme kanseri olan hastaların dahil edilmiş olması kontrol grubunda apo-e düzeylerinin hasta grubuna göre daha yüksek çıkmış olmasını açıklayabilir.

Luo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (NSCLC) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum apo-e düzeyleri yüksek bulundu ve TNM evre, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumu ile ilişkilendirildi. Bu durumun apo-e'nin NSCLC prognozunu tahmin etmek için kullanılabilecek bir serolojik biyomarker olduğunu gösterdiği ifade edildi (86). Öte yandan Liu ve arkadaşları da apo-e'nin akciğer adenokarsinom metastazı için potansiyel bir biyomarker olduğunu buldu (125).

Zheng ve ark. yapmış olduğu immünhistokimyasal bir çalışmada tümör ilişkili makrofajlardan tümör hücrelerine fonksiyonel apo-e proteinin eksozom aracılı transferinin mide kanseri hücrelerinin migrasyonunu desteklediği gösterildi (126).

Venanzoni ve ark.'nın prostat kanseri üzerine yapmış olduğu immünhistokimyasal bir çalışmada apo-e ekspresyonu ve gleason skoru arasında direkt bir ilişki bulunduğu gösterildi ve apo-e'nin metastaz yapacak ve yapmayacak invaziv tümörleri ayırmak amacıyla gleason skoru ile entegre edilebilir moleküler bir biyomarker olarak kullanılabileceğini gösterdi (127).

Sakashita ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada apo-e mide kanserli hastalarda yüksek eksprese edildi. Yüksek apo-e ekspresyonu olan kanserli hastalarda daha derin tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve daha kısa yaşam süresi olduğu görüldü. Böylece yüksek apo-e ekspresyonu ile mide kanserlerinin agresif gidişatı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi (128). Apo-e'nin farklı izoformları (ApoE2, ApoE3, ApoE4) LDL ile bağlanma afinitesini etkiler. Bağlanma afinitesindeki fark tümör büyümesi için çeşitli biyolojik davranışlara neden olabilir (129). Zunarelli ve ark.'a göre ApoE4 alt tipine sahip olmak LDL'ye daha fazla bağlanma afinitesi göstermeyi sağlar ve bu da beyin tümöründe daha iyi prognoz ile ilişkilidir(130). Sakashita ve ark.'a göre yaptıkları bu çalışmayı bu fenotipik varyasyonun etkilemiş olabileceği de belirtilmektedir (128).

Lai ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada apo-e kaybının over kanseri hücrelerinin adezyonunu uyaran ekstrasellüler matriks (ECM) moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı görüldü. Bu moleküller toplu olarak peritoneal mikroçevreyi yeniden şekillendirir ve ovaryen kanser progresyonunu stimüle eder. Remodelize ECM, FAK, ERK, MMP aktivasyonunu artırarak kanser hücrelerinin invaziv davranışını artırır. ECM yeniden programlanması tümoriogenezis ve insan over kanserinde progresyon ile ilişkilidir (131). Bhattacharjee ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada insan apo-e bağlanma bölgesinden elde edilen yeni bir dimer peptid olan ApoEdp'nin in vivo bir fare modelinde tümör büyümesinin ve bir tavşan gözü modelinde oküler anjiyogenezisin azaltılması yoluyla antianjiyogenik özelliğe sahip olduğunu gösterdi. Bu insan apo-e'sini taklit eden sentetik bir dimer peptidin anti-anjiyogenetik fonksiyonlara sahip olduğunu ve antitümör bir ilaç adayı olabileceğini düşünülmektedir (20). Vogel ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada apo-e doza ve zamana bağımlı olarak endotelyal ve tümöral hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipini inhibe etti. Apo-e ayrıca sığır korneal endotel hücrelerinin, insan melanom hücreleri ve insan meme karsinom hücrelerinin büyümesini de inhibe etti. Apo-e tarafından hücre proliferasyonunun inhibisyonunun hem proteoglikanlara bağlanan growth faktör ile yarışma yoluyla hem de apo-e'nin antiadheziv aktivitesi yoluyla olabileceği belirtildi. Sonuçta apo-e'nin birkaç hücre tipinin proliferasyonunda güçlü bir inhibitör olduğu gösterildi ve bununla birlikte tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastazı modüle edebileceği belirtildi (21). Bizim

yaptığımız çalışma ile bu çalışmalar değerlendirildiğinde apo-e'nin antikanserojenik etkilerinin de olabileceğini akla getirmektedir.

Ito ve ark. yaptıkları immünhistokimyasal bir çalışmada apo-e mRNA ekspresyon seviyesinin normal tiroid dokusunun yanısıra foliküler ve papiller tiroid kanser hücrelerinde çok düşük olduğu görüldü. Fakat anaplastik karsinom hücrelerinde dramatik olarak yüksekti. Anaplastik kanser hastalarında 33 hastadan 32sinde, papiller karsinomlu 51 hastanın sadece 1 tanesinde yüksek apo-e ekspresyonu görülürken foliküler karsinom veya adenomlu hastaların hiçbirinde apo-e ekspresyonu görülmedi (132).

Apo-e düzeylerinin meme kanseri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı ise oldukça azdır. Xu ve ark. yapmış olduğu 377 kişilik (257 hasta, 152 kontrol grubu) bir çalışmada serum apo-e'nin meme kanseri hastalarında tanısal ve prognostik değerlendirmede serolojik bir biyomarker olarak rol oynadığı gösterildi ve TNM evreleme ve lenf nodu durumu ile de ilişkilendirildi (2). Fakat Niemi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise apo-e düzeyi ile meme kanseri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş olup aynı zamanda bu çalışmada serum apo-e düzeylerinin lipid değerlerinden de etkilendiği gösterilmiş (129).

Çalışmamızda kontrol grubunda serum apo-e düzeyleri, hem preoperatif hem de postoperatif hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla p değerleri 0,002 ve 0,001). Hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanan yaşın etkisi değerlendirildiğinde, kontrol grubunda artmış apo-e düzeylerinin yaştan bağımsız olduğu saptandı. Preoperatif ve postoperatif serum apo-e düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,999). Çalışmamızda elde edilen bu veri, apo-e düzeyleri ile meme kanseri arasında ilişki olmadığını gösteren literatür çalışmalarını desteklemektedir. Ayrıca literatürdeki çalışmalar topluca değerlendirildiğinde daha agresif klinik seyir ile ilişkili kanser alt tiplerinde diğer alt tiplere göre apo-e'nin daha yüksek bulunduğu, kanserlerde klinik prognoz ile ilişkili olabilecek histopatolojik verilerle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamıza meme kanserinin prognozu iyi olduğu tahmin edilen luminal gruptaki hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna göre düşük değerlerin elde edilmesini açıklayabilir.

Literatürde meme kanseri alt tiplerine göre apelin, apo-e düzeylerini karşılaştıran çalışma saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, metastatik hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, bel-kalça oranı, vücut yağ oranı, inflamasyon göstergeleri gibi serum apelin veya apo-e düzeylerini etkileyebilecek değişkenlerin değerlendirilmemesi söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda serum apelin ve apo-e düzeylerinin non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda yüksek saptanmadığı gösterilmiştir. Bu hipotezimizi desteklemek amacıyla daha geniş hasta sayılarına sahip, apelin ve apo-e düzeyini etkileyen daha çok değişkenin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

# ÖZET

## YENİ TANI NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA APELİN VE APOLİPOPROTEİN-E'NİN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜ

**Giriş ve Amaç:** Meme kanseri, dünya çapında yüksek insidans ve mortalite oranına sahip kanser türlerinden biri olmakla birlikte kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. Erken tanı ve prognoz tahmininde meme kanseri ile ilgili bir dizi biyomarker tanımlanmış ve çalışmalarda kullanılmıştır; fakat bu biyomarkerların gücü hala sınırlıdır. Serum apelin ve apolipoprotein e düzeyleri ile ilgili farklı kanser tiplerinde karsinogenez ile ilişkili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde serum apelin ve apo-e düzeylerinin kıyaslanması ve meme kanseri tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubu serum apelin ve apo-e düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, ayrıca meme kanseri tanısı konulan hastalarda serum apelin ve apo-e düzeyleri ile klinikopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve method:** Çalışmaya yeni non-metastatik meme kanseri tanısı almış, operasyon planlanan hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon alındı. Hastalardan preoperatif ve postoperatif olmak üzere toplam iki defa, sağlıklı gönüllü kontrol grubundan ise 1 defa serum örnekleri alındı. Çalışmaya katılan hastaların boy ve kilosu ölçülerek BMI kg/m2 formülü ile hesaplandı. Serum apelin ve apolipoprotein e düzeylerine bakılarak istatistiksel analiz ile de değerlendirildi.

**Bulgular:** Grupların ortalama yaşı hasta grubunda 51,15(±12,18), kontrol grubunda da 40,8(±7,16) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri 0,011). Serum apelin düzeyleri arasında preoperatif hastalarda postoperatif hastalara gore istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p değeri 0,14). Preoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda apelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p değeri 0,03). Postoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,21). İki grup arasında yaşlar arasında istatistiki anlamlı fark olması nedeniyle yapılan kovaryans analizi sonucunda yaşın etkisi arındırıldığında preoperatif hastalarda ortalama serum apelin

düzeyi 355,694 (±29,259) pg/ml; postoperatif hastalarda 390,617 (±29,259) pg/ml, kontrol grubunda 463,56 (±240,52) pg/ml saptandı. Preoperatif hastalarda, postoperatif hastalara ve kontrol grubuna gore istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,999 ve 0,057). Postoperatif hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri 0,29). Preoperatif serum apo-e düzeyleri aynı hastaların postoperatif serum apo-e düzeyleri ile karşılaştırıldığında hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (p değeri 0,083). Hastaların preoperatif serum apo-e düzeyleri ile kontrol grubunun serum apo-e düzeyleri karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük apo-e düzeyleri saptandı (p değeri< 0,001). Hastaların postoperatif serum apo-e düzeyleri ile kontrol grubunun serum apo-e düzeyleri karşılaştırıldığında da kontrol grubunda serum apo-e düzeyleri istatistik anlamlı olarak yüksek saptandı (p değeri <0,001). Ortalama serum apo-e düzeyleri yaşın etkisi arındırılarak değerlendirildiğinde de serum apo-e düzeylerinin preoperatif ve postoperatif grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düşük olduğu (sırasıyla p değerleri 0,002 ve 0,001), preoperatif grup ve postoperatif grup arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,999). Preoperatif-postoperatif serum apelin ve apo-e düzeyleri ile yaş, BMI, evre, Ki-67, grade, tümör boyutu, lenf nodu arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda serum apelin ve apo-e düzeylerinin non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda yüksek saptanmadığı gösterilmiştir. Bu hipotezimizi desteklemek amacıyla daha geniş hasta sayılarına sahip, apelin ve apo-e düzeyini etkileyen daha çok değişkenin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelime:** apelin, apolipoprotein e, meme kanseri

## SUMMARY

## THE ROLE OF APELIN AND APOLIPOPROTEIN E IN CARCINOGENESIS OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED NON-METASTATIC BREAST CANCER

**Introduction-Aim:** Breast cancer is the most common cancer type in women and also has high incidence and mortality rates worldwide. A number of biomarkers related to breast cancer have been identified and used in studies for early diagnosis and prediction of prognosis, however, the power of these biomarkers is still limited. There are conflicting results related to carcinogenesis in different cancer types regarding serum apelin and apolipoprotein e levels. In this study, it was aimed to compare serum apelin and apo-e levels in patients and the healthy control group. In addition, it was aimed to evalute the relationship between serum apelin and apolipoprotein e levels and clinicopathological prognostic factors in patients diagnosed with breast cancer.

**Materials and Methods:** Patients who were newly diagnosed with non-metastatic breast cancer and were planned for operation, and healthy volunteer population were included in the study. Serum samples were obtained from the patients twice, preoperatively and postoperatively, and once from the healthy volunteer control group. The height and weight of the patients participating in the study were measured and BMI was calculated with the kg/m2 formula. Serum apelin and apolipoprotein e levels were measured and evaluated by statistical analysis.

**Results:** The mean age of the groups was 51,15 (±12,18) in the patient group and 40,8 (±7,16) in the control group, and the difference was statistically significant (p value 0,011). There was no statistically significant difference between serum apelin levels in preoperative patients compared to postoperative patients (p value 0,14). Compared to the preoperative patients, apelin levels were found to be statistically significantly higher in the control group (p value 0,03). When the postoperative patients and the control group were compared, no statistically significant difference was found between the groups (p value 0,21). Since there was a statistically significant difference between the ages between the two groups, the effect of age was adjusted as a result of the one-way convariance analysis and mean serum apelin

levels were found 355,694 (29,259) pg/ml in preoperative patients, 390,617 (±29,259) pg/ml, in postoperative patients and 463,56 (±240,52) pg/ml in the control group. There was no statistically significant difference in preoperative patients compared to postoperative patients and the control group (p values 0,999 and 0,057, respectively). When the postoperative patients and the control group were compared, no statistically significant difference was found between the groups (p value 0,29). When the preoperative serum apo-e levels were compared to the postoperative serum apo-e levels of the same patients, no statistically significant difference was found ( p value 0,083). Compared to the control group, apo-e levels were statistically significantly lower in preoperative patients (p value <0,001). Compared to the postoperative patient group, serum apo-e levels were found to be statistically significantly higher in the control group (p value <0,001). When the mean serum apo-e levels were evaluated by adjusting for the effect of age, it was determined that serum apo-e levels were statistically significantly lower in the preoperative and postoperative group compared to the control group (p values 0,002 and 0,001, respectively), and there was no significant difference between the preoperative and postoperative group (p value 0,999). There was no significant correlation between preoperative-postoperative serum apelin and apo-e levels and age, BMI, stage, Ki-67, grade, tumor size, lymph node.

**Conclusions:** In our study, it is suggested that serum apelin and apo-e levels were not found to be high in patients diagnosed with non-metastatic breast cancer. In order to support our hypothesis, studies with larger patient cohorts and examining more variables affecting apelin and apo-e levels are needed.

**Keywords:** apelin, apolipoprotein e, breast cancer

## KAYNAKLAR


1. 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [İnternet]. [a.yer 30 Ocak 2021]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-i-statistikleri.html

2. Xu X, Wan J, Yuan L, Ba J, Feng P, Long W, et al. Serum levels of apolipoprotein E correlates with disease progression and poor prognosis in breast cancer. Tumor Biol. 2016;37(12):15959-66.

3. Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. Am J Pathol. 2013;183(4):1113-24.

4. Dieudonne M-N, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu M-C, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006;345(1):271-9.

5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. solation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1998;251(2):471-6.

6. Todisco A, Campbell V, Dickinson CJ, DelValle J, Yamada T. Molecular basis for somatostatin action: inhibition of c-fos expression and AP-1 binding. Am J Physiol.1994;267(2 Pt 1):G245-253.

7. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. Biochim Biophys Acta.1999;1452(1):25-35.

8. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. J Biol Chem. 2000;275(28):21061-7.

9. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. Biochim Biophys Acta. 2001;1538(2-3):162-71.

10. Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, OCarroll A-M, Mochizuki T, et al. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. Endocrinology. 2004;145(3):1342-8.

11. Wang G, Qi X, Wei W, Englander EW, Greeley GH. Characterization of the 5'-regulatory regions of the rat and human apelin genes and regulation of breast apelin by USF. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2006;20(14):2639-41.

12. Wang Z, Greeley GH, Qiu S. Immunohistochemical localization of apelin in human normal breast and breast carcinoma. J Mol Histol. 2008;39(1):121-4.

13. Koyunoğlu F, Tekin S, Konar V, Sandal S. The Investigation of The Effects of Apelin on Human Breast Cancer Cell Lines (MCF-7): An In Vitro Study [Internet]. 2013 [a.yer 05 Temmuz 2021]; Erişim adresi: http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/handle/11616/4830

14. Chen Y-C, Pohl G, Wang T-L, Morin PJ, Risberg B, Kristensen GB, et al. Apolipoprotein E is required for cell proliferation and survival in ovarian cancer. Cancer Res. 2005;65(1):331-7.

15. Pencheva N, Tran H, Buss C, Huh D, Drobnjak M, Busam K, et al. Convergent multi-miRNA targeting of ApoE drives LRP1/LRP8-dependent melanoma metastasis and angiogenesis. Cell. 2012;151(5):1068-82.

16. Goodison S, Chang M, Dai Y, Urquidi V, Rosser CJ. A multi-analyte assay for the non-invasive detection of bladder cancer. PloS One. 2012;7(10):e47469.

17. Mrkonjic M, Chappell E, Pethe VV, Manno M, Daftary D, Greenwood CM, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms and dietary factors in colorectal cancer. Br J Cancer. 2009;100(12):1966-74.

18. Oue N, Hamai Y, Mitani Y, Matsumura S, Oshimo Y, Aung PP, et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. Cancer Res. 2004;64(7):2397-405.

19. Su W-P, Chen Y-T, Lai W-W, Lin C-C, Yan J-J, Su W-C. Apolipoprotein E expression promotes lung adenocarcinoma proliferation and migration and as a potential survival marker in lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. 2011;71(1):28-33.

20. Bhattacharjee PS, Huq TS, Mandal TK, Graves RA, Muniruzzaman S, Clement C, et al. A novel peptide derived from human apolipoprotein E is an inhibitor of tumor growth and ocular angiogenesis. PloS One. 2011;6(1):e15905.

21. Vogel T, Guo NH, Guy R, Drezlich N, Krutzsch HC, Blake DA, et al. Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothelial and tumor cell proliferation. J Cell Biochem. Mart 1994;54(3):299-308.

22. Breast Anatomy | Breast Surgeon Central Coast [Internet]. [a.yer 29 Ağustos 2021]. Erişim adresi: https://www.drmaryling.com.au/breast-anatomy

23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

24. Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts [İnternet]. SEER. [a.yer 19 Mayıs 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html

25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.

26. Yazici O, Özdemir N. Meme Kanserinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar. Turk Klin Med Oncol - Spec Top. 2018;11(1):1-7.

27. Colditz GA. Family History, Age, and Risk of Breast Cancer: Prospective Data From the Nurses' Health Study. JAMA. 1993;270(3):338.

28. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. JNCI J Natl Cancer Inst. 2003;95(16):1218-26.

29. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Age 40 to 49: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156(9):635-48.

30. Vital Signs: Racial Disparities in Breast Cancer Severity — United States, 2005–2009 [Internet]. [a.yer 30 Ocak 2021]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6145a5.htm

31. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. J Natl Cancer Inst. 2003;95(6):478-83.

32. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2002;94(8):606-16.

33. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2005;97(10):755-65.

34. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol. 2006;16(3):230-40.

35. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003;289(24):3243-53.

36. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet Lond Engl. 2003;362(9382):419-27.

37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet Lond Engl. 1996;347(9017):1713-27.

38. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). Cancer Causes Control CCC. 1997;8(1):65-72.

39. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002;346(26):2025-32.

40. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat. 2013;138(1):261-71.

41. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2006;15(6):1159-69.

42. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25(19):2671-7.

43. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi Ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. J Breast Health. 2011;7(2):21.

44. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer. 2013;132(11):2619-29.

45. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer. 1990;46(5):796-800.

46. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet Lond Engl. 1997;350(9084):1047-59.

47. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014;343(6178):1466-70.

48. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011;29(12):1564-9.

49. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee on New Approaches to Early Detection and Diagnosis of Breast Cancer. Saving Women's Lives: Strategies for Improving Breast Cancer Detection and Diagnosis [Internet]. Joy JE, Penhoet EE, Petitti DB, editörler. Washington (DC): National Academies Press (US); 2005 [a.yer 19 Mayıs 2021]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22315/

50. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet. 1998;62(1):145-58.

51. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst. 2009;101(6):384-98.

52. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.

53. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray Tet al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.

54. Tischkowitz M, Wheeler D, France E, Chapman C, Lucassen A, Sampson J, et al. A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer risks. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2000;11(4):451-4.

55. Haydaroğlu A. Meme Kanserinde Yerel Kontrole Etki Eden Prediktif Moleküler Ve Genetik Faktörler. J Breast Health. 2012;8(4):6.

56. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.

57. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. Cancer Invest. 2008;26(1):1-10.

58. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary

Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2011;22(8):1736-47.

59. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2008;14(5):1368-76.

60. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. The Oncologist. 2010;15 Suppl 5:39-48.

61. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303.

62. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1993;85(15):1206-19.

63. Park B-W, Kim S-I, Kim EK, Yang W-I, Lee KS. Impact of patient age on the outcome of primary breast carcinoma. J Surg Oncol. 2002;80(1):12-8.

64. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.

65. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19(5):403-10.

66. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology 1994;24(1):41-7.

67. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. Cancer. 1986;57(9):1717-24.

68. Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. Am J Surg Pathol. 1977;1(1):25-30.

69. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):729-35.

70. Santiago RJ, Harris EER, Qin L, Hwang W-T, Solin LJ. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular

carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. Cancer. 2005;103(12):2447-54.

71. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(3):199-205.

72. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet Lond Engl. 2005;365(9472):1687-717.

73. van de Vijver MJ. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. Virchows Arch Int J Pathol. 2014;464(3):283-91.

74. Çapanoğlu G, Bakar E. Meme kanseri ve meme kanseri metastazında rol oynayan moleküler prognostik faktörler. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018;3(2):40-4.

75. Lal S, McCart Reed AE, de Luca XM, Simpson PT. Molecular signatures in breast cancer. Methods San Diego Calif. 2017;131:135-46.

76. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):736-50.

77. Juríková M, Danihel Ľ, Polák Š, Varga I. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. Acta Histochem. 2016;118(5):544-52.

78. Ali Haberal. Meme ve Over Kanserlerinde Genetik Tarama: TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi. 2004;26-9.

79. Bolat Küçükzeybek B, Taşkaynatan H, Yiğit S, Yıldız Y, Akder Sarı A, Oflazoğlu U, et al. Prognostic Significance of Immunohistochemical P53 Expression in Patients with Breast Cancer. Acta Oncol Turc. 2018;51(2):125-31.

80. Marchetti P, Cannita K, Ricevuto E, De Galitiis F, Di Rocco ZC, Tessitore A, et al. Prognostic value of p53 molecular status in high-risk primary breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2003;14(5):704-8.

81. Piccart M, Lohrisch C, Di Leo A, Larsimont D. The predictive value of HER2 in breast cancer. Oncology. 2001;61 Suppl 2:73-82.

82. Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, Flora M, Bassano C, Crafa P, et al. HER-2/neu amplification detected by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2002;13(9):1398-403.

83. Eliyatkin N, Zengel B, Aktas S. Importance of HER2/NEU (C-ERB-B2) Status in Breast Cancer: Which Method is More Effective to Evaluate of HER-2 Status? J Breast Health. 2013;9(4):175-81.

84. O'Carroll A-M, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. J Endocrinol. 2013;219(1):R13-35.

85. Mesmin C, Dubois M, Becher F, Fenaille F, Ezan E. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma. Rapid Commun Mass Spectrom RCM. 2010;24(19):2875-84.

86. Luo J, Song J, Feng P, Wang Y, Long W, Liu M, et al. Elevated serum apolipoprotein E is associated with metastasis and poor prognosis of non-small cell lung cancer. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. 2016;37(8):10715-21.

87. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. Regul Pept. 2001;99(2-3):87-92.

88. Wu L, Chen L, Li L. Apelin/APJ system: A novel promising therapy target for pathological angiogenesis. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2017;466:78-84.

89. Xie H, Yuan L-Q, Luo X-H, Huang J, Cui R-R, Guo L-J, et al. Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. Apoptosis Int J Program Cell Death. 2007;12(1):247-54.

90. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology. 2005;146(4):1764-71.

91. Castan-Laurell I, Vítkova M, Daviaud D, Dray C, Kováciková M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. Eur J Endocrinol. 2008;158(6):905-10.

92. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. Mol Cell Biochem. 2007;305(1-2):87-94.

93. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. Regul Pept. 2005;131(1-3):12-7.

94. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. PloS One. 2012;7(12):e51236.

95. Şahin A, Saral S. Nöroendokrin Bir Peptid: Apelin. 2015;7.

96. Carpéné C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churruca I, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. J Physiol Biochem. 2007;63(4):359-73.

97. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. Endocrine. 2011;40(1):1-9.

98. Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? Mt Sinai J Med N Y. 2010;77(2):197-213.

99. Kasai A, Shintani N, Oda M, Kakuda M, Hashimoto H, Matsuda T, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004;325(2):395-400.

100. Sorli SC, Le Gonidec S, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis. Oncogene. 2007;26(55):7692-9.

101. Masoumi J, Jafarzadeh A, Khorramdelazad H, Abbasloui M, Abdolalizadeh J, Jamali N. Role of Apelin/APJ axis in cancer development and progression. Adv Med Sci. 2020;65(1):202-13.

102. Yang Y, Lv S-Y, Ye W, Zhang L. Apelin/APJ system and cancer. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2016;457:112-6.

103. Diakowska D, Markocka-Mączka K, Szelachowski P, Grabowski K. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients. Dis Markers. 2014;2014:619649.

104. Altinkaya SO, Nergiz S, Küçük M, Yüksel H. Apelin levels are higher in obese patients with endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(2):294-300.

105. Berta J, Kenessey I, Dobos J, Tovari J, Klepetko W, Jan Ankersmit H, et al. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: role in angiogenesis and prognosis. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2010;5(8):1120-9.

106. Picault F-X, Chaves-Almagro C, Projetti F, Prats H, Masri B, Audigier Y. Tumour co-expression of apelin and its receptor is the basis of an autocrine loop involved in the growth of colon adenocarcinomas. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2014;50(3):663-74.

107. Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A. Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. Toxicol Lett. 2017;269:15-22.

108. Maden M, Pamuk ON, Pamuk GE. High apelin levels could be used as a diagnostic marker in multiple myeloma: A comparative study. Cancer Biomark Sect Dis Markers. 2016;17(4):391-6.

109. Heo K, Kim YH, Sung HJ, Li HY, Yoo CW, Kim JY, et al. Hypoxia-induced up-regulation of apelin is associated with a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. Oral Oncol. 2012;48(6):500-6.

110. Hall C, Ehrlich L, Venter J, O'Brien A, White T, Zhou T, et al. Inhibition of the apelin/apelin receptor axis decreases cholangiocarcinoma growth. Cancer Lett. 2017;386:179-88.

111. Chaves-Almagro C, Picault F-X, Projetti F, Deleruyelle S, Gomez-Brouchet A, Dufresne M, et al. Apelin signalling: A new therapeutic target for pancreatic adenocarcinoma? Pancreatology. 2014;14(3):S68-9.

112. Feng M, Yao G, Yu H, Qing Y, Wang K. Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer. BMC Cancer. 2016;16(1):794.

113. Hu D, Zhu WF, Shen WC, Xia Y, Wu XF, Zhang HJ, et al. [Expression of Apelin and Snail protein in breast cancer and their prognostic significance]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2018;47(10):743-6.

114. Salman T, Demir L, Varol U, Akyol M, Oflazoglu U, Yildiz Y, et al. Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2016;21(6):1419-24.

115. Harford-Wright E, Gavard J. Apelin, the Devil Inside Brain Tumors. J Exp Neurosci. 2018;12:1179069518759680.

116. Zhang H-P, Zou J, Xu Z-Q, Ruan J, Yang S-D, Yin Y, et al. Association of leptin, visfatin, apelin, resistin and adiponectin with clear cell renal cell carcinoma. Oncol Lett. 2017;13(1):463-8.

117. Lin Z-Y, Chuang W-L. Hepatocellular carcinoma cells cause different responses in expressions of cancer-promoting genes in different cancer-associated fibroblasts. Kaohsiung J Med Sci. 2013;29(6):312-8.

118. Özpak L, Pazarbaşı A, Keser N. Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2017;26(1):35-35.

119. Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43(8):622-31.

120. Moore RJ, Chamberlain RM, Khuri FR. Apolipoprotein E and the Risk of Breast Cancer in African-American and Non-Hispanic White Women. Oncology. 2004;66(2):79-93.

121. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. Nat Genet. 1996;14(1):55-61.

122. Moysich KB, Freudenheim JL, Baker JA, Ambrosone CB, Bowman ED, Schisterman EF, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoproteins, and breast cancer risk. Mol Carcinog. 2000;27(1):2-9.

123. Saadat M. Apolipoprotein E (APOE) Polymorphisms and Susceptibility to Breast Cancer: A Meta-Analysis. Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc. 2012;44(2):121-6.

124. Gholamnejad M, Meghrazi K, Akhgar M, Shaianmehr M. The Assessment of Serum Apelin-12 Level in a Variety of Pulmonary Malignancies in Smokers. Addict Health. 2019;11(2):93-9.

125. Liu Z, Gao Y, Hao F, Lou X, Zhang X, Li Y, et al. Secretomes are a potential source of molecular targets for cancer therapies and indicate that APOE is a candidate biomarker for lung adenocarcinoma metastasis. Mol Biol Rep. 2014;41(11):7507-23.

126. Zheng P, Luo Q, Wang W, Li J, Wang T, Wang P, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional Apolipoprotein E. Cell Death Dis. 2018;9(4):1-14.

127. Venanzoni MC, Giunta S, Muraro GB, Storari L, Crescini C, Mazzucchelli R, et al. Apolipoprotein E expression in localized prostate cancers. Int J Oncol. 2003;22(4):779-86.

128. Sakashita K, Tanaka F, Zhang X, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, et al. Clinical significance of ApoE expression in human gastric cancer. Oncol Rep. 2008;20(6):1313-9.

129. Niemi M, Kervinen K, Kiviniemi H, Lukkarinen O, Kyllönen AP, Apaja-Sarkkinen M, et al. Apolipoprotein E phenotype, cholesterol and breast and prostate cancer. J Epidemiol Community Health. 2000;54(12):938-9.

130. Zunarelli E, Nicoll JA, Trentini GP. Apolipoprotein E polymorphism and central nervous system tumors: correlation with cell proliferation indices and clinical outcome. Clin Neuropathol. 2000;19(1):1-6.

131. Lai H, Zhao X, Qin Y, Ding Y, Chen R, Li G, et al. FAK-ERK activation in cell/matrix adhesion induced by the loss of apolipoprotein E stimulates the malignant progression of ovarian cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1):32.

132. Ito Y, Takano T, Miyauchi A. Apolipoprotein E Expression in Anaplastic Thyroid Carcinoma. Oncology. 2006;71(5-6):388-93.