



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OSTEOPONTİN, AKTİVE LÖKOSİT HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ VE
PROMİNİN PLAZMA DÜZEYLERİNİN MEME KANSERİNİN TANISI,
KEMOTERAPİYE YANITI VE PROGNOZUYLA İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet AYKUŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OSTEOPONTİN, AKTİVE LÖKOSİT HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ VE
PROMİNİN PLAZMA DÜZEYLERİNİN MEME KANSERİNİN TANISI,
KEMOTERAPİYE YANITI VE PROGNOZUYLA İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet AYKUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H. Asuman TOKULLUGİL

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş	1-20
A. Meme Kanseri	2-15
B. Osteopontin, ALCAM ve Prominin	15-20
Gereç ve Yöntem	21-26
A. Olguların Seçimi	21
B. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	21-22
C. Hasta Olguların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	22
D. Örneklerin Toplanması	23
E. Araç ve Gereçler	23
F. Yöntem	23-24
G. Osteopontin, ALCAM ve Prominin Test Prensipleri	24-25
H. İstatistiksel Analiz	25-26
Bulgular	27-41
Tartışma ve Sonuç	42-46
Kısaltmalar	47-48
Kaynaklar	49-59
Teşekkür	60-61
Özgeçmiş	62

ÖZET

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde dünya genelinde deri kanserleri hariç tutulursa kadınlarda en sık görülen kanserdir ve mortaliteye en çok yol açan ikinci kanser konumundadır.

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de erken tanı önemlidir ve bu amaçla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Laboratuarlarda meme kanserinin tespiti için çeşitli tümör belirteçleri kullanılmaktadır ancak meme kanseri taramasında henüz kullanıma giren bir biyobelirteç olmadığı gibi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, prognozun değerlendirilmesi gibi durumlar için de laboratuarda kullanılan belirteçler yetersiz kalmaktadır.

Bu araştırmada plazma osteopontin (OPN), aktive lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM) ve prominin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ve meme kanserli hasta gruplarında araştırılarak, klinikte kullanılabilirlikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Araştırmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümü polikliniklerine başvuran ve polikliniğe başvurduğu anda meme kanseri tanısı almış olup neoadjuvan kemoterapi planlanan 21 kadın olgu ile sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenmiş 22 kadın olgu dahil edilmiştir. Plazma OPN, ALCAM ve prominin düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

Yapılan incelemeler sonucunda OPN ve ALCAM düzeyleri meme kanserli hastalarda tanı anında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0,05$), prominin düzeyleri farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Meme kanserli hastalarda OPN düzeylerinin kemoterapi sonrası anlamlı olarak azaldığı ($p < 0,05$) görülmüş, ALCAM ve prominin düzeyleri bu açıdan anlamlı bir farklılık göstermemişlerdir ($p > 0,05$). Bu parametreler meme kanseri için prognoz göstergesi olan belirteçlerle kıyaslandığında, belirteçlerle aralarında anlamlılık görülmemiş ($p > 0,05$) ve yine Miller Payne Kemoterapi Yanıtı ile de anlamlı bir ilişki göstermemişlerdir ($p > 0,05$).

Bu araştırma sonucunda OPN, ALCAM ve prominin parametrelerinden OPN ve ALCAM'ın plazma seviyelerinin meme kanserinin tanısı amacıyla kullanılabileceği yargısına varılmıştır. Kemoterapi yanıtını öngörmeye ise bu parametrelerin plazma seviyelerinin belirlenmesinin yetersiz olacağı düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteopontin, ALCAM, prominin, meme kanseri, tanısı.

SUMMARY

ASSESSMENT OF RELATION BETWEEN PLASMA OSTEOPONTIN, ALCAM, PROMININ LEVELS AND DIAGNOSIS OF BREAST CANCER, RESPONSE TO CHEMOTHERAPY AND PROGNOSIS

Breast cancer remains to be a serious public health issue. Today, regarding skin cancers, it is the most common cancer type seen in women worldwide and it is also the second cancer type which causes mortality.

As in every cancer type, early diagnosis is also very important in breast cancer and to do this, various methods are in use. To diagnose breast cancer, different tumor markers are used in labs however, in addition to an absence of a biomarker yet in breast cancer screening, the markers which are used in labs are insufficient in situations such as treatment efficacy screening and evaluation of prognosis.

In this study, by researching plasma osteopontin (OPN), activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) and prominin levels in healthy control group and breast cancer patient group, it is aimed to define availability in clinic.

Twenty one female patients who applied Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Oncology polyclinic and diagnosed with breast cancer instantly and for whom neoadjuvant chemotherapy is planned and 22 healthy female patients are included in this study. Plasma OPN, ALCAM and prominin levels are defined by ELISA method.

As a result of the studies performed, while OPN and ALCAM levels are found significantly higher in breast cancer patients at the time of diagnosis compared to healthy control group ($p < 0,05$), prominin levels did not differ ($p > 0,05$). It is observed that OPN levels significantly decrease after chemotherapy in breast cancer patients ($p < 0,05$), ALCAM and prominin

levels do not differ significantly ($p>0,05$). When compared to markers which are prognosis indicator for breast cancer, there was no significance observed between these parameters and indicators ($p>0,05$). There was no significance observed between these parameters and Miller Payne Chemotherapy Response ($p>0,05$).

As a result of this research, it is concluded that out of OPN, ALCAM and prominin parameters, plasma levels of OPN and ALCAM can be useful in diagnosis of breast cancer. It is considered that in prediction of the response to chemotherapy, defining plasma levels of these parameters will be insufficient.

Key words: Osteopontin, ALCAM, prominin, breast cancer, diagnosis.

GİRİŞ

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Geçmiş yıllarda kadınlarda görülen kanserlerin dörtte birinden sorumlu iken ve mortalite açısından akciğer ve kolorektal kanserlerin arkasından gelmekte iken (1,2) günümüzde deri kaynaklı kanserler hariç tutulduğunda kadınlarda en sık görülen kanserdir ve mortaliteye en çok yol açan ikinci kanser konumundadır (3). Uluslararası kanser araştırmaları ajansının (IARC) verilerine göre; meme kanseri 2008 yılında her iki cinsiyette dünya çapında 458.000 vakada ölümle sonuçlanmıştır (4). Küresel olarak yılda yaklaşık 1.300.000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Meme kanseri sıklık oranları dünyada coğrafik değişiklikler göstermektedir. İnsidans oranı, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi gelişmiş bölgelerde; Afrika ve Güneydoğu Asya gibi orta ve düşük gelirli bölgelere oranla daha yüksektir (5).

Türkiye kanser insidansı dünyadaki diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında, ülkemizin halen kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde vakaların %42,5'inin 15-49 yaşları arasında olduğu görülmektedir. İnsidans hızları 35-39 yaş grubunda 50,8 (100000 kişide kaba hız), 40-44 yaş grubunda 81,1 (100000 kişide kaba hız) ve 45-49 yaş grubunda 109,1 (100000 kişide kaba hız) olarak gözlenmektedir (6).

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de erken tanı önemlidir. Meme kanserinin erken tanısı ve taramasında kendi kendini muayene metodu, mamografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi yöntemler kullanılmakta, memenin patolojik incelenmesinin yanı sıra tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ve özellikle aile öyküsü mevcut bireyler için BRCA gen mutasyonu gibi testler incelenmektedir. Bununla beraber meme kanseri taramasında henüz kullanıma giren bir biyobelirteç olmadığı gibi,

tedavi etkinliğinin izlenmesi, prognozun dereğerlendirilmesi gibi durumlar için laboratuarda kullanılan belirteçler yetersiz kalmaktadır.

Hekimler erken evrede tanı ve tedavi olanağı sağlayacak, tedaviye yanıtı olabilecek en erken zamanda belirleyebilecek, böylece tedavi protokolünü erkenden değiştirmeye olanak sağlayabilecek, yaşam kalitesi ve süresini arttıracak araştırmalara gereksinim duymaktadırlar. İşte bu nedenlerle bu araştırmada plazma osteopontin, aktive lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM) ve prominin seviyeleri ölçülerek hem hasta grup ile sağlıklı kontroller, hem de hasta grup kendi içinde kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası şeklinde iki grup olmak üzere karşılaştırılmıştır ve sayılan belirteçlerin klinik açıdan yeni bir parametre olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

A. MEME KANSERİ

A. 1. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Kadın meme kanseri hastalarının %66'sında bilinen bir risk faktörü yoktur (7). Bununla beraber etyolojileri tam olarak bilinmese de yaş, genetik, üreme özellikleri, hormonlar, cinsiyet gibi pek çok predispozan faktör meme kanseri oluşumunda rol oynar (8).

A. 1. 1. Yaş: Meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Meme kanserine sahip kadın hastaların %75'i postmenopozal dönemde tanı almaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608 iken, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (9).

A. 1. 2. Cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Erkeklerde görülen meme kanserlerinin oranı tüm meme kanserlerinin %0,6'sıdır (10).

A. 1. 3. Ailevi Meme Kanseri Öyküsü: Birinci derece akrabalarında meme kanseri olan kişilerin meme kanseri geliştirme riski 2,1 kat artmaktadır

(11). Meme kanseri olan akrabanın yaşı küçüldüğünde, risk oranı artmaktadır (12).

A. 1. 4. Genetik: BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonları kalıtsal meme kanseriden sorumludurlar. Bu genler tümör süpresör genler olup, DNA tamirinde rol alırlar. Otuz beş yaşın altında meme kanseri görülen kişilerde bu genlerin mutasyonları daha sık görülmektedir (13). Ayrıca çeşitli genetik mutasyonlarla ilişkili olan Ataksi-telenjektazi, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve Peutz-Jaghers sendromunda da meme kanseri gelişme riski artmıştır (13).

A. 1. 5. Meme Kanseri Anemnezi: Geçmişte meme kanseri geçirmiş ve tedavi görmüş kadınlarda, sağlam memelerinde kanser gelişme olasılığının sağlıklı kadınlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (14).

A. 1. 6. Proliferatif Meme Hastalığı Öyküsü: Sklerozan adenozis, meme kanseri riskini iki kat arttırmaktadır (15). Atipik duktal ve atipik lobüler hiperplazide meme kanseri riski sırasıyla 2,4 ve 5,3 kat artmaktadır (16). Duktal karsinoma in situ tanısı alan kadın hastalar sağlıklı kadınlara göre 2 ile 8,6 kat fazla oranda invaziv meme kanseri geliştirme riski taşımaktadırlar (17-20). Lobuler karsinoma in situ tanısı alan kadın hastalar ise sağlıklı kadınlara göre 3 ile 4.2 kat fazla oranda invaziv meme kanseri geliştirme riski taşımaktadırlar (17-19, 21).

A. 1. 7. Reprodüktif Faktörler: Erken menapoz, erken yaşta gebelik, gebelik sayısının artması, emzirme süresinin uzunluğu ve geç menarş meme kanseri riskini azaltmaktadır (22).

A. 1. 8. Hormonal Faktörler: Endojen östrojen ve progesteron maruziyeti meme kanserinin oluşumunda önemli bir etkidir (9). Oral kontraseptif kullanımı meme kanseri gelişme riskini 1,24 kat arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının terk edilmesiyle risk giderek azalmakta ve 10 yıl içinde ortadan kalkmaktadır (23). Postmenopozal hormon replasman tedavisinde meme kanseri gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Bu etkinin östrojen-progesteronun birlikte kullanımında daha da yükseldiği belirlenmiştir (24).

A. 1. 9. Diyet: Lifli gıdaların meme kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (25). Çay ve kahve tüketimi ile meme kanseri oluşumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur (26). A vitamini meme kanseri oluşumu açısından düşük düzeyde koruyucu iken, E vitamini koruyucu değildir. C vitamini hakkındaki sonuçlar ise çelişkilidir (27). Yağdan zengin beslenmenin meme kanseri gelişme riskini arttırdığı yönünde bir düşünce olsa da henüz kesin olarak kabul görmemiştir (28). Sigara kullanımı ile meme kanseri arasında kesin bir ilişki yoktur (29). Alkol kullanımı meme kanseri oluşumu açısından risk teşkil etmektedir (30).

A. 1. 10. Obezite: Postmenopozal kadınlarda obezite artmış mortalite ve artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksi 31,1 ve üzeri olan postmenopozal kadınların meme kanserine yakalanma riski, vücut kitle indeksi 22,6 ve altında olan kadınlara göre iki buçuk kat yüksektir (31).

A. 1. 11. Radyasyon: Radyasyon maruziyeti meme kanserindeki etyolojik ajanlardan biridir (32).

A. 1. 12. Yüksek Sosyoekonomik Sınıf: Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi gelişmiş bölgelerde; Afrika ve Güneydoğu Asya gibi orta ve düşük gelirli bölgelere oranla meme kanseri daha sık görülür (5).

A. 1. 13. Fiziksel Aktive: Fiziksel aktivite ile meme kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalar yetersiz olsa da, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azaltabileceği düşünülmektedir (33).

A. 2. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktör terimi, hastaların hastalıklarının doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla tanımlanan özellikler için kullanılmaktadır. Hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarının belirlenmesi, hastalığın daha hızlı gelişebileceği yüksek risk grubunun tayin edilebilmesi için kullanılır. Prognostik faktörlerin belirlenmesi, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı tahmini olarak belirler ve klinisyene tedavinin planlanmasında yardımcı olur.

A. 2. 1. Hastanın Yaşı: Meme kanseri için tanı anında 30 yaş altında olan kadınların sağkalımı en düşüktür. Tanı anında 30-40 yaş arasındaki

grubun ise 70 yaşından daha yaşlı olanlarla birlikte, 40-70 yaş arası gruba göre sağkalımı daha düşüktür (34).

A. 2. 2. Hastanın Irkı: Meme kanseri tanısından itibaren izlenen gruplardan beyaz ırkta sağkalımın, siyah ırka göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (35).

A. 2. 3. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu: Meme kanseri için en önemli prognostik parametrelerdendir. Lenf nodu (-) olanlarda 10 yıllık sağ kalım oranı %70, 5 yıl içinde nüks etme oranı %19 iken, lenf nodu ≥ 10 (+) olan kişilerde nüks etme oran %72-82'dir (36).

A. 2. 4. Tümör Çapı: Lenf nodu ve uzak metastazı negatif hastalar için, tümör büyüklüğü önemli bir prognostik faktördür (37,38). Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu tutulma ihtimali artar ve sağkalım azalır.

A. 2. 5. Tümörün histolojik derecelendirmesi: Günümüzde en çok kullanılan derecelendirme sistemi modifiye Bloom-Richardson skora sistemidir. Bloom-Richardson skora sisteminde tümör hücreleri nükleer özelliklerine, oluşturdukları tubulus yapılarının oranına ve mitoz sayısına göre olmak üzere, ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre derecelendirilir (39). Daha yüksek skor daha kötü prognoz anlamı taşımaktadır.

A. 2. 6. Tümörün Histolojik Tipi: Tubuler karsinom, invaziv kribriiform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (40).

A. 2. 7. Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon: Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerdir. Perinöral invazyon çoğunlukla lenfatik invazyonla bir arada bulunur (41).

A. 2. 8. Östrojen ve Progesteron Reseptör Durumu: Meme kanseri hastalarında östrojen ve progesteron reseptörlerinin kaybı, bu tümörler için

kötü prognozu işaret eder (42). Hormon reseptörü pozitifliği ise, hem erken evredeki hastalarda hem de metastatik hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalımı işaret etmektedir (43).

A. 2. 9. HER-2/neu (c-erb-B2): HER-2/neu epidermal growth faktör ailesinden bir protoonkogendir. HER-2/neu pozitifliği yüksek histolojik derece, hormon reseptörleri negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon gösteren meme kanserleriyle ilişkilidir (44,45). Meme kanserinin tedavi planlamasında da rol alır. Trastuzumab tedavisinin yapılıp yapılmayacağını belirlemede, tedavi izleminde ve tümörün erken dönemini belirlemede kullanılabilir (46).

A. 2. 10. P53: Tümör süpresör bir gen dir. Mutant p53 gen ekspresyonu, yüksek histolojik derece ve agresif seyirle ilişkilidir. Lenf nodu (-) olan meme kanseri hastalarında kullanılmaktadır (47). Mutant p53 proteini meme kanserinin yanı sıra, hematopoetik sistem, endometrium, akciğer, kolon kanseri gibi çok çeşitli kanserlerde de belirlenmiştir (48).

A. 2. 11. Bcl-2: Antiapoptotik bir proteindir. Artmış ekspresyonu, erken dönem meme kanserinde daha yüksek sağkalımı gösterir. Klinikopatolojik karakteristiktir, moleküler alt tiplerden ve adjuvan terapiden bağımsız bir prognostik belirteçtir (49).

A. 2. 12. Ki67: Proliferasyon indeksidir. Çoğalan hücre fraksiyonunu gösterir. Kötü prognoz göstergesidir (50).

A. 2. 13. E-Kaderin: Lenf nodu (-) bireyler yüksek e-kaderin ekspresyonu ile ilişkili bulunmuş olup, lenf nodu (+) bireyler düşük e-kaderin ekspresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca e-kaderinin kaybı meme kanserinin ileri evrelerinde gözlenmiştir ki bu durum e-kaderin kaybının, tümör agresifliği ile ilişkili olduğunu destekler (51).

A. 2. 14. Metastazlar: Meme kanseri hastasında uzak bölgelere metastazlar ileri evre anlamı taşımaktadır ve Amerikan Kanser Cemiyetinin verilerine göre meme kanserinde beş yıllık sağ kalım, evre birde %100 iken, metastazların görüldüğü evre dörtte %22 dir (52).

A. 3. PATOLOJİK ANATOMİ

Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması alınan materyalin mikroskopik incelemede belirlenen morfolojik özelliklerine göre yapılır. Meme kanserleri esas itibariyle adenokarsinom olup, büyük çoğunluğu meme üst dış kadranından gelişir. Dünya sağlık örgütüne göre memenin tümörleri ve tümör benzeri lezyonları çok çeşitlidir (Tablo-1) (53).

Tablo-1: Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması (53).

<p>1- Epitelyal tümörler</p> <p>1.1 Benign</p> <p>1.1.1 İntraduktal papillom</p> <p>1.1.2 Meme başı adenomu</p> <p>1.1.3 Adenom</p> <p>1.1.3.1 Tubuler</p> <p>1.1.3.2 Laktasyon</p> <p>1.2 Malign</p> <p>1.2.1 Noninvaziv</p> <p>1.2.1.1 İntraduktal (in situ duktal) karsinom</p> <p>1.2.1.2 İn situ lobuler karsinom</p> <p>1.2.2 İnvaziv</p> <p>1.2.2.1 İnvaziv duktal karsinom</p> <p>1.2.2.2 İntraduktal kompenenti baskın invaziv duktal karsinom</p> <p>1.2.2.3 İnvaziv lobuler karsinom</p> <p>1.2.2.4 Müsinöz karsinom</p> <p>1.2.2.5 Medüller karsinom</p> <p>1.2.2.6 Papiller karsinom</p> <p>1.2.2.7 Tübüler karsinom</p> <p>1.2.2.8 Adenoid kistik karsinom</p> <p>1.2.2.9 Sekretuar (Jüvenil) karsinom</p> <p>1.2.2.10 Apokrin karsinom</p> <p>1.2.2.11 Metastatik karsinom</p> <p>1.2.2.11.1 Skuamöz tip</p> <p>1.2.2.11.2 İğsi hücreli tip</p> <p>1.2.2.11.3 Kartilaginöz ve osseöz tip</p> <p>1.2.3. Meme başının Paget karsinomu</p>
<p>2- Mikst konnektif doku ve epitelyal tümörler</p> <p>2.1 Fibroadenom</p> <p>2.2 Filloides tümör</p> <p>2.3 Karsinosarkom</p>
<p>3- Çeşitli tümörler</p> <p>3.1 Yumuşak doku tümörleri</p> <p>3.2 Deri tümörleri</p> <p>3.3 Hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri</p>
<p>4- Meme displazisi/Fibrokistik hastalık</p>
<p>5- Tümöre benzer lezyonlar</p> <p>5.1 Duktal ektazi</p> <p>5.2 İnflamatuvar psödötümör</p> <p>5.3 Hamartom</p> <p>5.4 Jinekomasti</p>

A. 3. 1. Memenin Noninvaziv Malign Tümörleri

A. 3. 1. 1. İntraduktal (in situ duktal) Karsinom: Meme kanalarında büyüyüp, stromaya invazyon yapmayan tümörlerdir. Meme kanserlerinin %2-3 'ünü kapsar (47).

A. 3. 1. 2. İn situ Lobüler Karsinom: Meme kanserlerinin %2-4 'ünü kapsar. Klinik olarak ve mamografide bulgu vermez. %70 hastada multisentrik, %40 hastada bilateraldir (47).

A. 3. 2. Memenin İnvaziv Malign Tümörleri

A. 3. 2. 1. İnvaziv Duktal Karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen (%70-80) tipidir (40).

A. 3. 2. 2. İnvaziv Lobüler Karsinom: Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar (40).

A. 3. 2. 3. Musinöz Karsinom: Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaşlı kadınlarda görülür ve prognozu iyidir (40).

A. 3. 2. 4. Medüller Karsinom: Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite ve hormon reseptör ekspresyonunun yokluğuna karşın medüller karsinom invaziv duktal karsinoma göre biraz daha iyi prognoza sahiptir (40).

A. 3. 2. 5. Papiller Karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Prognozu genellikle iyidir (40).

A. 3. 2. 6. Metastatik Karsinom: Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer içsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür (40).

A. 3. 2. 7. İnflamatuar Karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödemin yanısıra eritem, indurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü vardır. İnflamatuar bir durumu taklit etmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Mikroskopik olarak herhangi bir

inflamatuvar tablo yoktur. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek grade'li invaziv duktal karsinomdur (40).

A. 3. 3. Meme Başının Paget Karsinomu: Klinik olarak kendini meme başı ve aerolada medikal tedavi ile iyileşmeyen ekzematiform lezyon, erozyon veya ülserasyon ile ortaya koyar (47).

A. 4. MEME KANSERLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Tümör evreleme sistemleri kişinin kanserinin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM Evreleme Sistemi'nde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Daha önceden tanımlanmış kriterlere göre bu üç özellik belirlenip kombine edilerek, tümör için son TNM Evresi hesaplanır. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Yeni teknikler geliştikçe kanser evrelemesinde doğruluk artar ve hastalığın genişliği daha doğru olarak belirlenebilir (54). AJCC (American Joint Committee on Cancer) 'ye göre meme kanserinde TNM sınıflaması Tablo-2' de ve TNM sınıflamasına göre evreleme Tablo-3' te gösterilmektedir (54).

Tablo-2: Meme kanserinde TNM evrelemesi (54).

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör saptanamamaktadır
T0 Primer tümör yok
Tis Karsinoma in situ
T1 Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör
T3 En büyük boyutu 5 cm.den büyük olan tümör
T4 Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım
Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
NX Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2 Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
N3 Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
Uzak Metastaz (M)
MX Uzak metastaz bulunamıyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Tablo-3: Meme kanserinde TNM sınıflamasına göre evrelerin gruplandırılması (54).

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

A. 5. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

A. 5. 1. Cerrahi Tedavi: Meme kanserinin erken evrelerinde cerrahi rezeksiyonla kür sağlanır. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Günümüzde meme koruyucu cerrahi de gittikçe önem kazanmaktadır. Meme koruyucu cerrahinin, modifiye radikal mastektomi kadar iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır (55). Uzak organ metastazı yapmış meme kanserlerinde ise kür elde etme şansı düşüktür. Soliter organ metastazlarında ise tedavi seçeneği olarak metastazektomi yönünde bir eğilim mevcuttur (56).

A. 5. 2. Radyoterapi: Lokal ileri meme kanseri olgularında sadece cerrahi ile başarılı sonuçlar alınamadığından cerrahinin yanına radyoterapi

(RT) eklenmesi gündeme gelmiş ve böylece lokal tümör kontrolünün arttığı saptanmıştır (57). Adjuvan tedavi; meme kanseri hastasının, ameliyattan sonra kemoterapi (KT) almasıdır. Adjuvan RT+KT uygulanan hastalar, sadece RT uygulanan hastalara göre %20-30 oranında düşük mortalite riski gösterirler (58). Günümüzde mastektomili hastalarda kemoterapinin tamamlanmasını takiben radyoterapi uygulaması önerilmektedir. Neoadjuvan KT (cerrahi öncesi KT, sonrasında mastektomi) sonrasında RT uygulaması da yapılabilmektedir.

A. 5. 3. Endokrin Tedavi: Hormon reseptörleri pozitif olan hastalarda kullanılan yöntemdir. Adjuvan, neoadjuvan ve palyatif tedavide kullanılır. Tamoksifen (TAM), Lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogları, aromataz inhibitörleri (Aİ) en sık kullanılan ajanlardır. Premenopozal kadınlarda tek başına TAM kullanımının yerine TAM+LHRH analoglarının kombine kullanımının daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (59). Endokrin yanıtı hastalardan, postmenopozal hastalarda Aİ kullanımı, premenopozal hastalarda ise TAM ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının kullanımı günümüzde önerilen tedavi yaklaşımıdır.

A. 5. 4. Spesifik Tedavi: Her-2/neu aşırı ekspresyonu olan meme kanseri hastaları trastuzumab tedavisinin eklenmesinden yarar görürler (60). Trastuzumab, Her-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan kimerik monoklonal antikordur.

A. 5. 5. Kemoterapi: Meme kanseri taksanlar, antimetabolitler, antrasiklinler ve alkilleyici ajanlar gibi çeşitli kemoterapötiklere cevap verir (61). Meme kanserinde FAC (5-Florourasil, doksorubicin, siklofosamid), ET (epirubisin, dozetaksol) gibi çok çeşitli kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır.

A. 6. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri kan, idrar gibi vücut sıvılarında ve vücuttaki dokularda bulunabilen, kanserle birlikte yükseklik gösterebilen biyobelirteçlerdir. Tümör belirteçleri çok çeşitli olup, özellikle onkolojide kanserin varlığını saptamaya yardımcı olarak kullanılırlar. Bir tümör belirtecinin yüksekliği kanserle ilişkili olabileceği gibi bu yüksekliğin başka nedenleri de olabilir.

Birçok tümör biyobelirteci meme kanseriyle ilişkili bulunmuştur. CA 15-3, CA-125 ve CEA bunlardan bazılarıdır (62-64).

A. 6. 1. Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15-3): MUC-1 geninin ürünü olup ağırlıklı olarak glikoprotein yapıda bir antijendir. Meme kanseri açısından duyarlılığı yüksektir ve diğer tümör belirteçleriyle birlikte kullanıldığında duyarlılığı artar (65). Tedavi sonrası izlemde de kullanılan CA 15-3'ün yüksek seviyeleri, tedavinin yetersizliğinin göstergesidir (66).

A. 6. 2. Karsino Embriyonik Antijen (CEA): Primer olarak kolorektal kanserde kullanılan bir belirteçtir. Çok çeşitli kanserlerde yükselir. Metastatik meme kanserlerinde yükseldiği görülmüştür (64).

A. 6. 3. Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125): CA 125 esasen epitelyal over kanserinde yükselir ancak endometrial kanser ve fallop tüpü kanseri gibi jinekolojik kanserlerin yanı sıra, pankreas, meme, kolon ve akciğer gibi jinekolojik olmayan kanserlerde de eksprese edilebilir (63).

A. 6. 4. Müsin Benzeri Karsinoma İlişkili Antijen (MCA): Serumda yer alan bir glikoproteindir. Tümör sitozolünde yüksek miktarda saptanır. Benign meme hastalığı olanlarda saptanmazken, evre 3 ve 4 meme kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (67).

A. 6. 5. Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9): Esasen pankreas ve GİS malignitelerinde yükseklik gösteren CA 19-9 'un, meme kanserli 180 hasta ve benign meme hastalığı bulunan 32 hasta olmak üzere toplam 212 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların 58'inde istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği bulunmuştur (68).

A. 6. 6. Laktat Dehidrojenaz (LDH) : Karaciğer kaynaklı bir enzimdir. Solid organlarda tümör yükünü gösterir. Özellikle karaciğer metastazı olan

meme kanserlilerde yükselir. Genel olarak kanser hastalarında sıklıkla yüksek ölçülmekle birlikte, Koukourakis ve ark. (69) meme kanserli hastalarda anlamlı bir yükseklik saptayamamışlardır.

B. OSTEOPONTİN, ALCAM VE PROMİNİN

B. 1. OSTEOPONTİN

B. 1. 1. Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Fonksiyonları: Osteopontin spp1 geni tarafından kodlanan sekretuar ekstraselüler matriks bağlantı proteini. Multifonksiyonel, siyalik asitten zengin, glikozile olmuş bir fosfoproteindir. Kemik siyaloproteini olarak da bilinir. İnsanlarda 314 amino asitten oluşur ve ilk önce 33 kDa ağırlığında sentez edilir. Daha sonra posttranslasyonel modifikasyonlarla 44 kDa ağırlığa ulaşır (70). Osteopontin geni a, b ve c olmak üzere üç farklı varyant kodlar. Özellikle osteopontin-c meme kanseri için yüksek derecede spesifiktir (71).

Hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantılarına aracılık eder (72). Osteopontin çok çeşitli dokular ve hücreler tarafından sentezlenmektedir. Fibroblastlar, osteoblastlar, dendritik hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri, iskelet kası hücreleri, endotelial hücrelerin yanı sıra iç kulak, beyin, böbrek ve plasentadaki kemik dışı hücrelerden de sentezlenir (73-76). Osteopontin sentezi kalsitriol (1,25-dihidroksi-vitamin D₃) tarafından stimüle edilir.

Osteopontin, kalsiyumla ilişkili minerallerin bulunduğu yerlerde kalsiyum bağlama özelliği sayesinde mineralizasyon inhibisyonunda görev alır (72). Kemik ve dişlerde kalsiyum-fosfat, iç kulakta kalsiyum-karbonat, böbrekte is kalsiyum-oksalat mineralizasyonlarında rol oynar (77-79). Kemik döngüsünde yer alır ve kemiklerin yeniden düzenlenmesinde (bone remodeling) rol oynar (80).

Osteopontin lökositler tarafından eksprese edilen $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$ ve $\alpha 9\beta 4$ gibi integrin reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin hücre adezyonunda, hücre göçünde ve hücre sağ kalımında rol oynadıkları bilinmektedir. Osteopontin makrofajları, dendritik hücreleri, T ve B hücrelerini ve nötrofilleri de kapsayan geniş bir immun sistem hücre grubu tarafından

üretilebilir. Osteopontin immun sistemde immun modölatör olarak rol oynamaktadır (81).

Osteopontin ekspresyonu myosit apoptozu ve myokard disfonksiyonuyla da ilişkili bulunmuştur (82). Arterlerdeki ateromatoz plaklarda da bulunur.

Osteopontin birçok hücre için kemotaktik bir faktör olarak rol oynamaktadır. İn vitro ortamda nötrofil migrasyonunda ve mast hücre migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (83, 84). Ayrıca makrofaj için kemotaktik faktör olarak rol oynadığı da bulunmuştur (85). Osteopontin TH2 hücreleri tarafından üretilen IL-10 üretimini baskılar, bu durum TH1 hücrelerinin inflamasyon cevabını artırır. Osteopontin ayrıca B hücrelerden immunoglobulin üretimini ve B hücre proliferasyonunu da artırır (81).

Osteopontin bazı durumlarda anti-apoptotik bir faktör olarak rol oynar. Makrofaj, T hücre, fibroblast gibi hücrelerin, hücre ölümünü indükleyen aktivasyonu bloke eder. İnflamatuvar kolitlerde programlanmamış hücre ölümünü engeller (86).

B. 1. 2. Klinikte Osteopontin: Osteopontin seviyelerinin kullanımı otoimmün hastalıkların, kanser metastazlarının, kemik ve diş mineralizasyonu ile ilgili hastalıkların, osteoporozun ve bazı stres formlarının tedavisinde yararlı olabilir (81).

B. 1. 3. Osteopontin, Kanser ve Meme Kanseri İlişkisi: Osteopontin yaklaşık 34 tip kanserle ilişkilidir. Karaciğer, meme, kolorektal, özofagus, akciğer, servikal, over, baş ve boyun, prostat ve sarkomlar gibi kanserlerde osteopontin seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (87). Gestasyonel trofoblastik tümör ve melanom dışı deri kanserinde ise osteopontin seviyeleri progresyonla anlamlı olarak ters korelasyon göstermiştir (87). Osteopontinin kategorik meta analizi osteopontini klinik tümör progresyon ve kanser belirteci olarak tanımlanmıştır (87).

Osteopontin kötü prognoz ve daha agresif meme kanseri fenotipiyle ilişkilendirilmiştir (88, 89). Plazma osteopontin seviyesi metastatik meme kanserli kişilerde yükselmiştir, bu da meme kanseri metastazında

osteopontinin de olaya dahil olduğunu düşündürür (90). Meme kanserinde tümör invazyonu ve metastazla ilişki gösterdiği belirtilmiştir (91,92).

Osteopontin'in IL-17 üretimini arttırdığı gösterilmiştir (93). IL-17 meme kanseri metastazında rol oynar (94). Bununla birlikte osteopontinin metastaza yardımcı olduğu mekanizmalar halen net değildir. Apoptoz inhibisyonu, matriks metalloproteinazlarının up-regülasyonu, tümör hücrelerinin makrofaj ataklarından korunması, artmış hücre göçü gibi durumlar öne sürülmektedir (95-101).

Osteopontinin düşük düzeydeki varlığı meme kanseri hücrelerinin agresif doğasını suprese edebilir (102). Osteopontinin down-regülasyonu metastaz supresyonuyla sonuçlanabilir (103). Bu nedenle gelecekte tedavi planının içinde osteopontin reseptörlerini hedef alan ilaçlar da bulunabilir. Osteopontin meme kanseri progresyonu için yeni bir prognostik gösterge olarak hizmet edebilir (104).

B. 2. ALCAM

B. 2. 1. Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Fonksiyonları: Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre ve hücre-substrat bağlantılarına aracılık eden hücre yüzey reseptörleridir. Bu moleküller integrinler, kaderinler, selektinler ve immunglobulin süper ailesi olmak üzere 4 grupta toplanır (105). Aktive lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM veya CD166 diye de bilinir) hücre adezyon molekülleri ailesinin bir üyesidir. İmmunglobulin süper ailesinin içinde yer alan transmembran glikoproteinlerden biridir (106).

ALCAM 65 kDa ağırlığında transmembran bir glikoprotein olarak sentezlenir ancak daha sonra N-glikozilasyona uğrar ve olgun ALCAM molekülü 110 kDa ağırlığa ulaşır (107). Hem homotipik/homofilik (ALCAM-ALCAM) hem de heterotipik/heterofilik (ALCAM-CD6) adezyonda yer alır (108). ALCAM aktive lökositlerde, nöronlarda, hepatositlerde, pankreatik hücrelerde ve bazı epitelyum hücrelerinde (meme duktusları ve asinüsleri gibi) eksprese edildiği gibi embriyonik hücrelerde (kemik iliği, endotelial ve yolk sac hücreleri) de eksprese edilir (109,110).

ALCAM hematopoez, osteogenez ve nöronların gelişimi gibi birçok biyolojik olayda rol oynar (111-114).

B. 2. 2. Klinikte ALCAM: Klinikte kullanımı çok kısıtlıdır. Potansiyel bir kök hücre belirteci olarak kullanılmaktadır.

B. 2. 3. ALCAM, Kanser ve Meme Kanseri İlişkisi: Kanser hastalarında ALCAM benzeri adezyon moleküllerinin seviyelerinin normal kişilere göre yüksek olması için bazı nedenler vardır. Hücre adezyonu ve hücre-hücre iletişimi, kontrolsüz hücre büyümesi ile ilişki gösterir. Tümör hücreleri bir araya gelmek için adezyon moleküllerini kullanırlar. Primer tümör formasyonunda ve metastazında adezyon molekülleri önemli bir yer tutar (115).

Kanser hücrelerinin primer tümörden diğer organlara gidişinde tek hücre şeklinde gitmelerindense hücre agregatları şeklindeki bir hücre kümesi ile gitmesi sağkalım şansını artırır ve bu moleküllerin yükselmiş seviyelerine bağlı oluşacak artmış homotipik interselüler adezyon bu işlemi kolaylaştırır (116). Ayrıca kanser hücreleri yeni organlara metastaz yapabilmek için tutunma aşamasında da adezyona gereksinim duyarlar (117). ALCAM'nün kanser metastazında rol oynadığı düşünülmekle birlikte metastaz mekanizmaları net değildir.

ALCAM kutanöz melanom, prostat karsinomu, kolorektal karsinom, meme kanseri ve özofageal skuamöz hücreli karsinom gibi çok çeşitli patolojilerle ilişkili bulunmuştur (118-122).

ALCAM'ün serum düzeylerinin incelendiği çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Pankreas kanserinde tanı biyobelirteci ve kemoterapi direncinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür ve over kanserinde de çalışılmış ancak prognostik değeri hakkında bilgi verilmemiştir (123,124). Bir çalışmada primer meme kanserinde sitoplazmik ALCAM düzeylerinin agresif meme kanserinin göstergesi olduğu öne sürülmüştür (125). Serum ALCAM düzeyleri primer meme kanseri hastaları için potansiyel bir tanı belirteci olabileceği belirtilmiştir (126). Meme kanseri hastalarında serum ALCAM düzeyleri yükselir ve tanı açısından CEA ile CA 15-3 'ten daha iyi sonuç vermiştir. Bu üç belirtecin birlikte kullanımı tanı açısından en iyi sonucu vermiştir (126). Meme kanseri dokusunda da ALCAM düzeyleri yüksek bulunmuştur (127). ALCAM 'nün dokuda belirlendiği çalışmalarda, ALCAM

düzelelerinin prognoza etkisi hakkında farklı bulgular mevcuttur. ALCAM mRNA overekspresyonu bir çalışmada iyi prognozla ilişkili, iki çalışmada ise kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (125,128,129).

B. 3. PROMİNİN

B. 3. 1. Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Fonksiyonları: Prominin, prominin-1 ya da CD133 antijen olarak da bilinir ve PROM1 geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir (130). 865 aminoasitten oluşan 120 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (130-132). Pentaspan transmembran glikoproteinlerden biridir, hücre zarı yapısında yer alır ve epitelyal mikrovillüslerde olduğu gibi hücre membranının çıkıntılarında yer aldığı düşünülmektedir (133). Nöroepitelyal hücrelerin apikal membranlarında yer aldığı gösterilmiştir (134).

Hematopoetik kök hücrelerde, endotelyal progenitör hücrelerde, nöronal ve glial kök hücrelerde, böbrek, meme dokusu, trakea, tükürük bezi, plasenta, pankreas, sindirim sistemi ve testisler gibi çok çeşitli dokularda prominin mRNA'sı eksprese edilir (135-138).

Biyolojik fonksiyonları çok net tanımlanmadığı için prominin molekülü gizemini korumaktadır (133). Bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Plazma membranını organize ettiği düşünülür (139).

B. 3. 2. Klinikte Prominin: İlk olarak hematopoetik progenitor hücreleri tespit etmek için kullanılmıştır, günümüzde kanser kök hücre belirteci olarak kullanılmaktadır.

CD133+ hücreler immünojeniktir. Bu nedenle özellikle melanomlara karşı antitümöral aktivite sağlanması amacıyla, melanom hücrelerine karşı aşı geliştirilmesi çalışmaları mevcuttur (140,141).

B. 3. 3. Prominin, Kanser ve Meme Kanseri İlişkisi: Prominin over kanseri, kolon kanseri, meme kanseri, gastrik kanser, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi çok çeşitli kanser tipleriyle ilişkili bulunmuştur (142-146).

CD133 pozitifliği over kanserinde kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (142). CD133 pozitif hücreler kolon kanserinde ilaç direncinin ve tümör büyümesinin göstergesidir (143). Bir çalışmada kolorektal kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (147). Küçük hücre dışı akciğer

kanserinde CD133 'ün çekirdek ve sitoplazmadaki yüksek ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (144). CD133 ekspresyonu gastrik kanser için de kötü prognoz göstergesidir (145).

CD133 pozitifliği meme kanserinde KT sonrası, KT öncesine göre meme dokusunda anlamlı olarak artış göstermiştir ve ilaç duyarlılığının değerlendirilmesi için bir belirteç olarak önerilmiştir (146). Nadal ve ark. da (148) kemoterapiye direncin belirlenmesinde CK/CD133 oranının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Zhai ve ark.'nın (149) birçok kanseri kapsayan meta-analizinde, kemoradyoterapi görmüş kanser hastalarında CD133 ekspresyonunun, kötü prognoz göstergesi olduğu ifade edilmiştir.

Meme kanseri taramasında henüz kullanıma giren bir biyobelirteç olmadığı gibi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, prognozun değerlendirilmesi gibi durumlar için laboratuvarda kullanılan belirteçler yetersiz kalmaktadır. Bu araştırmada plazma osteopontin, ALCAM ve prominin seviyeleri ölçülerek, bu parametrelerin klinik açıdan yeni bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

A. Olguların Seçimi: “Osteopontin, ALCAM ve prominin serum düzeylerinin meme kanserinin tanısı, kemoterapiye yanıtı ve prognozuyla ilişkisi” isimli araştırmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 15 Nisan 2014 tarih ve 2014-8/14 nolu kararı ile onaylanmıştır. Araştırmamızda, “Meme kanseri ile ilişkili genlerdeki metilasyon durumunun ve miRNA düzeylerinin kemoterapi yanıtıyla ve prognozla ilişkisi” konulu 26 Şubat 2013 tarih ve 2013-4/14 nolu karar ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan araştırma amacıyla toplanan kan örnekleri kullanılmıştır.

Bu araştırmaya 18-70 yaş arası kadınlardan Nisan 2013 - Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümü klinik ve polikliniğine başvuran, neoadjuvan kemoterapi (önce KT, sonra mastektomi + RT) tedavisi planlanmış primer meme kanserli 21 hasta ile kontrol amaçlı seçilen 18-70 yaş aralığındaki 22 sağlıklı kadın alınmıştır.

Araştırmaya katılmayı kabul eden olgular, araştırma ile ilgili olarak sözel olarak bilgilendirilmiş, daha sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nca onaylanmış olan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” nu doldurup imzalayarak yazılı onam vermişlerdir.

Hastaların demografik verilerinin yanı sıra PLT, LDH, CA 15-3, CEA, CA-125 ve CA 19-9 ölçüm sonuçları ve patoloji raporları da toplanmıştır. Patolojiden tümörün histopatolojik tipi, çapı, Bloom-Richardson histolojik gradesi, hastanın Miller Payne KT yanıtı, hastalısız sağ kalım durumu, LN pozitifliği, metastaz varlığı, hastalığın evresi, ER ve PR pozitifliği, Her-2/neu pozitifliği, BRCA-1 ve/veya BRCA-2 pozitifliği ve E- kaderin pozitifliği ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir.

B. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri: Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun seçimlerinde dikkat edilen kriterler aşağıda belirtilmiştir.

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-70 yaş arası olmak
- Kadın cinsiyette olmak
- Primer meme kanserine sahip olmak

Hasta grubunun dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altında olmak
- 70 yaş üzerinde olmak
- Erkek cinsiyette olmak
- Meme kanseri dışında kanseri olmak
- Sistemik hastalığa (DM, HT, psöriyazis vs.) sahip olmak
- Aktif enfeksiyonu bulunmak.

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-70 yaş arasında olmak
- Kadın cinsiyette olmak

Kontrol grubunun dışlama kriterleri;

- 18 yaş altında olmak
- 70 yaş üzerinde olmak
- Erkek cinsiyette olmak
- Herhangi bir malignite öyküsüne sahip olmak
- Sistemik hastalığa (DM, HT, psöriyazis vs.) sahip olmak
- Aktif enfeksiyona sahip olmak

C. Hasta Olguların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar: Hastalara mastektomi öncesi epirubisin 60 mg/m² ve dosetaksol 75 mg/m²'lik ilaç tedavisi uygulanmıştır. Uygulama üç haftada bir kür tekrarlanmak üzere, toplam 6 kür olarak uygulanmıştır.

D. Örneklerin toplanımı: Meme kanseri hastalarından osteopontin, ALCAM ve prominin bakılmak üzere KT öncesi 5 ml ve ilk kürün uygulamasından 7 gün sonra, 5 ml olacak şekilde iki kez, toplamda 10 ml kan örneği EDTA içeren tüplere alınmıştır. Kontrollerden ise osteopontin, ALCAM ve prominin bakılmak üzere 1 kez 5 ml kan örneği EDTA içeren tüplere alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 x rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış ve plazmalar analiz yapılmaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

E. Araç ve Gereçler:

- Santrifüj, "Eppendorf Santrifuge 5702" (ABD)
- Derin dondurucu (-80°C), "Sanyo" (Japonya)
- Otoanalizör, "Architect c16000" (ABD)
- Otoanalizör, "Cell-Dyn 3700" (ABD)
- Otoanalizör, "Architect i2000" (ABD)
- EDTA'lı tüp, "BD Vacutainer" (ABD)
- ELISA kit, "Sun Red Bio" (Çin)
- Mikroplate okuyucu, "Analytik Jena AG" (Almanya)
- Karıştırıcı inkübatör (Shaker), "Heidolph Titramax 1000" (Almanya)

F. Yöntem:

F. 1. PLT: Elektroimpedans yöntemiyle Cell-Dyn 3700 (Abbott Diagnostics, Illinois/ABD) cihazında ölçülmüştür.

F. 2. LDH: Fotometrik yöntemle Architect c16000 (Abbott Diagnostics, Illinois/ABD) cihazında ölçülmüştür.

F. 3. Tümör Belirteçleri (CA 15-3, CEA, CA-125, CA 19-9): Kemilüminesans yöntemiyle Architect i2000 (Abbott Diagnostics, Illinois/ABD) cihazında ölçülmüştür.

F. 4. Osteopontin, ALCAM ve Prominin: Sandviç tipi insan ELISA kitiyle (Sunred Biological Technology, Şangay/Çin) çalışılmıştır.

G. Osteopontin, ALCAM ve Prominin Test Prensipleri:

G. 1. Osteopontin: Kullanılan kit, örneklerdeki insan osteopontin(OPN)'inin seviyesini belirlemek için çift antikorlu sandviç ELISA (enzim ilişkili immunosorbent ölçüm) yöntemini kullanmaktadır.

İnsan OPN monoklonal antikoruna bulunan kuyucuklara plazma örnekleri, biyotinle işaretli OPN antikoruna ve streptavidin-HRP eklenerek immun kompleks oluşturulmuştur. Daha sonra inkübasyon yapılmıştır. Bir saat sonunda inkübasyon sonlandırılarak, bağlanmayan konjugatların uzaklaştırılması için yıkama yapılmıştır. Kromojen A solüsyonu ve kromojen B solüsyonu eklenerek, kuyucuklar maviye boyanmıştır. Asitin etkisiyle en son sarı bir renk oluşmuştur ve 450 nm'de mikropate okuyucu kullanılarak, okuma yapılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri standartlarla oluşturulan standart eğri grafiği vasıtasıyla ng/mL cinsinden OPN değerlerine dönüştürülmüştür. Rengin koyuluğu plazma OPN sonuçları ile pozitif korelasyon vermiştir.

G. 2. ALCAM: Kullanılan kit, örneklerdeki insan aktive lökosit hücre adezyon molekülüne (ALCAM)'nin seviyesini belirlemek için çift antikorlu sandviç ELISA (enzim ilişkili immunosorbent ölçüm) yöntemini kullanmaktadır.

İnsan ALCAM monoklonal antikoruna bulunan kuyucuklara plazma örnekleri, biyotinle işaretli ALCAM antikoruna ve streptavidin-HRP eklenerek immun kompleks oluşturulmuştur. Daha sonra inkübasyon yapılmıştır. Bir saat sonunda inkübasyon sonlandırılarak, bağlanmayan konjugatların uzaklaştırılması için yıkama yapılmıştır. Kromojen A solüsyonu ve kromojen B solüsyonu eklenerek, kuyucuklar maviye boyanmıştır. Asitin etkisiyle en son sarı bir renk oluşmuştur ve 450 nm'de mikropate okuyucu kullanılarak, okuma yapılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri standartlarla oluşturulan standart eğri grafiği vasıtasıyla ng/mL cinsinden ALCAM değerlerine dönüştürülmüştür. Rengin koyuluğu plazma ALCAM sonuçları ile pozitif korelasyon vermiştir.

G. 3. Prominin: Kullanılan kit, örneklerdeki promininin seviyesini belirlemek için çift antikorlu sandviç ELISA (enzim ilişkili immunosorbent ölçüm) yöntemini kullanmaktadır.

İnsan prominin monoklonal antikoru bulunan kuyucuklara plazma örnekleri, biyotinle işaretli prominin antikoru ve streptavidin-HRP eklenerek immün kompleks oluşturulmuştur. Daha sonra inkubasyon yapılmıştır. Bir saat sonunda inkübasyon sonlandırılarak, bağlanmayan konjugatların uzaklaştırılması için yıkama yapılmıştır. Kromojen A solüsyonu ve kromojen B solüsyonu eklenerek, kuyucuklar maviye boyanmıştır. Asitin etkisiyle en son sarı bir renk oluşmuştur ve 450 nm'de mikropate okuyucu kullanılarak, okuma yapılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri standartlarla oluşturulan standart eğri grafiği vasıtasıyla ng/mL cinsinden prominin değerlerine dönüştürülmüştür. Rengin koyuluğu plazma prominin sonuçları ile pozitif korelasyon vermiştir.

H. İstatistiksel Analiz: Araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirilmiş ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows Ver. 20.0 Statistics programından elde edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

Çalışmada yer alan verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Her bir grup içinde normal dağılım gösteren ardışık ölçümler arasındaki farklılıklar Paired Samples t Testi (Eşleştirilmiş örneklem t testi) ile normal dağılım göstermeyenler Wilcoxon Signed-Rank test ile analiz edilmiştir. Bağımsız gruplar arasında karşılaştırılan değişkenler için iki grup varsa Mann-Whitney U, ikiden çok grup varsa Kruskal Wallis Analizi yapılmıştır.

Ardışık olarak (1. ve 2. Ölçüme sahip) ölçülen değişkenler için gruplar arası karşılaştırma yapmak amacıyla hem birinci ölçüm değerleri hem de bu iki ölçümden yararlanarak $[(2. \text{Ölçüm} - 1. \text{Ölçüm})/1. \text{Ölçüm}]$ şeklinde hesaplanan yüzde değişim değerleri Mann-Whitney U ve/ya Kruskal Wallis

analizi ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon katsayısı yardımıyla belirlenmiştir.

Ayrıca bu çalışmada bazı değişkenler için tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ROC eğrileri yardımıyla hasta ve sağlamları ayıracak geçerli bir cut-off değeri araştırılmıştır. ROC eğrilerinin çizimi için MedCalc - version 12.3.0 programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analiz sonuçları $p < 0,05$ anlamlı kabul edilerek yorumlanmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan meme kanseri hastası grup ile sağlıklı kadınlardan oluşan grubun yaş ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: Araştırmaya katılan olguların ve kontrol grubunun yaş verileri

	Kontrol Grubu Ortalama \pm SS	Hasta Grubu Ortalama \pm SS	p Değeri
n	22	21	
Yaş (yıl)	48.1 \pm 3.6	51.9 \pm 11.9	0,158

n: olgu sayısı ss: standart sapma

Çalışmaya katılan iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tüm olguların plazma osteopontin, ALCAM ve prominin ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen verilerin en küçük, en büyük ve ortanca değerleri Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5: Olguların plazma osteopontin, ALCAM ve prominin verileri

	Kontrol Grubu Ortanca (min-max)	Hasta Grubu Ortanca (min-max)	p Değeri
n	22	21	
Osteopontin (ng/mL)	62.06 (40.86-90.21)	89,9 (46.33-330.01)	$p < 0,001$
ALCAM (ng/mL)	6.35 (3.73-11.89)	9,96 (3.85-24.74)	0,006
Prominin (ng/mL)	0.66 (0.34-2.8)	0.69 (0.29-4.24)	0,692

n: olgu sayısı min: minimum max: maksimum **ALCAM:** Aktive lökosit hücre adezyon molekülü

Kontrol grubu ve hasta grubunun yapılan ölçümlerinde, plazma osteopontini meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Plazma ALCAM seviyeleri de meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) gösterirken, iki grubun plazma prominin verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Meme kanserli hasta grubundan tanı anında (KT öncesi) alınan ve KT sonrası alınan örneklerin plazma osteopontin, ALCAM, prominin ve PLT verileri ile serum LDH, CA 15-3, CEA, CA-125, CA 19-9 verilerinin karşılaştırılması Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Hastaların KT öncesinde ve sonrasında ölçülen parametrelerinin verileri

Parametre	KT öncesi Ortanca (min-max)	KT sonrası Ortanca (min-max)	p değeri
Osteopontin (ng/mL)	89.9 (46.3-330)	75.4 (37.9-268.9)	0,006
ALCAM (ng/mL)	9.96 (3.85-24.74)	9.87 (5.02-22.22)	0,385
Prominin (ng/mL)	0.69 (0.29-4.24)	0.38 (0.29-3.51)	0,218
PLT (K/μL)	293 (207-770)	166 (125-401)	p < 0,001
LDH* (IU/L)	197.57 ± 51.68	189.66 ± 30.26	0,515
CA 15-3 (U/mL)	32.3 (11-531.9)	20 (7.4-625)	0,008
CEA (ng/mL)	3.46 (0.89-51.3)	2.36 (0.86-6.26)	0,035
CA-125 (U/mL)	13.6 (6.9-123)	12.3 (5.3-47.3)	0,118
CA 19-9 (U/mL)	9 (2-37)	7 (2-44)	0,505

Normal dağılım gösteren verilen için ortalama ± SS; normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum; maksimum) değerleri kullanılmıştır. *LDH normal dağılım gösterdiği için ortalama ± SS değeri verilmiştir **KT:** Kemoterapi **ALCAM:** Aktive lökosit adezyon molekülü **CA 15-3:** Karbonhidrat antijen 15-3 **CA 19-9:** Karbonhidrat antijen 19-9 **CA-125:** Karbonhidrat antijen-125 **CEA:** Karsino embriyonik antijen **LDH:** Laktat dehidrogenaz **PLT:** Trombosit

Meme kanserli hasta grubunun KT öncesinde ve sonrasında ölçülen osteopontin değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05). ALCAM ve prominin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Hastaların PLT değerleri ileri düzeyde anlamlı (p<0,001) bulunmuştur. Hasta grubunun KT öncesindeki ve KT sonrasındaki

ölçümlerinde LDH, CA-125 ve CA 19-9 anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). CA 15-3 değerleri ve CEA değerleri KT öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Meme kanseri için prognoz göstergesi bazı parametreler ile plazma osteopontin değerleri arasındaki ilişki Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Meme kanseri için bazı prognoz göstergelerinin meme kanserli hastaların plazma osteopontin değerleriyle ilişkisi

Progностik Belirteç	Osteopontin (ng/mL) Ortanca (min-max)	p değeri
LN (+) (n=18)	97.94 (46.33-330)	0,412
LN (-) (n=3)	84.81 (67.78-86.59)	
Metastaz (+) (n=3)	78.96 (67.55-330)	1,000
Metastaz (-) (n=18)	91.98 (46.33-192.13)	
Bloom-Richardson Evre 1 (n= 4)	106.86 (67.78-130.99)	0,617
Bloom-Richardson Evre 2 (n= 16)	89.43 (46.33-330)	
Bloom-Richardson Evre 3 (n=1)*	89.9 (89.9-89.9)	
1 yıl hastalısız sağ kalım (n=17)	94.05 (46.33-192.13)	0,698
Nüks veya ex (n=4)	77.47 (67.55-330)	
Duktal tip (n=12)	89.43 (46.33-192.13)	0,554
Diğer tipler (n=9)	89.9 (61.05-330)	
TNM Evre 1 (n=2)	85.7 (84.81-86.59)	0,552
TNM Evre 2 (n=5)	106.31 (67.78-169.76)	
TNM Evre 3 (n=11)	89.9 (46.33-192.13)	
TNM Evre 4 (n=3)	78.96 (67.55-330)	
Tümör Çapı T1 (n=4)	85.7 (62.31-192.13)	0,061
Tümör Çapı T2 (n=5)	106.31 (67.78-169.76)	
Tümör Çapı T3 (n=5)	113.85 (77.07-330)	
Tümör Çapı T4 (n=7)	75.98 (46.33-94.05)	
Östrojen R. (+) (n=18)	97.94 (46.33-330)	0,101
Östrojen R. (-) (n=3)	67.78 (61.05-84.81)	
Progesteron R.(+) (n=14)	95.87 (46.33-192.13)	0,856
Progesteron R.(-) (n=7)	84.81 (61.05-330)	
Her-2/neu (+) (n=3)	78.96 (62.31-192.13)	0,887
Her-2/neu (-) (n=18)	91.98 (46.33-330)	
BRCA 1 ve/veya 2 (+) (n=3)	101.83 (89.9-106.31)	0,669
BRCA 1 ve/veya 2 (-) (n=18)	85.7 (46.33-330)	
E-Kaderin (+) (n=19)	86.59 (46.33-330)	*
E-Kaderin (-) (n=2)*	148.44 (127.12-169.76)	
P53 (+) (n=15)	86.59 (46.33-330)	0,850
P53 (-) (n=6)	97.94 (67.78-127.12)	
Ki67 skoru 0-100 (n=10)	90.32 (61.05-169.76)	0,912
Ki67 skoru 100-500 (n=10)	95.86 (46.33-330)	
Ki67 skoru 500-1000 (n=1)*	78.96 (78.96-78.96)	
MP KT yanıtı 1 (n=0)*	**	0,375
MP KT yanıtı 2 (n=3)	78.96 (75.98-330)	
MP KT yanıtı 3 (n=9)	109.91 (62.31-169.76)	
MP KT yanıtı 4 (n=6)	83.49 (61.05-101.83)	
MP KT yanıtı 5 (n=3)	67.78 (46.33-192.13)	

*n < 3 olan gruplarda istatistiksel analiz yapılamamıştır ** n=0 olduğu için değerler yoktur.

LN: Lenf nodu **R:**Reseptör **Her-2/neu:** Human epidermal growth factor receptor 2 **BRCA 1 ve 2:** Breast cancer resistance protein 1 ve 2 **MP:** Miller Payne **KT:** Kemoterapi

Meme kanserli hasta grubundaki plazma osteopontin değerleri meme kanseri için prognoz göstergesi olan parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p>0,05$).

Meme kanseri için prognoz göstergesi bazı parametreler ile plazma ALCAM değerleri arasındaki ilişki Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Meme kanseri için bazı prognoz göstergelerinin meme kanserli hastaların plazma ALCAM değerleriyle ilişkisi

Prognoz Belirteç	ALCAM (ng/mL) Ortanca (min-max)	p değeri
LN (+) (n=18)	9.25 (3.85-24.74)	0,412
LN (-) (n=3)	11.04 (10.45-11.33)	
Metastaz (+) (n=3)	5.61 (3.85-24.02)	0,471
Metastaz (-) (n=18)	10.21 (3.99-24.74)	
Bloom-Richardson Evre 1 (n= 4)	11.29 (10.45-13.05)	0,080
Bloom-Richardson Evre 2 (n= 16)	8.57 (3.85-24.02)	
Bloom-Richardson Evre 3 (n=1)*	24.74 (24.74-24.74)	
1 yıl hastalısız sağ kalım (n=17)	10.45 (3.99-24.74)	0,172
Nüks veya ex (n=4)	5.48 (3.85-24.02)	
Duktal tip (n=12)	9.42 (3.99-13.34)	0,702
Diğer tipler (n=9)	10.45 (3.85-24.74)	
TNM Evre 1 (n=2)	10.75 (10.45-11.04)	0,710
TNM Evre 2 (n=5)	9.62 (8.1-13.05)	
TNM Evre 3 (n=11)	9.96 (3.99-24.74)	
TNM Evre 4 (n=3)	5.61 (3.85-24.02)	
Tümör Çapı T1 (n=4)	10.75 (3.99-13.34)	0,329
Tümör Çapı T2 (n=5)	9.62 (8.1-13.05)	
Tümör Çapı T3 (n=5)	11.25 (6.41-24.02)	
Tümör Çapı T4 (n=7)	5.69 (3.85-24.74)	
Östrojen R. (+) (n=18)	9.79 (3.85-24.74)	0,887
Östrojen R. (-) (n=3)	11.04 (5.69-11.33)	
Progesteron R.(+) (n=14)	9.79 (3.85-24.74)	0,689
Progesteron R.(-) (n=7)	11.04 (5.61-24.02)	
Her-2/neu (+) (n=3)	5.61 (3.99-13.34)	0,471
Her-2/neu (-) (n=18)	10.21 (3.85- 24.74)	
BRCA 1 ve 2 (+) (n=3)	8.27 (8.1-24.74)	0,814
BRCA 1 ve 2 (-) (n=18)	10.21 (3.85-24.02)	
E-Kaderin (+) (n=19)	9.96 (3.85-24.74)	*
E-Kaderin (-) (n=2)*	10.44 (9.62-11.25)	
P53 (+) (n=15)	9.96 (3.85-24.74)	0,910
P53 (-) (n=6)	10.06 (5.34-11.8)	
Ki67 skoru 0-100 (n=10)	10.04 (5.34-13.1)	0,579
Ki67 skoru 100-500 (n=10)	10.65 (3.85-24.74)	
Ki67 skoru 500-1000 (n=1)*	5.61 (5.61-5.61)	
MP KT yanıtı 1 (n=0)*	**	0,544
MP KT yanıtı 2 (n=3)	5.61 (5.34-24.02)	
MP KT yanıtı 3 (n=9)	10.5 (3.99-13.05)	
MP KT yanıtı 4 (n=6)	8.57 (3.85-24.74)	
MP KT yanıtı 5 (n=3)	11.33 (9.96-13.34)	

*n < 3 olan gruplarda istatistiksel analiz yapılamamıştır ** n=0 olduğu için değerler yoktur.

LN: Lenf nodu **R:**Reseptör **Her-2/neu:** Human epidermal growth factor receptor 2 **BRCA 1 ve 2:** Breast cancer resistance protein 1 ve 2 **MP:** Miller Payne **KT:** Kemoterapi

Meme kanserli hasta grubundaki plazma ALCAM değerleri meme kanseri için prognoz göstergesi olan parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p>0,05$).

Meme kanseri için prognoz göstergesi bazı parametreler ile plazma prominin değerleri arasındaki ilişki Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Meme kanseri için bazı prognoz göstergelerinin meme kanserli hastaların plazma prominin değerleriyle ilişkisi

Progностik Belirteç	Prominin (ng/mL) Ortanca (min-max)	p değeri
LN (+) (n=18)	0.74 (0.31-4.24)	0,307
LN (-) (n=3)	0.36 (0.29-1.3)	
Metastaz (+) (n=3)	0.36 (0.34-1.07)	0,307
Metastaz (-) (n=18)	0.74 (0.29-4.24)	
Bloom-Richardson Evre 1 (n= 4)	0.66 (0.36-1.3)	0,892
Bloom-Richardson Evre 2 (n= 16)	0.67 (0.29-3.19)	
Bloom-Richardson Evre 3 (n=1)*	4.24 (4.24-4.24)	
1 yıl hastalısız sağ kalım (n=17)	0.78 (0.29-4.24)	0,362
Nüks veya ex (n=4)	0.53 (0.34-1.07)	
Duktal tip (n=12)	0.57 (0.29-3.19)	0,095
Diğer tipler (n=9)	1.07 (0.36-4.24)	
TNM Evre 1 (n=2)	0.8 (0.29-1.3)	0,478
TNM Evre 2 (n=5)	0.95 (0.36-3.18)	
TNM Evre 3 (n=11)	0.69 (0.31-4.24)	
TNM Evre 4 (n=3)	0.36 (0.34-1.07)	
Tümör Çapı T1 (n=4)	0.97 (0.29-3.19)	0,838
Tümör Çapı T2 (n=5)	0.95 (0.36-3.18)	
Tümör Çapı T3 (n=5)	0.53 (0.37-1.07)	
Tümör Çapı T4 (n=7)	0.69 (0.31-4.24)	
Östrojen R. (+) (n=18)	0.74 (0.31-4.24)	0,262
Östrojen R. (-) (n=3)	0.36 (0.29-1.12)	
Progesteron R.(+) (n=14)	0.87 (0.36-4.24)	0,025
Progesteron R.(-) (n=7)	0.36 (0.29-1.12)	
Her-2/neu (+) (n=3)	0.64 (0.34-3.19)	1,000
Her-2/neu (-) (n=18)	0.74 (0.29-4.24)	
BRCA 1 ve 2 (+) (n=3)	2.23 (0.6-4.24)	0,153
BRCA 1 ve 2 (-) (n=18)	0.67 (0.29-3.19)	
E-Kaderin (+) (n=19)	0.69 (0.29-4.24)	*
E-Kaderin (-) (n=2)*	1.78 (0.37-3.18)	
P53 (+) (n=15)	1 (0.29-4.24)	0,045
P53 (-) (n=6)	0.45 (0.31-0.69)	
Ki67 skoru 0-100 (n=10)	0.87 (0.29-3.18)	0,912
Ki67 skoru 100-500 (n=10)	0.62 (0.36-4.24)	
Ki67 skoru 500-1000 (n=1)*	0.34 (0.34-0.34)	
MP KT yanıtı 1 (n=0)*	**	0,938
MP KT yanıtı 2 (n=3)	0.69 (0.34-1.07)	
MP KT yanıtı 3 (n=9)	0.64 (0.29-3.18)	
MP KT yanıtı 4 (n=6)	0.69 (0.31-4.24)	
MP KT yanıtı 5 (n=3)	1 (0.36-3.19)	

*n < 3 olan gruplarda istatistiksel analiz yapılamamıştır ** n=0 olduğu için değerler yoktur.

LN: Lenf nodu **R:**Reseptör **Her-2/neu:** Human epidermal growth factor receptor 2 **BRCA 1 ve 2:** Breast cancer resistance protein 1 ve 2 **MP:** Miller Payne **KT:** Kemoterapi

Meme kanserli hasta grubundaki plazma prominin değerleri meme kanseri için prognoz göstergelerinden olan p53 pozitifliği ve progesteron reseptör pozitifliği ile anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p < 0,05$).

Meme kanserli hasta grubundaki plazma prominin değerleri meme kanseri için prognoz göstergesi olan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p > 0,05$).

Meme kanserli hasta grubunda tanı anında (KT öncesi) ölçülen parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları, korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Meme kanserli hastalarda KT öncesi ölçülen parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları

Parametre	PLT	CA 15-3	CA 19-9	CEA	CA-125	OPN	ALCAM	Prominin
LDH	$r = 0,161$ $p = 0,485$	$r = 0,145$ $p = 0,531$	$r = -0,021$ $p = 0,927$	$r = -0,161$ $p = 0,485$	$r = 0,418$ $p = 0,059$	$r = -0,096$ $p = 0,678$	$r = -0,125$ $p = 0,590$	$r = -0,062$ $p = 0,485$
PLT	.	$r = 0,140$ $p = 0,544$	$r = 0,007$ $p = 0,975$	$r = -0,112$ $p = 0,630$	$r = 0,151$ $p = 0,513$	$r = -0,073$ $p = 0,754$	$r = 0,126$ $p = 0,586$	$r = 0,138$ $p = 0,552$
CA 15-3	.	.	$r = -0,248$ $p = 0,279$	$r = 0,366$ $p = 0,103$	$r = -0,008$ $p = 0,971$	$r = 0,304$ $p = 0,180$	$r = 0,229$ $p = 0,319$	$r = -0,164$ $p = 0,478$
CA 19-9	.	.	.	$r = -0,329$ $p = 0,145$	$r = -0,131$ $p = 0,571$	$r = -0,126$ $p = 0,587$	$r = -0,547$ $p = 0,010$	$r = -0,077$ $p = 0,741$
CEA	$r = 0,164$ $p = 0,477$	$r = 0,197$ $p = 0,391$	$r = 0,473$ $p = 0,030$	$r = 0,002$ $p = 0,993$
CA-125	$r = 0,095$ $p = 0,681$	$r = 0,112$ $p = 0,628$	$r = 0,014$ $p = 0,953$
OPN	$r = 0,557$ $p = 0,009$	$r = 0,257$ $p = 0,262$
ALCAM	$r = 0,309$ $p = 0,174$
Prominin

OPN: Osteopontin **ALCAM:** Aktive lökosit adezyon molekülü **CA 15-3:** Karbonhidrat antijen 15-3 **CA 19-9:** Karbonhidrat antijen 19-9 **CA-125:** Karbonhidrat antijen-125 **CEA:** Karsino embriyonik antijen **LDH:** Laktat dehidrogenaz **PLT:** Trombosit

Plazma ALCAM değerleri plazma osteopontin ve serum CEA değerleriyle anlamlı pozitif, serum CA 19-9 değerleriyle ise anlamlı negatif korelasyon göstermiştir ($p < 0,05$). Diğer parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p > 0,05$).

Meme kanserli hasta grubunda KT öncesi ve KT sonrası olacak şekilde yüzde değişim değerleri hesaplanarak yapılan karşılaştırma sonucunda ölçülen parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları, korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Meme kanserli hastalarda ölçülen parametrelerin KT öncesi ve sonrası olacak şekilde yüzde değişim değerleri hesaplanarak yapılan karşılaştırmalı analizi sonucunda elde edilmiş korelasyonlar

Parametre	PLT	CA 15-3	CA 19-9	CEA	CA- 125	OPN	ALCAM	Prominin
LDH	r = -0,400 p = 0,072	r = - 0,032 p = 0,889	r = -0,301 p = 0,185	r = 0,360 p = 0,109	r = 0,218 p = 0,342	r = 0,188 p = 0,414	r = -0,036 p = 0,876	r = 0,014 p = 0,951
PLT	.	r = - 0,094 p = 0,687	r = - 0,214 p = 0,351	r = -0,245 p = 0,285	r = - 0,165 p = 0,475	r = -0,177 p = 0,444	r = -0,209 p = 0,363	r = - 0,055 p = 0,814
CA 15-3	.	.	r = 0,094 p = 0,685	r = 0,435 p = 0,049	r = 0,301 p = 0,184	r = 0,138 p = 0,552	r = 0,529 p = 0,014	r = 0,485 p = 0,051
CA 19-9	.	.	.	r = -0,042 p = 0,856	r = -0,042 p = 0,858	r = 0,359 p = 0,110	r = 0,019 p = 0,933	r = -0,313 p = 0,167
CEA	r = 0,594 p = 0,005	r = 0,344 p = 0,127	r = 0,413 p = 0,063	r = 0,190 p = 0,409
CA-125	r = 0,200 p = 0,385	r = 0,294 p = 0,197	r = - 0,055 p = 0,814
OPN	r = 0,331 p = 0,143	r = - 0,023 p = 0,920
ALCAM	r = 0,473 p = 0,030
Prominin

OPN: Osteopontin **ALCAM:** Aktive lökosit adezyon molekülü **CA 15-3:** Karbonhidrat antijen 15-3 **CA 19-9:** Karbonhidrat antijen 19-9 **CA-125:** Karbonhidrat antijen-125 **CEA:** Karsino embriyonik antijen **LDH:** Laktat dehidrogenaz **PLT:** Trombosit

KT öncesi ve sonrası ölçümlerin her bir parametre için KT öncesi ve sonrası olacak şekilde karşılaştırmalı analizi sonucu yapılan korelasyonlarda plazma ALCAM değerleri CA 15-3 ve prominin ile anlamlı pozitif, CA 15-3 değerleri CEA değerleri ile anlamlı pozitif, CA-125 değerleri ise CEA değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (p<0,05). Diğer parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları anlamlı bir ilişki göstermemiştir (p>0,05).

Meme kanserli hastaların osteopontin, ALCAM ve prominin ölçümleriyle Miller Payne KT yanıtı ilişkisi Tablo-12’de verilmiştir.

Tablo-12: Miller Payne KT yanıtı ile osteopontin, ALCAM ve prominin ilişkisi

	Osteopontin	ALCAM	Prominin
MP KT yanıtı ile İlişki	p = 0,375	p = 0,544	p = 0,938

MP: Miller Payne **KT:** Kemoterapi **ALCAM:** Aktive lökosit adezyon molekülü

Miller Payne KT yanıtı ile meme kanserli hastaların osteopontin, ALCAM ve prominin sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından plazma osteopontin, ALCAM ve prominin seviyelerinin KT öncesi ve sonrası olacak şekilde yüzde değişim değerleri hesaplanarak Miller Payne KT yanıtı ile yapılan karşılaştırmalı analizin sonuçları Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Miller Payne KT yanıtı ile osteopontin, ALCAM ve prominin'in KT öncesi ve KT sonrası yüzde değişimlerinin ilişkisi

	Osteopontin	ALCAM	Prominin
MP KT yanıtı ile İlişki	p = 0,071	p = 0,362	p = 0,839

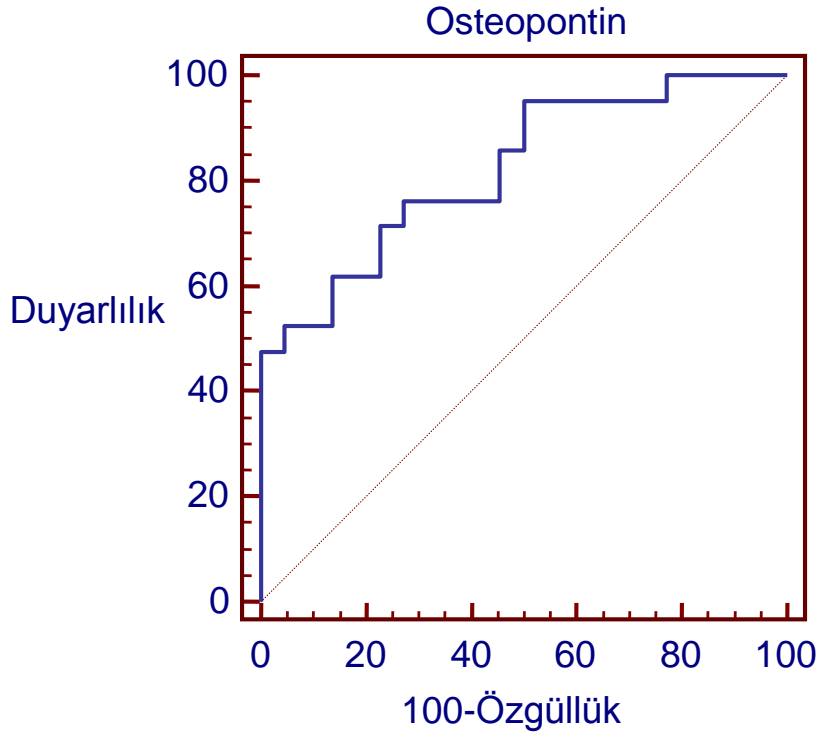
MP: Miller Payne **KT:** Kemoterapi **ALCAM:** Aktive lökosit adezyon molekülü

Miller Payne KT yanıtı ile meme kanserli hastaların plazma osteopontin, ALCAM ve prominin sonuçlarının KT öncesi ve sonrası olmak üzere yapılan karşılaştırmalı analizi sonucunda anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

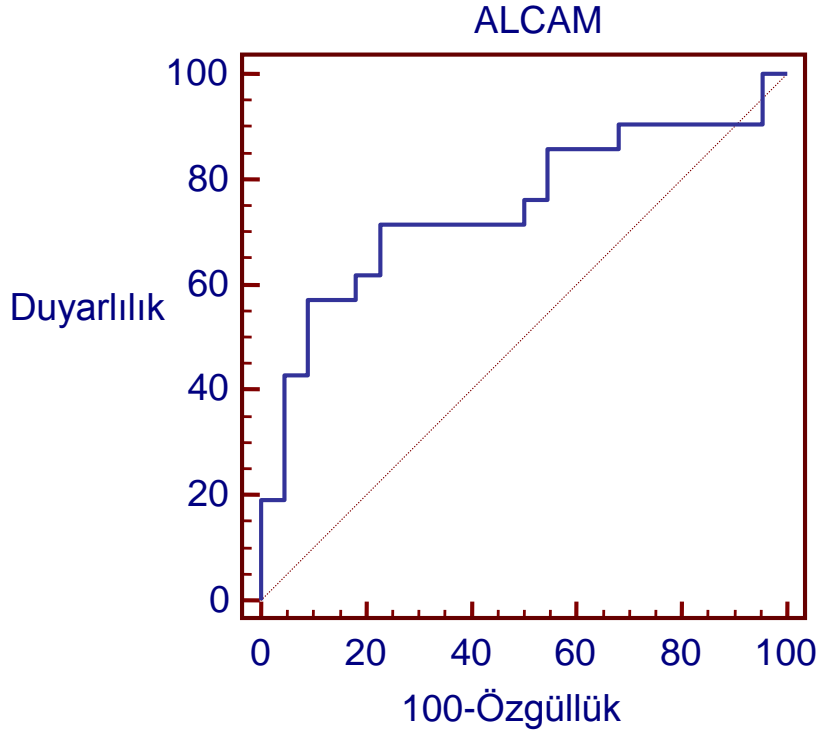
Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında plazma osteopontin ve plazma ALCAM değerleri anlamlı farklılık gösterirken ($p<0,05$), plazma prominin seviyeleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo-5). Bu parametrelerin meme kanserinin tanısı açısından kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla, anlamlı farklılık gösteren

osteopontin ve ALCAM parametreleri için çizilen ROC eğrileri sırasıyla Şekil-1 ve Şekil-2 'de gösterilmiştir.

Yapılan ROC analizlerine göre meme kanserli hasta grubunda plazma osteopontin ve ALCAM düzeylerinin cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo-14'te verilmiştir.



Şekil-1: Meme kanseri tanısı açısından plazma osteopontin'inin ROC eğrisi



Şekil-2: Meme kanseri tanısı açısından plazma ALCAM'nün ROC eğrisi

Tablo-14: Plazma osteopontin ve ALCAM düzeylerinin duyarlılık, özgüllük ve cut-off değerleri

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Eğri Altı Alan	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Cut-off değeri (ng/mL)
Osteopontin	76,19	72,73	0.82	72.7	76.2	75.53
ALCAM	71,43	77,27	0.74	75	73.9	7.7

Yapılan incelemeler doğrultusunda, osteopontin ve ALCAM'ın yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ve eğri altında kalan alanlarının geniş olduğu bulundu. 75,53 ng/mL'lik değer için osteopontin, meme kanserli hastaları sağlıklı kişilerden ayırmada %76,19 duyarlılığa ve %72,73 özgüllüğe sahip olmuştur. 7,7 ng/mL'lik değer için ALCAM, meme kanserli

hastaları sağlıklı kişilerden ayırmada %71,43 duyarlılığa ve %77,27 özgülölüğe sahip olmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde deri kaynaklı kanserler hariç tutulduğunda kadınlarda en sık görülen kanser olup mortalite açısından ikinci sıradadır (3). Erken tanı tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanseri için de çok önemlidir. Günümüzde tıbbi alandaki ilerleme ve gelişmelere rağmen elimizdeki araçlar meme kanseri tanı ve erken tanısı için yetersiz kalabilmekte ve meme kanserine bağlı mortalite oranları yüksek düzeyde seyretmektedir.

Meme kanserinin ve diğer kanserlerin tanı ve tedavisine yardımcı olabilmesi amacıyla CA 15-3, CA 19-9, CEA, CA 125, MCA gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır (63-68). Bunula birlikte meme kanseri taramasında henüz kullanıma giren bir biyobelirteç olmadığı gibi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, prognozun değerlendirilmesi gibi durumlar için laboratuarda kullanılan bu belirteçler yetersiz kalmaktadır.

İdeal bir tümör belirteci tümör kitlesi ile plazma düzeyleri arasında korelasyon gösterip küçük tümörlerin erken tanı ve taramasında duyarlı olmalıdır. Sağlıklı kişilerde ve benign durumlarda bulunmayıp, hasta kişilerin vücut sıvılarında ölçülebilmelidir. Günümüzde bilinen tümör belirteçlerinin çoğu bu özellikleri tam olarak karşılayamamaktadır ve yeni tümör belirteci arayışları devam etmektedir.

Amacımız vücut sıvılarından non-invaziv şekilde elde edilecek, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup standart klinik laboratuarlarda kullanılabilecek, meme kanseri tanısını erken dönemde öngörüp tedavi planlamasına ve tedavinin seyrinin yorumlanmasına katkı koyabilecek belirteçleri gün yüzüne çıkarmaktır. Araştırmamızda plazma osteopontin, ALCAM ve prominin seviyeleri ölçülerek hem hasta grup ile sağlıklı kontroller, hem de hasta grup kendi içinde kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası şeklinde iki grup olmak üzere karşılaştırılmıştır ve sayılan belirteçlerin klinik açıdan yeni bir parametre olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Osteopontin birçok fonksiyonu olan, siyalik asitten zengin, glikolize olmuş bir fosfoproteindir. Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks bağlantılarına aracılık eder (72). Osteopontin mineralizasyon inhibisyonu, kemik döngüsü, immun sistem modülasyonu, myositlerde apoptozis, kemotaksis ve antiapoptoz gibi çok çeşitli olaylarda rol oynar (77-86).

Osteopontin birçok kanser tipiyle ilişkili bulunmuştur, osteopontinin kategorik meta analizinde osteopontin klinik tümör progresyon ve kanser belirteci olarak tanımlanmıştır (87). Osteopontin meme kanseri için daha kötü prognoz ve daha agresif fenotiple ilişkilendirilmiştir (88,89). Meme kanserinde tümör invazyonu ve metastazla ilişki gösterdiği belirtilmiştir (91,92). Plazma osteopontin seviyesi metastatik meme kanserli kişilerde yükselmiştir (90). Önceki çalışmalar, artmış plazma osteopontin'inin meme kanserinde düşük sağkalımı ve artmış metastatik yükü gösterdiğini belirtmiştir (87,90,151-153).

Araştırmamızda plazma osteopontin seviyeleri meme kanserli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Meme kanserli hasta grubunda plazma osteopontin değerlerinin KT sonrası, KT öncesine (tanı anına) göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldığı görülmüştür. Osteopontin meme kanseri açısından prognoz göstergeleriyle karşılaştırılmıştır ancak herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Miller Payne KT yanıtı ile osteopontin arasında bir ilişki bulunmamıştır. Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği için yapılan ROC analizinde osteopontinin 75,53 ng/mL'lik değer için meme kanserli hastaları sağlıklı kişilerden ayırmada %76,19 duyarlılığa ve %72,73 özgülüğe sahip olduğu bulunmuştur.

ALCAM immunglobulin süper ailesinin içinde yer alan transmembran bir glikoprotein olup hücre adezyon moleküllerindedir (106). ALCAM hematopoez, osteogenez ve nöronların gelişimi gibi birçok biyolojik olayda rol oynamaktadır (111-114).

ALCAM kutanöz melanom, prostat karsinomu, kolorektal karsinom, meme kanseri ve özofageal skuamöz hücreli karsinom gibi çok çeşitli patolojilerle ilişkili bulunmuştur (118-122). Bir çalışmada primer meme kanserinde sitoplazmik ALCAM düzeylerinin agresif meme kanserinin

göstergesi olduğu öne sürülmüştür (125). Meme kanseri dokusunda da ALCAM düzeyleri yüksek bulunmuştur (127). ALCAM'ün serum düzeylerinin incelendiği çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Pankreas kanserinde tanı biyobelirteci ve kemoterapi direncinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür ve over kanserinde de çalışılmış ancak prognostik değeri hakkında bilgi verilmemiştir (123,124). Serum ALCAM düzeyleri primer meme kanseri hastaları için potansiyel bir tanı belirteci olabileceği belirtilmiştir (126). Meme kanseri hastalarında serum ALCAM düzeyleri yükselir ve tanı açısından CEA ile CA 15-3'ten daha iyi sonuç vermiştir. Bu üç belirtecin birlikte kullanımı tanı açısından en iyi sonucu vermiştir (126). ALCAM 'nün dokuda belirlendiği çalışmalarda, ALCAM düzeylerinin prognoza etkisi hakkında farklı bulgular mevcuttur. ALCAM mRNA overekspresyonu bir çalışmada iyi prognozla ilişkili, iki çalışmada ise kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (125,128,129).

Araştırmamızda plazma ALCAM seviyeleri meme kanserli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Meme kanserli hasta grubunda plazma ALCAM değerlerinin KT sonrası ile KT öncesi (tanı anı) benzer olduğu görülmüştür. ALCAM meme kanseri açısından prognoz göstergeleriyle karşılaştırılmıştır ancak herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Miller Payne KT yanıtı ile ALCAM arasında bir ilişki bulunmamıştır. Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği için yapılan ROC analizinde ALCAM'ün 7,7 ng/mL'lik değer için meme kanserli hastaları sağlıklı kişilerden ayırmada %71,43 duyarlılığa ve %77,27 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.

Prominin, prominin-1 ya da CD133 antijen olarak da bilinen pentaspan transmembran glikoproteinlerden biridir, hücre zarı yapısında membranın çıkıntılarında yer aldığı düşünülmektedir (130,133). Biyolojik fonksiyonları çok net tanımlanmadığı için prominin molekülü gizemini korumaktadır (133). Bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Plazma membranını organize ettiği düşünülür (139).

Prominin over kanseri, kolon kanseri, meme kanseri, gastrik kanser, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi çok çeşitli kanser tipleriyle ilişkili

bulunmuştur (142-146). CD133 pozitifliği over kanserinde kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (142). CD133 pozitif hücreler kolon kanserinde ilaç direncinin ve tümör büyümesinin göstergesidir (143). Bir çalışmada kolorektal kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (144). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde CD133 'ün çekirdek ve sitoplazmadaki yüksek ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (144). CD133 ekspresyonu gastrik kanser için de kötü prognoz göstergesidir (145).

CD133 pozitifliği meme kanserinde KT sonrası, KT öncesine göre meme dokusunda anlamlı olarak artış göstermiştir ve ilaç duyarlılığının değerlendirilmesi için bir belirteç olarak önerilmiştir (146). Nadal ve ark. da (148) kemoterapiye direncin belirlenmesinde CK/CD133 oranının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Zhai ve ark.'nın (149) birçok kanseri kapsayan meta-analizinde, kemoradyoterapi görmüş kanser hastalarında CD133 ekspresyonunun, kötü prognoz göstergesi olduğu ifade edilmiştir.

Araştırmamızda plazma prominin seviyeleri meme kanserli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre biraz yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlam göstermemiştir. Meme kanserli hasta grubunda plazma prominin değerlerinin KT sonrası, KT öncesine (tanı anına) göre azaldığı ancak istatistiksel olarak anlam taşımadığı görülmüştür. Prominin meme kanseri açısından prognoz göstergeleriyle karşılaştırıldığında p53 pozitifliğiyle ve progesteron reseptör pozitifliğiyle ilişkili bulunmuştur. Miller Payne KT yanıtı ile prominin arasında bir ilişki bulunmamıştır. Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğinden dolayı prominin için ROC analizi yapılmamıştır.

Bu araştırmada incelenen parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde; ALCAM, CA 19-9 ile negatif, CEA ve osteopontin ile pozitif korelasyon göstermiştir. KT öncesi (tanı anı) ve KT sonrası parametrelerin yüzde değişimi ile yapılan korelasyonlarda; ALCAM CA 15-3 ve prominin ile anlamlı pozitif, CEA ise CA 15-3 ve CA-125 ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ihnen ve ark. (153) ALCAM ve osteopontinin birlikte kullanılmasını önermişlerdir.

Sonuç olarak bu araştırmamızın verileri meme kanserinde plazma osteopontin ve ALCAM değerlerinin arttığını ve meme kanserinin tanısında kullanılabileceği sonucunu destekler niteliktedir. Plazma prominin düzeylerinin ise meme kanseri tanısı açısından anlamsız olduğu görülmüştür. Osteopontin ve ALCAM lęm meme kanserinin tanısı için kolay ve non-invazif bir yöntemdir. Böylece gelecekte bu parametrelerin kullanıma girmesi ile meme kanserli hastalar daha erken dönemde ve non-invazif olarak tanı alabileceklerdir. Araştırmamızda KT ile plazma osteopontin düzeyleri belirgin bir azalma göstermiştir. Plazma ALCAM ve prominin değerleri ise anlamlı bir fark göstermemiştir. Plazma osteopontin, ALCAM ve prominin değerlerinin KT etkinliğinin değerlendirilmesinde ve prognostik belirteç olarak kullanımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde ve prognostik belirteç olarak bu parametrelerin kullanımı için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KISALTMALAR

- Aİ:** Aramotaz inhibitörleri
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- ALCAM:** Active leukosyte cell adhesion molecule
- Bcl-2:** B-cell lymphoma 2
- BRCA:** Breast Cancer
- C-erb-b2:** Receptor tyrosine kinase 2
- CA:** Karbonhidrat antijen
- CEA:** Karsino embriyonik antijen
- CD:** Cell Differentiation
- CK:** Sitokeratin
- DM:** Diabetes mellitus
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EDTA:** Etilendiamin tetraasetik asit
- ELISA:** Enzym linked immunosorbent assay
- ER:** Östrojen reseptörü
- GIS:** Gastrointestinal sistem
- GnRH:** Gonadotropin releasing hormone
- Her-2/neu:** Human epidermal growth factor receptor 2
- HT:** Hipertansiyon
- IARC:** International agent for research on cancer
- IL:** İnterlökin
- kDa:** Kilodalton
- KT:** Kemoterapi
- LDH:** Laktat dehidrojenaz
- LHRH:** Luteinizing hormone releasing hormone

LN: Lenf nodu

MCA: Mucin like carcinoma associated antigen

MUC-1: Mucin 1, cell surface associated

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

miRNA: Mikro ribonükleik asit

MP: Miller Payne

OPN: Osteopontin

PROM-1: Prominin-1

PR: Progesteron reseptörü

p53: Tümör protein p53

PLT: Trombosit

RT: Radyoterapi

ROC: Receiver operating characteristic

SS: Standart sapma

TAM: Tamoksifen

TNM: Tumor-Node-Metastasis staging system

TH1: T Helper 1 cells

TH2: T Helper 2 cells

KAYNAKLAR

1. Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society 2007; 2-12.
2. Baring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1993; 43: 7-26.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012; 62(1): 10-29.
4. Globocan 2008 Presentation, 2010. <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/GLOBOCAN2008.pdf>
5. Hortobaygi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast, 7th edition, Cancer Medicine, London, 2006; 1584-1643.
6. Gültekin M, Boztaş G (editör). Türkiye Kanser İstatistikleri 2014; 45: 8 kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraaporu.pdf
7. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, BMC Cancer 2009; 9: 8.
8. Tavasoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 9-112. Lyon, IARC Press, 2003
9. Casciato DA (Editör). Breast Cancer. İçinde: Box BA, Russel CA. Manual of clinical oncology, 5th ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004; 233-53.
10. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobaygi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. Cancer 2004; 101: 51-7.
11. Yang Q, Khauny MJ, Rodriguez C, et al. Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the cancer prevention study II United States, 1982-1991. Am J Epidemiol 1998; 147(7): 652-9.
12. Pharoad PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 1997; 71(5): 800-9.
13. Silva EO, Zumda S (Editör). Risk Factors. İçinde: Garber J. Breast cancer, 3rd ed, Oxford, Elsevier Saunders, 2005; 26-53.
14. Campbell J.B. Breast Cancer - Race, Ethnicity and survival: A Literature Review. Breast Cancer Res Treat 2002; 74: 187-92.
15. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(1): 205-12.
16. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(5): 297-301.

17. Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg* 1997; 225: 69-75.
18. Warnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet* 2000; 355: 724-5.
19. Franceschi S, Levi F, La VC, Randimbison L, Te VC. Second cancers following in situ carcinoma of the breast. *Int J Cancer* 1998; 77: 392-5.
20. Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 2003; 12: 451-6.
21. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 259-68.
22. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
23. 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* 1996; 347(9017): 1713-27.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047-59.
25. Cahen LA, Kendal ME, Zang E, et al. Modulation of N-nitrosomethylurcainduced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *JNCI* 1991; 83: 496-8.
26. Reichman ME, Judcl JT, Lonscope C, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 722-6.
27. Rohan TE, Howe GR, Friendenrich CM, et al. Dietary fiber vitamins A, C and E risk of breast cancer. A cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 29-35.
28. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010; 25: 1-11.
29. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.

30. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286(17): 2143-51.
31. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. 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.
32. Manavoğlu O (editör). *Klinik Onkoloji El Kitabı*, 1. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara 2004; 218-29.
33. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian Cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008; 112(11): 2475-82.
34. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(3): 309-30.
35. Swanson GM, Ragheb NE, Lin CS, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer* 1993; 72: 788-98.
36. Yasavul Ü (editör). *Meme Kanseri içinde: Özişik Y, Baltalı E. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı*, Semih ofset, Ankara 2004; 1426-35.
37. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
38. ESMO. Minimal Clinical Recommendation for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1047-8.
39. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11 (3): 359-77.
40. Gazioğlu E (editör). *Meme Karsinomu Patolojisi İçinde: İlvan Ş. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*, Aralık 2006; 65-71.
[http:// www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/54/5409.pdf](http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/54/5409.pdf)
41. Kayıhan E, Kahraman Çetintaş S (editör). *Meme kanserinde patolojik ve prognostik faktörler içinde: Tolunay Ş. Meme kanserleri*, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2005; 201.
42. Lapidus RG, Nas SJ, Davidson N. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 85-94.
43. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary Breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 20-5.
44. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36-40.
45. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor

- receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246-50
46. Tsuruo T, Lida H, Naganuma K, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Promotion by verapamil of vincristine responsiveness in tumor cell lines inherently resistant to the drug. *Cancer Res* 1983; 43: 808-13.
 47. Değerli Ü (editör). Meme kanseri. Genel Cerrahi, 6. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1998; 288-96.
 48. Pietsenpol JA, Vogelstein B. Tumor suppressor genes. No room at the p53 inn. *Nature* 1993; 365: 17-8.
 49. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer* 2010; 24; 103(5): 668-75.
 50. Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq B, et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
 51. Younis LK, El Sakka H, Haque I. The Prognostic Value of E-Cadherin Expression in Breast Cancer. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007; 1(1): 43–51.
 52. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
 53. Azzopardi JG, Chepik OF, Hastmann WH, et al. The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 806-16.
 54. Gazioğlu E (editör). Meme Kanserinde Güncel TNM Evrelemesi İçinde: Ferahman M. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi, Aralık 2006; 87-91. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/54/5412.pdf>
 55. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KM. Ten Year Results of Comparison of Conservation With Mastectomy in The Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *N Eng J Med* 1995; 1332: 907-11.
 56. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998; 339: 974-84.
 57. Topuz E (editör). Lokal ileri evre meme kanserinde mültidisipliner yaklaşım, inflamatuvar kanser. İçinde: Özmen V. Meme Kanseri: Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997; 398-407.
 58. Dornbernowsky P, Brincker H, Hansen M, et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high risk breast cancer patients. Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-B and 82-B. *Acta Oncol* 1988; 27(6A): 691-7.
 59. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-53.

60. The International Breast Cancer Study Group: Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1385-94.
61. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (editör). Principles of cancer treatment: surgery, chemotherapy and biological treatment. İçinde: Sausville EA, Longo DA. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition, Spain: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
62. Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, Colleoni M, Thurlimann B et al, CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: A combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. *Annals of Oncology* 2006; 18 (4): 701-8.
63. Bast RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13 (4): 179-87.
64. Topuz E (editör). Tümör belirleyiciler. İçinde: Yasasever V. *Meme Kanseri: Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 1997; 156-70.
65. Safi F, Kohler I, Rottinger E, et al. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 574-82.
66. Gazioğlu E (editör). Meme kanserinde tümör marker'lar ve biyokimyasal değişimler. İçinde: Hacıbekiroğlu M. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*, Aralık 2006; 35-41.
<http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/54/5405.pdf>
67. Horgan PGR, Byrne J, O'Donoghue J, Money E, Grimes H, Given HF. Mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) et presentation with breast cancer. *Ir j Med Sct* 1997; 166: 215-6.
68. Dzhubalieva SK, Pugachev KK, Khamann TL, Mustafin ChK, Katkov AB. Clinico-diagnostic significance of high-molecular mucin CA19-9 blood level in patients with breast diseases *Khirurgiia (Mosk)*. 2009; (8): 34-7.
69. Koukourakis MI, Kontomanolis E, Giatromanolaki A, Sivridis E, Liberis V. Serum and tissue LDH levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67 (3): 162-8.
70. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol* 2006; 16 (2): 79-87.
71. Mirza M, Shaughnessy E, Hurley JK, et al. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 889-97.
72. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 279-303.
73. Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest* 1996; 98 (10): 2218-27.

74. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145 (6): 1450-62.
75. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 1993; 92 (6): 2814-20.
76. Uaesoontrachoon K, Yoo HJ, Tudor EM, Pike RN, Mackie EJ, Pagel CN. Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40 (10): 2303-14.
77. McKee MD, Nanci A. Postembedding colloidal-gold immunocytochemistry of noncollagenous extracellular matrix proteins in mineralized tissues. *Microsc Res Tech* 1995; 31 (1): 44-62.
78. Takemura T, Sakagami M, Nakase T, Kubo T, Kitamura Y, Nomura S. Localization of osteopontin in the otoconial organs of adult rats. *Hear Res* 1994; 79 (1-2): 99-104.
79. McKee MD, Nanci A, Khan SR. Ultrastructural immunodetection of osteopontin and osteocalcin as major matrix components of renal calculi. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (12): 1913-29.
80. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, Lee SW, Park MC, Park YB et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (12): 1775-9.
81. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19 (5-6): 333-45.
82. Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sci* 2014; 118 (1): 1-6.
83. Koh A, da Silva AP, Bansal AK, Bansal M, Sun C, Lee H et al. Role of osteopontin in neutrophil function. *Immunology* 2007; 122 (4): 466-75.
84. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, Aoki R, Nakamura Y, Kambe N et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol* 2008; 38 (2): 489-99.
85. Burdo TH, Wood MR, Fox HS. Osteopontin prevents monocyte recirculation and apoptosis. *J Leukoc Biol* 2007; 81 (6): 1504-11.
86. Da Silva AP, Pollett A, Rittling SR, Denhardt DT, Sodek J, Zohar R. Exacerbated tissue destruction in DSS-induced acute colitis of OPN-null mice is associated with downregulation of TNF-alpha expression and non-programmed cell death. *J Cell Physiol* 2006; 208 (3): 629-39.
87. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Categorical meta-analysis of Osteopontin as a clinical cancer marker. *Oncol Rep* 2011; 25 (2): 433-41.

88. Patani N, Jouhra F, Jiang W, Mokbel K. Osteopontin expression profiles predict pathological and clinical outcome in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 4105-10.
89. Sung V, Gilles C, Murray A, et al. The LCC15-MB human breast cancer cell line expresses osteopontin and exhibits an invasive and metastatic phenotype. *Exp Cell Res* 1998; 241: 273-84.
90. Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, et al. Serial plasma osteopontin levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3337-43.
91. Tuck AB, Arsenault DM, O'Malley FP, et al. Osteopontin induces increased invasiveness and plasminogen activator expression of human mammary epithelial cells. *Oncogene* 1999; 18: 4237-46.
92. Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 578-84.
93. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13 (2): 139-45.
94. Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature* 2015; 522 (7556): 345-8.
95. Weintraub AS, Schnapp LM, Lin X, Taubman MB. Osteopontin deficiency in rat vascular smooth muscle cells is associated with an inability to adhere to collagen and increased apoptosis. *Lab Invest* 2000; 80: 1603-15.
96. Pang H, Cai Y, Yang Y, Chen X, Sui G, Zhao C. Knockdown of osteopontin chemosensitizes MDA-MB-231 cells to cyclophosphamide by enhancing apoptosis through activating p38 MAPK pathway. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26: 165-73.
97. Teti A, Farina AR, Villanova I, et al. Activation of MMP-2 by human GCT23 giant cell tumour cells induced by osteopontin, bone sialoprotein and GRGDSP peptides is RGD and cell shape change dependent. *Int J Cancer* 1998; 77: 82-93.
98. Denhardt DT, Chambers AF. Overcoming obstacles to metastasis - defenses against host defenses: osteopontin (OPN) as a shield against attack by cytotoxic host cells. *J Cell Biochem* 1994; 56: 48-51.
99. Feng B, Rollo EE, Denhardt DT. Osteopontin (OPN) may facilitate metastasis by protecting cells from macrophage NO-mediated cytotoxicity: evidence from cell lines down-regulated for OPN expression by a targeted ribozyme. *Clin Exp Metastasis* 1995; 13: 453-62.
100. Liaw L, Almeida M, Hart CE, Schwartz SM, Giachelli CM. Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Circ Res* 1994; 74: 214-24.

101. Tuck AB, Elliott BE, Hota C, Tremblay E, Chambers AF. Osteopontin-induced, integrin-dependent migration of human mammary epithelial cells involves activation of the hepatocyte growth factor receptor (Met). *J Cell Biochem* 2000; 78: 465-75.
102. Shevde LA, Samant RS, Paik JC, et al. Osteopontin knockdown suppresses tumorigenicity of human metastatic breast carcinoma, MDA-MB-435. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 123-33.
103. Hedley BD, Welch DR, Allan AL, et al. Downregulation of osteopontin contributes to metastasis suppression by breast cancer metastasis suppressor 1. *Int J Cancer* 2008; 123: 526-34.
104. Ravindranath A, Yuen HF, Chan KK, et al. Wnt/betacatenin-Tcf-4 signalling-modulated invasiveness is dependent on osteopontin expression in breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 542-51.
105. Johanning GL. Modulation of breast cancer cell adhesion by unsaturated fatty acids. *Nutrition* 1996; 12: 810-6.
106. Jezierska A, Olszewski WP, Pietruszkiewicz J, Olszewski W, Matysiak W, Motyl T. Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM) is associated with suppression of breast cancer cells invasion. *Med Sci Monit* 2006; 12: 245-56.
107. Denzinger T, Diekmann H, Bruns K, Laessing U, Stuermer CA, Przybylski M. Isolation, primary structure characterization and identification of the glycosylation pattern of recombinant goldfish neurolin, a neuronal cell adhesion protein. *J Mass Spectrom* 1999; 34: 435-46.
108. Swart GW. Activated leukocyte cell adhesion molecule (CD166/ALCAM): developmental and mechanistic aspects of cell clustering and cell migration. *Eur J Cell Biol* 2002; 81, 313-21.
109. Ohneda O, Ohneda K, Arai F, et al. ALCAM (CD166): its role in hematopoietic and endothelial development. *Blood* 2001; 98: 2134-42.
110. Uchida N, Yang Z, Combs J, et al. The characterization, molecular cloning, and expression of a novel hematopoietic cell antigen from CD34+ human bone marrow cells. *Blood* 1997; 89: 2706-16.
111. Hooker RA, Chitteti BR, Egan PH, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM or CD166) modulates bone phenotype and hematopoiesis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2015; 15(1): 83-94.
112. Bruder SP, Ricalton NS, Boynton RE, et al. Mesenchymal stem cell surface antigen SB-10 corresponds to activated leukocyte cell adhesion molecule and is involved in osteogenic differentiation. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4): 655-63.
113. Diekmann H, Stuermer CA. Zebrafish neurolin-a and -b, orthologs of ALCAM, are involved in retinal ganglion cell differentiation and retinal axon pathfinding. *J Comp Neurol* 2009; 513(1): 38-50.

114. Schubert W, Kaprielian Z. Identification and characterization of a cell surface marker for embryonic rat spinal accessory motor neurons. *J Comp Neurol* 2001; 439(3): 368-83.
115. Ofori-Acquah SF, King JA. Activated leukocyte cell adhesion molecule: a new paradox in cancer. *Transl Res* 2008; 151: 122-8.
116. Updyke TV, Nicolson GL. Malignant melanoma cell lines selected in vitro for increased homotypic adhesion properties have increased experimental metastatic potential. *Clin Exp Metastasis* 1986; 4: 273-84.
117. Sommers CL. The role of cadherin-mediated adhesion in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1996; 1: 219-29.
118. van Kempen LC, van den Oord JJ, van Muijen GN, Weidle UH, Bloemers HP, Swart GW. Activated leukocyte cell adhesion molecule/CD166, a marker of tumor progression in primary malignant melanoma of the skin. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 769-74.
119. Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. Expression profiling of microdissected matched prostate cancer samples reveals CD166/MEMD and CD24 as new prognostic markers for patient survival. *J Pathol* 2005; 205(3): 359-76.
120. Weichert W, Knösel T, Bellach J, Dietel M, Kristiansen G. ALCAM/CD166 is overexpressed in colorectal carcinoma and correlates with shortened patient survival. *J Clin Pathol* 2004; 57(11): 1160-4.
121. Davies SR, Dent C, Watkins G, King JA, Mokbel K, Jiang WG. Expression of the cell to cell adhesion molecule, ALCAM, in breast cancer patients and the potential link with skeletal metastasis. *Oncol Rep* 2008; 19(2): 555-61.
122. Verma A, Shukla NK, Deo SV, Gupta SD and Ralhan R. MEMD/ALCAM: a potential marker for tumor invasion and nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2005; 68: 462-70.
123. Hong X, Michalski CW, Kong B et al. ALCAM is associated with chemoresistance and tumor cell adhesion in pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 564-9.
124. Rosso O, Piazza T, Bongarzone I, et al. The ALCAM shedding by the metalloprotease ADAM17/TACE is involved in motility of ovarian carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1246-53.
125. Burkhardt M, Mayordomo E, Winzer KJ, et al. Cytoplasmic overexpression of ALCAM is prognostic of disease progression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 403-9.
126. Kulasingam V, Zheng Y, Soosaipillai A, Leon AE, Gion M, Diamandis EP. Activated leukocyte cell adhesion molecule: a novel biomarker for breast cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 9-14.
127. Piao D, Jiang T, Liu G, Wang B, Xu J, Zhu A. Clinical implications of activated leukocyte cell adhesion molecule expression in breast cancer. *Mol Biol Rep* 2012; 39(1): 661-8.

128. King JA, Ofori-Acquah SF, Stevens T, Al-Mehdi AB, Fodstad O, Jiang WG: Activated leukocyte cell adhesion molecule in breast cancer: prognostic indicator. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 478-87.
129. Hein S, Muller V, Kohler N, et al. Biologic role of activated leukocyte cell adhesion molecule overexpression in breast cancer cell lines and clinical tumor tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 129: 347-60.
130. Corbeil D, Fargeas CA, Huttner WB. Rat prominin, like its mouse and human orthologues, is a pentaspan membrane glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285 (4): 939-44.
131. Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997; 90: 5013-21.
132. Shmelkov SV, St Clair R, Lyden D, Rafii S. AC133/CD133/Prominin-1. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (4): 715-9.
133. Irollo E, Pirozzi G. CD133: to be or not to be, is this the real question? *Am J Transl Res* 2013; 5 (6): 563-81.
134. Kosodo Y, Röper K, Haubensak W, Marzesco AM, Corbeil D, Huttner WB. Asymmetric distribution of the apical plasma membrane during neurogenic divisions of mammalian neuroepithelial cells. *EMBO J* 2004; 23 (11): 2314-24.
135. Horn PA, Tesch H, Staib P, Kube D, Diehl V, Voliotis D. Expression of AC133, a novel hematopoietic precursor antigen, on acute myeloid leukemia cells. *Blood* 1999; 93 (4): 1435-7.
136. Corbeil D, Röper K, Hellwig A, et al. The human AC133 hematopoietic stem cell antigen is also expressed in epithelial cells and targeted to plasma membrane protrusions. *J Biol Chem* 2000; 275 (8): 5512-20.
137. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 2005; 353 (8): 811-22.
138. Florek M, Haase M, Marzesco AM, et al. Prominin-1/CD133, a neural and hematopoietic stem cell marker, is expressed in adult human differentiated cells and certain types of kidney cancer. *Cell Tissue Res* 2005; 319: 15-26.
139. Corbeil D, Röper K, Fargeas CA, Joester A, Huttner WB. Prominin: a story of cholesterol, plasma membrane protrusions and human pathology. *Traffic* 2001; 2: 82-91.
140. Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, et al. Vaccination with CD133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60 (11): 1597-608.
141. Koshio J, Kagamu H, Nozaki K, et al. DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked is an immunogenic target of cancer stem cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62 (10): 1619-28.

142. Zhou Q, Chen A, Song H, Tao J, Yang H, Zuo M. Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (3): 3080-8.
143. Grunt TW, Hebar A, Laffer S, et al. Prominin-1 (CD133, AC133) and dipeptidyl-peptidase IV (CD26) are indicators of infinite growth in colon cancer cells. *Am J Cancer Res* 2015; 5 (2): 560-74.
144. Huang M, Zhu H, Feng J, Ni S, Huang J. High CD133 expression in the nucleus and cytoplasm predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Dis Markers* 2015; Article ID 986095. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/986095>
145. Saricanbaz I, Karahacioglu E, Ekinci O, Bora H, Kilic D, Akmansu M. Prognostic significance of expression of CD133 and Ki-67 in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (19): 8215-9.
146. Aomatsu N, Yashiro M, Kashiwagi S, et al. CD133 is a useful surrogate marker for predicting chemosensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7 (9): e45865.
147. Kashihara H, Shimada M, Kurita N, et al. CD133 expression is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61 (134): 1563-7.
148. Nadal R, Ortega FG, Salido M, et al. CD133 expression in circulating tumor cells from breast cancer patients: potential role in resistance to chemotherapy. *Int J Cancer* 2013; 133 (10): 2398-407.
149. Zhai JH, Gu WC, Xu XL, Wu J, Hu XJ, Hou KZ. Prognostic value of CD133 expression in cancer patients treated with chemoradiotherapy: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2015; 36 (2):701-9.
150. Mi Z, Guo H, Kuo PC. Identification of osteopontin-dependent signaling pathways in a mouse model of human breast cancer. *BMC Res Notes* 2009; 2: 119.
151. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Osteopontin is a marker for cancer aggressiveness and patient survival. *Br J Cancer* 2010; 103: 861-9.
152. Singhal H, Bautista DS, Tonkin KS, et al. Elevated plasma osteopontin in metastatic breast cancer associated with increased tumor burden and decreased survival. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 605-11.
153. Ihnen M, Wirtz RM, Kalogeras KT, et al. Combination of osteopontin and activated leukocyte cell adhesion molecule as potent prognostic discriminators in HER2 and ER-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1048-56.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. H. Asuman TOKULLUGİL'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya, sayın Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, sayın Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA'ya, sayın Prof. Dr. Zehra SERDAR'a ve sayın Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e eğitimime sağladıkları katkılarından ve üzerimdeki emeklerinden dolayı çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgisi, deneyimleri, sevecenliği ve ablalığı ile her zaman yanımda olan sayın Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a teşekkür ederim. Ayrıca beraber görev yaptığım arkadaşlığımı unutmayacağım Dr. Y. Emre USTAALIOĞLU'na ve diğer asistan arkadaşlarıma, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeline, Biyokimya Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve çalışanlarına yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümü öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Özkan KANAT'a teşekkür ederim.

İlgi ve emekleri için Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam sayın Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN'a ve rotasyon yaptığım tüm anabilim dallarında beraber çalıştığım öğretim üyesi, asistan, teknisyen ve tüm personele teşekkür ederim.

Sevgi, güven, ilgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en çok emeği geçen, canım annem ve canım babama, her daim yanımda olan canım ablam ve Mustafa abime, bana ben kavramını unutturup biz olarak tüm zorlu zamanlarımda yanımda olan eşim Gülseli'ye ve her zaman yanımda olan dostlarıma sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Balıkesir/Edremit'te doğdum. İlkokulu Karagözoğlu İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Edremit Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2011 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.