

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA**  
**ASPROSİN VE METEORİN-LİKE PROTEİN**  
**İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Gülsüm AKKUŞ**

**ELAZIĞ-2022**

## ONAY SAYFASI

.....  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....  
Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leyla CANPOLAT KOYUTÜRK \_\_\_\_\_

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

|       |       |
|-------|-------|
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |
| ..... | _____ |



## ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Gülsüm AKKUS

Tarih:

İMZA:

Prof. Dr. Leyla CANPOLAT KOYUTÜRK

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

ELAZIĞ

## İTHAF

*Sevgili çocuklarım Burak Talha ve Ömer Çağrı'ya...*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım, değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Leyla CANPOLAT KOYUTÜRK'e, yüksek lisans tezi çalışmalarım boyunca beni yönlendiren, her an bilgi ve birikiminden faydalandığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU'na, eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Dürrin Özlem DABAK'a ayrıca tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a ve tezime finansman sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne, ayrıca tez çalışmamda büyük katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a, Patoloji ve Histoloji laboratuvar çalışanları ayrıca araştırma görevlisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen ailem ve çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                          | <b>I</b>   |
| <b>ONAY SAYFASI</b>                            | <b>II</b>  |
| <b>ETİK BEYAN</b>                              | <b>III</b> |
| <b>İTHAF</b>                                   | <b>IV</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                | <b>V</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                             | <b>VI</b>  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                           | <b>IX</b>  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                           | <b>X</b>   |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                     | <b>XI</b>  |
| <b>1. ÖZET</b>                                 | <b>1</b>   |
| <b>2. ABSTRACT</b>                             | <b>3</b>   |
| <b>3. GİRİŞ</b>                                | <b>5</b>   |
| 3.1. Meme Embriyolojisi Ve Gelişimi            | 6          |
| 3.2. Meme Anatomisi                            | 11         |
| 3.2.1. Meme ile İlgili Kaslar                  | 12         |
| 3.2.2. Memenin Vasküler Anatomisi              | 13         |
| 3.2.2.1 Memenin Arteryal Kanlanması            | 13         |
| 3.2.2.2. Memenin venöz kan akımı               | 13         |
| 3.2.3. Memenin sinir innervasyonu              | 14         |
| 3.3. Memenin Normal Histolojisi                | 15         |
| 3.4. Memenin Normal Fizyolojisi                | 16         |
| 3.4.1. Laktasyon                               | 17         |
| 3.4.2. Menopoz değişiklikleri                  | 18         |
| 3.5. Meme Kanseri                              | 18         |
| 3.5.1. Meme Kanserinin Patofizyolojisi         | 19         |
| 3.5.2. Risk faktörleri                         | 20         |
| 3.5.2.1. Yaş ve cinsiyet                       | 20         |
| 3.5.2.2. Ailede meme kanseri öyküsü            | 21         |
| 3.5.2.3. Üreme faktörleri ve steroid hormonlar | 21         |

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| 3.5.2.4. Geçirilmiş meme kanser öyküsü          | 22        |
| 3.5.2.5. Hayat tarzı ile ilgili risk faktörleri | 22        |
| 3.5.2.6. Obezite                                | 23        |
| 3.5.2.7. Çevresel risk faktörleri               | 23        |
| 3.5.3. Epidemiyoloji                            | 23        |
| 3.5.4. Prognostik faktörler                     | 24        |
| 3.5.5. Belirti ve Bulgular                      | 24        |
| 3.5.6. Meme Kanseri Tanısı                      | 25        |
| 3.5.7. Tarama                                   | 25        |
| 3.5.8. Tedavi                                   | 26        |
| 3.5.9. Meme Kanseri Histopatolojisi             | 27        |
| 3.5.9.1. Duktal karsinoma in situ histolojisi   | 28        |
| 3.5.9.2. İnvaziv duktal karsinom histolojisi    | 30        |
| 3.5.10. Diğer Meme Kanseri Histopatolojileri    | 32        |
| 3.5.10.1. Lobular Carcinoma In Situ             | 32        |
| 3.5.10.2. Medüller Karsinom                     | 32        |
| 3.5.10.3. Müsinöz Karsinom                      | 33        |
| 3.5.10.4. Tübüler Karsinom                      | 33        |
| 3.5.10.5. Papiller Karsinom                     | 34        |
| 3.5.10.6. Metaplastik Meme Kanseri              | 34        |
| 3.5.10.7. Filloid tümör                         | 35        |
| 3.5.10.8. Meme Paget Hastalığı                  | 35        |
| 3.5.10.9. İnflamatuvar Meme Kanseri             | 36        |
| 3.6. Meteorin-Like Protein                      | 36        |
| 3.7. Asprosin                                   | 38        |
| <b>4. GEREÇ YÖNTEM</b>                          | <b>41</b> |
| 4.1. Hasta seçimi                               | 41        |
| 4.2. İmmünohistokimya                           | 41        |
| 4.3. İstatistiksel Analiz                       | 43        |
| <b>5. BULGULAR</b>                              | <b>44</b> |
| 5.1. Histolojik Değerlendirme                   | 44        |
| 5.2. İmmünohistokimyasal bulgular               | 46        |

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.1. Asprosin İmmünreaktivitesi              | 46        |
| 5.2.2. Meteorin-Like protein İmmünreaktivitesi | 50        |
| <b>6. TARTIŞMA</b>                             | <b>53</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                            | <b>57</b> |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>                             | <b>63</b> |



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Van Nuys Prognostik İndeksi                                       | 29 |
| <b>Tablo 2.</b> Tüm grupların Asprosin ve METRNL Histoskorlarının karşılaştırması | 47 |
| <b>Tablo 3.</b> Asprosin histoskorunun Gruplar arası karşılaştırması              | 47 |
| <b>Tablo 4.</b> METRNL histoskorunun Gruplar arası karşılaştırması                | 50 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                  |                                                                            |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | İntraduktal meme karsinomu, komedo tipi                                    | 30 |
| <b>Şekil 2.</b>  | Intraduktal karsinomu, noncomedo tipi                                      | 30 |
| <b>Şekil 3.</b>  | İnvaziv duktal karsinom                                                    | 31 |
| <b>Şekil 4.</b>  | Asprosin hormonunun etki mekanizması                                       | 40 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Kontrol meme dokusunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)                  | 44 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Grade I invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)       | 45 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Grade II invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)      | 45 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Grade III invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)     | 46 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Kontrol meme dokusunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).              | 48 |
| <b>Şekil 10.</b> | Grade I invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).   | 48 |
| <b>Şekil 11.</b> | Grade II invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).  | 49 |
| <b>Şekil 12.</b> | Grade III invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok). | 49 |
| <b>Şekil 13.</b> | Kontrol meme dokusunda METRNL (siyah ok).                                  | 51 |
| <b>Şekil 14.</b> | Grade I invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).     | 51 |
| <b>Şekil 15.</b> | Grade II invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).    | 52 |
| <b>Şekil 16.</b> | Grade III invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).   | 52 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                               |                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>AD</b>                     | Atopik dermatit                            |
| <b>cAMP</b>                   | Siklik adenzin monofosfat                  |
| <b>DCIS</b>                   | Duktal karsinoma in situ                   |
| <b>EBRT</b>                   | Dış ışın radyoterapisi                     |
| <b>ER</b>                     | Östrojen reseptörü                         |
| <b>FBN-1</b>                  | Fibrilin -1                                |
| <b>HPL</b>                    | İnsan plsentel laktojeni                   |
| <b>HER2</b>                   | İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 |
| <b>HRT</b>                    | Hormon replasman tedavisi                  |
| <b>IL6</b>                    | İnterlökin 6                               |
| <b>IBC</b>                    | İnflamatuvar meme kanseri                  |
| <b>LCIS</b>                   | Lobüler carsinoma in situ                  |
| <b>MCP1</b>                   | Monosit kemoatraktan protein 1             |
| <b>METRNL</b>                 | Meteorin-like protein                      |
| <b>MPD</b>                    | Meme paget hastalığı                       |
| <b>MBC</b>                    | Metaplastik meme kanseri                   |
| <b>OK</b>                     | Oral konraseptif                           |
| <b>PAI1</b>                   | Plazminojen aktivatör inhibitörü 1         |
| <b>PBI</b>                    | Kısmi meme ışınlaması                      |
| <b>PR</b>                     | Progesteron reseptörü                      |
| <b>PKA</b>                    | Protein kinaz                              |
| <b>PRL</b>                    | Prolaktin                                  |
| <b>TDLU</b>                   | Terminal duktal lobüler üniteler           |
| <b>TCGA</b>                   | The cancer genome atlas network            |
| <b>TNF<math>\alpha</math></b> | Tümör nekroz faktörü alfa                  |
| <b>VNPI</b>                   | Van nuys prognostik indeksi                |

## 1. ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık, tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Çalışmamızda invaziv meme kanserinde Asprosin ve Meteorin-Like protein (METRNL) immünreaktivitesinin araştırılması amaçlandı.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'ndan rastgele seçilen 20 normal meme dokusu ile 60 invaziv duktal meme kanseri (20 Grade 1, 20 Grade 2 ve 20 Grade 3) olgusunda Asprosin ve METRNL immünreaktivitesi incelendi.

Asprosin ve METRNL immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; tüm grupların One-way ANOVA testi ile karşılaştırılmaında asprosin ve METRNL immünreaktivitesinde anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Asprosin immünreaktivitesinin tespiti için grupların ikili karşılaştırmasında ise Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grade 1 ( $p<0,001$ ), Grade 2 ( $p<0,001$ ) ve Grade 3 ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı farklılığın olduğu ve tüm gradelerde asprosin immünreaktivitesinde artış olduğu tespit edildi. Fakat Grade 1 karşılaştırıldığında Grade 2 ( $p=0,857$ ) ve Grade 3 ( $p=0,962$ ), Grade 2 ile Grade 3'ün ikili karşılaştırmasında da asprosin immünreaktivitesinde anlamlı oranda farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0,990$ ).

METRNL immünreaktivitesinin tespiti için grupların ikili karşılaştırması için yapılan Posthoc Tukey testi sonucunda Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu ve tüm gradelerde METRNL immünreaktivitesinde artış olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Fakat Grade 1 ile Grade 2 ( $p=0,996$ ) ve Grade 1 ile Grade 3 ( $p=0,999$ ), Grade 2 ile Grade 3'ün ikili

karşılaştırmasında da METRNL immunreaktivitesinde anlamlı oranda farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0,985$ ).

Sonuç olarak invaziv meme kanserinde asprosin ve METRNL hücresel düzeyde immün reaktivitesi artmakta fakat meme kanseri gradeleri arasında farklılığın olmadığını tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Asprosin, Meme kanseri, Meteorin Like protein



## **2. ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF ASPROSIN AND METEORIN-LIKE PROTEIN IMMUNREACTIVITIES IN INVASIVE BREAST CARCINOMA**

Breast cancer is the most common type of cancer in women and the second most common type of cancer worldwide, and it is the second most common cancer-related death after lung cancer. In this study, we aimed to investigate the immunoreactivity of asprosin and meteorin like protein (METRNL) in invasive breast cancer.

Asprosin and METRNL immunoreactivity were investigated in 20 randomly selected normal breast tissue and 60 invasive ductal breast cancer (20 Grade 1, 20 Grade 2 and 20 Grade 3) cases from Firat University Hospital Pathology Department Laboratory.

As a result of the examination of the immunohistochemical staining for the determination of Asprosin and METRNL immunoreactivity with light microscopy; When all groups were compared with the One-way ANOVA test, it was determined that there was a significant difference in the immunoreactivity of asprosin and METRNL between all groups ( $p < 0.001$ ). In the pairwise comparison of the groups for the determination of asprosin immunoreactivity, it was determined that there was a significant difference between Grade 1 ( $p < 0.001$ ), Grade 2 ( $p < 0.001$ ) and Grade 3 ( $p < 0.001$ ) when compared with the Control group, and there was an increase in asprosin immunoreactivity in all grades. However, when Grade 1 was compared, no significant difference was found in asprosin immunoreactivity in the pairwise comparison of Grade 2 ( $p = 0.857$ ) and Grade 3 ( $p = 0.962$ ), and Grade 2 and Grade 3 ( $p = 0.990$ ).

As a result of the Posthoc Tukey test performed for the pairwise comparison of the groups for the detection of METRNL immunoreactivity, it was determined that there was a significant difference between all groups when compared with the Control group, and an increase in METRNL immunoreactivity in all grades ( $p < 0.001$ ). However, in the pairwise comparison of Grade 1 and Grade 2 ( $p = 0.996$ ) and Grade 1 and Grade 3 ( $p = 0.999$ ), Grade 2 and Grade 3, there was no significant difference in METRNL immunoreactivity ( $p = 0.985$ ).

In conclusion, immune reactivity of asprosin and METRNL increases at the cellular level in invasive breast cancer, but there is no difference between breast cancer grades.

**Keywords:** Asprocin, Breast cancer, Meteorin Like protein

### 3. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık, tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (1). Dünyada meme kanseri görülme sıklığı ülkeden ülkeye, ülkelerin bölgelerine ve yaşam tarzlarına göre farklılık göstermektedir (2,3). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha fazla iken gelişmekte olan ülkelerde ise bu hastalığa yakalanma oranı daha düşüktür (2). 2018'de tahmini 2,1 milyon kadına yeni meme kanseri teşhisi kondu, her 18 saniyede bir yaklaşık bir yeni vaka teşhis edildi; ek olarak, meme kanserli 626.679 kadın öldü (4). Küresel meme kanseri insidansı, 1980'de 641.000 vakadan başlayarak ve 2010'da >1.6 milyona çıkarak, yıllık %3.1'lik artışlarla artmaktadır (5).

Otto Warburg tarafından 1920'li yıllarda; kanser hücrelerinin metabolizması ile sağlıklı hücre metabolizması arasında farklılık olduğunu saptamıştır (6). Bu metabolizma farkı Warburg fenomeni olarak isimlendirilmiştir. Warburg fenomenine göre sağlıklı hücreler sadece anaerobik ortamlarda glikolizis yolağını kullanıp laktat üretirken, tümör hücreleri oksijen varlığından bağımsız olarak temel besin olarak glukozu kullanır (7). Kanser hücrelerinin normal hücrelere göre, kandan glukozu 5 – 10 kat daha fazla aldığı ve kanserli bir hücre ağırlığının %30'u kadar glukozu bir saate tüketebileceği gösterilmiştir (8).

Kanser etiyopatolojisinin açıklanmasına ek olarak erken tanı, önleme, prognoz tahmininde kullanılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilmesinden dolayı kanserde farklı yeni molekülerin ve biyobelirteçlerin araştırılması bilimsel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (9).

Asprosin beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan ve glikoz metabolizması üzerinde düzenleyici rol oynayan yeni bir adipokin olarak son zamanlarda tespit

edilmiştir. Asprosin'nin, siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı ikinci haberci olarak kullandığı ve G protein-cAMP- protein kinaz (PKA) yolağını harekete geçirerek hepatik glikoz üretimini indüklediği ve dolaşıma hızlı bir şekilde glikoz salınmasına yol açtığı bildirilmiştir (10).

METRNL, glukoz toleransını artırabilen ve insülin direncini etkileyebilen, iskelet kası ve beyaz yağ dokusunda yüksek ekspresyon seviyeleri gösteren yeni bir peptid yapılı molekül olup hücrelerde enerji artışına sebep olduğuda bilinmektedir (11,12).

Çalışmamızda; meme kanseri tanısı alan hastaların, kanser dokularında asprosin ve METRNL immünreaktivitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve meme kanseri tanı ve derecelendirilmesinde asprosin ve METRNL rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

### **3.1. Meme Embriyolojisi Ve Gelişimi**

Meme bezi, embriyolojik yaşamın erken döneminde gelişmeye başlar ve doğum sonrası laktasyonunda doruğa ulaşır. Meme cilt yapısı epidermis ve dermis olmak üzere 2 katmandan oluşur. Epidermis, esas olarak yüzey ektoderminden elde edilir, ancak nöral krest kaynaklı pigment içeren melanositler, kemik iliği kaynaklı antijen işleyen Langerhans hücreleri ve kaynağı belirsiz basınca duyarlı Merkel hücreleri tarafından kolonize edilir. Dermis, esas olarak mezodermden türetilmiştir ve birçok kan damarı ve duyuşal yapı içerir. Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında, tek hücreli kalın ektoderm ve alttaki mezoderm çoğalmaya ve doğumda mevcut olan kesin çok katmanlı deriye farklılaşmaya başlar. Dişler, saçlar, saç kökleri, tırnaklar, ayak tırnakları, yağ bezleri, ektrin bezleri, apokrin bezleri ve meme bezleri de dâhil olmak üzere derinin oluşturduğu özel yapılar da yaklaşık olarak bu

gelişim döneminde ortaya çıkmaya başlar. Yağ bezleri, ekrin bezleri, apokrin bezleri ve meme bezleri, epidermisin dermise doğru aşağı büyümeleri veya divertikül olarak geliştikleri için epidermal bezler olarak kabul edilir. Meme bezinin embriyolojik gelişimi, bir dizi farklı hücre tipi arasındaki etkileşimleri içeren oldukça düzenli bir olaylar dizisidir. Bu etkileşimler, büyüme faktörleri ve hormonlar gibi bir dizi sistemik ve yerel faktör tarafından düzenlenir (13). Gelişim her iki cinsiyet için de başlangıçta aynıdır. Gebeliğin dördüncü haftasında, embriyonun ventral yüzeyinde meme sırtları veya süt çizgileri olarak adlandırılan çift ektodermal kalınlaşmalar gelişir ve aksilladan uyluğun iç kısmına doğru orta hatta doğru kavisli bir şekilde dışbükey olarak uzanır. Bu, meme bezi gelişiminin ilk morfolojik kanıtıdır. Normal insan gelişiminde, bu çıkıntılar, meme bezinin daha sonra geliştiği ön toraks üzerindeki dördüncü interkostal boşluk seviyesi dışında kaybolur. Gebeliğin beşinci haftasında, meme sırtı ektoderminin kalıntısı çoğalmaya başlar ve birincil meme tomurcuğu olarak adlandırılır. Bu birincil tomurcuk daha sonra yedinci hafta boyunca alttaki dermise doğru sağlam bir divertikül olarak büyümeye başlar. 10. haftada, birincil tomurcuk dallanmaya başlar, 12. haftada ikincil tomurcuklar verir ve sonunda yetişkin memenin meme lobüllerine dönüşür. Gebeliğin geri kalanında, bu tomurcuklar uzamaya ve dallanmaya devam eder. 20. hafta boyunca, tomurcukların içinde, laktifer kanalını (süt kanalları) oluşturmak için birleşen ve uzayan küçük lümen gelişir. Her laktifer kanal prizmatik veya kübik epitel ve bunun çevresinde devamlılık göstermeyen miyoepitel hücre tabakası ile çevrilidir. Her kanal gevşek bağ dokusu ve kapiller ağ ile sarılmıştır (14).

İnaktif bezde glandüler komponent seyrek ve bez başlıca kanal elemanlarından oluşur. Süt kanallarının oluşumu ile meme tomurcuklarının

kanalizasyonu, fetal dolaşıma giren plasental hormonlar tarafından indüklenir. Bu hormonlar arasında progesteron, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, östrojen, prolaktin, adrenal kortikoidler ve triiyodotironin bulunur. Östrojen süt kanallarını ve fibroadipoz dokuyu etkilerken, progesteron ise lobuler yapı ve alveolar tomurcuklanmayı etkilemektedir (15). Dönemde, her biri sütlü bir kanal içeren yaklaşık 15-20 lob glandüler doku oluşmuştur. Memeye destek, hem deri kılıfından hem de memeyi pektoralis majör fasyasına bağlayan Astley Cooper'ın fibröz asıcı bağlarından gelir. Süt veren kanallar, üstteki deride depresif bir çukurda birleşen retroareolar ampullalara drene olur. Meme bezinin 15-20 lobunun her biri, bu meme çukuruna açılan bir orifis ile bir ampullaya sahiptir. Ektodermin içe doğru büyümesiyle uyarılan bu alanı çevreleyen mezoderm çoğalır ve meme ucunu dairesel ve uzunlamasına yönlendirilmiş düz kas lifleriyle oluşturur. Gebeliğin 32-40. haftasında fetusun meme dokusunda üç kat artış olur. Bu artış sırasında lobulo alveoler yapılar gelişir, areola ve pigmentasyon oluşur (16). Areola ektoderm tarafından oluşturulur. Areola ayrıca Montgomery bezleri (areolayı yağlamaya yarayan yağ bezleri) dahil olmak üzere diğer epidermal bezleri de içerir.

Doğumda meme, süt kanalları yoluyla meme ucuna boşalan ampullalara akan radyal olarak düzenlenmiş meme loblarından oluşur. Bu ilkel meme bezleri erkek ve dişilerde aynıdır. Meme başı, birkaç Montgomery bezi içeren kalınlaşmış bir areolanın ortasında küçük bir çukur olarak görünür. Doğumdan kısa bir süre sonra, meme uçları çevreleyen mezodermin çoğalmasından dolayı dışa dönük hale gelir ve areolada hafif bir pigmentasyon artışı gelişir (17).

Yenidoğan kan dolaşımında düşen maternal östrojen seviyeleri, yenidoğan hipofizini prolaktin üretmesi için uyarır. Bu, yenidoğanların %70 kadarında tek

tarafli veya iki tarafli meme büyümesiyle sonuçlanır. Histolojik olarak bu, duktal sistemin hipertrofisi olarak görünür. Bezin vaskülaritesinde artış gözlenir. Buna genellikle, esas olarak su, yağ ve hücre kalıntılarından oluşan, kolostrum benzeri bulanık görünümlü bir sıvının salgılanması eşlik eder. Bu değişiklikler erkek ve dişi yenidoğanlarda eşit olarak meydana gelir ve yenidoğan prolaktin üretimi azaldıkça ve bezler hareketsiz hale geldikçe birkaç hafta içinde kendiliğinden geriler.

Erkeklerde memenin embriyolojik gelişimi ve yenidoğan memesinin geçici salgılama aşaması, erkek ve kadın memelerinde meydana gelir. Ancak, önemli gelişimsel farklılıklara dikkat edilmelidir. Gelişimin erken evreleri seks steroid hormonlarından bağımsız olmasına rağmen, meme bezleri hormonal ortamlarına aşırı derecede duyarlı hale gelir. Testosteronun varlığı ve mezodermal reseptörlere bağlanması, erkek meme bezinin normal involüsyonuna yol açar. Bununla birlikte, dolaşımdaki testosteron olduğu ancak testosteron reseptörlerinin bulunmadığı testiküler feminizasyon sendromunda, birey tipik kadın meme gelişimini içeren bir kadın fenotipi geliştirir. Erkeklerin yaklaşık üçte ikisinde ergenlik döneminde bir dereceye kadar meme hiperplazisi veya jinekomasti gelişir. Bu durum birkaç aydan birkaç yıla kadar devam eder ve etkilenenlerin yaklaşık %7'si dışında hepsinde kendiliğinden düzelir. Etiyoloji genellikle testosteronun estradiol oranının azalmasıdır ve testis fonksiyonu baskın hale geldiğinde hipertrofi düzelir (18).

Kadınlarda meme; başlangıç evresi, ergenlik ve doğum olmak üzere 3 ana gelişim döngüsünden geçer. Bu süre zarfında meme stroması ve glandüler doku yavaş yavaş artar. Meme bezlerinin gelişimi embriyolojik yaşam sırasında başlar, ancak yalnızca yetişkin dişinin doğum sonrası laktasyonunda tamamlanır (17). Yenidoğanda prolaktin üretiminin uyardığı geçici salgıdan sonra, meme bezleri

nispeten basit mimarisiyle puberteye kadar hareketsiz kalır. Bu dönemde destekleyici stromal yapılar ve kanallar bireyin vücut ölçülerinin artmasıyla orantılı olarak genişler, ancak lobüler gelişme olmaz.

Tomurcuklanma, ergenliğin başlangıcında meydana gelen hızlı büyüme, esas olarak yağ birikmesinden ve periduktal bağ dokusunun gelişmesinden kaynaklanır, ancak duktal sistemin uzaması ve kalınlaşması da bu aşamada meydana gelir. Duktal büyüme, dolaşımdaki östrojenler, büyüme hormonu ve prolaktinin etkisi altında gerçekleşir ancak progesterondan bağımsızdır. Ergenliğin başlangıcında başlayan gelişim genellikle 20 yaşına kadar tamamlanır.

Hamilelik meydana gelirse, bezler farklılaşmasını tamamlar ve salgı alveolleri haline gelen tomurcukları oluşturan intralobüler dallı kanallarla fonksiyonel olgunluğa ulaşır. Bu, dolaşımdaki progesteron, östrojenler, prolaktin ve plasental laktojen seviyelerindeki sürekli artışların etkisi altında meydana gelir. Alveollerin epitel hücreleri, doğum sonrası dönemde laktasyonu sürdürmek için gerekli sitoplazmik organelleri biriktirmeye başlar (18).

Doğumu takiben laktasyon, çevresel uyaranlara ve dolaşımdaki progesteronun geri çekilmesine bir yanıt olarak ilerler. Ön hipofizden kaynaklanan prolaktin ve plasentadan kaynaklanan somatomammotropin, alveolar epiteli, başta kazein ve alfa-laktalbumin olmak üzere süt proteinleri ve lipitler üretmesi ve salgılaması için uyarır. Emme veya ağlamaya yanıt olarak, hipotalamus tarafından üretilen ancak arka hipofiz tarafından salınan oksitosin, alveolleri çevreleyen mioepitelyal hücrelerin kasılmasına neden olur ve bu da emen çocuğa yardımcı olmak için sütü dışarı atar.

Emzirmenin kesilmesiyle birlikte, dolaşımdaki prolaktinin azalması ve dışarı atılmamış sütün engelleyici etkileri nedeniyle süt üretimi de durur. Alveoller daha sonra önceki işlevsiz durumlarına geri döner. 40 yaşına kadar meme bezleri atrofiye başlar. Menopoz sırasında ve sonrasında, değişen hormonal ortam, glandüler bileşenin involüsyonu ve bağ dokusu ve yağın yer değiştirmesi ile yaşlanma durumuna yol açar (18).

### **3.2. Meme Anatomisi**

Kadın memesi göğüs ön duvarında ve 2. ve 6. Kosta arasında yer alır. Memenin anatomik sınırları ise üstte ikinci veya üçüncü kosta, altta meme altı kıvrımına enine sınırı ise medialde sternum laterali lateralde ise midaksiller çizgiye kadardır. Memenin yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kasının üzerinde bulunur, geri kalanı serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın üst kısmı ile komşuluk yapar. Meme genellikle aksiller bölgeye doğru uzantı verir buna Spence' nin aksiller kuyruğu denir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralık tan geçerek aksillaya ulaşır (16 ).

Meme deri, deri altı doku ve meme dokusundan oluşur. Memenin tabanı, ikinci ve altıncı kaburgalar arasındaki pektoralis majör kasının üzerinde bulunur ve Cooper bağları olarak da bilinen memenin asıcı bağları tarafından pektoralis majör fasyasına sabitlenir. Bu bağlar derin fasyaya sabitlenir, meme parankimi boyunca uzanır ve meme derisinin dermisine yapışır. Yüzeysel ve derin iki fasial katman vardır. Yüzeysel fasya dermisin derinliklerinde yer alır, derin fasya ise pektoralis majör kas fasyasının önünde yer alır. Meme dokusu, dermisin hemen derinindeki yüzeysel fasyada yer alır. Cooper'ın asıcı bağları ile cilde tutunur ve pektoralis majör kasının yatırım fasyasından retromammary bursa ile ayrılır. Retromammary bursa

veya boşluğu gevşek areolar doku ile doldurulur ve Cooper'ın asıcı ligamanları ile birlikte memenin göğüs duvarına karşı serbestçe hareket etmesine izin verir (19-21).

### **3.2.1. Meme ile İlgili Kaslar**

Göğüs, göğüs duvarını kaplayan kasların üzerinde bulunur. İlgili kaslar pektoralis majör, serratus anterior, external oblique kas ve rektus abdominis fasyasını içerir. Bu kasların dolaşımını sağlayan kan akımı meme parankiminden geçerek memeyi de besler.

Pektoralis majör kası, medial klavikula ve lateral sternumdaki orijininden humerusa yapışmasına kadar uzanan geniş bir kastır. Ana kan beslemesini torakoakromiyal arter sağlarken, iç meme arterinden çıkan interkostal perforatörler segmental kan akımını sağlar. Medial ve lateral anterior torasik sinirler, posteriora ve laterale girererek kasın innervasyonunu sağlar, Pektoralis majör kasının hareketi, kolu mediale doğru esnetmek, adduksiyon yapmak ve döndürmektir.

Serratus anterior kası, anterolateral göğüs duvarı boyunca uzanan geniş bir kastır. Kökeni, birinci ila sekizinci kotların üst sınırlarının dış yüzeyidir ve scapulanın derin yüzeyinde yerleşmiştir. Lateral torasik arterden ve torakodorsal arterin dallarından eşit olarak kanlanır. Uzun torasik sinir, skapulayı döndürmek, omzun ucunu yükseltmek ve skapulayı vücuda doğru çekmek için hareket eden serratus anterior'u innerve eder.

Rektus abdominis kası memenin alt sınırını belirler. 5,ve7.Kosta kıkırdakları ve ksifoid çıkıntıdan geniş olarak başlar, simfizis pubiste daralarak sonlanan uzun bir kastır. Karnı sıkıştırma ve omurgayı esnetme hareketi yaptırır. 7. ila 12. interkostal sinirler, üstteki deriye duyu sağlar ve kası innerve eder. Kasın kanlanması, üst ve alt derin epigastrik arterler arasındaki bir ağ tarafından sağlanır.

External oblique kas, anterolateral karın ve göğüs duvarı boyunca uzanan geniş bir kastır. Kökeni alt 8 kaburgadandır ve insersiyonu iliak krestin ön yarısı ve ksifoidden pubise doğru linea albanın aponeurozu boyuncadır. Karnı sıkıştırmak, omurgayı esnetmek ve lateral olarak döndürmek ve kaburgaları bastırmak için hareket eder. 7. ile 12. interkostal sinirler dış obliği innerve etmeye yarar. İnferior 8 posterior interkostal arter yoluyla segmental bir kan beslemesi sağlanır.

### **3.2.2. Memenin Vasküler Anatomisi**

#### **3.2.2.1. Memenin Arteryal Kanlanması**

- Torakoakromiyal arter
- Internal mammary perforatorler
- Lateral thorasik arter
- Torakodorsal arter
- İntercostal perforatorlerin terminal dalları

Genel olarak, kan kaynağının en az %60'ı internal meme arterinden çıkan süperomedial perforatörlerden gelir.

#### **3.2.2.2. Memenin Venöz Kan Akımı**

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğru olmaktadır. Memebaşı çevresinde venler bir anastomoz çemberi “circulus venosus” oluştururlar. Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca üç grup ven vardır;

1. İnternal torasik venin perforan dalları
2. Aksiller vene dökülen dallar
3. Üçüncü, dördüncü, beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları

### **3.2.3. Memenin Sinir İnnervasyonu**

İnterkostal sinirlerden 4., 5. ve 6.'sının anterior ve lateral kutaneöz dalları ile memenin innervasyonu sağlanır. Ayrıca areolanın innervasyonunu 4. interkostal sinir dalları sağlar. Areolanın apikal bölümü yoğun duysal sinir sonlanmalarına ve Meissner's cisimciklerine sahiptir. Memeyi innerve eden eferent sinir lifleri primer olarak postgangliyonik sempatik sinirlerdir. Sempatik sinir lifleri ise areolanın sirküler düz kaslarını ve laktifer duktusları çevreleyen düz kası ve erektör pili kaslarını innerve etmektedir (23).

### **3.2.4. Memenin Lenfatikleri**

Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarıdır; ayrıca nonaksiller lenf nodları olan mamma interna arteri ve veni boyunca lokalize mamma interna lenf nodlarına akım olabilir.

Memenin lenfatikleri Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri) ve Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler) olarak iki gruptur.

Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri): Subepitelyal pleksus, papiller pleksus olarak da isimlendirilir. Areola altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Lenf sıvısını areola ve meme başından alır ve diğer pleksuslar ile bağlantı halindedir. Bu bağlantı laktifer duktuslarına da uzanmaktadır. (24,25).

Parankimal lenfatikler (derin lenfatikler): Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur; Aksiller yol: Meme üst ve alt yarısından gelen lenfi toplayan ikinci ve üçüncü interkostal boşluk hizasında yerleşmiş ana istasyondur (%75–97), Mamma interna yolu: Parasternal yerleşimli meme medialinin ve bir miktar lateralinin lenfatik akımını alan nodlardır (%3–25) ve Transpektoral yol: Pektoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır (24-26).

### 3.3. Memenin Normal Histolojisi

Meme histolojik olarak lobüller ve duktuslar ve bu yapılar arasındaki boşlukta ise bağ ve yağ doku bulunur (16, 27, 28).

Meme dokusunu oluşturan bezler, yoğun yağ dokusu içindedir ve birbirinden dens bağ dokusundan oluşan ve dermisten derin fasiaya kadar uzanan “Cooper ligamanları” ile loblara ayrılmaktadır. Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya “duktül”) oluşmaktadırlar. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle “asini” veya “alveoli” adı verilen sekretuar ünitelere differensiye olmaktadır (29). Bir TDLU üzüm salkımını andırmaktadır (30). Her lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslar da birleşerek memebaşı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir. Memenin laktifer duktuslarını saran epitelyum memebaşı orifisine doğru kalınlaşmakta, küçük duktuslar basit küboidal epitelyumla sarılı iken büyük duktuslar tabakalaşmış kolumnar epitelyumla çevrilidir (31).

Laktifer kanallar memenin fibroadipoz dokusunun içine doğru genişleyen dallanmış şekildedir. Her laktifer kanal prizmatik veya kübik epitel ve bunun çevresinde miyoepitel hücre tabakası ile çevrilidir. Miyoepitel hücre tabakası devamlılık göstermez. Her laktifer kanal gevşek bağ dokusu ve kapiller ağ ile sarılmıştır. Laktasyonda olmayan bir memede laktifer duktusun ağzı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır (32, 33).

İnaktif bez başlıca kanal elemanlarından oluşur ve glandüler komponent daha seyrektr. Ayrıca inaktif meme menstrüel siklus sırasında meydana gelen değışimler daha zayıf miktardadır.

Foliküler fazın erken aşamasında intralobüler stromada yoğunluk daha azdır ve terminal duktuslar kübik epitel hücrelerden oluşan lümensiz yada dar lümenli kordonlar şeklindedir. Luteal faz sırasında, epitel hücrelerin boyu uzar ve kanalların lümeni ise salgı biriktikçe daha görünür hale gelir. Bu dönemde aynı zamanda bağ dokusunda da sıvı birikimi olur. Menstruasyonun başlamasından önce ise involüsyon ve apoptoz görülür. Menopoz döneminde değışen hormon seviyeleri neticesinde memenin bez yapısı geriler ve bez dokusu yağ ve bağ dokusu ile yer değıştirir (14, 34).

Lob ve lobüller gebelik olmadığında görülmez iken gebelik ile birlikte kanallar dallara ayrılır, bu dallar ise alveoller veya asinüslerden oluşan keselerde sonlanırlar. Her lobül çeşitli salgı yapma potansiyeli olan tübüloasiner birimlerden oluşur. (34, 35). Gebelikte meme bezi östrojene, progesterona, prolaktine ve gonadokortikoidlere bağlı olarak gelişmeye devam eder. Gebeliğin son döneminde epitelyal hücrelerde salgı vezikülleri bulunur fakat bu dönemde yüksek miktarda salgılanan progesteronun baskılayıcı etkisiyle süt üretimi başlamaz. Süt salgısının başlangıcı doğumdan hemen sonra adenohipofizden salgılanan prolaktin (PRL) etkisiyledir. Memeden süt ejeksiyonu nörohipofizden salıverilen oksitosin tarafından stimüle edilir (14,34, 35).

### **3.4. Memenin Normal Fizyolojisi**

Ergenlikten önce, erkek ve kadın memesi arasında işlevsel veya yapısal olarak fark edilebilir farklılıklar yoktur. Histolojik düzeyde, hem erkeklerde hem de

kadınlarda puberte öncesi meme, çevresel olarak düzenlenmiş ve meme ucuna doğru birleşen çok sayıda ilkel kanaldan oluşur. Her ilkel kanalın kör ucunda, zayıf gelişmiş ancak potansiyel olarak salgılayıcı asini bulunur. Ergenliğin başlangıcında, kadın memesinin morfolojisinde ve işlevinde dramatik değişiklikler meydana geldikçe çarpıcı bir cinsel dimorfizm kendini gösterir. Bu değişiklikler, memenin çeşitli normal hormonal etkilere verdiği benzersiz tepkinin sonucudur. Kadın memesinin ana işlevi emzirmedir: sütün sentezini, salgılanmasını ve atılmasını kapsayan bir terimdir. Ayrıca kadın memesi önemli bir ikincil cinsel özelliktir.

Kadın memesinin ergenlik dönemindeki ilk büyümesi, öncelikle kanal sisteminin proliferasyonunu ve dallanmasını ve ayrıca meme uçlarının olgunlaşmasını ve belirginliğini indükleyen östrojenden (östradiol) etkilenir. Bununla birlikte, kanalların areolar uçlarında asini (alveoller) gelişimi ve proliferasyonu, östrojen ve progesteronun birleşik ve sinerjik etkilerinin sonucudur. Meme dokusu içinde hücre bölünmesini ve farklılaşmasını etkileyen, bazıları uyarıcı, bazıları engelleyici olan bir dizi parakrin faktör vardır. Bu parakrin düzenleyiciler, insülin benzeri büyüme faktörlerini, epidermal büyüme faktörünü ve dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$ 'yi içerir. (16,36).

#### **3.4.1. Laktasyon**

Süt sentezinin endokrin regülasyonu karmaşıktır. Meme salgı dokusunun östrojen ve progesteron tarafından başlangıçta koşullandırılmasından sonra, başarılı süt üretimi için glukokortikoidlerin, insülinin ve tiroksinin izin veren eylemlerinin yanı sıra laktojenik hormona özel bir ihtiyaç vardır. İki laktojenik hormon vardır: (i) laktotroflar tarafından salgılanan prolaktin ön hipofizde ve (ii) anne plasenta tarafından üretilen insan plasental laktojeninde (hpL). İkincisinin salgılanması,

gebeliğin son haftalarında zirveye ulaşır ve bu, anneyi süt üretimi için hazırlar. Bu aşamada anne kanındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri süt üretimini inhibe edici bir etkiye sahip olduğu için önemli bir süt salgısı yoktur. Doğumdan hemen sonra hpL anne dolaşımından kaybolur, anne kanındaki östrojen ve progesteron seviyeleri düşer ve prolaktin olarak işlev görür. Tek laktojenik hormon. Emzirmede önemli rol oynayan bir diğer hormon ise hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofizde (nörohi-pofiz) depolanan bir polipeptit olan oksitosindir. Emzirme eylemi (emme refleksi) oksitosin salınımını uyarır ve bu da prolaktin salgılanmasına aracılık eder. Normal, sağlıklı, iyi beslenmiş emziren bir kadın günde yaklaşık 1 litre süt oluşturur. Laktasyon, östrojen verilmesi veya prolaktin sentezi ve salınımı üzerinde inhibitör etkisi olan bromokriptin gibi dopaminerjik ajanların verilmesiyle yapay olarak baskılanabilir (14, 36).

### **3.4.2. Menopoz Değişiklikleri**

Menopozun başlangıcı, vücudun östrojen ve progesteron üretimindeki doğal ve keskin bir düşüşle ilişkilidir. Bu hormonal uyarı eksikliği, memedeki glandüler doku miktarında ilerleyici bir azalmaya ve buna eşlik eden yağ dokusunda bir artışa neden olur. Bunun sonucunda doku yoğunluğundaki azalma, meme dokusunu mamografik incelemeye daha uygun hale getirir. Bu nedenle, menopoz veya perimenopozal bir kadında neoplazmaların mamografi ile tespiti genç, menopoz öncesi bir kadına göre daha kolaydır (36).

### **3.5. Meme Kanseri**

Meme kanseri, farklı moleküler ve hücresel kökenleri ve klinik davranışları olan bir dizi meme tümörü alt tipi için ortak bir terimdir. Bunların çoğu duktal veya

lobüler orijinli epitelyal tümörlerdir. Dünya çapında meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen yaşamı tehdit eden kanserdir ve kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.

### **3.5.1. Meme Kanserinin Patofizyolojisi**

Meme kanseri etyopatogenezinin mevcut anlayışı, invaziv kanserlerin hücre düzeyinde bir dizi moleküler değişiklik yoluyla ortaya çıktığı yönündedir. Bu değişiklikler, ölümsüz özelliklere ve kontrolsüz büyümeye sahip meme epitel hücrelerine neden olur.

Genomik profillemeye, farklı doğal geçmişleri ve klinik davranışları olan ayrı meme tümörü alt tiplerinin varlığını göstermiştir. Bu alt tiplerin ortaya çıktığı hastalık alt tiplerinin ve moleküler değişikliklerin tam sayısı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak bunlar genellikle östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin varlığı veya yokluğu ile uyumludur (HER2).

The Cancer Genome Atlas Network'ten (TCGA) elde edilen kanıtlar, Luminal A, Luminal B, Bazal benzeri ve HER2-pozitif olarak farklı genetik ve epigenetik özellikli 4 ana meme tümörü alt tipi tanımlanmıştır (37).

Çeşitli meme kanseri türleri vaka yüzdesine göre aşağıda listelenmiştir:

İnfiltratif duktal karsinom en sık teşhis edilen meme tümörüdür ve lenfatikler yoluyla metastaz yapma eğilimi gösterir; bu lezyon meme kanserlerinin %75'ini oluşturur. Son 25 yılda, lobüler karsinoma in situ (LCIS) insidansı iki katına çıkarak şu anki 100.000 kadın başına 2,8 düzeyine ulaştı; en yüksek insidans 40-50 yaş arası kadınlarda İnfiltrat lobüler karsinom, invaziv meme kanserlerinin %15'inden azını oluşturur.

Medüller karsinom, vakaların yaklaşık %5'ini oluşturur ve genellikle genç kadınlarda görülür. Müsinöz (kolloid) karsinom, invaziv meme kanseri vakalarının %5'inden azında görülür. Memenin tübüler karsinomu, tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Papiller karsinom genellikle 60 yaş üstü kadınlarda görülür ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur.

Metaplastik meme kanseri, meme kanseri vakalarının %1'inden daha azını oluşturur, daha yaşlı kadınlarda (ortalama altıncı on yılda başlangıç yaşı) ortaya çıkma eğilimindedir ve siyahlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir.

Memenin Paget hastalığı, tüm meme kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur ve yaşamın altıncı dekatında (ortalama yaş, 57) en yüksek insidansa sahiptir.

### **3.5.2. Risk Faktörleri**

#### **3.5.2.1. Yaş ve Cinsiyet**

Artan yaş ve kadın cinsiyet, meme kanseri için belirlenmiş risk faktörleridir. Sporadik meme kanseri, 40 yaşın altındaki kadınlarda nispeten nadirdir, ancak daha sonra önemli ölçüde artar. Yaşın risk üzerindeki etkisi, 50 yaşın altındaki kadınlarda invaziv meme kanseri insidansının 100.000'de 44.0 olduğu gösterilmektedir.

Meme kanseri için toplam ve yaşa özgü insidansın iki piki olup, ilk zirve yaklaşık 50 yılda ve ikinci zirve yaklaşık 70 yılda meydana gelir. Kötü farklılaşmış, yüksek dereceli hastalık daha erken ortaya çıkma eğilimi gösterirken, hormona duyarlı, daha yavaş büyüyen tümörler ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkma eğilimindedir (38).

### **3.5.2.2. Ailede Meme Kanseri Öyküsü**

Ailede meme kanseri öyküsü, meme kanseri için en yaygın risk faktörüdür. Bir anne ve kız kardeşi etkilenirse yaşam boyu risk 4 kata kadar, meme kanseri olan iki veya daha fazla birinci derece akrabası olan kadınlarda yaklaşık 5 kat daha fazladır.

Kanser riskinin arttığını düşündüren aile öyküsü özellikleri şunlardır:

- Meme veya yumurtalık kanseri olan iki veya daha fazla akraba
- 50 yaşından küçük etkilenen bir akrabada meydana gelen meme kanseri
- Hem meme kanseri hem de yumurtalık kanseri olan akrabalar
- İki kanserli bir veya daha fazla akraba (meme ve yumurtalık kanseri veya 2 bağımsız meme kanseri)
- Meme kanseri olan erkek akrabalar
- BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları
- Ataksi telenjiektazi heterozigotları (dört kat risk)
- Aşkenazi Yahudi asıllı (iki kat risk)

### **3.5.2.3. Üreme Faktörleri ve Steroid Hormonlar**

Geç ilk gebelik yaşı, doğum yapmama, adetlerin erken başlaması ve geç yaşta menopoza sürekli olarak artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. (39, 40) Yüksek düzeyde seks hormonlarına uzun süre maruz kalmanın meme kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür (41). Yüksek östradiol düzeyleri olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (42). Meme kanseri etiyolojisinde en çok çalışılan faktörlerden biri, oral kontraseptifler (OK'ler) ve hormon replasman tedavisi (HRT) şeklinde eksojen hormonların kullanılmasıdır (43). Genel kanıtlar, mevcut

OK kullanıcıları arasında meme kanseri riskinin yaklaşık %25 daha fazla olduğunu göstermektedir. Artan meme kanseri riski, maruz kalma süresi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir ve en büyük risk hormonal olarak yanıt veren lobüler, mikst duktal-lobüler ve tübüler kanserler için gözlenmiştir (44).

#### **3.5.2.4. Geçirilmiş Meme Kanser Öyküsü**

Meme kanseri öyküsü, karşı memede ikinci bir birincil kanser riskinin 3-4 kat artmasıyla ilişkilidir. Herhangi bir premalign duktal karsinoma in situ (DCIS) veya LCIS varlığı, tedavi edilmemiş preinvaziv lezyonları olan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde 8-10 kat artış sağlar (45, 46).

#### **3.5.2.5. Hayat Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri**

Dünya çapında meme kanseri insidansının geniş değişkenliği (örneğin, Doğu Afrika ve Batı Avrupa arasındaki yaklaşık 5 kat fark), uzun zamandır diyet alımındaki farklılıklara bağlanmaktadır. Genel olarak, oranlar endüstriyel gelişme düzeyine göre farklılık gösterir: gelişmiş ülkelerde 100.000'de 80'den fazla vaka varken, daha az gelişmiş ülkelerde 100.000'de 40'tan az vaka vardır (47-49). Kolon ve prostat kanserlerinde olduğu gibi tahıl, meyve ve sebzeden zengin diyetler; doymuş yağlarda düşük; düşük kalori ve düşük alkol oranı meme kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (49). Böyle bir diyet, yüksek miktarda bitkisel protein, tam tahıl, balık ve tekli doymamış yağ alımının yanı sıra orta düzeyde alkol alımı ve düşük rafine tahıl, kırmızı et ve tatlı alımını içeren Akdeniz diyetidir.

#### **3.5.2.6. Obezite**

Epidemiyolojik alışmalar meme kanseri riski ile diyet, obezite ve vücut büyüklüğü (boy dahil) gibi erken yaşam maruziyetleri arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. (50).

#### **3.5.2.7. Çevresel Risk Faktörleri**

Tütün dumanı (hem aktif hem de pasif maruz kalma), diyet (rneğin, kömürleşmiş ve işlenmiş etler), alkol tüketimi, çevresel kanserojenler (rneğin, pestisitlere, radyasyona ve çevresel ve diyet strojenlerine maruz kalma) meme kanseri ile ilişkili olabilecek çevresel etkenler olarak görülmektedir (51,52).

#### **3.5.3. Epidemiyoloji**

20. yüzyılın son on yılında meme kanseri insidansında dünya çapında artışlar görüldü ve en yüksek oranlar Batılılaşmış ülkelerde rapor edildi. Bu eğilimin nedenleri büyük ölçüde tarama mamografisinin kullanılmaya başlanmasına bağlanmaktadır. Üreme modellerindeki değişiklikler (zellikle daha az ocuk ve daha geç ilk doğum yaşı) ve aşağıdakiler de dahil olmak üzere; batı diyet modelleri, azalmış fiziksel aktivite, artan obezite oranları ve Doğum kontrolü ve menopoz semptomlarının tedavisi için eksojen hormonların daha yaygın kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerindeki değişiklikler de rol oynamış olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021'de erkeklerde 2650 vaka ile birlikte kadınlarda yaklaşık 281.550 yeni invaziv meme kanseri vakasının ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. 2021'de ABD'li kadınlardan, invaziv meme kanserine ek olarak 49.290 yeni duktal karsinoma in situ (DCIS) vakasının teşhis edilmesi beklenmektedir (53).

#### **3.5.4. Prognostik Faktörler**

Meme kanseri prognostik faktörleri şunları içerir:

- Aksiller lenf nodu durumu
- Tümör boyutu
- Lenfatik/vasküler invazyon
- Hasta yaşı
- Histolojik derece
- Histolojik alt tipler (örneğin tübüler, müsinöz [kolloid] veya papiller)
- Neoadjuvan tedaviye yanıt
- Östrojen reseptörü/progesteron reseptörü (ER/PR) durumu
- HER2 gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu

#### **3.5.5. Belirti ve Bulgular**

Erken meme kanserleri asemptomatik olabilir ve ağrı ve rahatsızlık tipik olarak mevcut değildir. Bir yumru keşfedilirse, aşağıdakiler olası meme kanseri varlığını gösterebilir:

- Meme boyutunda veya şeklinde değişiklik
- Ciltte çukurlaşma veya cilt değişiklikleri
- Yakın zamanda meme başı ters dönmesi veya cilt değişikliği veya meme ucu anormallikleri
- Tek kanallı deşarj, özellikle kanlı ise
- Aksiller yumru

### 3.5.6. Meme Kanseri Tanısı

Meme kanserinin değeriendirilmesi Şunları içerir:

- Klinik muayene
- Fiziksel muayene
- İğne biyopsisi
- Görüntüleme

Şüpheli fizik muayene bulguları

- Yumru veya kontur değişikliği
- Meme inversiyonu
- Genişlemiş damarlar
- Ülserasyon
- Paget hastalığı
- dem veya portakal kabuğu görüntüsü

Palpe edilebilen bir yumru bulunursa ve aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahipse meme kanseri mevcut olabilir:

- Sertlik
- Düzensizlik
- Odak nodlaritesi
- Deriye veya kaslara fiksasyon

### 3.5.7. Tarama

Tarama yöntemleri aşağıdakileri içerir:

- Kendi kendine meme muayenesi
- Klinik meme muayenesi
- Mamografi

- Ultrasonografi
- Manyetik rezonans görüntüleme

### **3.5.8. Tedavi**

Belirtildiğinde adjuvan hormon veya kemoterapi ile birlikte cerrahi ve radyasyon tedavisi birincil tedavi olarak kabul edilir. Cerrahi tedavi, lumpektomi veya total mastektomiden oluşabilir. Radyasyon tedavisi, rekürrens oranlarını azaltırken rezidüel hastalığı ortadan kaldırmak için ameliyatı takip edebilir.

Radyasyon tedavisi uygulamak için 2 genel yaklaşım vardır:

- Dış ışın radyoterapisi (EBRT)
- Kısmi meme ışınlanması (PBI)

Radyasyonlu veya radyasyonsuz cerrahi rezeksiyon, duktal karsinoma in situ için standart tedavidir.

### **Farmakolojik ajanlar**

Metastatik meme kanseri için farmakolojik tedavi tipik olarak tümörün moleküler özelliklerine göre seçilir. Kullanılan ajanlar (tek başına veya kombinasyon halinde) aşağıdakileri içerir (54).

- Hormon tedavisi (örneğin, tamoksifen, aromataz inhibitörleri)
- HER2 hedefli terapi (monoklonal antikorlar [örneğin, trastuzumab, pertuzumab]; antikor-ilaç konjugatları [örneğin, ado-trastuzumab emtansin, trastuzumab deruxtecan]; tirozin kinaz inhibitörleri [örneğin, tucatinib, neratinib])
- CDK4/6 inhibitörleri (örn. palbociclib, ribociclib, abemaciclib)
- mTOR inhibitörleri (everolimus)

- PIK3CA inhibitörleri (alpelisib)
- Kemoterapi (örneğin, siklofosfamid, doksorubisin, karboplatin, metotreksat)
- Meme kanseri için adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi alan ve kırık riski yüksek olan hastalarda, kemik kütlesini artırmak için monoklonal antikor denosumab veya bisfosfonatlardan zoledronik asit ve pamidronat tedavi rejimine eklenebilir. Bu ajanlar kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile birlikte verilir.

### **3.5.9. Meme Kanseri Histopatolojisi**

Meme kanserleri genellikle duktal veya lobüler orijinli epitelyal tümörlerdir.

Meme kanserleri şu şekilde sınıflandırılır:

- Duktal karsinoma in situ (DCIS)
- Lobüler karsinom in situ
- İnvaziv duktal karsinom (duktal meme kanseri)
- İnvaziv lobüler karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- Tübüler karsinom
- Papiller karsinom
- Metaplastik meme kanseri (MBC)
- Filloid tümör
- Meme Paget hastalığı (MPD)
- İnflamatuvar meme kanseri

Aşağıdaki özelliklerin tümü, herhangi bir meme tümörü için bir tedavi yöntemine karar vermede önemlidir:

- Boyut
- Cerrahi sınırın durumu
- Östrojen reseptörlerinin ve progesteron reseptörlerinin varlığı veya yokluğu
- Nükleer ve histolojik derece
- DNA içeriği
- S-fazı fraksiyonu
- Damar invazyonu
- Tümör nekrozu
- Histolojik derece

#### **3.5.9.1. Duktal karsinoma in situ histolojisi**

Duktal karsinoma in situ (DCIS), meme kanallarının iç kısmı ile sınırlı, invaziv olmayan meme kanseridir. Tarama mamografisinin artan kullanımı, DCIS tespitinde çarpıcı bir artışla sonuçlanmıştır. DCIS vakalarının yüzde doksanı mamografide lineer, kümelenmiş, segmental, fokal veya karışık dağılımlı şüpheli kalsifikasyonlar olarak tanımlanır.

DCIS, düşük dereceli (derece I), orta dereceli (derece II) veya yüksek dereceli (derece III) olarak sınıflandırılır. Derecelendirme, çekirdeklerin özelliklerine dayanmaktadır. Düşük ve orta dereceli DCIS olarak adlandırılması, kanser hücrelerinin nispeten yavaş bir oranda büyüdüğü anlamına gelir. Düşük dereceli DCIS'li kadınların, DCIS'siz kadınlara göre invaziv meme kanseri geliştirme riski

daha yüksektir, ancak meme karsinomunun nüksetmesi veya yeni kanser geliştirmesi, yüksek dereceli DCIS'li kadınlara göre daha az olasıdır.

DCIS'nin bir patolojik olarak; tümör boyutu, nekroz varlığı, nükleer derece, cerrahi sınır genişliği gibi histolojik özellikleri prognostik özelliklerini belirleyebilir. DCIS'nin agresifliğini ve meme koruyucu tedaviden (cerrahi) sonra lokal nüksün oluşma olasılığını objektif olarak belirleme için Van Nuys Prognostik İndeksi (VNPI) kullanılır (55). Bu indekte Tümör boyutu, cerrahi sınır ve patolojik sınıflandırma için verilen puanlar toplanarak, 3 ila 9 arasında bir toplam VNPI puanı elde edilir ve artan puanlar giderek daha kötü bir prognozu temsil eder (Tablo 1)

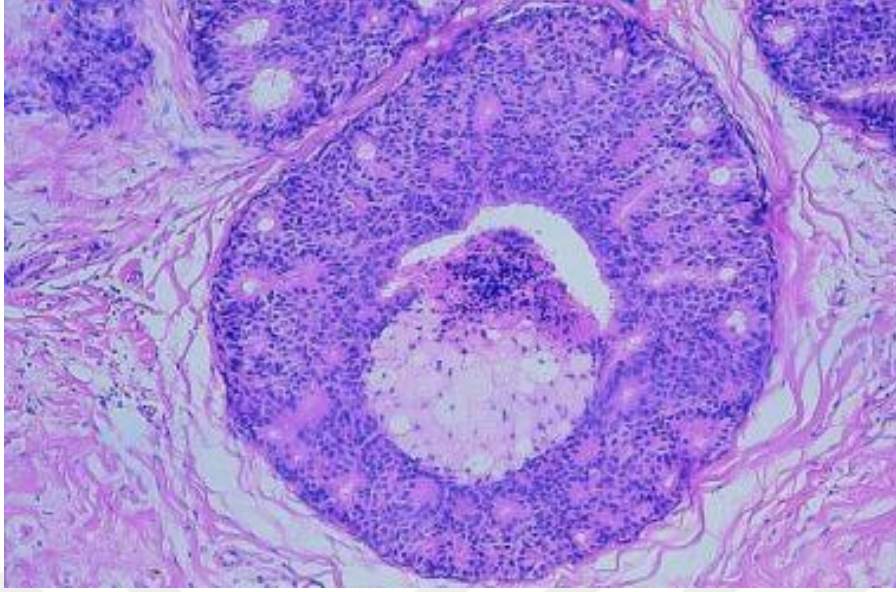
**Tablo 1.** Van Nuys Prognostik İndeksi

| Skor*                   | 1                                                         | 2                                                        | 3                                                          |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Boyut                   | <15 mm                                                    | 16-40 mm                                                 | >41 mm                                                     |
| Kenar Boşluğu           | >10 mm                                                    | 1-9 mm                                                   | <1 mm                                                      |
| Patolojik sınıflandırma | Nekrozsuz yüksek dereceli olmayan (nükleer derece 1 ve 2) | Nekrozlu yüksek dereceli olmayan (nükleer derece 1 ve 2) | Nekrozlu veya nekrozsuz yüksek dereceli (nükleer derece 3) |

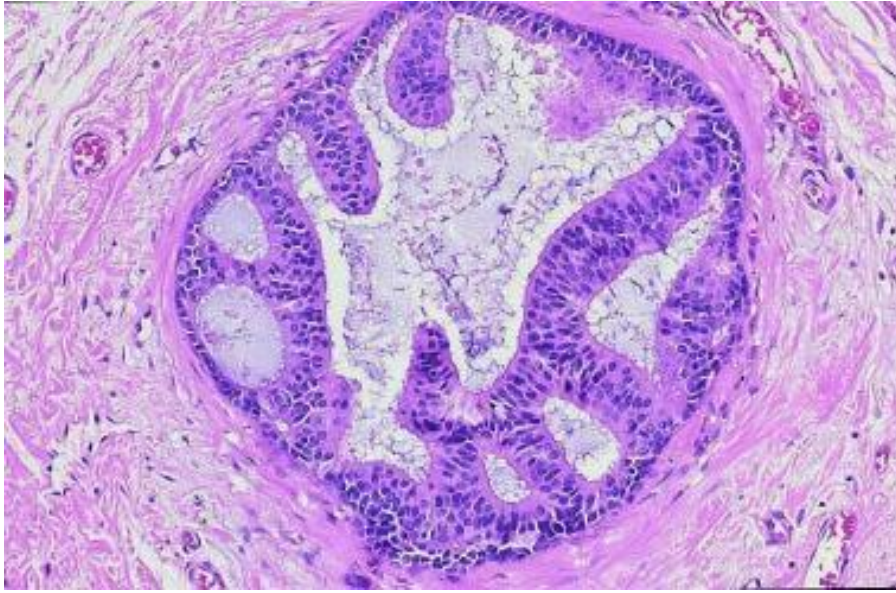
\* Tümör boyutu, cerrahi sınır ve patolojik sınıflandırma için puanlar, 3 ila 9 arasında bir toplam VNPI puanı üretmek için eklenir ve artan puanlar giderek daha kötü bir prognozu temsil eder.

DCIS'nin alt türleri (56):

- Komedo (kribriform, mikropapiller): Bozulmamış bazal membranlı ve santral tümör nekrozlu şişkin kanal (Şekil 1)
- Komedo olmayan: Bozulmamış bazal membran, mikropapiller ve erken kribriform büyüme paterni olan şişkin kanal (Şekil 2)
- "Clinging" carcinoma in situ
- İntraduktal taşlı yüzük karsinomu
- Kistik hipersekretuar kanal karsinomu



**Sekil 1.** İntraduktal meme karsinomu, komedo tipi (57).

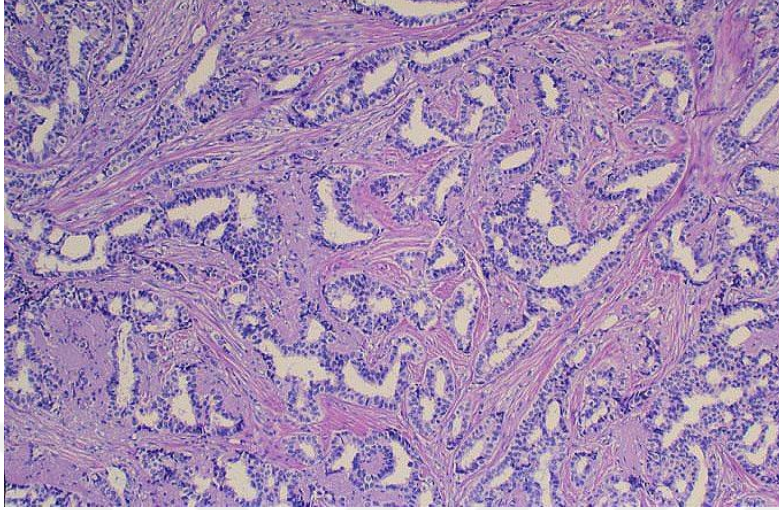


**Şekil 2.** İntraduktal karsinomu, noncomedo tipi (57).

### **3.5.9.2. İnvaziv duktal karsinom histolojisi**

İnvaziv duktal karsinom en sık teşhis edilen meme kanseridir ve lenfatikler yoluyla metastaz yapma eğilimindedir. Meme kanserlerinin %75'ini oluşturan bu lezyon, meme kanalının bazal membranından invazyon dışında spesifik histolojik

özelliklere sahip değildir. (Şekil 3) DCIS, patolojik incelemede sıklıkla ilişkili bir bulgudur.



**Şekil 3.** İnvaziv duktal karsinom (57)

Memenin invaziv karsinomunu derecelendirmek için Nottingham Kriterlerinin kullanılmaktadır (58). Bez (asin) oluşumu, nükleer atipik/pleomorfizm ve mitoz sayıları için ayrı puanlar verilmiştir (58).

Bez (acinus) oluşumu şu şekilde puanlanır:

- Skor 1: Tüm karsinomun  $>75\%$ 'i asini oluşturur
- Skor 2: Tüm karsinomun  $10-75\%$ 'i asini oluşturur
- Skor 3: Tüm karsinomun  $<10\%$ 'u asini oluşturur

Nükleer atipi/pleomorfizm şu şekilde puanlanır:

- Skor 1: Benign meme epitelinden sadece biraz daha büyük çekirdekler ( $<1,5 \times$  normal alan); boyut, şekil ve kromatin deseninde küçük farklılıklar
- Skor 2: Çekirdekler belirgin şekilde genişlemiştir ( $1.5-2 \times$  normal alan), genellikle veziküler, nükleoller görünür; boyut ve şekil olarak belirgin şekilde değişken olabilir,

- Skor 3: Belirgin şekilde genişlemiş veziküler çekirdekler ( $>2 \times$  normal alan), nükleoller sıklıkla belirgin; boyut ve şekilde genel olarak belirgin varyasyon

#### **Mitoz sayıları:**

Bir patoloğun ardışık 10 alanda kesin mitozise sahip hücreleri saymasını içeren mitoz sayımları, 1-3 arasında bir puanla sonuçlanır.

Nottingham Kriterleri yukarıdakilerin tümünün eklenmesiyle puanlanır ve derecelendirilir.

Puanlar ve dereceler şu şekildedir.

- Toplam puan 3-5 = 1. derece
- Toplam puan 6 veya 7 = 2. derece
- Toplam puan 8 veya 9 = 3. Derece

### **3.5.10. Diğer Meme Kanseri Histopatolojileri**

#### **3.5.10.1. Lobular Carcinoma In Situ**

Malignite olarak kabul edilmeyen lobüler karsinoma in situ (LCIS), kanalın terminal ucundaki lobülden kaynaklanır ve meme boyunca oldukça yaygın bir dağılım gösterir, bu da çoğu durumda ele gelmeyen bir kitle olarak sunumunu açıklar. Son 25 yılda, LCIS insidansı ikiye katlanmış olup şu anda 100.000 kadında 2,8 oranında görülmektedir. En fazla 40-50 yaş arası kadınlarda görülür.

#### **3.5.10.2. Medüller Karsinom**

Medüller karsinomlar genellikle daha genç hasta popülasyonunda görülür ve BRCA1 gen mutasyonlarına sahip kadınlarda daha sık görülür. Bu tümörler, infiltrate

duktal karsinomdan daha olumlu bir prognoza sahiptir. Çoğu hasta, aksiller lenfadenopati ile birlikte ele gelen hacimli bir kitle ile başvurur. Bu tip meme kanserinin teşhisi aşağıdaki histolojik üçlüye bağlıdır:

- Yetersiz stroma ile anaplastik tümör hücrelerinin tabakaları
- Orta veya belirgin stromal lenfoid infiltrat
- Histolojik sınırlama veya itici bir sınır

#### **3.5.10.3. Müsinöz Karsinom**

Müsinöz (kolloid) karsinom, invaziv meme kanseri vakalarının %5'inden azında görülen diğer bir nadir histolojik tiptir. Genellikle yaşamın yedinci dekatında ele gelen bir kitle olarak ortaya çıkar veya mamografik olarak nadir kalsifikasyonları olan kötü tanımlanmış bir tümör olarak görünür ve iyi sınırlı olma eğilimindedir.

Müsin üretimi histolojik özelliktir. Her ikisinin de özelliklerini taşıyan AB lezyonları ile A ve B tipi olmak üzere iki ana form oluşur. Tip A müsinöz karsinom, daha büyük miktarlarda ekstraselüler müsin içeren klasik çeşidi temsil ederken, tip B ise endokrin farklılaşma ile farklı bir varyanttır ve histoloji A tipi karsinomlardan daha granüler sitoplazma gösterir (59).

#### **3.5.10.4. Tübüler Karsinom**

Memenin tübüler karsinomu, tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturan, nadir görülen bir histolojik tiptir. Bu tipin karakteristik özellikleri, düşük dereceli çekirdeklere ve iyi biçimlendirilmiş tübüller ve bezlerde düzenlenmiş apikal sitoplazmik burunlara sahip tek bir epitel hücre tabakasını içerir.

Tübüler bileşenler, saf tübüler karsinomların %90'ından fazlasını ve mikst tübüler karsinomların en az %75'ini oluşturur. Bu tip meme kanseri, düşük bir lenf

nodu tutulumu insidansına ve çok yüksek bir genel sağkalım oranına sahiptir. Olumlu prognozu nedeniyle, hastalar genellikle sadece meme koruyucu cerrahi ve lokal radyasyon tedavisi ile tedavi edilir.

#### **3.5.10.5. Papiller Karsinom**

Memenin papiller karsinomu, bir dizi histolojik alt tip içerir. İki yaygın tip vardır: kistik (invaziv olmayan form) ve mikropapiller duktal karsinom (invaziv form). Papiller meme kanseri genellikle 60 yaş üstü kadınlarda görülür ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Papiller karsinomlar memede merkezi olarak bulunur ve kanlı meme başı akıntısı olarak ortaya çıkabilir. Güçlü östrojen reseptörü (ER) pozitif ve progesteron reseptörü (PR) pozitifler.

Kistik papiller karsinom düşük mitotik aktiviteye sahiptir, bu da daha sakin bir seyir ve iyi bir prognoz ile sonuçlanır. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %70'i ER pozitif olmasına rağmen invaziv mikropapiller duktal karsinom daha agresif bir fenotipe sahiptir.

#### **3.5.10.6. Metaplastik Meme Kanseri**

Metaplastik meme kanseri (MBC) meme kanseri vakalarının %1'inden azını oluşturur, daha yaşlı kadınlarda (ortalama altıncı on yılda başlangıç yaşı) ortaya çıkma eğilimindedir ve siyahlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir. Adenokarsinom artı mezenkimal ve epitelyal bileşenlerin bir kombinasyonu ile karakterizedir.

MBC, çok çeşitli histolojik paternleri kapsar:

- İğ hücreli karsinom
- Karsinosarkom

- Duktal kökenli skuamöz hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Psödosarkomatoz metaplazili karsinom
- Matriks üreten karsinom

#### **3.5.10.7. Filloid tümör**

Filloid tümörler, meme tümörlerinin %1'inden azını oluşturan memenin nadir tümörleridir. Yunancadan alınan ve "yapraksı" anlamına gelen "phyllodes" adı, tümör hücrelerinin yapraksı bir düzende büyüdüğü gerçeğine işaret eder. Bu tümörler, aşağıdaki histolojik özelliklere bağlı olarak iyi huylu, sınırdan veya kötü huylu olarak kabul edilebilir:

- Stromal hücresellik
- Tümörün kenarında sızma
- Mitotik aktivite
- Malign filloid tümörler sarkom gibi davranır ve hematojen metastaz yaptığı bilinmektedir. Görülme en sık 40 ve 50 yaşları arasındaki premenopozal kadınlarda görülür.

#### **3.5.10.8. Meme Paget Hastalığı**

Meme Paget hastalığı (MPD) nispeten nadirdir ve tüm meme kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur. En yüksek insidans yaşamın altıncı dekadında görülür.

Bu adenokarsinom, meme başı-areola kompleksinin epidermisinde lokalizedir ve bazal membran içindeki histolojik damgasını taşıyan Paget hücrelerinden oluşur. Paget hücreleri, keratinositler arasında tek başına veya bir hücre kümesi olarak dağılmış, hiperkromatik, atipik çekirdeklere sahip büyük, soluk epitel hücreleridir.

Lezyonlar ağırlıklı olarak tek taraflıdır, pullu, çatlaklı, sızıntılı veya eritematöz meme başı-areola kompleksi olarak sinsice gelişir. Meme ucunun geri çekilmesi veya ülserasyonu genellikle kaşıntı, karıncalanma, yanma veya ağrı semptomları ile birlikte görülür.

#### **3.5.10.9. İnflamatuvar Meme Kanseri**

İnflamatuvar meme kanseri (IBC), oldukça agresif, lokal olarak ilerlemiş bir meme kanseridir. Nadirdir ve invaziv meme kanserlerinin sadece %1 ila %5'ini oluşturur. Agresif doğası nedeniyle, hastaların başvuru anında sıklıkla lenf nodu tutulumu ve uzak metastatik hastalığı vardır. IBC, meme derisinin üçte birini veya daha fazlasını içeren yaygın eritem ve ödem (portakal kabuğu görünümü) ile karakterizedir.

IBC'deki klasik histolojik bulgu, etkilenen memenin deri punch biyopsisinde tümör hücreleri tarafından dermal lenfatik invazyondur. Bu malign hücreler, hem lokal belirtilerden hem de klinik olarak inflamatuvar semptomlardan sorumlu olan tümör embolisi oluşturur

#### **3.6. Meteorin Like Protein**

METRNL, Subfatin ve Cometin olarak da bilinen bir adipokindir (60,61). Jorgensen ve arkadaşları ilk olarak METRNL proteinini tanımladılar ve 2012'de METRNL'e benzer bir nörotrofik faktör olarak işlevini gösterdiler (62). METRNL geni insanda 17q25.3 kromozomu üzerinde bulunur (60). En yüksek oranda beyaz adipoz dokuda, eksprese olmasına rağmen karaciğer, dalak, kas, kalp, timus, ön beyin, orta beyin, arka beyin, omental yağ dokusu, deri altı yağ dokusu, perivasküler yağ dokusu ve interskapular adipoz dokuda da bulunan, METRNL dokuda enerji

harcamasını ve inflamasyonu düzenleyen bir miyokindir (60,62,63) METRNL proteini, beyaz yağ dokusunun Western blot ve ELISA ile kolayca saptanır. METRNL ekspresyonunun, RAW264.7 makrofajları ve 3T3-L1 adipositleri arasındaki karşılaştırıldığında, makrofajlarda çok daha düşük eksprese edildiği anlaşılmıştır. Araştırmalarda hem adipositlerin hem de stromal hücrelerin, aktive edilmemiş makrofajların METRNL'yi eksprese eden ana hücre tipleri olduğunu göstermektedir. Yağ dokusunun immünohistokimyasal analizi, METRNL'nin lipid damlacıkları dışında yağ dokusu boyunca dağıldığını gösterir (60). METRNL'nin yüksek oranda salınması nedeniyle sedef hastalığında, atopik dermatit (AD), Prurigo nodularis, Aktinik keratoz ve romatoid artrit gibi bazı cilt patolojilerinde önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar birlikte ele alındığında METRNL'in inflamatuvar yanıtlarda rol oynadığını ve her ikisi de doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık fonksiyonlarında elde edilebilir yeni bir sitokin olduğunu göstermektedir (62). Ayrıca METRNL, homeostatik koşullar altında, esas olarak sindirim ve solunum yollarının deri ve mukozal bölgeleri dahil olmak üzere insan 'bariyer' dokularından salınır (62). METRNL'nin insülin rezistansını antagonize ettiği peroxisome proliferator-activated receptors –gamma (PRAR $\gamma$ ) ve metabolizma aktivasyonu yoluyla adipoz dokuda inflamasyonu inhibe ettiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (60). Ayrıca alternatif yollardan aktive edilmiş makrofajlar ve macrophage colony stimulating factors tarafından uyarılmış kemik iliği makrofajlarınca da üretilir (62). METRNL, IL-4 ekspresyonunu uyarak anti-inflamatuvar sitokinleri artırır (63). METRNL'nin kalpte bol miktarda eksprese edildiği ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kritik roller oynadığı

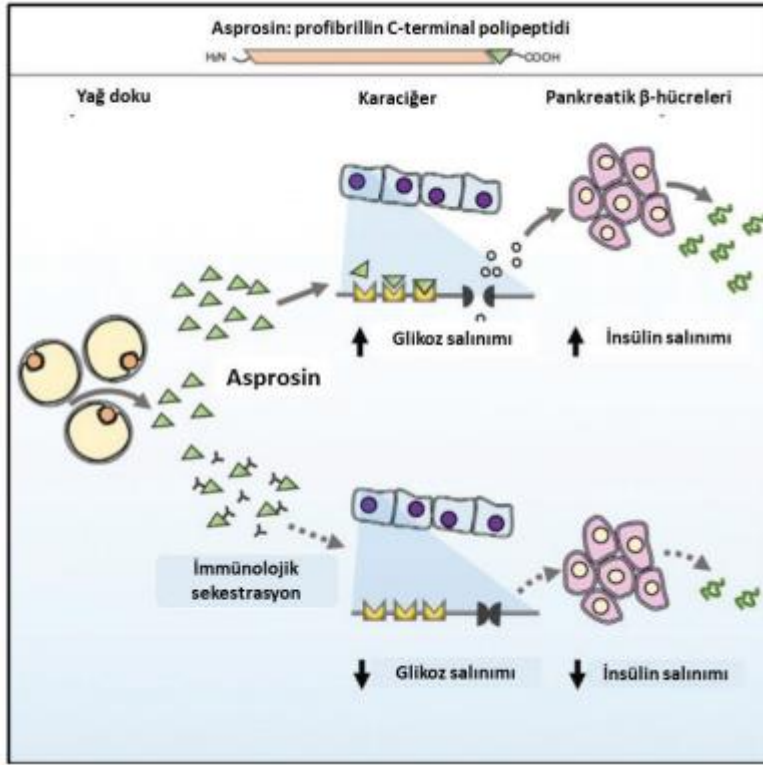
bildirilmektedir (60). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olan hastalarda serum METRNL konsantrasyonlarının azaldığı tespit edilmiştir (64).

METRNL'nin malignensilerde salınımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte termojenezi, glukoz toleransını ve insülin direncini azaltır, karsinogenezi inhibe etmede etkili olabileceği düşünülmektedir (65). Malign mezotelyoma ile reaktif mesothelial hiperplazi hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, malign mezotelyomada METRNL immün boyama önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (66).

### **3.7. Asprosin**

Adipokinler adipoz dokudan salgılanan bioaktif maddeler olup iştah, enerji, lipid, karbonhidrat metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi ve inflamasyon gibi farklı fonksiyonları bulunmaktadır. Bu adipokinlerden biri de beyaz adipoz dokudan salgılanan, oreksijenik, glikojenik, protein yapılı bir adipokin olan asprosin'dir (67,68). Adipokinler beyin, karaciğer, kas, pankreas, bağışıklık sistemi ve diğer dokular üzerine direkt veya dolaylı yollardan etkileri vardır. Adipokinlerin bir kısmı glikoz ve lipid metabolizması ile insülin sinyalizasyonunun modülasyonu etkilediği bilinmektedir (69). 1995'te adiponektin ve daha sonra resistin, chemerin, apelin, visfatin, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ) ve interlökin 6 (IL6) dahil diğer birçok yeni adipokin keşfedildi (70,71). Son olarak ise 2016 yılında keşfedilen asprosin adipokinler grubuna dahil edildi (67). Romere ve arkadaşları tarafından yakın zamanda hepatik glukoz salınımını düzenleyen, açlık ile salınımı artan bir peptit hormonu keşfedilmiştir. Beyaz adipoz dokudan salındığı için bu hormona Yunanca 'beyaz' anlamına gelen 'asprosin' denilmiştir (67). Asprosin'nin, siklik

adenozin monofosfat (cAMP)'ı ikinci haberci olarak kullandığı ve G protein-cAMP-protein kinaz (PKA) yolağını aktifleştirerek hepatik glikoz üretimini uyardığı ve kan dolaşımına glikoz salınmasına yol açtığı tespit edilmiştir (67). Asprosin 140 aminoasitli bir protein olup fibrillin-1 (FBN-1) geni tarafından kodlanan, profibrillinin c-terminal bölünmesi ile oluşur (72,73). Merkezi sinir sistemi, periferik doku ve organlarda, Asprosin glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozisi gibi karmaşık fonksiyonlarda etkilidir (74). Asprosin, doğrudan ve dolaylı olarak enerji regülasyonunda rol oynamaktadır (75). Ayrıca oreksijenik bir hormon görevi görür. Bu görevini de gıda tüketimini ve vücut ağırlığını artırmak için agouti ile ilişkili protein (AgRP)'leri aktive ederek gösterir (76). Asprosin eksikliğinin, plazma insülin azalması ile birlikte subkutan beyaz yağ dokuda da azalmaya bağlı olarak kısmi lipodistrofi gibi metabolik bozukluklara neden olduğu tespit edilmiştir (10). Asprosin düzeyi temelinde insülin direncinin rol aldığı hastalıklarda artmaktadır. Bu hastalıklara, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, obezite örnek olarak gösterilebilir (73, 77). Asprosinin salgılanması ile kan glukoz düzeyi yükselir, bu yükselmeye yanıt olarak insülin salınımı da uyarılır. İnsülin direncine bağlı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) uyarılabilir. Asprosin salınımı bloke edildiğinde kan glukoz konsantrasyonu azalır ve bunun sonucunda kan insülin düzeyi de azalır (10).  $\beta$  hücreleri hiperlipidemik koşullar altında asprosin salgılayabilir (78). Sentezlendikten sonra kana salınan asprosin, açlık durumlarında plazma konsantrasyonlarında artış görülür. Asprosin, periferik hedef dokulara etkisinin yanı sıra, kan-beyin bariyerini de geçer ve merkezi sinir sistemi üzerinde de etkili olabilir (10, 79).



Şekil 4. Asprosin hormonunun etki mekanizması (10)

## **4.GEREÇ ve YÖNTEM**

### **4.1. Hasta Seçimi**

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan çalışmalar etik kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. Bu çalışma Üniversite Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir. (TF 21.47 )

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivinde 2000-2020 yıllarına ait Meme dokularına ait örnekler (Biopsi ve radikal rezeksiyonları) retrospektif olarak tarandı. 20 adet normal meme dokusu ile 60 adet invaziv meme kanseri tanısı alan hastalara ait blok ve lamalar seçildi. Meme kanseri olan hastalar Nottingham Kriterlerine Galea ve ark., (58)'ya göre Grade 1 (n=20), Grade 2 (n=20) ve Grade 3 (n=20) olarak 3 gruba ayrıldı.

### **4.2. İmmünohistokimya**

Patoloji Anabilim Dalı Arşivinden alınan meme dokularına ait parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında kesitler polilizinli lamlara alınarak deparafinize edildi. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirildikten sonra antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH: 6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika süresince kaynatıldıktan sonra oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletildi. Yeteri kadar soğuduktan sonra dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandı. Sonrasında endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için hidrojen peroksit blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile yıkamadan sonra dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA–

125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandı. Solusyon uygulamasından sonra 1/200 oranında dilüe edilen primer antikorlar uygulaması yapıldı.

Asprosin ve METRNL (Anti- asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China ve Metrnl Polyclonal Antibody, PA5- 38043, Invitrogen, USA) ile oda ısısında ve nemli ortamda 60 dakika inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile oda ısısında ve nemli ortamda 30 dakika inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmanın ardından PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile oda ısısında ve nemli ortamda 30 dakika inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı.

Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskobunda görüntü sinyali alındığında eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0,1: <%25, 0,4: %26-50, 0,6: %51-75, 0,9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= yaygınlık x şiddet

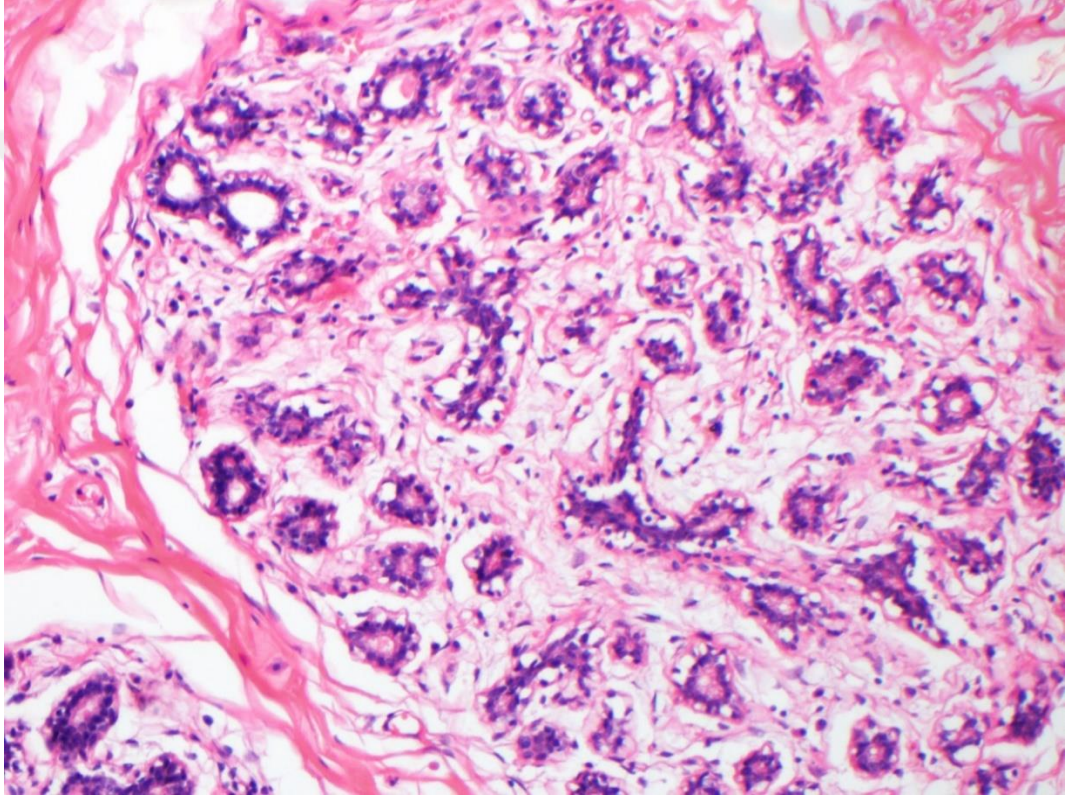
### 4.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sayısal veriler; nicel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, nitel veriler % olarak ifade edildi. Tüm gruplar (Kontrol, Grade1, Grade 2 ve Grade 3) arası farkın tespiti için One-way ANOVA testi ile yapıldı. One-way ANOVA testi sonrasında grupların ikili karşılaştırması (Kontrol-Grade 1, Kontrol-Grade 2, Kontrol – Grade 3, Grade 1-Grade2, Grade 1-Grade 3 ve Grade 2-Grade 3) için Posthoc Tukey testi ile yapıldı.  $P<0,05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

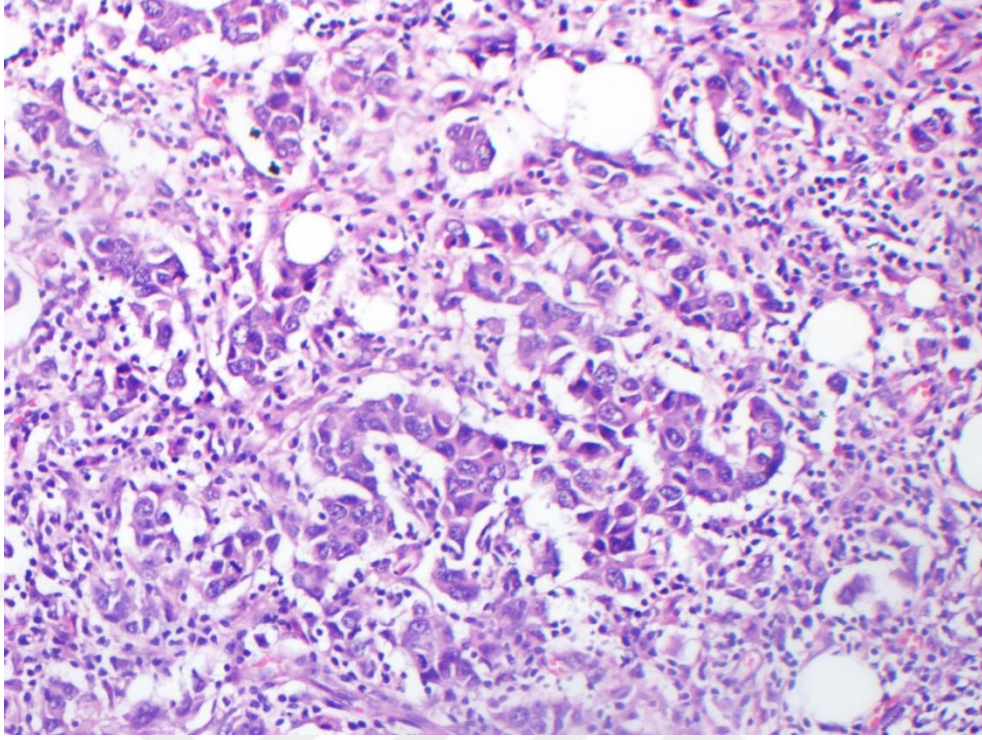
## 5.BULGULAR

### 5.1. Histolojik Değerlendirme

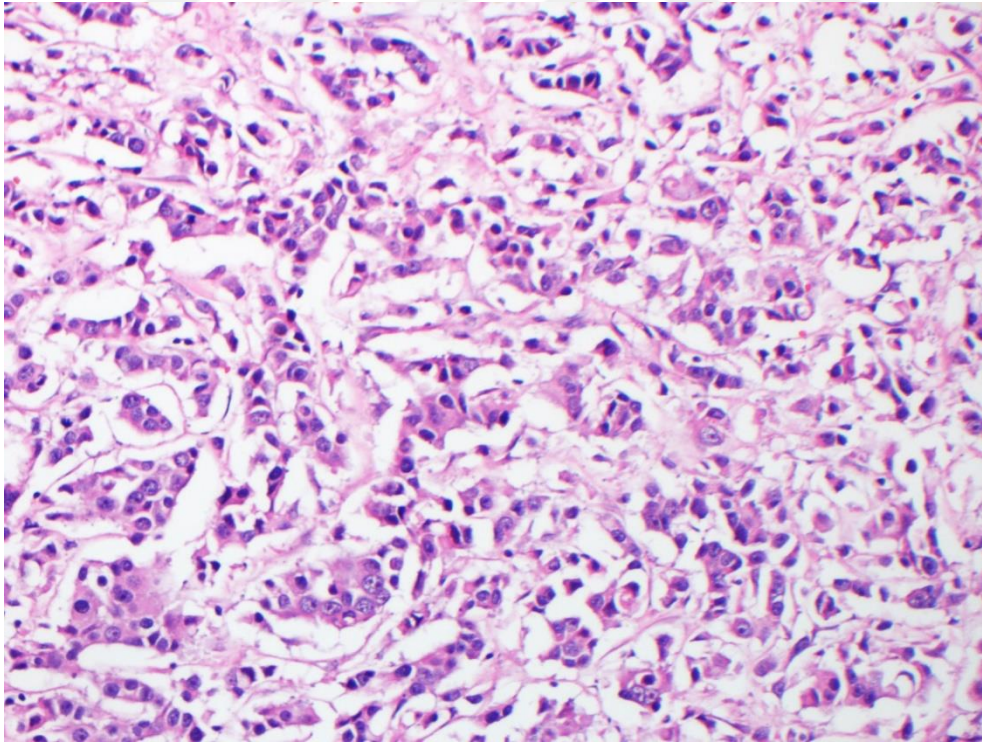
Tüm gruplara ait dokuların yapılan hematoksilin eozin boyamlarının ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu kontrol (Şeki 5), Grade 1 (Şekil 6), Grade 2 (Şekil 7), Grade 3 (Şekil 8) olarak gruplar tespit edildi. Sonrasında İmmunohistokimyasal boyamalar yapıldı.



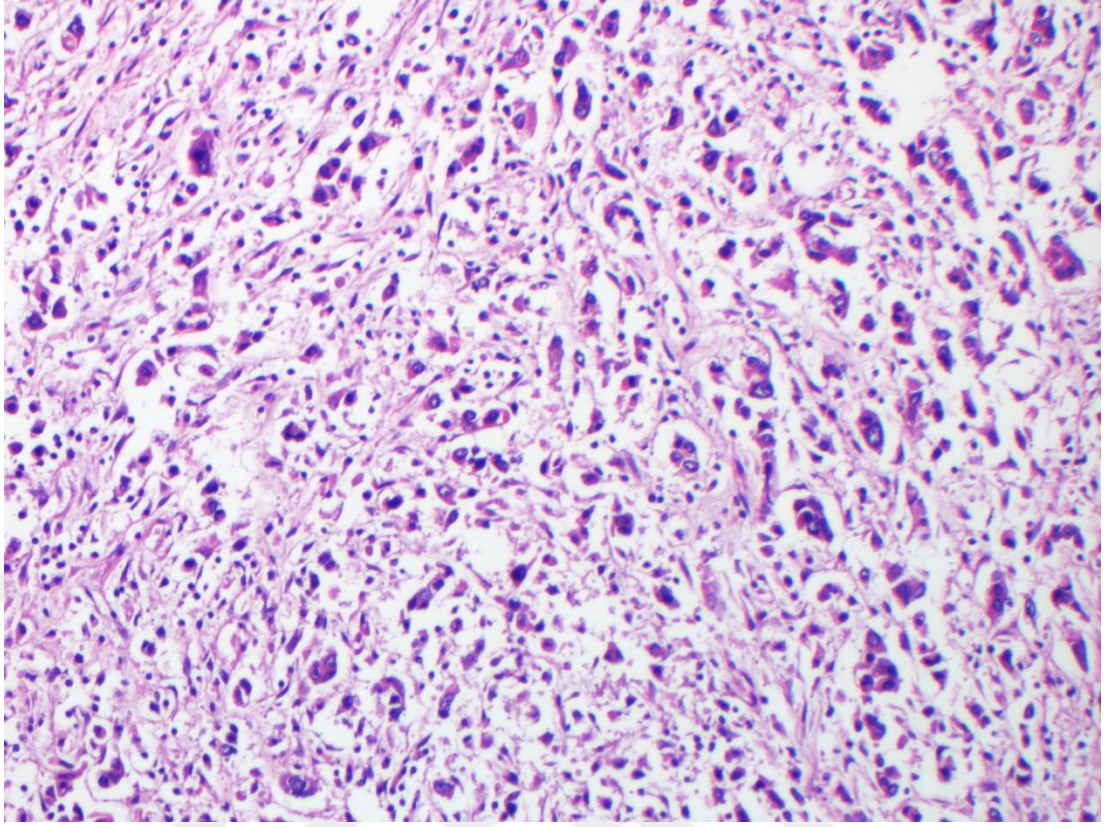
**Şekil 5.** Kontrol meme dokusunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)



**Şekil 6.** Grade I invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)



**Şekil 7.** Grade II invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)



**Şekil 8.** Grade III invaziv meme karsinomunda Hemotoksilen eozin boyama (HEx200)

## **5.2. İmmunohistokimyasal bulgular**

### **5.2.1.Asprosin İmmünreaktivitesi**

Asprosin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immüno histokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol (Şekil 9), Grade 1 (Şekil 10), Grade 2 (Şekil 11) ve Grade 3 (Şekil 12) grupların One-way ANOVA testi ile karşılaştırılmasında tüm gruplarda asprosin immünreaktivitesinde anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

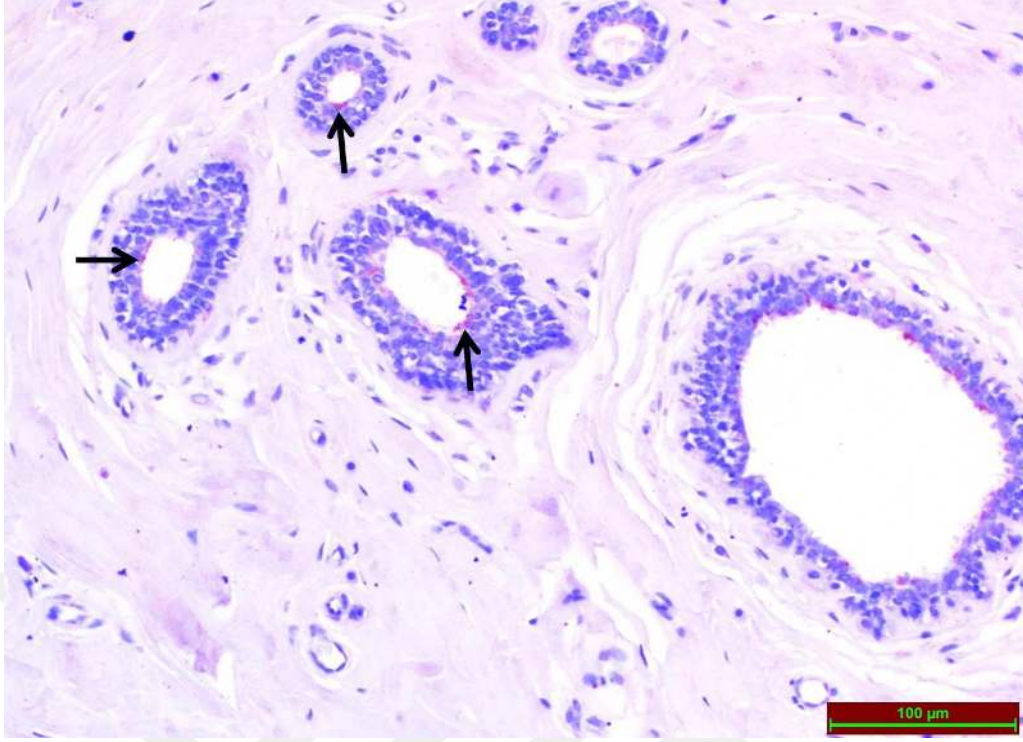
**Tablo 2.** Tüm grupların Asprosin ve METRNL Histoskorlarının karşılaştırması

|                    | Kontrol     | Grade 1     | Grade 2     | Grade 3     | P      |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Asprosin Histoskor | 0,310±0,151 | 1,285±0,416 | 1,195±0,390 | 1,230±0,408 | <0,001 |
| METRNL Histoskor   | 0,312±0,172 | 1,225±0,381 | 1,250±0,408 | 1,210±0,420 | <0,001 |

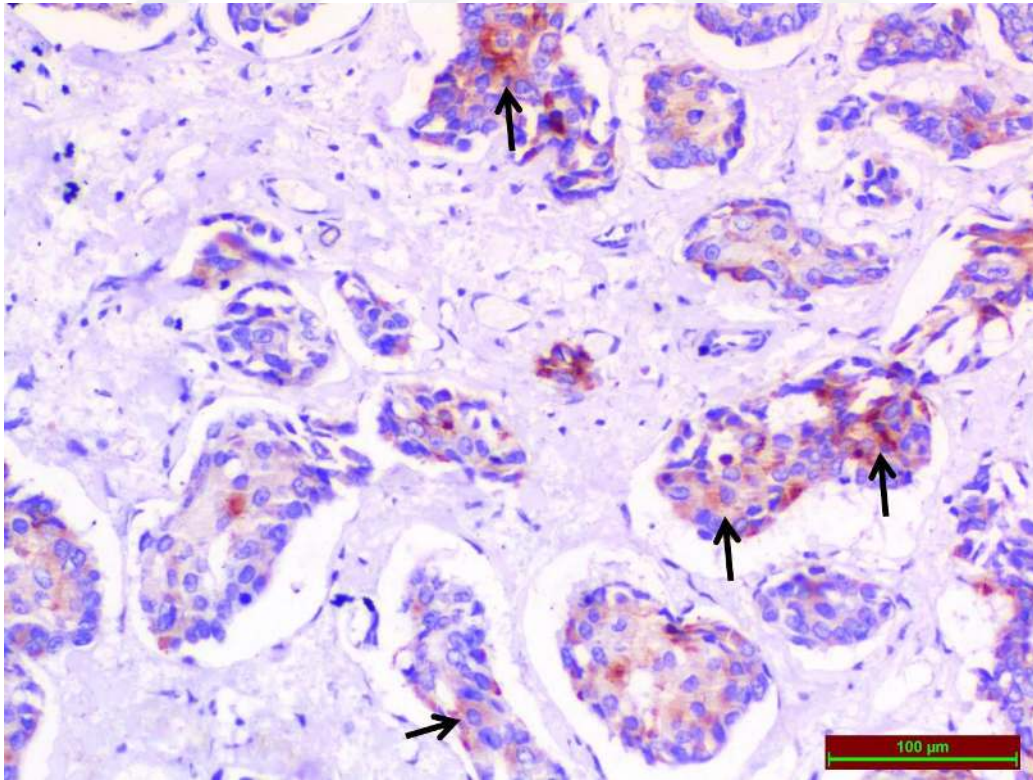
One-way ANOVA testi sonrasında grupların ikili karşılaştırması için yapılan Posthoc Tukey testi sonucunda Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grade 1 ( $p<0,001$ ), Grade 2 ( $p<0,001$ ) ve Grade 3 ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı farklılığın olduğu ve tüm gradelerde asprosin immunreaktivitesinde artış olduğu tespit edildi. Fakat Grade 1 karşılaştırıldığında Grade 2 ( $p=0,857$ ) ve Grade 3 ( $p=0,962$ ) de asprosin immunreaktivitesinde anlamlı oranda farklılık olmadığı tespit edildi. Grade 2 ve Grade 3'ün ikili karşılaştırmasında da asprosin immunreaktivitesinde anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0,990$ ). (Tablo 3)

**Tablo 3.** Asprosin histoskorunun Gruplar arası karşılaştırması

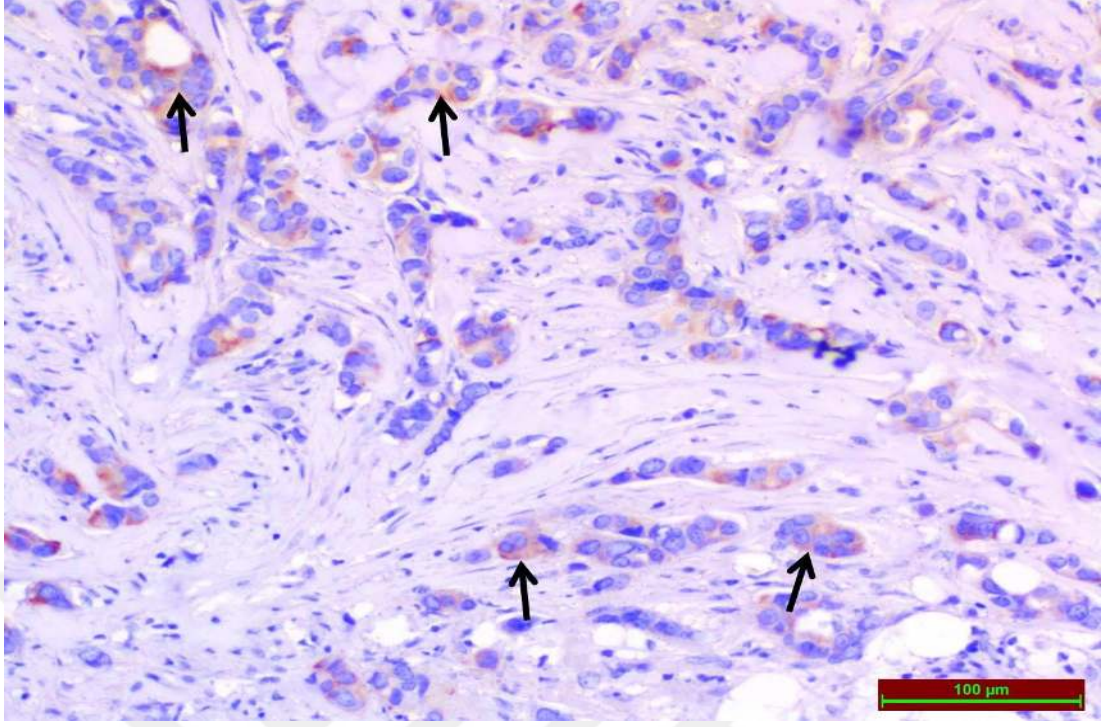
|         |         | p      | 95% Confidence Interval |
|---------|---------|--------|-------------------------|
| Kontrol | Grade 1 | <0,001 | -1,2728-0,6772          |
|         | Grade 2 | <0,001 | -1,1828-,5872           |
|         | Grade 3 | <0,001 | -1,2178-0,6222          |
| Grade 1 | Grade 2 | 0,857  | -0,2078-0,3878          |
|         | Grade3  | 0,962  | -0,2428-0,3528          |
| Grade 2 | Grade 3 | 0,990  | -0,3328-0,2628          |



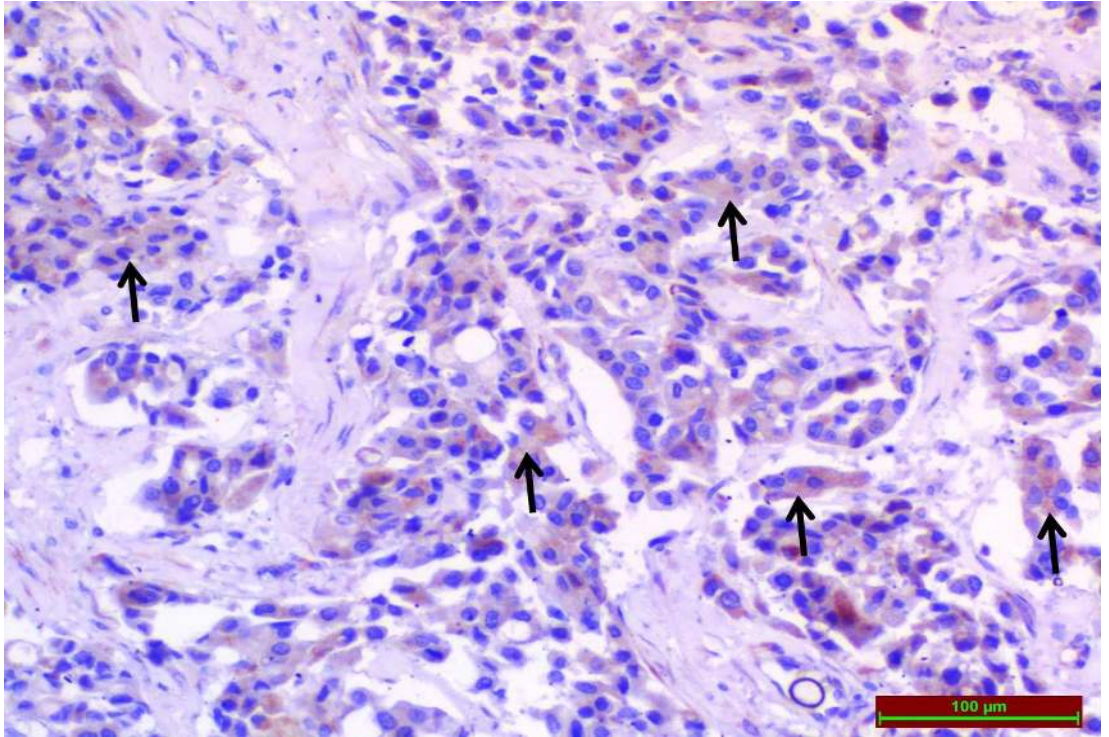
Şekil 9. Kontrol meme dokusunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 10. Grade I invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).



**Şekil 11.** Grade II invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).



**Şekil 12.** Grade III invaziv meme karsinomunda asprosin immünreaktivitesi (siyah ok).

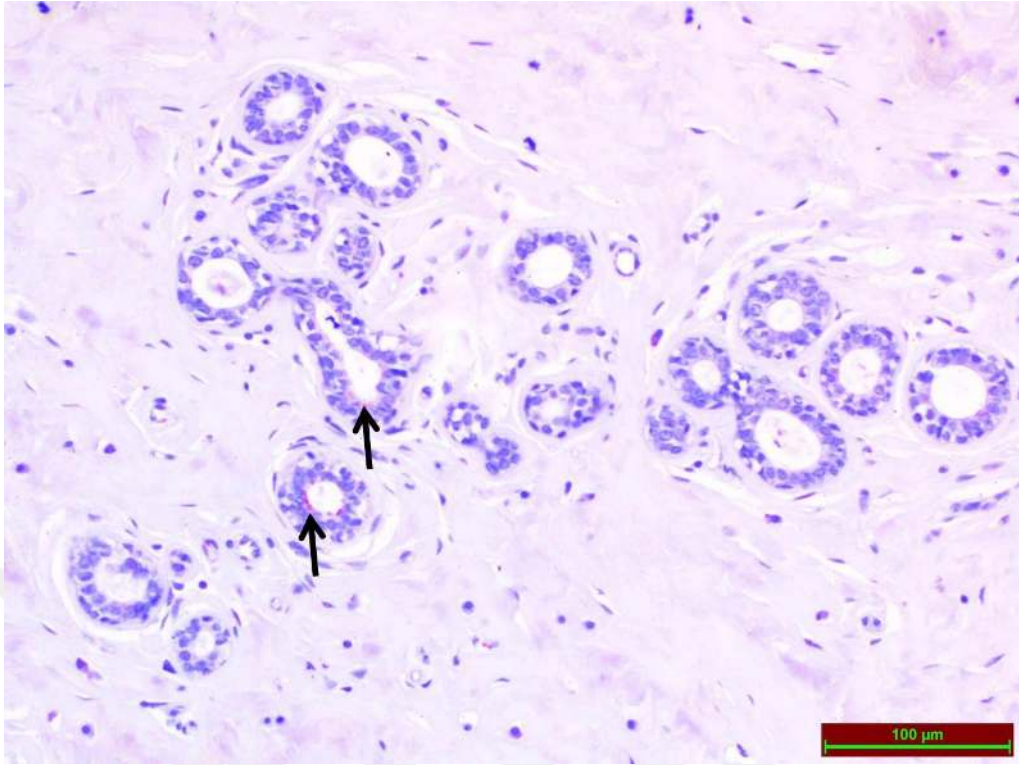
### 5.2.2. Meteorin Like protein İmmünreaktivitesi

METRNL immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohisto kimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol (Şekil 13), Grade 1 (Şekil 14), Grade 2 (Şekil 15) ve Grade 3 (Şekil 16) grupların One-way ANOVA testi ile karşılaştırılmaında tüm gruplar arasında METRNL immünreaktivitesinde anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). (Tablo 2)

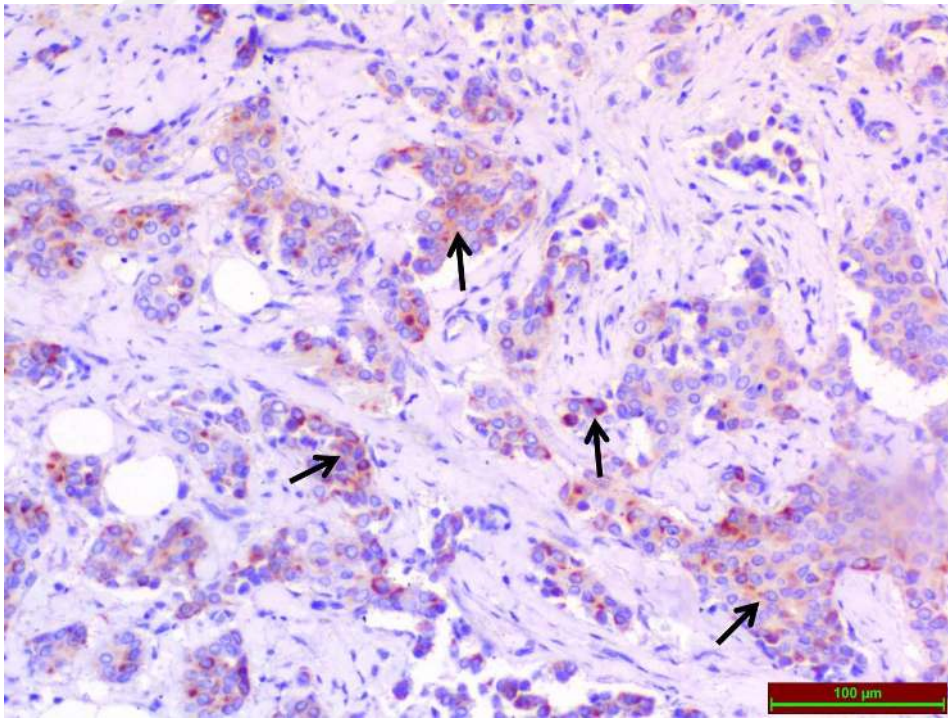
One-way ANOVA testi sonrasında grupların ikili karşılaştırması için yapılan Posthoc Tukey testi sonucunda Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grade 1 ( $p<0,001$ ), Grade 2 ( $p<0,001$ ) ve Grade 3 ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı farklılığın olduğu ve tüm gradelerde METRNL immünreaktivitesinde artış olduğu tespit edildi. Fakat Grade 1 karşılaştırıldığında Grade 2 ( $p=0,996$ ) ve Grade 3 ( $p=0,999$ ) de METRNL immünreaktivitesinde anlamlı oranda farklılık olmadığı tespit edildi. Grade 2 ve Grade 3'ün ikili karşılaştırmasında da METRNL immünreaktivitesinde anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p=0,985$ ). (Tablo 4)

**Tablo 4.** METRNL histoskorunun Gruplar arası karşılaştırması

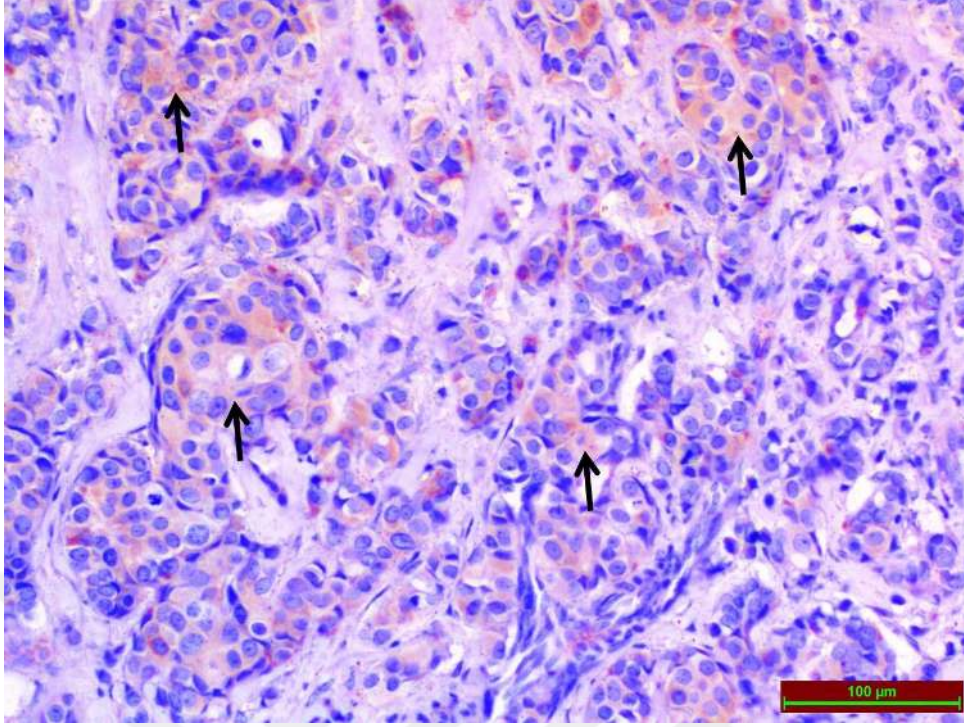
|         |         | p      | 95% Confidence Interval |
|---------|---------|--------|-------------------------|
| Kontrol | Grade 1 | <0,001 | -1,2109-0,6141          |
|         | Grade 2 | <0,001 | -1,2359-0,6391          |
|         | Grade 3 | <0,001 | -1,1959-0,5991          |
| Grade 1 | Grade 2 | 0,996  | -0,3234-0,2734          |
|         | Grade3  | 0,999  | -0,2584-0,3384          |
| Grade 2 | Grade 3 | 0,985  | -0,2584-0,3384          |



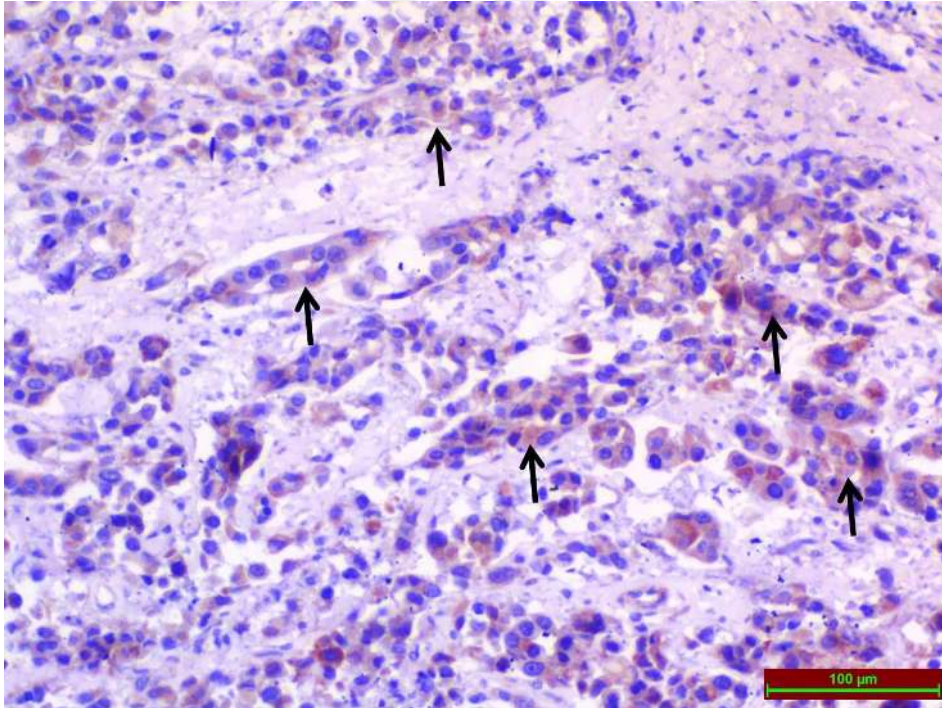
**Şekil 13.** Kontrol meme dokusunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).



**Şekil 14.** Grade I invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).



**Şekil 15.** Grade II invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).



**Şekil 16.** Grade III invaziv meme karsinomunda METRNL immünreaktivitesi (siyah ok).

## 6. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık, tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (1). Meme kanseri etiyopatolojisinin açıklanmasına ek olarak erken tanı, önleme, prognoz tahmininde kullanılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilmesinden dolayı kanserde farklı yeni molekülerin ve biyobelirteçlerin araştırılması ile ilgili olarak bir çok bilimsel çalışma yapılmaktadır (80).

Asprosin ve METRNL proteinleri son yıllarda birçok hastalığın tanı ve patogenizinde araştırılan adipokinlerdir. Asprosin, siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ı ikinci haberci olarak kullanan ve G protein-cAMP- protein kinaz (PKA) yolağını harekete geçirerek hepatik glikoz üretimini indükleyen ve dolaşıma hızlı bir şekilde glikoz salınmasına yol açan ve özellikle beyaz yağ dokusundan salınan bir adipokindir (10). Asprosinin bir diğer özelliği de insülin direnci ile ilişkisidir. Araştırmalarda asprosinin açlık esnasında karaciğerdeki glikoz ve insülin üretimi ile yakından ilişkili olduğu ve varlığının insülin direnci için patolojik bir risk faktörü olduğu saptanmış, diyabet gelişimine zemin hazırlayabileceği ifade edilmiştir (10, 76). İnsülin direncine bağlı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) uyarılabilir (10). IGF-1'in birçok çalışmada çeşitli solid tümörlerde rol aldığı ve tümör derecesi ile kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Asprosinin bazı kanser ve kanser ile ilişkili olabilecek durumlarda da düzeyinin etkilendiği gösterilmiştir. Du ve ark. patolojik olarak doğrulanmış gastrointestinal veya akciğer kanseri olan 120 tedavi görmemiş hastada içerisinde 51 kaşeksi, 32 hastada ise anoreksisi olan hastadan oluşan çalışmada asprosin seviyelerinin, kaşeksi olan ve olmayan hastalar arasında önemli ölçüde farklılık olmadığını fakat anoreksi olan hastalarda,

anoreksi olmayan hastalara kıyasla asprosin seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit etmiştir (82). Birçok adipokin, kanserin oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynar. Örneğin leptinin kanserde yükselir ve hücre proliferasyonuna, apoptozun inhibisyonuna ve anjiyogeneze katkısının olduğu fakat adiponektinin ise genellikle kanserde azalır ve karsinogeneze karşı koruyucu olarak kabul edilir (83,84). Asprosin ile kanser arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte öne sürülen bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Asprosin G protein-cAMP-protein kinaz (PKA) yolunu aktive ederek glikoz üretimini indükler, bu da glikozun dolaşıma hızlı salınımı ile sonuçlanır (10). CAMP/PKA yolu, hipoksiye hücrel bir yanıt olarak görünebilir ve oksidatif strese neden olan reaktif oksijen metabolitlerinin seviyesini artırabilir. Hücrel serbest oksijen radikalleri üretiminin neden olduğu oksidatif stres, kanser gelişiminde rol oynayabilir. (85) Kanser ile asprosin ilişkisinde etkili olabilecek bir diğer fikirde asprosin salınımının artması sonucu insülin direncine bağlı olarak IGF-1 artması ve IGF-1'nin de karsinogenezi uyurabileceği yönündedir (86). IGF-1'in ayrıca çeşitli kanserlerin gelişmesine ve metastazına katıldığı bilinmektedir (87). Ayrıca insülin direncinde tip 2 DM, kalp ve damar hastalıkları, özofagus adenokarsinomu, kolon, rektum, pankreas ve safra kesesi kanserleri gibi birçok patolojik durumun moleküler patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (88). Ayrıca asprosin seviyeleri proinflamatuvar sitokin salınımını artırabilir (89). Bozulmuş oksidan-antioksidan dengesinin bir sonucu olarak sistemik inflamasyon, ve kanser gelişiminde anahtar rolü olan nükleer faktör  $\kappa B$ 'yi aktive eder. (89). Öne sürülen bu mekanizmalara rağmen Kanserlerde asprosin düzeyi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Du ve arkadaşları gastrit ve mide kanseri hastaları arasında asprosin düzeylerinde anlamlı bir fark

olmadığını ayrıca mide kanseri operasyon öncesi ve sonrası asprosin düzeylerinde bir anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. (82.) Fakat Kerslake et al. asprosin, erken (I ve II) ve geç (III ve IV) over kanseri evrelerine göre gruplandırıldığında evreye özgü bir değişiklik olmadığını fakat tüm farklı histolojik alt tiplerde anormal şekilde eksprese edildiğini tespit etmiştir (90). Son çalışmalar, adipokin seviyelerindeki değişikliklerin meme kanseri gelişimi için de önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (92). Kocaman ve ark. yaptıkları çalışmada malign mezotelyoma dokularında asprosin ekspresyonunun arttığını tespit etmişler ve asprosinin malign mezotelyoma tanısında biyobelirteçler olarak yararlı olabileceğini önermişlerdir (66). Çalışmamızda da asprosin immünreaktivitesinin invaziv meme kanseri hücrelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda arttığını tespit ettik. Fakat meme kanseri gradeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığını saptadık.

METRNL, glukoz toleransını artırabilen ve insülin direncini etkileyebilen, iskelet kası ve beyaz yağ dokusunda yüksek ekspresyon seviyeleri gösteren bir peptid yapılı molekül olup hücrelerde enerji artışına sebep olduğu da bilinmektedir (11, 12). METRNL ayrıca sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarında ve ayrıca insan romatoid artritinin sinovyal membranlarında önemli ölçüde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (62). IL-39, otoimmün hastalıklarda ve cilt patolojilerinde proinflamatuvar bir rol oynamaktadır. (11). Fakat METRNL'nin kanser oluşumundaki rolü tam olarak anlaşılmamıştır. METRNL'nin anjiyogenezin düzenlenmesinde yer alması nedeniyle tümör oluşumunda rolü olabilir (92). Çünkü Anjiyogenez, tümör hücrelerinin büyümesi için önemlidir ve gelişmiş tümörler genellikle zengin bir vasküler tabana sahiptir. Hatta anjiyogenez yollarının bloke

edilmesinin, çeşitli kanser hasta tiplerinde prognozu iyileştirmek için etkili bir strateji olduğu gösterilmiştir (93). Xu ve ark. Kolorektal kanser dokuları ve normal dokular arasında METRNL ekspresyonunu karşılaştırmış ve METRNL'nin kolorektal kanser dokularında önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde eksprese edildiğini tespit etmişlerdir (94). Ayrıca aynı çalışmada kolorektal kanserde klinik evre ve histolojik grade arttıkça METRNL ekspresyon seviyelerinin de arttığını bu nedenle de bu hastalarda kötü prognoz için öngörücü bir faktör olabileceğini önermişlerdir. Ayrıca Kocaman ve ark. yaptıkları çalışmada malign mezotelyoma dokularında METRNL ekspresyonunun arttığını tespit etmişler ve METRNL'nin malign mezotelyoma tanısında biyobelirteçler olarak yararlı olabileceğini önermişlerdir (66). Çalışmamızda invaziv meme kanserinde histopatolojik olarak METRNL immünreaktivitesinin arttığını fakat meme CA evreleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak invaziv meme kanserinde asprosin ve METRNL hücresel düzeyde immün reaktivitesi artmakta fakat meme kanseri gradeleri arasında farklılığın olmadığını tespit ettik. Meme kanseri tanısında ve prognozunda serum belirteci olarak bu peptidlerin kullanılabilirliğinin tespit edilmesi için daha kapsamlı çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7-30.
2. Özmen V. Breast Cancer Screening: Current Controversies. *The Journal of Breast Health* 2011;7(1):1-4.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2): 74-108.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
5. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Antoni S, Soerjomataram I, Forman D. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71
6. Warburg O. Chemical constitution of respiration ferment. *Science* 1928; 68(1767): 437–443.
7. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008;13(6):472–82.
8. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med* 2012;209(2):211-5.
9. Solomon JP, Hansel DE. Morphologic and molecular characteristics of bladder cancer. *Surg Pathol Clin*. 2015;8(4):663–676.
10. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B. 2016. Asprosin, a fasting-induced gluconeogenic protein hormone. *Cell*. 165:566–579.
11. Zheng Si-Li, Li Zhi-Yong, Song Jie, Liu Jian-Min, Miao Chao-Yu, Metrn1: a secreted protein with new emerging functions *Acta Pharmacologica Sinica* 2016; 37: 571–579.
12. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacımuftuoğlu A, Shin YK, Jeong JH. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):122.
13. Forsyth IA. The mammary gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1991. 5(4):809-832.
14. Ross MH, Pawlina W, Histology a text and atlas. 6th ed.; Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins: London, 2011; 863-872.
15. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006;33:455-502.
16. Onat D. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 1996,; 39:77.
17. Robinson GW, Karpf AB, Kratochwil K. Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1999;4(1):9-19.
18. Gabriel A, Maxwell GP. Breast Embryology. <https://emedicine.medscape.com/> Erişim tarihi: 22.12.2021.

19. Cooper A. On the Anatomy of the Breast. London: Harrison and Co Printers; 1840.
20. Bland K, Copeland E. The Breast-Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.
21. Pandya S, Richard G. Breast Development and Anatomy, Clinical Obstetrics and Gynecology: March 2011; 54: 91-95
22. Harris JR, Hellman S, Henderson IC. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB 1991: 1–13.19).
23. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. Anat Histol Embryol 2002; 31: 3–7.
24. Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. Meme Hastalıkları. Editörler: Ünal G, Ünal H. Nobel Tıp Kitapevleri 2001: 10–28.
25. Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme Anatomisi. Meme Kanseri Editörler: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitapevleri 2003: 1–12.
26. Cody HS. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? Surg Oncol Clin N Am 2010; 19: 507-17.
27. Başoğlu, M., Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histoloji ve Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2010, 3, (3), 1-7.
28. Lemone- P.; Burke, K.M., Medical Surgical Nursing –Critical Thinking in Client Care, California 1996, 2039-2057.]
29. Pathology, U.o.V.D.o. I. Gross Anatomy and Histology. 1998-2007 [cited; Available from: [www.med-ed.virginia.edu/courses/path/gyn/breast1.cfm](http://www.med-ed.virginia.edu/courses/path/gyn/breast1.cfm).
30. Cardiff RD. Are the TDLU of the human the same as the LAof mice? J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998; 3: 3–5.
31. Junqueira L, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 10th ed. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003.
32. Stranding S (ed). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005:7.
33. Pitelka DR. The mammary gland. In: Weiss L (ed) Cell and tissue biology: a textbook of histology. Elsevier Bomedical, New York 1988: 880–98.
34. Abraham L, Kierszenbaum MD., Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006: 602-606.
35. Sönmez, B., Meme Kanseri ve Tedavi Yöntemleri. Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri, 2012.
36. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford), 2013;31(1): 11-14.
37. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490(7418):61-70.

38. Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *Am J Clin Oncol*. 2008; 31(5):504-6
39. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health*. 1996. 17:47-67.
40. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril*. 2004 ; 82(1):186-95.
41. Hankinson SE, Eliassen AH. Circulating sex steroids and breast cancer risk in premenopausal women. *Horm Cancer*. 2010; 1(1):2-10.
42. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(8):606-616.
43. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(26):2025-32.
44. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006; 7(11):910-8.
45. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9352):125-9.
46. Page DL. Breast lesions, pathology and cancer risk. *Breast J*. 2004;10: 3-4.
47. Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 1991;18(1): 11-17.
48. Stoll BA. Breast cancer and the western diet: role of fatty acids and antioxidant vitamins. *Eur J Cancer*. 1998;34(12):1852-1856.
49. Holmes MD, Willett WC. Does diet affect breast cancer risk? *Breast Cancer Res*. 2004; 6(4):170-178.
50. Han D, Nie J, Bonner MR, McCann SE, Muti P, Trevisan M, et al. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *Int J Cancer*. 2006 Dec 15. 119(12):2931-7.
51. Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 84(3): 273-288.
52. Gammon MD, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Kabat GC, Hatch M, et al. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence. *Environ Res*. 2004; 96(2):176-85.
53. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (1):7-33.
54. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®): Health Professional Version. September 21, 2021.

55. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):35-43.
56. Moinfar F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: evolution of Azzopardi's "clinging" concept. *Semin Diagn Pathol*. 2010 Feb. 27 (1):37-48.
57. Abdelmessieh P, Katz J. Breast Cancer Histology. <https://emedicine.medscape.com/> Erişim Tarihi: 01.01.2022
58. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22(3):207-219.
59. Jorns JM, Healy P, Zhao L. Review of estrogen receptor, progesterone receptor, and her-2/neu immunohistochemistry impacts on treatment for a small subset of breast cancer patients transferring care to another institution. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(11):1660-1663.
60. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(4):344-54.
61. Jorgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. *Exp Neurol*. 2012;233(1):172-81.
62. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*. 2015;156(2):119-27. )
63. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-91.).
64. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204180.
65. Chunga HS, Hwang SY, Choia JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ. 2018. Implications of circulating meteorin-like (METRNL) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 136:100–107.
66. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission* 2020; 95:171-175.
67. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Solar MD, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-579.
68. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2548–56.
69. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372 425–432.

70. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 26746–26749.
71. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism* 2015;64(1):131-145.
72. Greenhill C. Liver: Asprosin - new hormone involved in hepatic glucose release. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 312.
73. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2017; 17: 30430–30438.
74. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu, J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*, 2020; 11: 64.
75. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes*, 2020; 69(4): 559-566.
76. Duerrschmid C, He Y, Wang C. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453.
77. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with poly cystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220–223.
78. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y. OLFR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism*, 2019; 30(2): 319-328.
79. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992. 22 (3):207-19.
80. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(4):245-262.
81. Mhawech P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of cell cycle proteins in T1a and T1b urothelial bladder carcinoma and their value in predicting tumor progression. *Cancer* 2004; 2367-2375.
82. Du C, Wang C, Guan X, Li J, Du X, Xu Z, Li B, Liu Y, Fu F, Huo H, Zheng Z. Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021; 29(3):1369-1375.
83. Diakowska D, Markocka-Maczka K, Szelachowski P, Grabowski K (2014) Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gas- troesophageal cancer patients. *Dis Markers* 2014;619649].
84. Ghasemi A, Saeidi J, Azimi-Nejad M, Hashemy SI. Leptin- induced signaling pathways in cancer cell migration and invasion. *Cell Oncol* 2019; 42:243–260.
85. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission* 2020; 95:171-175.
86. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediat Inflamm* 2018; 20: 2015–2017.

87. Baserga R, Hongo A, Rubini M. IGF-1 receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: 105–126.
88. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Bodymass index and risk of 22 specific cancers: a population based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755– 765.
89. Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging* 2011; 3: 304–310.
90. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, Jeyaneethi J, Randeva HS, Pados G, Kyrou I, Karteris E. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2021;22(3):650.
91. Gui Y, Pan Q, Chen X, Xu S, Luo X, Chen L. The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:75389- 75399.
92. Park JA, Lee HS, Ko KJ, Park SY, Kim JH, Choe G, Kweon HS, Song HS, Ahn JC, Yu YS, Kim KW. Meteorin regulates angiogenesis at the gliovascular interface. *Glia.* 2008;56(3):247-58.
93. Chan, E. Angiogenesis in colorectal cancer: Antibodies. *Cancer Journal*, 2016; 22(3):179–181. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000 000200>
94. Xu X, Zhang C, Xia Y, Yu J. Over expression of METRN predicts poor clinical prognosis in colorectal cancer. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: 1102