



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA AURORA KİNAZ B’NİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UĞUR CAN DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. HAVVA BELMA KOÇER

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA AURORA KİNAZ B’NİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UĞUR CAN DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. HAVVA BELMA KOÇER

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Genel Cerrahi

Tez Sahibi : Uğur Can DÜLGER

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : MEME KANSERLİ HASTALARDA AURORA KİNAZ B'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18/01/2022 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

*Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022-7-25-30/SA-2 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

.. / .. / ..

Uğur Can DÜLGER

İmza

TEŞEKKÜR

Saygıdeğer Prof. Dr. H. Belma KOÇER' e uzmanlık eğitimim sırasında bilgisi, hoşgörüsü, engin deneyimleri ile her zaman eğitimime destek verdiği, mesleki gelişimimi değerli katkılarıyla zenginleştirdiği ve tez danışmanım olarak bu tezin oluşumunda her aşamadaki sayısız katkıları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Saygıdeğer hocamın emeklerini asla ödeyemeyeceğim.

Cerrahi asistanlığım süresince, klinisyenliğimin ve cerrahi becerilerimin gelişmesinde çok önemli rol oynayan ve gerek medikal gerek paramedikal alanda bana çok şey katan klinik ve eğitim sorumlularım Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ ve Prof. Dr. Fatih ALTINTOPRAK'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygıdeğer Prof. Dr. Metin ERCAN, Prof. Dr. Kerem KARAMAN, Doç. Dr. Zülfü BAYHAN, Doç. Dr. Barış MANTOĞLU, Doç. Dr. Enis DİKİCİER, Dr. Öğr. Üyesi Adem YÜKSEL, Dr. Öğr. Üyesi Necattin FIRAT, Dr. Öğr. Üyesi Emrah AKIN' a cerrahi becerileri ve bilgilerinden yararlanma şansını bana sundukları için teşekkürü borç bilirim.

Eğitim sürecimde beni destekleyen, cerrahi bilimi ve sanatını öğrenmemde yardımlarıyla cerrahi tecrübəimin gelişmesine katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan zevk aldığım uzman abilerime minnettarım ve teşekkür ederim.

Beni destekleyen bir aile olan Genel cerrahi asistanı olmanın zorlukları ve keyiflerini paylaştığım, asistan meslektaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalından Doç Dr Gamze Güney ESKİLER'e, tez projemdeki önemli desteklerinden dolayı minnettarım ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni destekleyen, maddi manevi her anlamda her türlü desteği eksik etmeyen ve özveri ile beni bugüne getiren anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Uğur Can DÜLGER

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Meme Kanseri İnsidans-Epidemiyolojisi	4
2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.2.1 Cinsiyet	4
2.2.2 Yaş	4
2.2.3 Endokrin faktörler.....	4
2.2.4 Aile öyküsü	5
2.2.5 Genetik faktörler	5
2.2.6 Radyasyon maruziyeti.....	6
2.2.7 Bazı meme lezyonları	6
2.3 Meme Kanserlerinin Moleküler Subtipleri.....	6
2.3.1 Luminal A	7
2.3.2 Luminal B	7
2.3.3 Triple negatif.....	7
2.3.4 HER2 pozitif	8
2.3.5 Normal-benzeri meme kanseri.....	8
2.4 Meme Kanseri Etyopatogenezi.....	8
2.5 Aurora Kinaz Enziminin Yapısı, Lokalizasyonu ve Fonksiyonları	9
2.5.1 Aurora kinazların yapısı.....	9
2.5.2 Aurora kinazların lokalizasyonu	9
2.5.3 Aurora kinazların işlevleri	9
2.5.4 Aurora kinazların kanserdeki rolleri	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1 Hastalar ve Numuneler	14
3.2 Serumdan AURKB'nin Kolorimetrik Tayini	14
3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1 Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Bulguları	16
4.2 Aurora Kinaz B Ekspresyonunun Hasta ve Sağlıklı Kadınlarda Değerlendirilmesi	23
4.3 Hastalardaki Aurora Kinaz B Ekspresyonunun Tümörlerin Enzim Reseptörlerine Göre Değerlendirilmesi;.....	24
4.4 Klinikopatolojik Verilerin Analizi	27
4.5 Enzim Düzeyi Üzerinde Eşik Değeri Belirlenmesi	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
5.1 Meme Kanseri Hastalarında Aurora Kinaz B Düzeylerinin Değerlendirilmesi38	
5.2 Hormon Reseptörleri ve Moleküler Subtipler İle Aurora Kinaz B Düzeylerinin İlişkisi	39
5.3 Hormon Reseptörü Pozitifliği İle Aurora Kinaz B Düzeylerinin İlişkisi	41
5.4 Aurora Kinaz B Düzeyinin Meme Kanseri Hastalarda Kullanımı.....	42
5.5 Görüş ve Öneriler	42
6. KAYNAKLAR	45
7. EKLER.....	57
EK-1: Etik kurul kararı.....	57
ÖZGEÇMİŞ	58

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

APC/C: Anafaz teşvik edici kompleks/siklozom

AURKA: Aurora Kinaz A

AURKB: Aurora Kinaz B

AURKC: Aurora Kinaz C

CDC25B: Hücre bölünme döngüsü fosfataz 25B

Cdh1: Cadherin-1

Cdk1: Siklin bağımlı kinaz 1'in

EMT: Epitelyal-mezenkimal geçiş

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü 2

INCENP: İç sentromer proteini

MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz

MKLP1: Mitotik kinesin benzeri protein 1

PKC: Protein kinaz C

PP1: Protein fosfataz 1

ROC: Receiver operating characteristic

SD: Standart sapma

TACC 1: Transforme asidik sarmal sarmal 1

TPX2: Xenopus kinesin benzeri protein 2

TRAIL: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Çalışma grubundaki hasta ve sağlıklı kişi sayıları.....	17
Şekil 4.2. Çalışma grubundaki hastaların subgruplara göre yaş ortalaması	18
Şekil 4.3. Çalışma grubundaki hastaların yaş dağılımı.....	18
Şekil 4.4. Çalışma grubundaki hastaların kanser evrelerinin dağılımı	19
Şekil 4.5. Çalışma grubundaki hastaların aksilla ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları.	19
Şekil 4.6. Çalışma grubundaki hastaların patoloji raporlarındaki histolojik gradeleri.	20
Şekil 4.7. Çalışma grubundaki hastaların estrogen, progesteron ve C-ERB-2 reseptör oranları	20
Şekil 4.8. Çalışma grubundaki hastaların moleküler subtipleri	21
Şekil 4.9. Çalışma grubundaki hastaların ki-67 indeksi dağılımları.....	21
Şekil 4.10. pN sınıflamasına göre çalışma grubundaki hasta sayıları	22
Şekil 4.11. Hasta ve sağlıklı kadınların ortalama Aurora Kinaz B değerleri ve p değeri.....	24
Şekil 4.12. Hastaların moleküler subtiplerine göre ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyleri ve p değerleri.....	26
Şekil 4.13. Aurora Kinaz B için çizilen ROC eğrisi.....	33
Şekil 5.1. HER2 ve estrogen reseptörleri MAPK/ERK ve Myc yolağını indükleyerek Aurora Kinazları aktive edebilir.....	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı kadınların tanı anındaki ortalama Aurora Kinaz B değerleri ve p değeri.....	23
Tablo 4.2. Hastaların moleküler subtiplerine göre ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyleri ve sağlıklı kadınlar ile kıyaslandığındaki p değerleri.....	25
Tablo 4.3. Sağlıklı kadınlar ve hormon reseptörlerine göre kategorize edilen meme kanseri hastalarında Aurora Kinaz B enzimi ekspresyonlarının ortalama ng/ml ve p değerleri.....	26
Tablo 4.4. Aurora Kinaz B düzeylerinin sayısal klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkileri	27
Tablo 4.5. Aurora Kinaz B ekspresyon değerlerinin ordinal klinikopatolojik ve demografik parametrelerle karşılaştırılması.....	29

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kadınlarda meme kanseri en yaygın görülen kanser türüdür. Aurora Kinaz B meme kanseri oluşumu ve gelişiminde etkili serin/tironin kinaz ailesinden bir enzimdir. Bu çalışmada meme kanseri hastalarında Aurora Kinaz B enzim ekspresyonunu ve Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri subtiplerindeki düzeylerinin değişimi ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Aurora Kinaz B protein düzeyi 17 sağlıklı kontrol grubu, 22 Luminal A, 22 Luminal B, 22 HER2 pozitif, 22 Triple negatif meme kanserli hastadan alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi analiz edildi.

BULGULAR: Meme kanseri hastaların Aurora Kinaz B düzeyleri sağlıklı kadınların Aurora Kinaz B düzeylerinden daha yüksek bulundu ($p=0,018$). Luminal A ve HER2+ tümörü olan hastaların Aurora Kinaz B düzeyleri sağlıklı kadınlardan daha yüksek saptandı. ($p= 0,014$ ve $p=0,034$) Hormon reseptörü pozitifliği Aurora Kinaz B düzeyleri ile yüksek derecede ilişkili bulundu ($p=0,009$). HER-2 reseptör pozitifliği Aurora Kinaz B düzeyleri ile düşük derecede ilişkili bulundu ($p=0,067$).

SONUÇ: Aurora Kinaz B enziminin meme kanseri hastalarında sağlıklı kadınlara göre yüksek olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Luminal A ve HER2+ meme kanserlerindeki artmış Aurora Kinaz B seviyesi saptanmıştır. Aurora Kinaz B enziminin artmış etkinliğinin moleküler subtipler ile ilişkisini ortaya konulması meme kanserine yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Aurora kinase B, meme kanseri, moleküler subtipler

ABSTRACT

Evaluation of the prognostic importance of Aurora Kinase B and its relationship with clinicopathological parameters in breast cancer patients

AIM: Breast cancer is the most common type of cancer in women. Aurora Kinase B is a serine/threonine kinase family enzyme involved in the formation and development of breast cancer. The aim of this study was to investigate the expression of Aurora Kinase B enzyme in breast cancer patients and the changes in its levels in Luminal A, Luminal B, HER2 positive and triple negative breast cancer subtypes and its correlation with clinicopathologic parameters.

METHOD: Aurora Kinase B protein levels were analyzed by ELISA in serum samples obtained from 17 healthy controls, 22 Luminal A, 22 Luminal B, 22 HER2 positive and 22 triple negative breast cancer patients.

RESULTS: Aurora Kinase B levels of breast cancer patients were higher than Aurora Kinase B levels of healthy women ($p=0.018$). Aurora Kinase B levels of patients with Luminal A and HER2+ tumors were higher than those of healthy women ($p=0.014$ and $p=0.034$). Hormone receptor positivity was highly correlated with Aurora Kinase B levels ($p=0.009$). HER-2 receptor positivity was associated with Aurora Kinase B levels to a low degree ($p=0.067$).

CONCLUSION: Our study showed that Aurora Kinase B enzyme levels were higher in breast cancer patients compared to healthy women. Increased Aurora Kinase B levels were found in Luminal A and HER2+ breast cancers. By revealing the relationship between the increased activity of Aurora Kinase B enzyme and molecular subtypes, we contribute to the development of new treatment strategies for breast cancer.

Key Words: Aurora kinase B, breast cancer, molecular subtypes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Farklı klinik-patolojik ve moleküler karakteristiklere sahip olan meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan kanser çeşididir. Meme kanserleri farklı histolojik tipte oldukları gibi, hormon reseptörleri ekspresyonlarına göre farklı moleküler subtiplere de sahip olabilirler. Hormon pozitif tümörler daha yavaş büyüyen ve daha iyi prognostik kriterlere sahip oldukları gibi HER2 (+) tümörler ve Triple negatif tümörler daha hızlı büyüyen ve daha kötü prognostik kriterlere eşlik eden tümörlerdir. Son yıllarda HER2 (+) ve Triple negatif tümörlerde tedavi seçeneklerini artırmaya yönelik çalışmalar ve araştırmalar hız kazanmıştır.

Triple negatif meme kanseri çoğunlukla tüm meme kanseri hastalarının yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve genelde 40 yaşın altındaki premenopozal genç kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Oldukça invazivdir ve hastalarının yaklaşık %46'sında uzak metastaz olmaktadır. Tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde mortalite oranı %40'ları bulmaktadır. İstatistikler metastaz sonrası medyan sağkalım süresinin sadece 13,3 ay olduğunu ve ameliyat sonrası nüks oranının %25'e kadar yükseldiğini göstermektedir. (Yin ve ark., 2020). Hedefli tedavi seçenekleri hormon ve HER-2/NEU reseptörleri negatif olduğu için sınırlı olan triple negatif meme kanseri, agresif tümör özelliği ve uzak organlara yayılma ile tanımlanır. Endokrin terapisine veya moleküler hedefe yönelik tedaviye duyarlı değildir. Agresif karakteri ve tedavisindeki güçlükler nedeni ile triple negatif meme kanseri üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır.

Günümüzde meme kanserinden kaynaklanan ölüm oranlarında belirgin bir azalma olmasına rağmen, hastalarda uygulanan kemoterapik ilaçlara karşı gelişen ilaç direnci, metastaz ve rekürrens gelişmesine ve tedavinin başarısız olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavinin başarısız olmasına neden olan moleküler mekanizmaların ve bu mekanizmaların düzenlenmesinde görev alan genlerin ekspresyon seviyesinde değişime neden olan belirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Aurora kinazlar hücre proliferasyonunda rol oynayan protein yapıda enzimlerdir. Bu enzim grubu mitoz bölünmenin özellikle metafaz fazında görev alırlar. Metafaz

evresinde kromozomlar hücrenin ekvatorial düzlemine dizilir ve iğ iplikleri gelmeye başlar. Aurora kinazlar sentrozom olgunlaşması, iğ ipliklerinin ekvatorial düzleme yerleşmesi ve düzeni, kromozom ayırımı ve sitokinaz gibi görevlerde rol alırlar. İnsanlarda Aurora A, Aurora B ve Aurora C olmak üzere üç çeşidi bulunmaktadır.

Aurora A mitoz bölünmenin profaz evresinde sentrozomların doğru bir şekilde çoğalması ve bölünmesini sağlarken, Aurora B mitotik iğciklerin sentromere tutunmasında görev alır. Aurora C ise germ hücrelerinde bulunur.

Aurora kinazların malignite olan ilişkisini ortaya koymaya yönelik pek çok araştırma bulunmaktadır. Ayrıca Aurora kinaz inhibitörlerinin over, meme, akciğer ve kolon kanseri gibi çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanımının etkinliği de yeni tedavi pencereleri açabilmesi açısından oldukça heyecan verici bir çalışma alanıdır.

Aurora Kinaz A ekspresyonunun meme kanseri (Cirak ve ark., 2015; Ferchichi ve ark., 2013), kolorektal kanser (Casorzo ve ark., 2015), özefagus kanseri (X. Wang ve ark., 2012; S.-B. Yang ve ark., 2007), akciğer kanseri (Lo Iacono ve ark., 2011), serviks kanseri (Twu ve ark., 2009), over kanseri (Davidson ve ark., 2014), prostat kanseri (Toughiri ve ark., 2013), AML (Kim ve ark., 2012) ve oral kanserlerde (Tatsuka ve ark., 2005) arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yalçın Çirak ve ekibinin 49 metastatik meme kanseri hastasının hücre kültüründe yaptığı çalışmada Aurora Kinaz A'nın prediktif ve prognostik gösterge olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Cirak ve ark., 2015).

İmen Ferchichi ve ekibinin yaptığı bir diğer çalışmada ise 104 meme kanserli hastanın parafin blok değerlendirmesinde Aurora Kinaz A ekspresyonunun %92,5 oranında arttığı ve bu yüksek ekspresyonun yüksek nükleer derece, progesteron reseptörünün düşük ekspresyonu ve pozitif nodal durum ile ilişkilendirilmiştir. (Ferchichi ve ark., 2013)

Aurora Kinaz B ekspresyonunun mide kanseri (Honma ve ark., 2014), meme kanseri (Y. Zhang ve ark., 2015), over kanseri (Davidson ve ark., 2014), kolorektal kanser (Tuncel ve ark., 2012), akciğer kanseri (Takeshita ve ark., 2013), serviks kanseri (Twu ve ark., 2009), prostat kanseri (Fadri-Moskwik ve ark., 2012), glioma (Diaz ve ark.,

2012), AML (Hartsink-Segers ve ark., 2013) ve oral kanserlerde (Pannone ve ark., 2011) arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Kenichi Honma ve ekibinin 110 mide kanseri tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada Aurora-B nin overekspresyonunun DNA aneuploidisine neden olarak gastrik kanserlerde kromozal instabiliteye yol açabileceğini göstermişlerdir. (Honma ve ark., 2014)

Handan Tuncel ve ekibinin kolorektal kanser tanısı ile opere edilen 65 hasta ile yaptığı çalışmada Aurora Kinaz B ekspresyonunun kolorektal kanserde lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (Tuncel ve ark., 2012)

Yiqian Zhang ve ekibinin 312 invazif meme karsinom tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada yüksek Aurora Kinaz B ekspresyonunun kemorezistansa neden olduğu ve kötü prognoz göstergesi olduğunu göstermişlerdir. (Y. Zhang ve ark., 2015)

Aurora Kinaz C ekspresyonunun meme kanseri (Zekri ve ark., 2012), prostat kanseri (Zekri ve ark., 2012), glioma (Diaz ve ark., 2012), kolorektal kanser (Hosseini ve ark., 2015) ve serviks kanserinde (Fujii ve ark., 2015) arttığı gösterilmiştir.

Mevcut çalışmada, amacımız meme kanserli hastalarda serum Auro Kinaz B düzeylerinin sağlıklı kadınların düzeyleri ile karşılaştırılması, ikinci amacımız meme kanseri nedeniyle opere edilen farklı reseptör ekspresyonuna sahip farklı subtiplere ait meme kanserli hastalarda Aurora Kinaz B ekspresyon seviyesinde değişimlerin belirlenmesi, üçüncü amacımız ise Aurora Kinaz B düzeylerinin meme kanserli hastaların klinikopatolojik parametreleri ile karşılaştırılmasıdır. Bu kapsamda, öncelikle meme kanseri hastalarının serum örneklerinde Aurora Kinaz B enzimi ekspresyonu ELISA analizi ile belirlenmiştir. Literatürde meme kanserinin klinikopatolojik özelliklerinin Aurora Kinaz B enzim aktivitesinin karşılaştırılmasına yönelik ve ELISA yöntemi kullanılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın farklı subtiplerdeki enzim aktivitesinin araştırılması açısından önem teşkil etmektedir. Bu kapsamda, bireysel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri İnsidans-Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadın cinsiyette en sık görülen kanser çeşididir. Kadınlardaki kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olarak karşımıza çıkar. Dünya Sağlık Örgütü tarafından üretilen GLOBOCAN 2020 kılavuzunda belirtildiği üzere Dünyada kadın cinsiyette %46,6 oranında en sık görülen kanser meme kanseridir. Bu durum Türkiye için de benzer olmakla birlikte 2020 yılında kadınlarda %23,9 oranında görülerek kadın cinsiyet için en sık görülen kanser çeşidi olarak değerlendirilmiştir. Aynı kılavuzda belirtilen Türkiye’de yeni tanı almış toplam 233 834 kanser vakasının 24 175 ü, yani %10,3’lük kesimini meme kanseri vakaları oluşturmaktadır. İstatistiksel olarak akciğer kanserinden sonra ikinci sırada en sık kanser tanısı alan organ olmaktadır. Mortalite oranı da Dünyada %12,9’luk oranla akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>)

2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri

2.2.1 Cinsiyet

Kadın cinsiyeti meme kanseri açısından en önemli risk faktörüdür. Tüm meme kanserleri içerisinde erkek cinsiyet oranı %1 in altındadır.

2.2.2 Yaş

Yaş ilerledikçe meme kanseri görülme sıklığı artar. Üçüncü dekattaki bir kadında meme kanseri görülme riski 1/257 iken altıncı dekattaki bir kadında bu risk 1/24 e yükselir.

2.2.3 Endokrin faktörler

Endojen estrogen, eksojen estrogen ve progesteron maruziyeti meme kanseri oluşumunda etkilidir. Endojen estrojene maruziyeti artıran erken menarş, geç menepoz, geç gebelik ve nulliparite bu nedenle meme kanseri gelişme riskini artıran

faktörlerdir. (Fischer, t.y.) Androstenedionun estrona dönüşümü yağ dokuda gerçekleştiğinden post menopozal kadınlarda obezite endojen estrogen maruziyetini ve meme kanseri riskini artırır. Alkol tüketimi ve uzun dönem fazla yağlı yiyeceklerin tüketimi de serum estradiol seviyesini yükselttiğinden meme kanseri riskinin artmasına neden olur. (Brunicardi ve ark., 2006, s. 555)

1991 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından postmenopozal kadınların sağlık sorunlarının çalışılması amacıyla başlanan bir dizi klinik araştırma yapılmıştır. Women's Health Initiative olarak bilinen bu çalışmaların sonucu olarak oral kontraseptif kullanımının eksojen estrogen ve progesterona bağlı meme kanseri riskini artırıcı etkisi gösterilmiştir. (Brunicardi ve ark., 2006, s. 588)

2.2.4 Aile öyküsü

Meme kanseri %65-70 oranında sporadik görülmektedir. Ailesel meme kanserleri ise %20-30 oranında görülmektedir. Özellikle annesi veya kız kardeşinde meme kanseri olan kadınlarda risk fazla miktarda artmıştır. (Martin & Weber, 2000)

İkinci derece akrabasında (anne, kız kardeş veya kızında) meme kanseri olan bir kadının riskini yaklaşık iki katına çıkarırken, birinci derece akrabada meme kanseri olması riski yaklaşık 3 kat artırır (Brewer ve ark., 2017).

2.2.5 Genetik faktörler

Meme kanseri ile ilgili tanımlanmış pek çok sayıda gen bulunmaktadır. Bu genlerin başında *BRCA* genleri gelmektedir. Herediter meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %5-10 oranından sorumludur. Herediter meme kanserleri içerisinde *BRCA* geni %45 *BRCA1*, %35 *BRCA2* olmak üzere genetik kaynaklı kanserlerin *BRCA1* toplam %80 inden sorumludur. *BRCA* ile ilişkili meme kanserleri daha erken yaşta görülür. Bilateral olma olasılığı yüksektir. Over prostat kolon gibi spesifik diğer kanserlerde de artmış risk görülür. (Brunicardi ve ark., 2006, s. 559)

Ömür boyu meme kanseri geliştirme riski *BRCA1* mutasyonu olan kadınlarda %55-65; *BRCA2* mutasyonu olan kadınlarda ise %45'tir. Aynı şekilde *BRCA* mutasyonu yumurtalık kanseri riskini de artırır. *BRCA* dışında ataksi-telanjiyektazi hastalığına

neden olan *ATM* geni, Li-Fraumeni sendromuna neden olan *TP53* geni, *CHEK2* geni, Cowden sendromuna neden olan *PTEN*, *CDH1*, Peutz-Jeghers sendromuna neden olan *STK11*, *PALB2* gibi diğer genler de meme kanseri gelişimde sorumlu tutulmuşlardır. Meme kanseri olan hastalarda karşı memede kanser gelişme riskini öngörmek, yakınlarında gelişebilecek meme kanserinin saptanması ve önlenmesi amacıyla genetik testler yapılmaktadır. (Feng ve ark., 2018)

2.2.6 Radyasyon maruziyeti

Özellikle adolosan dönemde maruz kalınan radyasyon meme kanseri riskini oldukça artırmıştır. Hodgkin lenfoma nedeni ile radyoterapi alan genç kadın hastalarda aynı yaş grubuna göre meme kanseri gelişme riskinin 75 kat arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde 2. Dünya Savaşında atom bombası nedeni ile radyasyona maruz kalan Japonya’da meme kanseri görülme insidansı yüksektir. (Brunicardi ve ark., 2006, s. 555)

2.2.7 Bazı meme lezyonları

Skelrozan adenosiz, radial skar, intraduktal papillom ve flat epitelyal atipi gibi proliferatif meme lezyonları meme kanseri riskini düşük oranda artırır. (Dupont ve ark., 1993) Atipik duktal ve atipik lobüler hiperplazi gibi atipi gösteren proliferatif lezyonlar ise meme kanseri riskini 4-5 kat oranında artırır. (Dupont & Page, 1985)

2.3 Meme Kanserlerinin Moleküler Subtipleri

Meme kanserli hastalardaki dokuların sadece patomorfolojik incelemesi klinik seyri tahmin etmede doğru terapötik kararların verilmesinde eksik kalmaktadır. Çünkü benzer morfolojik özelliklere sahip kanserler farklı klinik seyirler gösterebilir. Bunun nedeni farklı gen profillerine sahip olmalarıdır. Gen profillerine göre meme kanserinde farklı moleküler alt tipler tanımlanmıştır. Bu sayede hastalar moleküler alt tiplerine göre değerlendirilerek daha doğru tedavi ve takip süreci yönetilmesine imkan sağlanmıştır. (Smolarz ve ark., 2022)

Östrojen reseptörü ile ilişkili genler, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2), çoğalma ve bazal olarak adlandırılan özel bir gen paterni günümüz gen profili tespit

etme teknikleri ile tespit edilmektedir. Bu profiller kullanılarak meme kanseri beş farklı moleküler alt tipe ayrılmıştır.

2.3.1 Luminal A

Luminal tip A, östrojen reseptörlerinin aktivitesi ile bağlantılı genlerin yüksek ekspresyonunu, aynı zamanda proliferasyon ile bağlantılı genlerin ve HER2 reseptörü ile bağlantılı genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bu tipte östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitif, HER2 negatif olmalı; ayrıca mitoz indeksi olan ve çoğalmayı gösteren Ki-67 düzeyi düşük olmalıdır. Bu tip tüm meme kanserlerinin %40' ını oluşturur. Düşük grade'li, yavaş büyüyen en iyi prognozlu alt tiptir. Hormon reseptörleri içerdiğinden tedavide hormonoterapi kullanılabilir.

2.3.2 Luminal B

Luminal tip B, estrojen ve/veya progesteron reseptör pozitifliğinin yanında HER2 reseptör pozitifliği ya da HER2 negatifliği ile birlikte olan yüksek mitotik indeks (Ki-67) ile karakterizedir. Proliferasyonla ilişkili olan Ki-67 Luminal A tipinden daha yüksektir. Ki-67 daha yüksek olduğundan, Luminal B tipi Luminal A ya göre daha kötü prognozludur. Tüm meme kanserlerinin %20 den azını oluşturur. Luminal B kanserler Luminal A dan biraz daha hızlı büyür ve prognozu da daha kötüdür.

2.3.3 Triple negatif

Östrojen, progesteron ve HER2 reseptörlerinin olmaması nedeniyle triple negatif olarak adlandırılan bazal benzeri meme karsinomudur. Östrojen, progesteron ve HER2 reseptörleriyle ilişkili genlerin ekspresyonu yoktur. CK 5/6, HER1, c-KIT gibi biyolojik belirteçler kullanılarak kendi içerisinde de alt gruplara ayrılabilir. Tüm meme kanserlerinin %20 sini oluşturur. *BRCA1* gen mutasyonlu hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. Diğer meme kanseri tiplerinden daha agresif seyreder. Histolojik olarak infiltratif duktal ve medüller karsinomlarda saptanır. Hormon ve HER2 reseptörleri negatif olduğundan hormonoterapi ve monoklonal antikor kullanılamadığından konvansiyonel kemoterapi tedavisinde kullanılır.

2.3.4 HER2 pozitif

Östrojen ve progesteron reseptörü yokluğu ile birlikte HER2'nin aşırı ekspresyonu ile karakterize edilir. Tüm meme kanserlerinin %10-15 ini oluşturur. Luminal kanserlerden daha hızlı büyür ve prognozu daha kötüdür. Tedavisinde HER2 proteinine etkili monoklonal antikorlar kullanılabilir.

2.3.5 Normal-benzeri meme kanseri

Bu alt tipte Luminal A gibi estrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif, HER2 negatif ve Ki-67 indeksi düşüktür. Prognozu iyi olmakla beraber Luminal A tipinden biraz daha kötüdür.

2.4 Meme Kanseri Etyopatogenezi

Duktal hiperproliferasyon ile başlayan meme tümörleri, çeşitli kanserojen faktörlerle uyarıldığında tümör ve metastatik karsinomlara dönüşürler. Meme kanserinin başlamasında ve ilerlemesinde stromal etkiler veya makrofajlar önemli rol oynar. Sadece stromanın kanserojenlere maruz kalmasının neoplazilere yol açabileceği, ekstraselüler matriks ve epitelden bağımsız olarak, sıçanların meme bezi üzerinde yapılan incelemelerde gösterilmiştir. Mutajenik enflamatuar bir mikro ortam oluşturarak kanser hücrelerinin immün sistemden kaçmasını sağlayan makrofajlar, anjiyogenezi artırır.

Kanser kök hücreleri denilen yeni bir malign alt grup, normal dokulardaki kök hücrelerden gelişip, kendini yenileyebilmektedir. Bu alt grup, son dönemlerde tanımlanmıştır ve geleneksel tedavi yöntemleri olan kemoterapi ve radyoterapiye karşı koyabilmektedir.

Meme kanseri kök hücreleri, Ai Hajj tarafından ilk defa tanımlanmıştır. Bağışıklığı baskılanmış farelerde yeni tümörler oluşturabilen yaklaşık 100 tane hücreden oluşabilmektedir. Çeşitli sinyal yolları, meme kanseri kök hücrelerinin çoğalmasında ve invazyonunda rol oynamaktadır. Bu mekanizmalardan bazıları Wnt, Notch, Hedgehog, p53, PI3K ve HIF sinyal yollarıdır.

2.5 Aurora Kinaz Enziminin Yapısı, Lokalizasyonu ve Fonksiyonları

2.5.1 Aurora kinazların yapısı

Aurora Kinazlar bir N-terminal alanı, bir protein kinaz alanı ve C-terminal alanından oluşan homolog yapıya sahiptir. Mitoz esnasında Aurora Kinazlar, Xenopus kinesin benzeri protein 2 (TPX2) ve iç sentromer proteini (INCENP) gibi çeşitli protein kofaktörleri tarafından aktive edilebilir. Ayrıca, Aurora ailesi üyelerinin her bir kinazı, sırasıyla Thr288 Aurora Kinaz A (AURKA), Thr232 Aurora Kinaz B (AURKB) ve Thr195 Aurora Kinaz C (AURKC) oto-fosforilasyon yoluyla aktive edilebilir. Protein fosfataz 1 (PP1) tarafından defosforile edilerek inaktif hale gelir (Fu ve ark., 2007). Mitozun sonraki evrelerinde, Aurora Kinazlar anafaz teşvik edici kompleks/siklozom (APC/C) tarafından parçalanır.

2.5.2 Aurora kinazların lokalizasyonu

AURKA, mitozun S fazının başlangıcından itibaren çift sentrozomlara yerleşir ve mitoz sırasında bipolar iğ mikrotübüllerine kayar. Son olarak mitozun sonunda yavru hücrenin perinükleer materyallerine taşınır (Sugimoto ve ark., 2002). Buna karşılık AURKB, mitozun erken G2 fazında ve profazda kromozomlara, prometafaz ve metafazda sentromere, anafazda merkezi iğ ve sitokinezde orta gövdeye lokalize olur (Kovarikova ve ark., 2016). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AURKC'nin interfazda sentrozoma lokalize olduğu ve mitoz sırasında kromozoma bağlandığı tespit edilmiştir (Uehara ve ark., 2013). Bununla birlikte, mitoz sırasında AURKC'nin kesin dağılım kayması hala belirlenmemiştir.

2.5.3 Aurora kinazların işlevleri

Sentrozoma lokalize olduktan sonra, AURKA LIM proteini ajuba tarafından aktive edilir ve AURKA'nın ekspresyonu ve aktivitesi G2/M geçişinde en üst düzeye ulaşır. Sentrozomları G2/M geçişinde ayrılmaları için uyarır ve mitotik girişi başlatır. Aktive edilmiş AURKA, γ -tubulin ve TACC/MAP215 dahil olmak üzere çeşitli proteinleri mikrotübül düzenleme merkezine toplar (Bellanger & Gönczy, 2003; Giet ve ark., 2002). Prometafazda nükleer membran parçalandıktan sonra, AURKA aktive olur, TPX2 tarafından mikrotübüle hedeflenir (Kufer ve ark., 2002; Tsai ve ark., 2003). İğ

montajı ve bipolar iğ mikrotübülünün konformasyonunu sağlarlar (Scrofani ve ark., 2015). Mitozun sonunda AURKA, cadherin-1 (Cdh1)/APC/C kompleksi tarafından parçalanır (Taguchi ve ark., 2002).

AURKB, ek üç aktivasyon düzenleyicisi INCEP, survivin ve borealin'den oluşan kromozom yolcu kompleksinin bir bileşenidir (Bolton ve ark., 2002; Honda ve ark., 2003; Jelluma ve ark., 2008; T. Zhang ve ark., 2010). Ser10 üzerinde histon H3'ü ve Ser7 üzerinde varyant sentrozom protein A'yı fosforile ederek kromozom yoğunlaşmasına aracılık eder (Zeitlin ve ark., 2001). AURKB ayrıca iğ ve kinetokor arasındaki hatalı bağlantının düzeltilmesinde, doğru kromozom hizalamasının ve kromozomal ayrışmanın korunmasında rol oynar. En son çalışma, aktive edilmiş AURKB'nin Ser121'de Histon H2AX'ın fosforilasyonuna aracılık ettiğini, bunun da AURKB'nin oto-fosforilasyonunu teşvik ettiğini, pozitif bir geri bildirim oluşturduğunu ve AURKB aktivasyonunu daha da hızlandırıldığını göstermiştir (Shimada ve ark., 2016). Anafaz sırasında AURKB, mitotik kinesin benzeri protein 1 (MKLP1) ve RacGAP1 dahil olmak üzere bir dizi substratı fosforile eder, bunların orta gövdede birikmesini kolaylaştırır ve merkezi iğ için stabilizasyonunu korur (Minoshima ve ark., 2003). Ayrıca, AURKB mikrotübül de-polimeraz olan Kif2A'yı fosforile ederek merkezi iğ için kışalmasına yol açabilir ve sitokinezisi teşvik edebilir (Carmena ve ark., 2012).

AURKA ve AURKB'nin aksine, AURKC diğer somatik dokulara kıyasla memeli testisinde spesifik olarak bulunur (Tseng ve ark., 1998). Mutant AURKC'nin fare oositlerinde aşırı ekspresyonu, mayoz I'de oosit hücre döngüsünün durmasına ve anöploidi yumurtalarının formüle edilmesine neden olarak, AURKC'nin mayotik kromozom ayrımında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Li ve ark., 2004). AURKC mitozda AURKB ile örtüşen işlevlere sahiptir (Dutertre ve ark., 2005; Sasai ve ark., 2004). Son çalışmalar, AURKC'nin transforme asidik sarmal sarmal 1 (TACC 1) ile etkileşime girdiğini ve sitokinez sırasında Hela hücrelerinin orta gövdesine birlikte lokalize olduğunu göstermiştir (Gabillard ve ark., 2011).

2.5.4 Aurora kinazların kanserdeki rolleri

AURKA, B ve C sırasıyla 20q13.2, 17p13.1 ve 10q13'ün üzerinde haritalanmıştır ve insan kanserlerinde Aurora kinazların anormal ekspresyonu görülür (Bernard ve ark., 1998; Bischoff ve ark., 1998; Kimura ve ark., 1998). Akciğer, kolorektal ve melanom dahil olmak üzere farklı somatik kanser örneklerinde çeşitli Aurora kinaz mutasyonlarının tespit edildiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (Dutertre ve ark., 2005). Aurora kinazlar hücre dönüşümü ve onkogeneze belirleyici bir rol oynamaktadır. AURKA proliferasyon, epitelial-mezenkimal geçiş (EMT) ve metastazın yanı sıra kanser kök hücrelerinin kendini yenileme kapasitesini kontrol eder. AURKC tümör ilerlemesine destek olur.

AURKB ise hücre döngüsünü ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar. AURKB' nin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu çeşitli insan tümörlerinde gösterilmiştir.

AURKB aşırı ekspresyonu anöploidiye neden olur. Hücre döngüsü ile ilgili hedefleri inhibe ederek veya artırarak hücre döngüsünün oluşmasında rol oynar. AURKB, p53 aktivitesini baskılayarak hücre döngüsü inhibitörü p21WAF1/CIP1'in ekspresyonunu azaltır (González-Loyola ve ark., 2015), bu da Siklin bağımlı kinaz 1'in (Cdk1) anormal aktivasyonuna neden olarak hücre döngüsü ilerlemesine yol açar ve böylece hücrenin sağkalımını sağlamış olur. Ayrıca, Cdk1, asetiltransferaz TIP60'ı aktive ederek AURKB'nin asetilasyonuna ve aktivasyonuna neden olur ve anormal anöploidi ve kontrolsüz hücre döngüsüne girmesine yol açar. Guise AJ ve arkadaşları, AURKB'nin substratı Sınıf IIa HDAC'leri düzenleyerek hücre döngüsü ilerlemesini indüklediğini tespit etmiştir (Guise ve ark., 2012). Guise AJ grubu ile tutarlı olarak, AURKB ve HDAC'lerin AKT/mTOR sinyal yolağını aktive ederek lenfomada hücre sağkalımını ve proliferasyonunu sinerjik olarak düzenlediği gösterilmiştir (C. Wang ve ark., 2016).

Ayrıca, AURKB'ye spesifik bir inhibitör olan Barasertib (AZD1152-HQPA) ile inhibisyonu metastatik melanomda apoptoz ve nekrozu indükler (Porcelli ve ark., 2015). AURKB'nin inhibisyonu, Cyclin B1 ve Cyclin D1 ekspresyonunu azaltır ve lenfoma hücrelerinde Caspase 3 ekspresyonunu yükseltir (C. Wang ve ark., 2016).

Tüm bu veriler, AURKB'nin anormal ekspresyonunun hücre sağkalımıyla ilişkili proteinlerin ekspresyonunu indükleyebileceğini ve pro-apoptoz proteinlerinin ekspresyonunu azaltabileceğini göstermektedir.

2.5.4.1 Aurora kinazlar ile tümör süpresör p53 ilişkisi

Aurora kinazlar tümör süpresörler ve onkogenlerle birlikte çalışarak karsinogenezi teşvik edebilir. AURKB, p53'ün DNA bağlanma alanına bağlanarak kompleks oluşturup p53 transkripsiyonel aktivitesini baskılayabilir. AURKB/p53 geri bildirim döngüsündeki herhangi bir sapma tümörögeneze katkıda bulunabilir ve tümör ilerlemesini hızlandırabilir. (Tang ve ark., 2017)

2.5.4.2 Aurora kinazlar ile tümör süpresör BRCA ilişkisi

Çeşitli tümör süpresör faktörlerin eksikliğinden dolayı serbest bırakılmış AURKA aktivitesi, BRCA1'i fosforile edebilir ve inaktive edebilir (Ertych ve ark., 2016). Aynı zamanda AURKA'nın BRCA2 mutasyonu olan meme kanserlerinde de yaygın olarak aşırı eksprese edildiğini ve aşırı eksprese edilen AURKA'nın over kanserinde BRCA2'yi de baskılayabileceğini gösterilmiştir (Bodvarsdottir ve ark., 2007). BRCA2 mutasyonu durumunda, aşırı eksprese edilen AURKA, Ser353 üzerinde hücre bölünme döngüsü fosfataz 25B'nin (CDC25B) fosforilasyonu yoluyla Cdk1'i hiper-aktif edebilir ve hücre döngüsünün durmasının engellenmesine yol açarak hücrelerin tümörögeneze katkıda bulunabilir (Bodvarsdottir ve ark., 2007). Bu nedenle AURKA, BRCA2 mutasyonundan kaynaklanan meme kanserinin prognostik bir belirteci olarak kabul edilmiştir (Aradottir ve ark., 2015; Bodvarsdottir ve ark., 2007).

2.5.4.3 Aurora kinazlar ile Myc onkojeni ilişkisi

AURKA ayrıca kanserlerdeki Myc (N-Myc, c-Myc, L-Myc) onkojenik etkilerine de aracılık eder. Myc ve AURKA'nın aşırı ekspresyonu veya aktivasyonu insan kanserlerinde yaygın olarak aynı anda tespit edilmiştir. AURKA, NHE III1 bölgesindeki CCCTCCCCA motifine bağlanarak bir Myc düzenleyicisi olarak işlev görebilir ve c-Myc transkripsiyonunu teşvik edebilir (Lu ve ark., 2015). Aynı şekilde, c-Myc de AURKA promotörüne bağlanarak AURKA'yı transkripsiyonunu artırabilir

ve pozitif bir regülasyon döngüsü oluşturur. c-Myc belirsiz mekanizmalarla dolaylı olarak AURKB' nin de transkripsiyonunu teşvik edebilir (Hollander ve ark., 2010).

AURKA, c-Myc ekspresyonunu transkripsiyonel olarak yukarı doğru düzenleyebilir. Öte yandan, c-Myc de AURKA'nın promotörüne bağlanır ve AURKA'nın ifadesini transkripsiyonel olarak artırır. Ek olarak, aktive edilmiş c-Myc, siklin D2, cdk4 ve siklin-E'nin ekspresyonunu yukarı düzenler, siklin-E/cdk2 kompleksinin oluşumuna katkıda bulunur, p27Kip1'i Thr187 üzerinde fosforile eder ve sonuç olarak hücre proliferasyonunu tetikleyebilir ve Myc aracılı lenfomagenesi indükleyebilir. c-Myc, belirsiz mekanizmalar yoluyla AURKB'yi dolaylı olarak transkripsiyonel olarak aktive eder. Ayrıca AURKA, N-Myc'yi FBXW7 aracılı bozunmadan korur. AURKA ve AURKB'nin yüksek ekspresyonu tümör gelişiminde rol oynar (Tang vd. 2017).

2.5.4.4 Aurora kinazlar ile onkojenik Protein kinaz C ilişkisi

Aurora kinazlar, onkogenler veya tümör baskılayıcıların yanı sıra protein kinaz C (PKC) gibi diğer onkojenik proteinler tarafından da düzenlenmekte ve böylece tümör oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Aurora kinazlar, PKC'nin aktivasyonunun AURKA ve AURKB'nin mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) aracılı fosforilasyonunu indüklediği ve invazyonu teşvik ettiği PKC aracılı onkogeneзде kofaktördür (D. Yang ve ark., 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Numuneler

Bu çalışmaya, tümü Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümünde Ocak 2018- Ocak 2022 tarihleri arasında başvurmuş ve meme kanser teşhisi konulan toplam 88 meme kanseri hastası dahil edildi. Kan örnekleri tanı anında toplandı ve 17 sağlıklı gönüllüden alınan örnekler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma 18/01/2023 tarihli ve 05 sayılı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Etik onay sonrası deneysel çalışmalar Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM)’nde yürütüldü. Hastanın yasal vasilerinden bilgilendirilmiş yazılı onamı formu alındı ve tüm yöntemler Helsinki yönergelerine ve düzenlemelerine uygun olarak uygulandı. Çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 2022-7-25-30/SA-2 proje numarasıyla desteklenmiştir.

3.2 Serumdan AURKB’nin Kolorimetrik Tayini

Hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan kan örnekleri 1500xg’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi ve deneyler gerçekleştirilinceye kadar serum örnekleri -80°C’de saklandı.

Meme kanseri hastalarına ait serumlardaki AURKB antijen hedeflerini saptamak için Human Aurora Kinase B (AURKB) ELISA Kit (MyBioSource, USA) kullanılarak immünosorbansa dayalı kolorimetrik analizi gerçekleştirildi. Bunun için numuneler uygun koşullarda oda sıcaklığına getirilerek 20 dakika 1000xg’de santrifüj edildi ve bekletilmeden analiz için kullanıldı. Her bir örnek için Qubit™ Protein and Protein Broad Range (BR) Assay Kits (Invitrogen, ABD) ile Qubit™ 4 Florometre cihazında protein konsantrasyonları belirlendi ve numuneler 0,01 mol/L PBS (pH: 7,2) ile seyreltilti. Kuyucuklara kit protokolüne uygun standartlar, kör ve numune dilüsyonlarının her birinden 100µL eklendi. 37°C’de 2 saat inkübasyonun ardından

sıvılar uzaklaştırıldı. Kuyulara 100µL Reaktif A solüsyonu eklendi ve tekrar 37°C’de 1 saat inkübe edildi. Ardında yıkama solüsyonu ile yıkanan kuyulara 100µL Reaktif B solüsyonu eklendi ve 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İlgili süre sonrasında kuyular tekrar yıkama solüsyonu ile yıkanarak her kuyucuğa 90µL Substrat Solüsyonu eklendi 37°C’de 20 dakika karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında Substrat Solüsyonu üzerine 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi. Plakalar mikropłaka okuyucu (Allsheng, Çin)’da 450 nm dalga boyunda okutuldu.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm deneyler 3 kez tekrarlandı ve sonuçlar GraphPad Prism 8.0.0 (La Jolla, CA) ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, Tek Yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc Tukey Testi ile yapıldı. mRNA ekspresyonundaki farklılıklar RT² Profiler PCR Data Analysis programı ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 27.0 programı kullanılarak analiz edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçların homojenite testi için Kolmogorov-Smirnov test kullanıldı. Nonhomojen dağılım gösteren verilerde Aurora kinaz B ekspresyon düzeylerinin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması için Mann-Whitney-U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon testi için Spearman’s korelasyon testi kullanıldı. Aurora Kinaz B ekspresyon eşik değeri ROC eğrisi ile belirlendi. Eğri altında kalan alan (AUC) > 0.60 anlamlı olarak kabul edildi. Kategorik değişkenler arasında anlamlılık Ki-kare testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Bulguları

Çalışmaya 88 meme kanseri tanılı hasta ile 17 sağlıklı kadın dahil edildi. (Şekil 4.1) Meme kanseri tanılı hastalardan 64'ü (%72) neoadjuvan tedavi aldı. Meme kanseri tanılı grubun yaş ortalaması 50,13 (26-79 yıl), bu gruptan Luminal A subtipli hastaların yaş ortalaması 57,36 (31-77 yıl), Luminal B subtipli hastaların yaş ortalaması 47,9 (27-66 yıl), Triple negatif subtipli hastaların yaş ortalaması 47,04 (26-79 yıl), HER2 pozitif subtipli hastaların yaş ortalaması 48,22 (32-77 yıl) olarak bulundu. (Şekil 4.2)

Yaş kategorize edildiğinde ise hasta grupta 42 hasta (%47) 50 yaşın altında, 46 hasta (%53) 50 yaşın üzerinde saptanırken; 79 hasta (%89) 70 yaş altı, 9 hasta (%10) ise 70 yaş üzeri bulundu. (Şekil 4.3)

Tanı anında klinik evreler değerlendirildiğinde 17 hasta evre 1 (%16,2), 48 hasta evre 2 (%45,7), 22 hasta evre 3 (%21), 1 hasta ise evre 4 (%1) olarak saptandı. (Şekil 4.4)

Tanıda aksiller ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 88 hastanın 44'ünde (%50) malign lenf nodu bulunurken, 44'ünde (%50) malign lenf nodu görülmedi. (Şekil 4.5)

Tümör histolojik gradelerine bakıldığında ise 12 hastada raporlarda grade belirtilmediği görülmüş olup 19 hastada (%18,1) grade I, 35 hastada (%33,3) grade II, 22 hastada (%21) grade III tümör saptandı. (Şekil 4.6)

ER pozitifliği 45 hastada (%51) görülürken; 43 hastada negatif (%49). PR pozitifliği 41 hastada (%47,1) görülürken, 47 hastada negatif olduğu görüldü (%52,9). CEBP-2 55 hastada (%60,5) negatif bulunurken, 33 hastada (%39,5) pozitif olarak değerlendirildi. (Şekil 4.7)

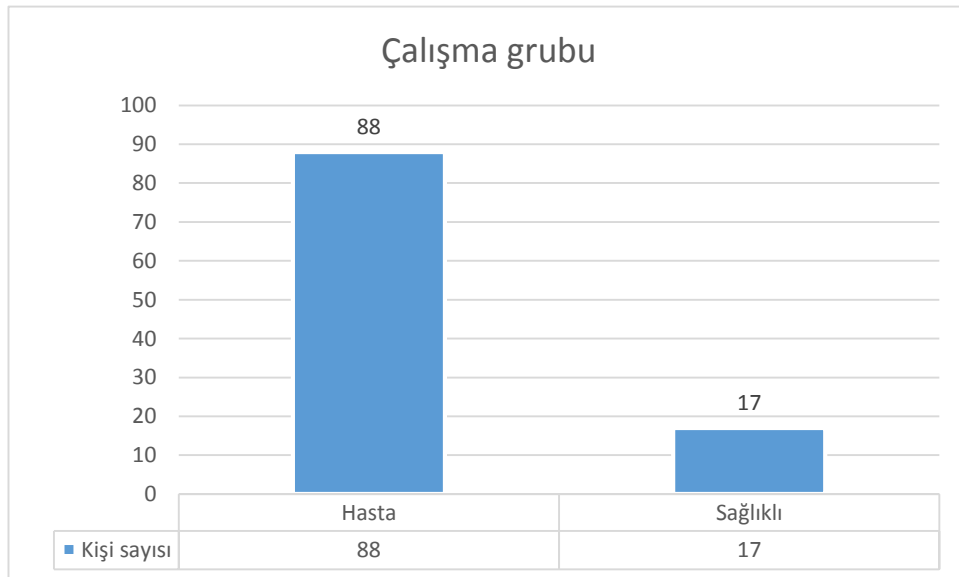
Çalışmanın güvenilirliğini artırmak amacı ile eşit sayıda subtipteki hasta çalışmaya dahil edildi. Moleküler subtiplerde; 22 hasta Luminal A (%25), 22 hasta Luminal B (%25), 22 hasta HER2+ (%25), 22 hasta ise Triple Negatif (%25) olarak seçildi. (Şekil 4.8)

Ki 67 indeksi ortalama değeri 31,43 (1-90) olarak bulunurken 27 hastada (%25,7) %15'in altında, 21 hastada (%21) %15 ile %29 arasında, 38 hastamızda ise (%36,2) %29'un üzerindeydi. (Şekil 4.9)

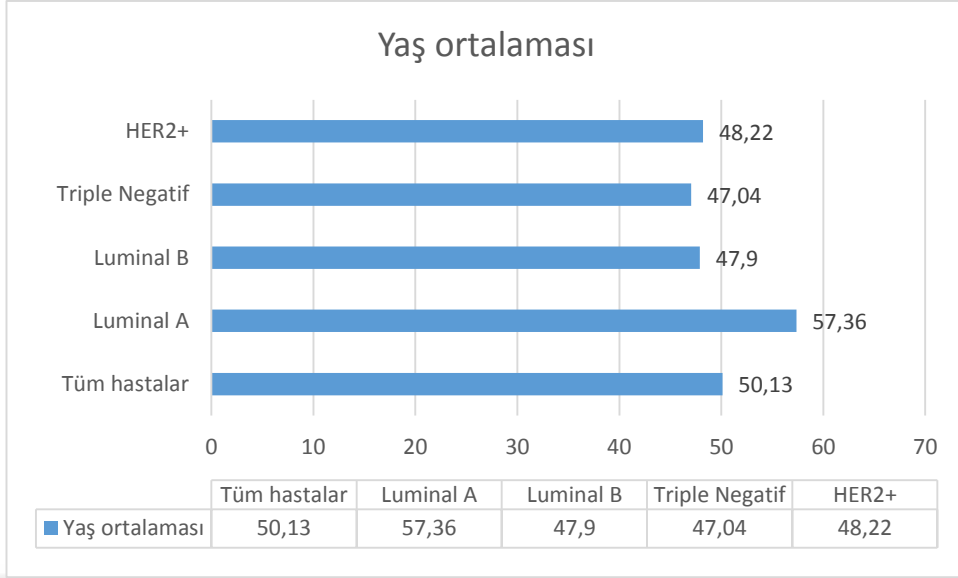
Lenfatik invazyon varlığı 15 hastada (%14,3) görülürken, 70 hastada (%66,7) ise görülmedi. Vasküler invazyon 75 hastada (%71,4) mevcut değilken 10 hastada (%9,5) vardı. Nöral invazyon ise 81 hastada (%77,1) negatif, 4 hastada (%3,8) ise pozitif.

Cerrahi sonrası çıkarılan metastatik lenf nodu sayıları incelendiğinde; 60 hasta (%57,1) N0, 19 (%18,1) hasta N1, 1 hasta (%1) N2, 5 hastamız (%4,8) ise N3 olarak raporlandığı görüldü. (Şekil 4.10)

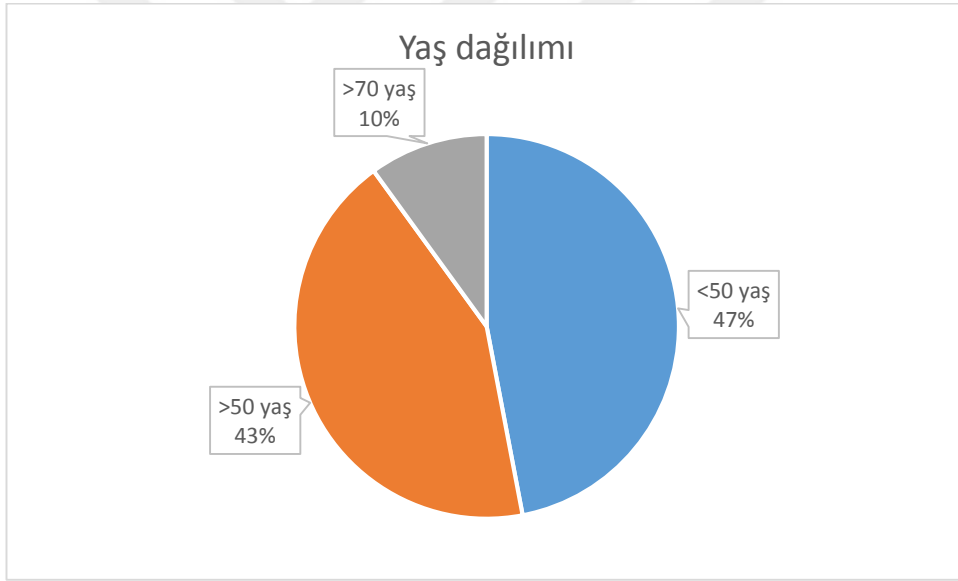
Aksilla metastazı olup neoadjuvan tedavi alan 25 hastada (%59,5) lenf nodu regresyonu görülürken 17 hastada (%40,5) lenf nodu regresyonu görülmedi. 18 hastada (%42,9) hem tümör hem aksilla tam yanıt olurken, 24 (%22,9) hastada kemoterapiye yanıt görülmedi. Miller Payne evrelemesi yapıldığında; 4 hastada Grade 1 yanıt (%7,3), 3 hastada Grade 2 yanıt (%5,5), 9 hastada Grade 3 yanıt (%16,4), 13 hastada Grade 4 yanıt (%23,6), 26 hastada ise Grade 5 yanıt (%47,3) gözlemlendi.



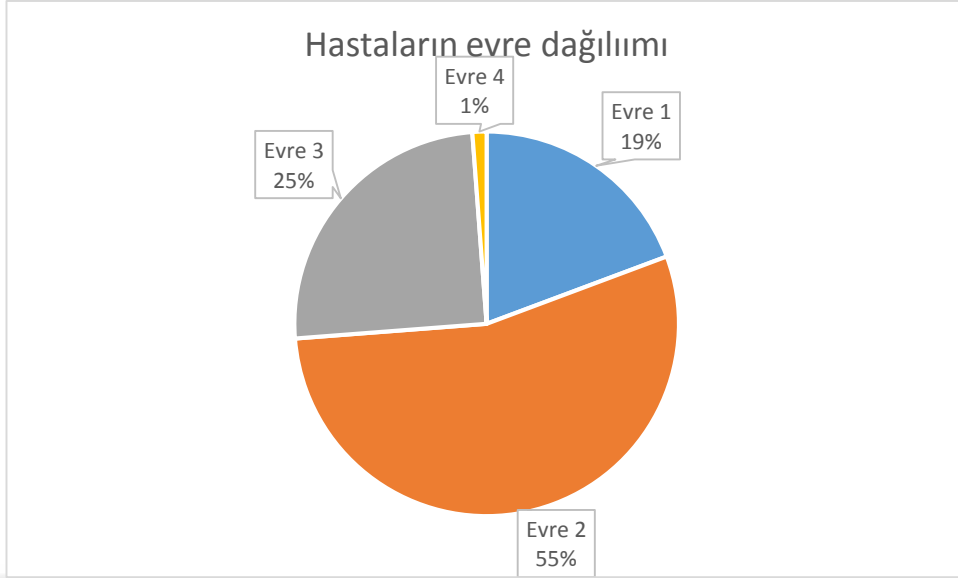
Şekil 4.1. Çalışma grubundaki hasta ve sağlıklı kişi sayıları



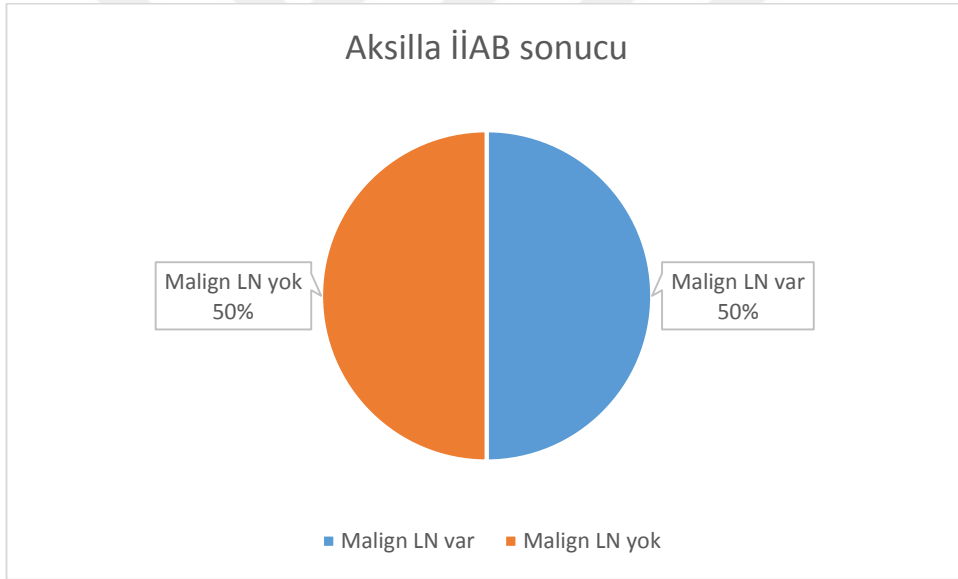
Şekil 4.2. Çalışma grubundaki hastaların subgruplara göre yaş ortalaması



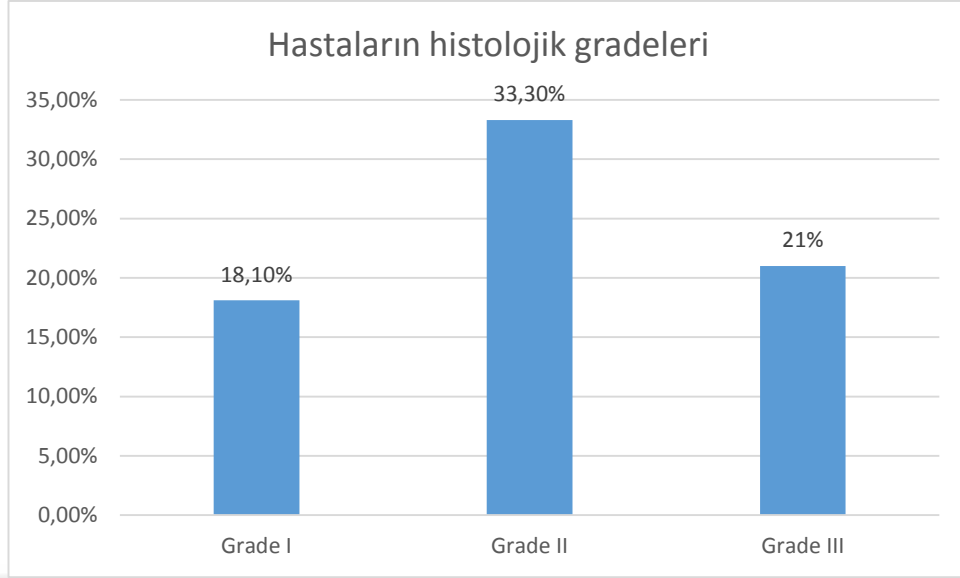
Şekil 4.3. Çalışma grubundaki hastaların yaş dağılımı



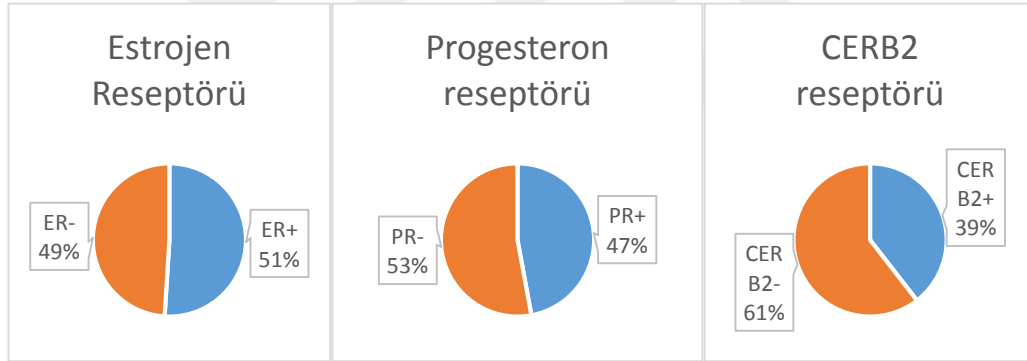
Şekil 4.4. Çalışma grubundaki hastaların kanser evrelerinin dağılımı



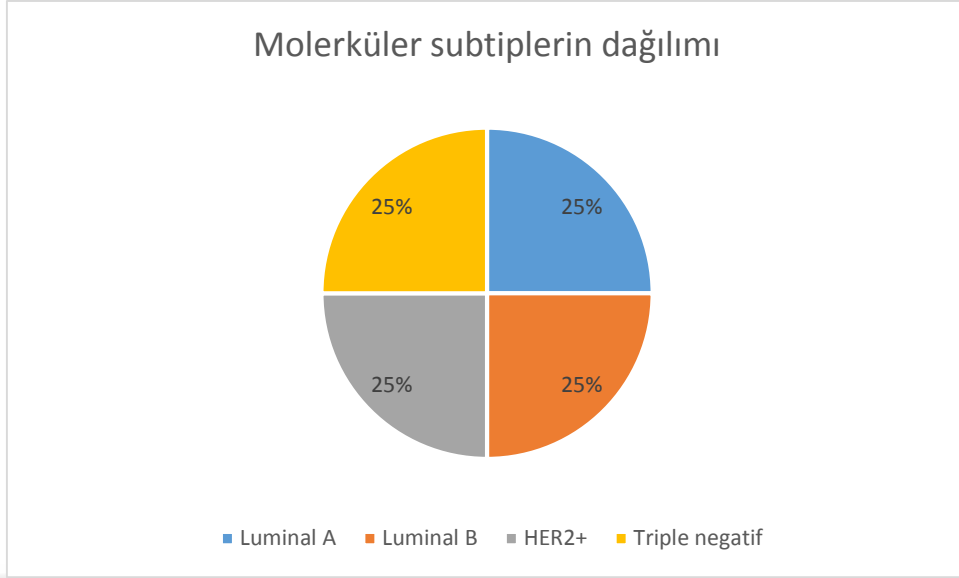
Şekil 4.5. Çalışma grubundaki hastaların aksilla ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları. Hastaların tam yarısında aksillada malign lenf nodu saptanmıştır.



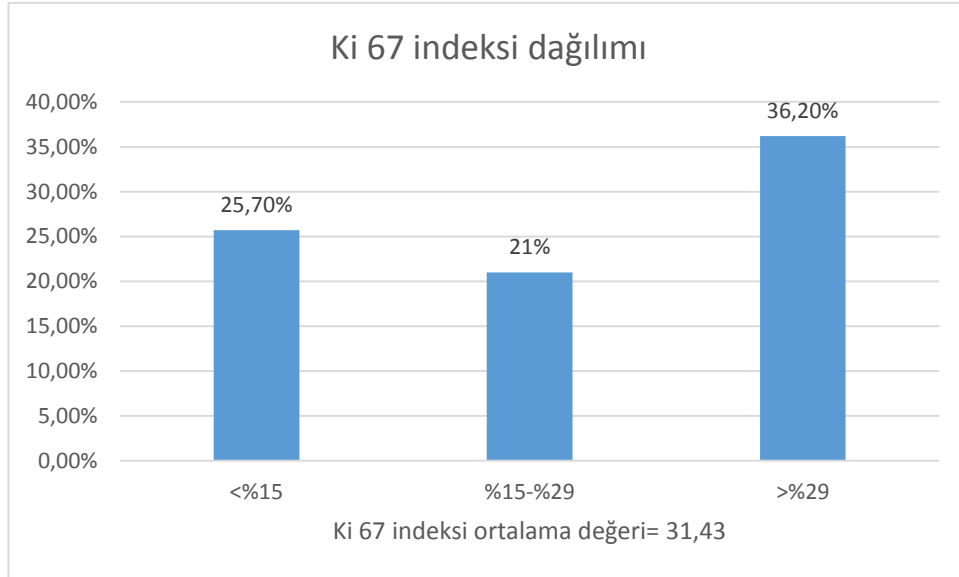
Şekil 4.6. Çalışma grubundaki hastaların patoloji raporlarındaki histolojik gradeleri.



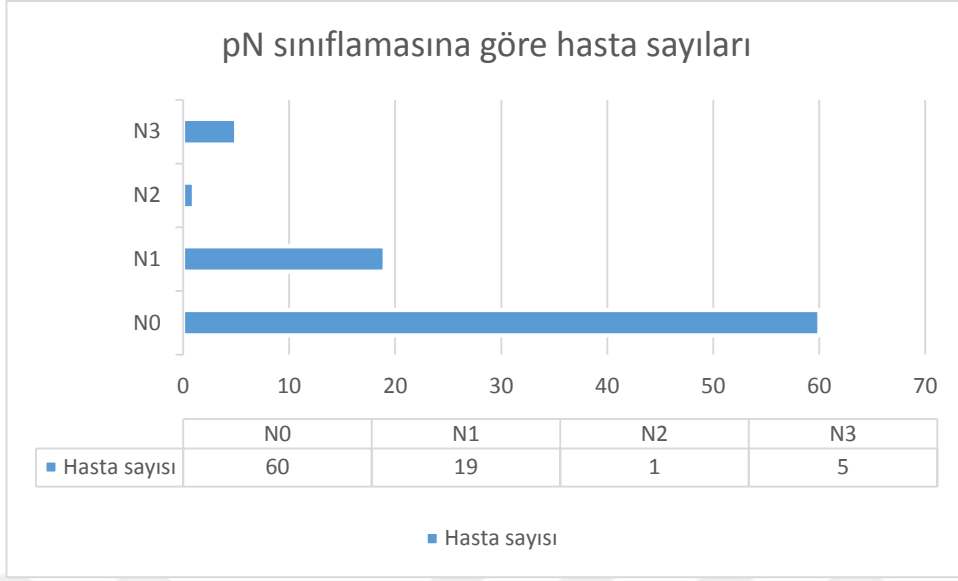
Şekil 4.7. Çalışma grubundaki hastaların estrojen, progesteron ve C-ERB-2 reseptör oranları



Şekil 4.8. Çalışma grubundaki hastaların moleküler subtipleri. Çalışmanın güvenilirliğini artırmak amacıyla her alt gruptan eşit sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 4.9. Çalışma grubundaki hastaların ki-67 indeksi dağılımları



Şekil 4.10. pN sınıflamasına göre çalışma grubundaki hasta sayıları

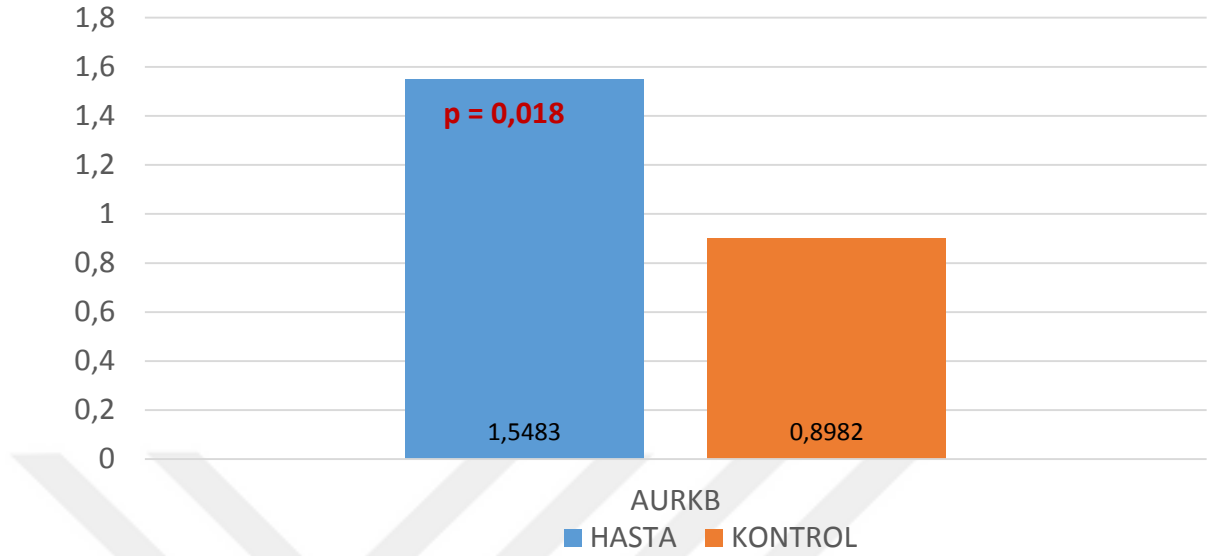
4.2 Aurora Kinaz B Ekspresyonunun Hasta ve Sağlıklı Kadınlarda Değerlendirilmesi

Tanı alan hastalarda ameliyat öncesi toplanan serum örneklerinden ELISA analizi ile Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyleri belirlendi. Sağlıklı ve meme kanseri hastalarının Aurora Kinaz B protein düzeylerinin ortalama değeri arasında fark olup olmadığını tespit etmek için non parametrik fark testlerinden Independent-Samples Mann-Whitney U Test'i kullanılarak p değeri hesaplandı.

Meme kanserli kadınlarda serum ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyi $1,55 \pm 0,11$ ng/ml olarak bulundu. Sağlıklı kadınların ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon değeri $0,90 \pm 0,13$ ng/mL olarak bulundu. Meme kanseri hastalarının Aurora Kinaz B düzeyleri sağlıklı kadınlara göre yüksekti ve anlamlı şekilde farklılık gösterdi ($p=0.018$). (Tablo 4.1, Şekil 4.11)

Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı kadınların tanı anındaki ortalama Aurora Kinaz B değerleri ve p değeri

Hasta			
		$1,5483 \pm 0,11032$	
Aurora Kinaz B			
	Kontrol	$0,8982 \pm 0,13482$	
			P= 0,018



Şekil 4.11. Hasta ve sağlıklı kadınların ortalama Aurora Kinaz B değerleri ve p değeri

4.3 Hastalardaki Aurora Kinaz B Ekspresyonunun Tümörlerin Enzim Reseptörlerine Göre Değerlendirilmesi;

Hastalar Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif, Triple negatif gruplarına ayrıldı. Bunun yanında hormon reseptörü pozitif, HER-2 reseptörü pozitif ve triple negatif gruplarına da ayrıldı. Bütün bu kategorilerdeki hastalar ve sağlıklı kadınların Aurora Kinaz B ekspresyonlarının ortalama değeri arasında fark olup olmadığını tespit etmek arzulandığından non parametrik fark testlerinden Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Luminal A meme kanserlerinde ortalama Aurora Kinaz B değeri $1,66 \pm 0,23$ ng/mL iken Luminal B tümörlerde ortalama değer $1,44 \pm 0,21$ ng/mL, Triple negatif tümörlerde ortalama değer $1,34 \pm 0,18$, HER2+ için ortalama değer $1,75 \pm 0,25$ bulundu. Hormon reseptörü pozitif toplam 33 hastanın ortalama Aurora Kinaz B değeri 1,67 ng/mL iken HER 2 reseptörü pozitif toplam 33 hastanın ortalama değeri ise 1,57 ng/mL bulundu.

- 1) Meme kanseri alt tiplerindeki hastaların hepsinin ortalama değerleri sağlıklı kadınların ortalama değeri olan 0.9 değerinden yüksek sonuçlandı. Luminal A ve HER2+ tümörü olan hastalarda ortalama Aurora Kinaz B değerleri sağlıklı

kadınlara göre daha istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,014$ ve $p=0,034$). (**Tablo 4.2**)

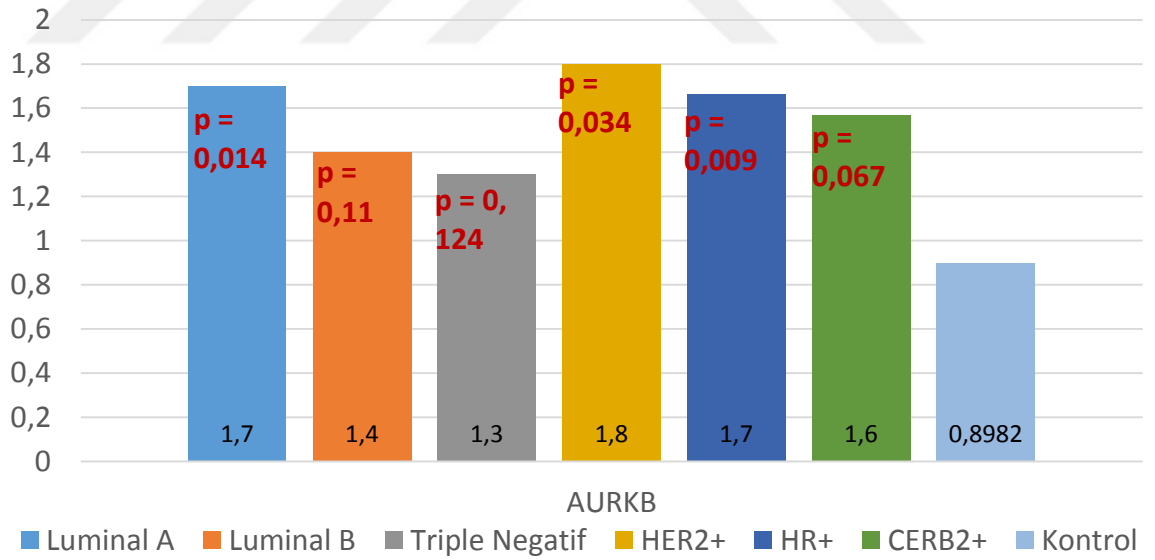
- 2) Hormon reseptörü pozitifliği $p=0,009$ değeri ile yüksek derecede anlamlı sonuçlandı. (Tablo 4.3) Estrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitifliği ayrı ayrı değerlendirildiğinde de anlamlı şekilde sağlıklı kadınlardan yüksek ortalamalara sahipti (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,009$).
- 3) Tüm HER-2 reseptör pozitifliği ise $p=0,067$ ile istatistiksel olarak zayıf derecede anlamlı kabul edilebilir. (**Tablo 4.3**)
- 4) Luminal B ve Triple negatif hastaların ortalama değerleri sağlıklı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,11$ ve $p=0,124$). (**Tablo 4.2- Şekil 4.12**)

Tablo 4.2. Hastaların moleküler subtiplerine göre ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyleri ve sağlıklı kadınlar ile kıyaslandığındaki p değerleri

Gruplar	N (%)	Aurora Kinaz B ekspresyonu (ortalama ng/ml)	P değeri
Luminal A	22 (%20,95)	1,6623	0,014
Luminal B	22 (%20,95)	1,4391	0,11
Triple negatif	22 (%20,95)	1,3409	0,124
HER2 Pozitif	22 (%20,95)	1,7509	0,034
Sağlıklı kadınlar	17 (%16,2)	0,8982	

Tablo 4.3. Sağlıklı kadınlar ve hormon reseptörlerine göre kategorize edilen meme kanseri hastalarında Aurora Kinaz B enzimi ekspresyonlarının ortalama ng/ml ve p değerleri

Gruplar	N (%)	Aurora Kinaz B ekspresyonu (ortalama ng/ml)	P değeri
Hormon reseptörü pozitif	33 (%31,4)	1,6664	0,009
HER 2 reseptörü pozitif	33 (%31,4)	1,5685	0,067
Triple negatif	22 (%21)	1,3409	0,124
Sağlıklı kadınlar	17 (%16,2)	0,8982	



Şekil 4.12. Hastaların moleküler subtiplerine göre ortalama Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyleri ve p değerleri

4.4 Klinikopatolojik Verilerin Analizi

Hastaların Aurora Kinaz B değerleri ile yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı, ki-67 gibi sayısal değerleri arasında korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Aurora Kinaz B düzeylerinin sayısal klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkileri değerlendirildiğinde; (**Tablo 4.5**)

- 1) Aurora Kinaz B düzeyleri ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p = 0,366$).
- 2) Aurora Kinaz B düzeyleri ile hastaların tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p = 0,115$).
- 3) Aurora Kinaz B düzeyleri ile hastaların metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p = 0,349$).
- 4) Aurora Kinaz B düzeyleri ile hastaların ki-67 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p = 0,19$).

Tablo 4.4. Aurora Kinaz B düzeylerinin sayısal klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkileri

Klinikopatolojik parametreler	N	p değeri
Yaş	88	0,366
Tümör boyutu	84	0,115
Metastatik lenf nodu sayısı	43	0,349
ki 67	86	0,19

Aurora Kinaz B ekspresyon seviyeleri, ordinal klinikopatolojik ve demografik parametreler ile ilişkili olduğu da araştırıldı. Bu parametreler; tanıda İİAB ile tespit edilen LN pozitifliği, yaş, cerrahi sonrası patoloji raporunda metastatik lenf bezi mevcudiyeti ve adedi, lenfatik -nöral-vasküler invazyon mevcudiyeti, tanıda tümör ebatı, klinik safha, patolojik safha, tümör kademesi, neoadjuvan tedavi görmüş

hastalarda lenf bezi küçülmesi mevcudiyeti, östrojen, progesteron ve CERB2 reseptör pozitifliği, moleküler alt tipler, tam cevap mevcudiyeti, Miller Payne sıralaması gibi demografik nitelikler ve klinikopatolojik parametrelerdir. (Tablo 4.6)

İlişki analizleri sonucunda:

- 1) Klinik evre ilerledikçe Aurora Kinaz B düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterdi. Evre IV’de bu değer oldukça düşük seviyede olmasına rağmen Evre IV’de sadece 1 hasta olmasından metastatik tümörlerde Auro Kinaz seviyesi çok düşük diyemeyiz. Fakat sonuçlarda Evre 2 ve 3’de Auro Kinaz B seviyelerinin Evre I tümörlere göre daha düşük saptanmıştır. ($p = 0,022$). Sadece evre 1, 2 ve 3 hastalar değerlendirildiğinde de evre ile Aurora Kinaz B düzeyleri anlamlı bir biçimde azalma gösterilmiştir ($p=0,014$).
- 2) Tümör çapı arttıkça, Aurora Kinaz B düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterdi. Çapı 2 cm’den küçük T1 tümörlü 26 hastanın enzim ortalaması 2,2629 ng/mL saptanarak T2 ve T3 tümörlü hastaların ortalamalarından oldukça yüksek bulundu ($p = 0,01$).
- 3) Nöral invazyon olmayan hastalarda tanı anındaki Aurora Kinaz B düzeyleri istatistiksel olarak zayıf anlamlı olarak daha yüksek sonuçlandı. Nöral invazyonu olan hasta sayısının toplamda 4 olması ve değerlendirilen hastaların %5 ine tekabül etmesinden istatistiksel olarak güçlü sonuçlar alınamamış olabilir ($p = 0,08$).
- 4) Neoadjuvan tedaviye komplet yanıt gösteren hastaların tanı anındaki Aurora Kinaz B düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. ($p = 0,05$)

Tablo 4.5. Aurora Kinaz B ekspresyon değerlerinin ordinal klinikopatolojik ve demografik parametrelerle karşılaştırılması

Klinikopatolojik parametreler	N (%)	AURKB	p değeri
		(ng/ml)	
YAŞ			
<50	42 (48)	1,5787	p = 0,977
≥50	46 (52)	1,3794	
Met. LN			
Yok	43 (49)	2,1125	p = 0,674
Var	44 (51)	1,4266	
Patolojik LN			
N0 (0)	60 (71)	1,5759 ng/mL	p = 0,402
N1 (1-3)	19 (22)	1,4331 ng/mL	
N2 (4-7)	1 (1)	3,35 ng/mL	
N3 (>7)	5 (%6)	1,27 ng/mL	
Klinik LN			
Yok	43 (%50)	1,5942 ng/mL	p = 0,656
Var	43 (%50)	1,4942 ng/mL	
Lenfatik invazyon			
Yok	70 (%82)	1,4903 ng/mL	p = 0,541
Var	15 (%18)	1,5271 ng/mL	

Tablo 4.5. Aurora Kinaz B ekspresyon değerlerinin ordinal klinikopatolojik ve demografik parametrelerle karşılaştırılması (devam)

LN regresyonu			
Yok	17 (%41)	1,4175 ng/mL	p = 0,59
Var	25 (%59)	1,5522 ng/mL	
Klinik Evre			
I	17 (%19)	2,7 ng/mL	p = 0,022
II	48 (%55)	1,25 ng/mL	
III	22 (%25)	1,6706 ng/mL	
IV	1 (%1)	0,55 ng/mL	
Tümör çapı			
<2 cm	26 (%30)	2,2629 ng/mL	p = 0,01
2-5 cm	50 (%58)	1,1760 ng/mL	
> 5 cm	11 (%12)	1,8771 ng/mL	
Moleküler subtip			
Luminal A	22 (%25)	1,582 ng/mL	p = 0,136
Luminal B	22 (%25)	1,013 ng/mL	
Her2 +	22 (%25)	1,9229 ng/mL	
Triple (-)	22 (%25)	1,342 ng/mL	

Tablo 4.5. Aurora Kinaz B ekspresyon değerlerinin ordinal klinikopatolojik ve demografik parametrelerle karşılaştırılması (devam)

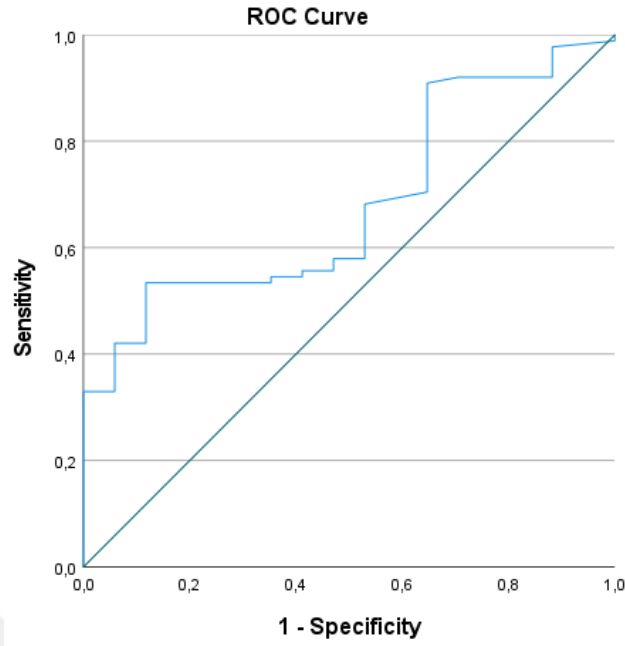
Vasküler invazyon			p = 0,235
Yok	75 (%88)	1,5279 ng/mL	
Var	10 (%12)	1,3267 ng/mL	
Nöral invazyon			p = 0,08
Yok	81 (%95)	1,5576 ng/mL	
Var	4 (%5)	0,375 ng/mL	
Komplet Yanıt			p = 0,05
Yok	32 (%53)	1,059 ng/mL	
Var	29 (%47)	1,9579 ng/mL	
Miller Payne			p = 0,147
1	4 (%7)	1,2 ng/mL	
2	3 (%6)	1,4933 ng/mL	
3	9 (%16)	1,1 ng/mL	
4	13 (%24)	1,0362 ng/mL	
5	26 (%47)	1,8031 ng/mL	
Grade			p= 0,445
Grade 1	19 (%25)	1,776 ng/mL	
Grade 2	35 (%46,1)	1,405 ng/mL	
Grade 3	22 (%28,9)	1,72 ng/mL	

Tablo 4.5. Aurora Kinaz B ekspresyon değerlerinin ordinal klinikopatolojik ve demografik parametrelerle karşılaştırılması (devam)

Patolojik evre			p=0,392
0	24 (%28,6)	1,928 ng/mL	
1	27 (%32,1)	1,436 ng/mL	
2	26 (%31)	0,211 ng/mL	
3	6 (%7,1)	2,02 ng/mL	
4	1 (%1,2)	0,55 ng/mL	

4.5 Enzim Düzeyi Üzerinde Eşik Değeri Belirlenmesi

Aurora Kinaz B için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi çizildi ve eşik değeri 1,32 ng/ml olarak belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,682 olduğundan anlamlı kabul edildi. Bu eşik değerin duyarlılığı %53,4, özgüllüğü %88,2 olarak saptandı (Şekil 4.13).



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): ng/ml

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,682	,061	,018	,562	,802

The test result variable(s): ng/ml has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil 4.13. Aurora Kinaz B için çizilen ROC eğrisi

Çalışmada kullanılan hasta ve sağlıklı kadınların Aurora Kinaz B düzeylerinin tamamı eşik değerleri olan 1,32 ye büyük eşit olanlar pozitif, küçük olanlar negatif olacak şekilde kategorize edildi. Eşik değerine göre kategorize edilen çalışma grubu ile kategorik klinikopatolojik değişkenler arasındaki uyumu değerlendirebilmek için Ki Kare testi kullanıldı (**Tablo 4.7**):

- 1) Hastanın yaşı, tümör çapı, klinik saptanılan palpabl lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu varlığı, hastanın patolojik evresi, tümörün lenfatik

invazyonu, moleküler subtipi, estrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, CERB2 reseptörü pozitifliği, ki-67 indeksi, tümör grade'i ve lenf nodu yayılımı ile eşik değeri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- 2) Evre 1 hastaların %82,4 oranında eşik değerinin üzerinde olduğu bulundu ve evreler arasındaki eşik değeri oranları istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0,034$). Erken evre tümörlerde Aurora Kinaz düzeyleri daha fazla eşik değeri üzerindeydi.
- 3) Nöral invazyon varlığı ile eşik değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Nöral invazyonu olmayan hastalarda Aurora Kinaz B değerleri daha yüksekti ($p=0,03$).
- 4) Moleküler subtiplerde Aurora Kinaz B pozitifliğinde bir farklılık saptanmadı ($p=0,918$). Luminal A subtipinde Aurora Kinaz B pozitifliği en yüksekti (%59,1). HER2 pozitif hastaları %54,5 oranında pozitiflik saptanmışken, Luminal B ve Triple negatif hastalarda ise %50 pozitiflik saptanmıştır.
- 5) Eşik değerimizin duyarlılık değeri düşük olduğundan hasta bireylerin klinikopatolojik bulguları ile Aurora Kinaz B düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamada yeterince güçlü sonuçlar verememiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasa da tümör çapı 2 cm den küçük olan, metastatik lenf nodu metastazı olmayan, perinöral invazyonu olmayan, erken evre tümörlerde Aurora Kinaz B pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkabilir.

Tablo 4.6. Tüm çalışma grubunda Aurora Kinaz B eşik değerin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması

Parametreler		N	Toplam %	<1,32	>1,32	p
Yaş	<50	42	47,70%	21 (%50)	21 (%50)	0,54
	>50	46	52,30%	20 (%43,5)	26 (%56,5)	
Tümör çapı	0-2 cm	26	29,90%	8 (%30,8)	18 (%69,2,1)	0,112
	2-5 cm	50	57,50%	28 (%56)	22 (%44)	
	>5cm	11	12,60%	5 (%45,5)	6 (%54,5)	
Klinik LN	Yok	43	50,00%	18 (%41,9)	25 (%58,1)	0,28
	Var	43	50,00%	23 (%53,5)	20 (%46,5)	
Metastatik LN	Yok	43	49,40%	17 (%39,5)	26 (%60,5)	0,161
	Var	44	50,60%	24 (%54,5)	20 (%45,5)	
Klinik Evre	1	17	19,30%	3 (%17,6)	14 (%82,4)	0,034
	2	48	54,50%	27 (%56,3)	21 (%43,8)	
	3	22	25,00%	10 (%45,5)	12 (%55,5)	
	4	1	1,10%	1(%100)	0 (%0)	
Patolojik Evre	0	24	28,60%	9 (%37,5)	15 (%62,5)	0,567
	1	27	32,10%	13 (%48,1)	14 (%51,9)	
	2	26	31,00%	14 (53,8)	12 (%46,2)	
	3	6	7,10%	2 (%33)	4 (%66)	
	4	1	1,20%	1 (%100)	0	

Tablo 4.7. Tüm çalışma grubunda Aurora Kinaz B eşik değerinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması (devam)

Lenfatik inv.	Yok	70	82,40%	34 (%48,6)	36 (%51,4)	0,546
	Var	15	17,60%	6 (%40)	9 (%60)	
Nöral inv.	Yok	81	95,30%	36 (%44,4)	45 (%55,6)	0,03
	Var	4	4,70%	4 (%100)	0	
Moleküler subtip	Luminal A	22	25,00%	9 (%40,9)	13 (%59,1)	0,918
	Luminal B	22	25,00%	11 (%50)	11 (%50)	
	Her2 +	22	25,00%	10 (%45,5)	12 (%54,5)	
	Triple (-)	22	25,00%	11 (%50)	11 (%50)	
ER	Boyanma yok	43	48,90%	21 (%48,8)	22 (%51,2)	0,68
	Boyanma var	45	51,10%	20 (%44,4)	25 (%55,6)	
PR	Boyanma yok	47	53,40%	25 (%53,2)	22 (%46,8)	0,184
	Boyanma var	41	46,60%	16 (%39)	25 (%61)	
CERB2	Boyanma yok	55	62,50%	24 (%43,6)	31 (%56,4)	0,473
	Boyanma var	33	37,50%	17 (%51,5)	16 (%48,5)	
ki67	<15%	27	31,40%	10 (%37)	17 (%63)	0,569
	%15-29	21	24,40%	10 (%47,6)	11 (%52,4)	
	>%29	38	44,20%	19 (%50)	19 (%50)	
Grade	Grade 1	19	25,00%	8 (%42,1)	11 (%57,9)	0,684
	Grade 2	35	46,10%	18 (%51,4)	17 (%48,6)	
	Grade 3	22	0,289	9 (%40,9)	13 (%59,1)	

Tablo 4.8. Tüm çalışma grubunda Aurora Kinaz B eşik değerin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması (devam)

N	N0	60	70,60%	26 (43,3)	34 (%56,7)	0,348
	N1	19	22,40%	12 (%63,2)	7 (%36,8)	
	N2	1	1,20%	0	1 (%100)	
	N3	5	5,90%	2 (%40)	3 (%60)	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, meme kanseri hastalarında Aurora Kinaz B enziminin düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişkiyi, histolojik subtiplere göre farklılıkları araştırılmıştır. ELISA analizi ile meme kanseri hastalarında ve sağlıklı kadınlarda Aurora Kinaz B düzeyleri bakılmış, Aurora Kinaz B düzeylerinin meme kanserini tespitinde tanısal değeri araştırılmıştır. Ayrıca, enzim düzeyleri ile hastaların klinikopatolojik bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları şöyle özetlenebilir:

5.1 Meme Kanseri Hastalarında Aurora Kinaz B Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda meme kanseri hastalarının Aurora Kinaz B düzeyleri sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek sonuçlanmıştır. Bu, Aurora Kinaz B'nin meme kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığını gösterebilir. Aurora Kinaz B, hücre döngüsünün düzenlenmesinde, kromozom bölünmesinde ve DNA hasarının onarılmasında önemli bir enzimdir. Aurora Kinaz B'nin aşırı ekspresyonunun, tümör hücrelerinin anormal bölünmesine, genomik kararsızlığa ve apoptoz direncine yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (Liu ve ark., 2022)

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında meme kanseri dokularında ve hücrelerinde AURKB'nin anormal derecede yüksek ekspresyonunu qRT-PCR yöntemi ile saptanmıştır. Çalışmamızda ise ELISA yöntemi kullanılarak benzer sonuca ulaşılmıştır. (Liu ve ark., 2022)

Huang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma, meme kanseri hastalarında aşırı ifade edilen AURKB geninin hastanın sağkalımı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. AURKB genini yüksek eksprese eden tümörlerin düşük eksprese eden tümörlere göre iki kat fazla mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir. (Huang ve ark., 2019)

Ahmed ve arkadaşları yaptığı çalışmada meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde AURKB aşırı ekspresyonunu ve kötü prognoz ve ilaç direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Ahmed ve ark., 2021)

Çalışmamızda Aurora Kinaz B enzim düzeyinin meme kanseri hastalarında artmış olduğunu önceki çalışmalarla benzer şekilde saptamasına ek olarak, Aurora Kinaz B ekspresyon düzeyi serum örneklerinde çalışılmış ve meme kanseri klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi de araştırılmıştır.

5.2 Hormon Reseptörleri ve Moleküler Subtipler İle Aurora Kinaz B Düzeylerinin İlişkisi

Luminal A tümörleri, hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif olan tümörlerdir. HER2+ tümörleri ise, HER2 reseptörünün aşırı ekspresyonu ile karakterize olan tümörlerdir. Çalışmamızda Luminal A ve HER2+ tümörü olan hastaların Aurora Kinaz B düzeyleri sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hormon reseptörü pozitifliği ile Aurora Kinaz B düzeyleri yüksek derecede ilişkili bulunmuştur. Literatür taramasında Aurora Kinaz B enzimi ile moleküler subtipler ve hormon reseptörleri arasında pozitif veya negatif ilişki saptayan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hormon reseptörü pozitif olan tümörler, hormon tedavisine duyarlıdır. Ancak, bazı tümörler hormon tedavisine direnç geliştirebilir. Çalışmamızda Aurora Kinaz B'nin hormon reseptörleri ile bulunan bu ilişkisi, hormon tedavisine dirençli tümörlerin tedavisinde Aurora Kinaz B'yi hedef alan yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu bağlamda Aurora Kinaz inhibisyonunu yeni tedavi hedefi olarak araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Bu konuda yapılmış olan iki çalışma, Belachew ve Sewasew (2021)' in meme kanserinde östrojen reseptörünün biyolojisi, işlevi ve tedaviye direnç mekanizmalarını anlattığı çalışması ve Schiff ve arkadaşlarının (2004) meme kanserinde östrojen reseptörünün rolü ve endokrin direnç mekanizmaları hakkındaki incelemesidir. Her iki çalışmada da endokrin dirençli hormon pozitif meme kanserinin tedavisinde endokrin tedavi ile diğer moleküler yolları ve ortak düzenleyicileri hedefleyen ilaçların kombinasyonunun umut verici bir yaklaşım olduğunu sonuç olarak belirtmektedirler. (Belachew & Sewasew, 2021; Schiff ve ark., 2004)

Hole ve arkadaşları aromataz inhibitörüne dirençli hormon pozitif meme kanseri hücrelerinde Aurora kinaz A ve B'nin inhibisyonunun, hücre proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu baskıladığını ve apoptoza neden olduğundan yeni tedavi hedefleri olarak önermiştir. (Hole ve ark., 2015)

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AURKB'nin meme kanseri hücrelerinde paklitaksele direnci nasıl düzenlediğini araştırmış ve AURKB'nin fosforilasyon seviyesinin, PRKCE/AURKB/RAB27B eksenini etkileyerek ilaç direnci ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. (Liu ve ark., 2022)

Larsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, AURKB'nin tamoksifen dirençli meme kanseri hücrelerinde aşırı eksprese edildiğini ve barasertib ile inhibisyonunun hücre canlılığını ve tümör büyümesini azalttığını göstermiştir. (Larsen ve ark., 2015) Çalışmada tamoksifen tedavisine dirençli olan ve olmayan tümör hücreleri arasında AURKB ekspresyon farkına bakılmış ve dirençli tümörlerde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Elde edilen prelinik veriler ışığında çalışmamızda ilk kez hormon reseptörü pozitif olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı kadınların AURKB ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır ve hormon reseptörü pozitifliği Aurora Kinaz B düzeyleri ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur.

Aurora Kinaz B'nin moleküler subtipler ve hormon reseptörleri ile olan anlamlı ilişkisinin olası sebeplerini açıklamak için Aurora Kinaz B nin hormon reseptörleri ve HER2 reseptörü ile etkileşime gireceği sinyal yollarını aktive veya inhibe ettiğini gösteren çalışmalar araştırılmıştır (Dang, 2012; Ignatov ve ark., 2011; Tang ve ark., 2017; Yarden & Pines, 2012):

Estrojen hücre zarında bulunan reseptörü G proteini kenetli reseptör 30 (GPR30)'a bağlanarak, hücre çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasında rol oynayan MAPK/ERK yolağını aktive etmektedir. (Ignatov ve ark., 2011). HER2 reseptörü de uyarıldığında MAPK/ERK yolağını regüle etmektedir (Yarden & Pines, 2012). MAPK/ERK yolağının ayrıca Aurora Kinazları regüle eden Myc yolağını indüklediği de bilinmektedir (Dang, 2012; Tang ve ark., 2017). Aurora kinazların ve hormon reseptörlerinin bu işlevsel etkileşimi **Şekil 5.1** de şematize edilmiştir. Bu kapsamda kanser hücrelerinin aşırı proliferasyonuna neden MAPK sinyal yolağı ile

hücre siklusunun düzenlenmesinde rol alan AURKB serum düzeylerinin meme kanseri alt tiplerinde farklı olması ilişkili olabilir. Ancak ileri çalışmalar ile bu sinyal yolağı, hücre siklusu ve hastalarda serum AURKB seviyesi arasında ilişkinin araştırılmasına yönelik ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Ignatov ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GPR30 ekspresyonunun, tamoksifen direncinin gelişimi için belirleyici olduğu ve GPR30 pozitif tümörlerin tamoksifen tedavisinden yararlanma olasılığı daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Ignatov ve ark., 2011). Estrojenin GPR-30 reseptörü aracılı etkileri hormon pozitif meme kanseri hücrelerinde AURKB ekspresyon yüksekliğini ve tamoksifen dirençli tümörlerde AURKB inhibisyonunun başarısını açıklayabilir. Bu kapsamda GPR30 ekspresyon düzeyinin farklı alt tipteki meme kanseri hastalarında araştırılmasına yönelik ileri çalışmalar gerçekleştirilebilir.

5.3 Hormon Reseptörü Pozitifliği İle Aurora Kinaz B Düzeylerinin İlişkisi

Çalışmamızda Aurora Kinaz B düzeyleri ile hasta yaşı, tümör boyutu, metastatik lenf nodu çapı ve ki-67 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Klinik evre ve tümör çapı arasında ise negatif bir ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda neoadjuvan tedaviye tam yanıt gösteren hastaların AURKB düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu kapsamda ilk kez Aurora Kinaz B'nin farklı alt tipteki meme kanseri hastalarında klinik evreleme ile ilişkisi ilk kez ortaya konmuştur.

Aurora Kinaz B'nin tümör hücrelerinin büyümesi, yayılması ve hayatta kalması üzerindeki etkisini açıklayan moleküler mekanizmalar arasında, hücre döngüsü düzenleyicileri, apoptozis ve aneuploidi gibi birçok faktör yer almaktadır. (Dar ve ark., 2010; Du ve ark., 2021)

AURKB, kromozomların mitoz bölünmede oryantasyonu ve iğ ipliğine bağlanmasında bir denetim mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynar. AURKB, hatalı kinetokor-mikrotübül bağlantılarını tespit edip düzeltmek için bir hata düzeltme mekanizması sağlar. Ayrıca, AURKB, kromozomların doğru şekilde ayrılması ve sitokinez için gerekli olan kromozom kondensasyonu ve kromatid tutunmasını da düzenler. Bu bağlamda AURKB hücrenin kontrolsüz aşırı bölünmesine engel

olabilecek mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmalar AURKB'nin tamamen kaybının, kromozom sayısında artışa ve anöploidiye yol açarak, kanser gelişimini tetikleyerek ileri evre hastalığa yol açmasını açıklayabilir (Krenn & Musacchio, 2015). Bu durum AURKB nin klinik evre ve tümör çapı arasında ise negatif ilişkisini ve neoadjuvan tedaviye tam yanıt gösteren hastalardaki yüksek düzeylerini açıklayabilir.

5.4 Aurora Kinaz B Düzeyinin Meme Kanseri Hastalarda Kullanımı

Çalışmamızda meme kanseri hastalarını ayırabilecek istatistiksel anlamlı bir eşik değeri saptanmış; duyarlılığı %53,4 özgüllüğü %88,2 olarak bulunmuştur. Duyarlılığının düşük olması bu enzimin güncel tanı ve tarama testlerinden üstünlük gösterememesine neden olmuştur. Düşük duyarlılık ve özgüllük Aurora Kinaz B'nin tanı ve tarama testi olarak kullanılmasına engel teşkil etmektedir. Düşük duyarlılık değeri aynı zamanda enzimin eşik değerinin hastaların klinikopatolojik verileri ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar alınamamasına neden olmuş olabilir. Aurora Kinaz B düzeyleri kullanılarak hastaların erken evrede tanı alabilmesi ve prognoz açısından yorum yapılabilmesi için daha fazla hasta ile daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekebilir.

5.5 Görüş ve Öneriler

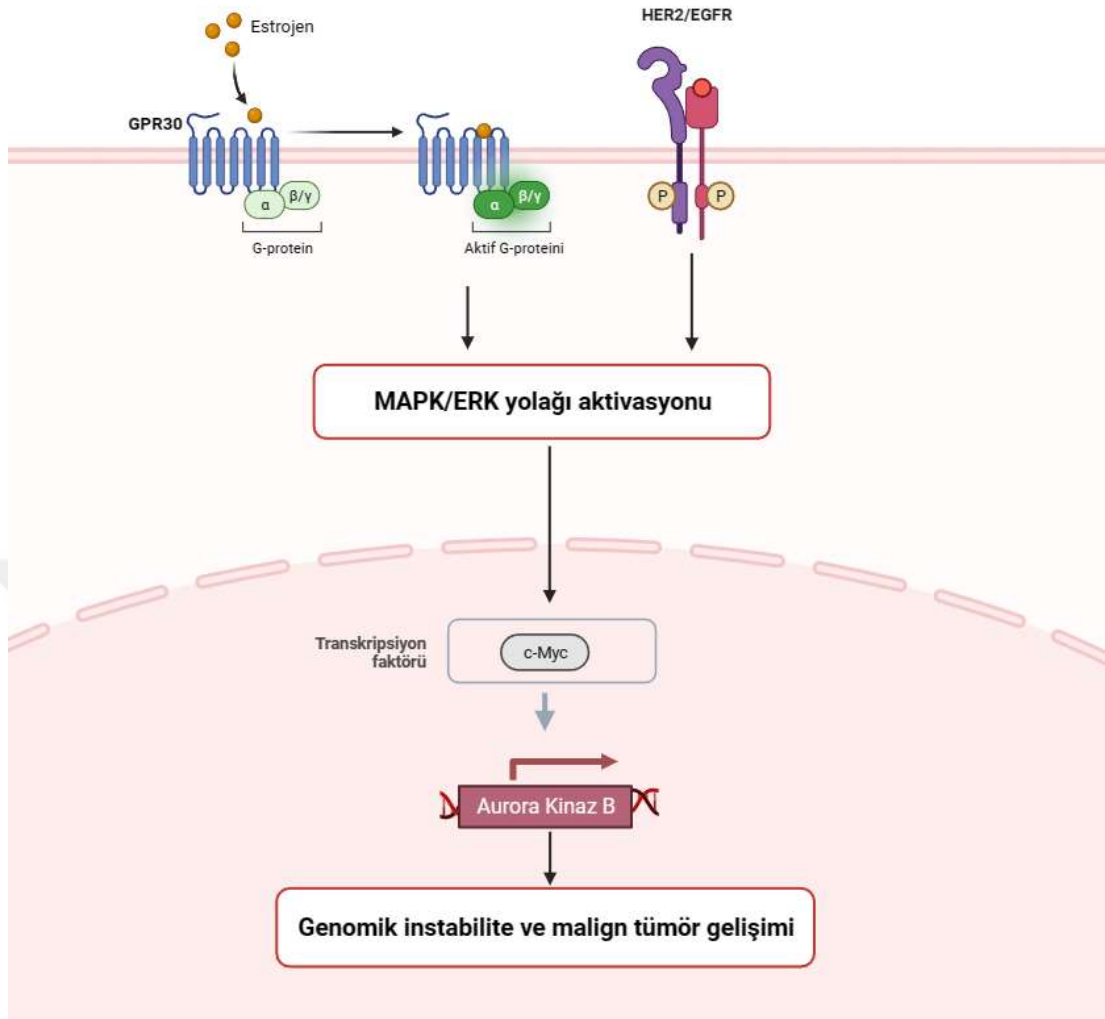
Bu çalışmada, meme kanseri hastalarında Aurora Kinaz B enziminin moleküler subtiplere göre dağılımı ve klinikopatolojik verilerle olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında klinikopatolojik verilerle AURKB arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak ELISA yöntemi ile meme kanseri hastalarının Aurora Kinaz B protein düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kadınlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, Aurora Kinaz B düzeyleri önceki çalışmalara benzer şekilde meme kanseri hastalarında sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak daha yüksektir. Aurora Kinaz B düzeyleri ile hormon reseptörü pozitifliği, HER2 reseptörü pozitifliği, klinik evreleme, tümör çapı ve komplet yanıt arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Bu çalışma, Aurora Kinaz B'nin meme kanserindeki rolünü ve moleküler alt tipleri ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Özellikle hormon reseptörleri ile ortaya konulan

ilişkisi Aurora Kinaz B'nin meme kanserinin tanı ve tedavisinde potansiyel bir hedef olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında, hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezli olması sayılabilir.

Bu çalışmanın bulguları doğrultusunda, Aurora Kinaz B'nin meme kanserindeki rolünü ve histolojik alt tipleri ile olan ilişkisini daha detaylı incelemek, Aurora Kinaz B'nin tümör hücrelerinin biyolojisi ile ilgili kapsamlı çalışmalar yapmak, Aurora Kinaz B'nin hormon reseptörleri ve HER2 reseptörü ile olan etkileşimini araştırmak, Aurora Kinaz B'nin ilaç direnci ile olan ilişkisini ortaya koymak ve Aurora Kinaz B'yi hedef alan yeni tedavi stratejileri geliştirmek önerilmektedir.



Şekil 5.1. HER2 ve estrogen reseptörleri MAPK/ERK ve Myc yolağını indükleyerek Aurora Kinazları aktive edebilir

6. KAYNAKLAR

Ahmed, A., Shamsi, A., Mohammad, T., Hasan, G. M., Islam, A., & Hassan, M. I. (2021). Aurora B kinase: a potential drug target for cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147(8), 2187-2198. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03669-5>

Aradottir, M., Reynisdottir, S. T., Stefansson, O. A., Jonasson, J. G., Sverrisdottir, A., Tryggvadottir, L., Eyfjord, J. E., & Bodvarsdottir, S. K. (2015). Aurora A is a prognostic marker for breast cancer arising in BRCA2 mutation carriers. *The Journal of Pathology. Clinical Research*, 1(1), 33-40. <https://doi.org/10.1002/cjp2.6>

Belachew, E. B., & Sewasew, D. T. (2021). Molecular mechanisms of endocrine resistance in estrogen-receptor-positive breast cancer. *Frontiers in endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.599586>

Bellanger, J. M., & Gönczy, P. (2003). TAC-1 and ZYG-9 form a complex that promotes microtubule assembly in *C. elegans* embryos. *Current Biology: CB*, 13(17), 1488-1498. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00582-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00582-7)

Bernard, M., Sanseau, P., Henry, C., Couturier, A., & Prigent, C. (1998). Cloning of STK13, a third human protein kinase related to *Drosophila* aurora and budding yeast Ipl1 that maps on chromosome 19q13.3-ter. *Genomics*, 53(3), 406-409. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5522>

Bischoff, J. R., Anderson, L., Zhu, Y., Mossie, K., Ng, L., Souza, B., Schryver, B., Flanagan, P., Clairvoyant, F., Ginther, C., Chan, C. S., Novotny, M., Slamon, D. J., & Plowman, G. D. (1998). A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *The EMBO Journal*, 17(11), 3052-3065. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.11.3052>

Bodvarsdottir, S. K., Hilmarsdottir, H., Birgisdottir, V., Steinarsdottir, M., Jonasson, J. G., & Eyfjord, J. E. (2007). Aurora-A amplification associated with BRCA2

mutation in breast tumours. *Cancer Letters*, 248(1), 96-102.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.06.003>

Bolton, M. A., Lan, W., Powers, S. E., McClelland, M. L., Kuang, J., & Stukenberg, P. T. (2002). Aurora B kinase exists in a complex with Survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by Survivin binding and phosphorylation. *Molecular Biology of the Cell*, 13(9), 3064-3077. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-02-0092>

Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(1), 193-200.
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2>

Brunicaudi, F. C., Andersen, D. K., Billiar, T. R., Dunn, D. L., Hunter, J. G., & Pollock, R. E. (2006). *Schwartz's manual of surgery* (8. bs). McGraw-Hill Medical.

Carmena, M., Wheelock, M., Funabiki, H., & Earnshaw, W. C. (2012). The chromosomal passenger complex (CPC): from easy rider to the godfather of mitosis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 13(12), 789-803.
<https://doi.org/10.1038/nrm3474>

Casorzo, L., Dell'Aglio, C., Sarotto, I., & Risio, M. (2015). Aurora kinase A gene copy number is associated with the malignant transformation of colorectal adenomas but not with the serrated neoplasia progression. *Human Pathology*, 46(3), 411-418.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.016>

Cirak, Y., Furuncuoglu, Y., Yapicier, O., Aksu, A., & Cubukcu, E. (2015). Aurora A overexpression in breast cancer patients induces taxane resistance and results in worse prognosis. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 20(6), 1414-1419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854435>

Dang, C. V. (2012). MYC on the path to cancer. *Cell*, 149(1), 22-35.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.003>

Dar, A. A., Goff, L. W., Majid, S., Berlin, J., & El-Rifai, W. (2010). Aurora kinase inhibitors - rising stars in cancer therapeutics? *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(2), 268-278. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-0765>

Davidson, B., Nymoen, D. A., Elgaaen, B. V., Staff, A. C., Tropé, C. G., Kærn, J., Reich, R., & Falkenthal, T. E. H. (2014). BUB1 mRNA is significantly co-expressed with AURKA and AURKB mRNA in advanced-stage ovarian serous carcinoma. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 464(6), 701-707. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1577-7>

Diaz, R. J., Golbourn, B., Shekarforoush, M., Smith, C. A., & Rutka, J. T. (2012). Aurora kinase B/C inhibition impairs malignant glioma growth in vivo. *Journal of Neuro-Oncology*, 108(3), 349-360. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0835-2>

Du, R., Huang, C., Liu, K., Li, X., & Dong, Z. (2021). Targeting AURKA in Cancer: molecular mechanisms and opportunities for Cancer therapy. *Molecular Cancer*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01305-3>

Dupont, W. D., & Page, D. L. (1985). Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *The New England Journal of Medicine*, 312(3), 146-151. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120303>

Dupont, W. D., Parl, F. F., Hartmann, W. H., Brinton, L. A., Winfield, A. C., Worrell, J. A., Schuyler, P. A., & Plummer, W. D. (1993). Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 71(4), 1258-1265. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930215\)71:4<1258::aid-cncr2820710415>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930215)71:4<1258::aid-cncr2820710415>3.0.co;2-i)

Dutertre, S., Hamard-Péron, E., Cremet, J.-Y., Thomas, Y., & Prigent, C. (2005). The absence of p53 aggravates polyploidy and centrosome number abnormality induced by Aurora-C overexpression. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 4(12), 1783-1787. <https://doi.org/10.4161/cc.4.12.2172>

Ertych, N., Stolz, A., Valerius, O., Braus, G. H., & Bastians, H. (2016). CHK2-BRCA1 tumor-suppressor axis restrains oncogenic Aurora-A kinase to ensure proper mitotic

microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(7), 1817-1822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525129113>

Fadri-Moskwik, M., Weiderhold, K. N., Deeraksa, A., Chuang, C., Pan, J., Lin, S.-H., & Yu-Lee, L.-Y. (2012). Aurora B is regulated by acetylation/deacetylation during mitosis in prostate cancer cells. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(10), 4057-4067. <https://doi.org/10.1096/fj.12-206656>

Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T.-C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77-106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>

Ferchichi, I., Sassi Hannachi, S., Baccar, A., Marrakchi Triki, R., Cremet, J. Y., Ben Romdhane, K., Prigent, C., & Ben Ammar El Gaaied, A. (2013). Assessment of Aurora A kinase expression in breast cancer: a tool for early diagnosis? *Disease Markers*, 34(2), 63-69. <https://doi.org/10.3233/DMA-120947>

Fischer, J. E. (t.y.). *Mastery Of Surgery* (ss. 491-492).

Fu, J., Bian, M., Jiang, Q., & Zhang, C. (2007). Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis. *Molecular Cancer Research: MCR*, 5(1), 1-10. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0208>

Fujii, S., Srivastava, V., Hegde, A., Kondo, Y., Shen, L., Hoshino, K., Gonzalez, Y., Wang, J., Sasai, K., Ma, X., Katayama, H., Estecio, M. R., Hamilton, S. R., Wistuba, I., Issa, J.-P. J., & Sen, S. (2015). Regulation of AURKC expression by CpG island methylation in human cancer cells. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(10), 8147-8158. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3553-5>

Gabillard, J.-C., Ulisse, S., Baldini, E., Sorrenti, S., Cremet, J.-Y., Cocco, C., Prigent, C., D'Armiento, M., & Arlot-Bonnemains, Y. (2011). Aurora-C interacts with

and phosphorylates the transforming acidic coiled-coil 1 protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 408(4), 647-653. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.078>

Giet, R., McLean, D., Descamps, S., Lee, M. J., Raff, J. W., Prigent, C., & Glover, D. M. (2002). Drosophila Aurora A kinase is required to localize D-TACC to centrosomes and to regulate astral microtubules. *The Journal of Cell Biology*, 156(3), 437-451. <https://doi.org/10.1083/jcb.200108135>

González-Loyola, A., Fernández-Miranda, G., Trakala, M., Partida, D., Samejima, K., Ogawa, H., Cañamero, M., de Martino, A., Martínez-Ramírez, Á., de Cárcer, G., Pérez de Castro, I., Earnshaw, W. C., & Malumbres, M. (2015). Aurora B Overexpression causes aneuploidy and p21Cip1 repression during tumor development. *Molecular and Cellular Biology*, 35(20), 3566-3578. <https://doi.org/10.1128/MCB.01286-14>

Guisse, A. J., Greco, T. M., Zhang, I. Y., Yu, F., & Cristea, I. M. (2012). Aurora B-dependent regulation of class IIa histone deacetylases by mitotic nuclear localization signal phosphorylation. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, 11(11), 1220-1229. <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.021030>

Hartsink-Segers, S. A., Zwaan, C. M., Exalto, C., Luijendijk, M. W. J., Calvert, V. S., Petricoin, E. F., Evans, W. E., Reinhardt, D., de Haas, V., Hedtjárn, M., Hansen, B. R., Koch, T., Caron, H. N., Pieters, R., & Den Boer, M. L. (2013). Aurora kinases in childhood acute leukemia: the promise of aurora B as therapeutic target. *Leukemia*, 27(3), 560-568. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.256>

Hole, S., Pedersen, A. M., Lykkesfeldt, A. E., & Yde, C. W. (2015). Aurora kinase A and B as new treatment targets in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 149(3), 715-726. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3284-8>

Hollander, J., Rimpi, S., Doherty, J. R., Rudelius, M., Buck, A., Hoellein, A., Kremer, M., Graf, N., Scheerer, M., Hall, M. A., Goga, A., Von Bubnoff, N., & Duyster, J. (2010). Aurora kinases A and B are up-regulated by Myc and are essential for maintenance of the malignant state. *Blood*, 116, 1498-1505.

Honda, R., Körner, R., & Nigg, E. A. (2003). Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. *Molecular Biology of the Cell*, 14(8), 3325-3341. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-11-0769>

Honma, K., Nakanishi, R., Nakanoko, T., Ando, K., Saeki, H., Oki, E., Iimori, M., Kitao, H., Kakeji, Y., & Maehara, Y. (2014). Contribution of Aurora-A and -B expression to DNA aneuploidy in gastric cancers. *Surgery Today*, 44(3), 454-461. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0581-x>

Hosseini, S., Hashemzadeh, S., Estiar, M. A., Ebrahimzadeh, R., Fakhree, M. B. A., Yousefi, B., Sheikholeslami, S., Modarresi, M. H., & Sakhinia, E. (2015). Expression analysis of Aurora-C and Survivin, two testis-specific genes, in patients with colorectal cancer. *Clinical Laboratory*, 61(5-6), 475-480. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2014.141017>

Huang, D., Huang, Y., Huang, Z., Weng, J., Zhang, S., & Gu, W. (2019). Relation of AURKB over-expression to low survival rate in BCRA and reversine-modulated aurora B kinase in breast cancer cell lines. *Cancer Cell International*, 19, 166. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0885-z>

Ignatov, A., Ignatov, T., Weißenborn, C., Eggemann, H., Bischoff, J., Semczuk, A., Roessner, A., Costa, S. D., & Kalinski, T. (2011). G-protein-coupled estrogen receptor GPR30 and tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 128(2), 457-466. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1584-1>

Jelluma, N., Brenkman, A. B., van den Broek, N. J. F., Cruijsen, C. W. A., van Osch, M. H. J., Lens, S. M. A., Medema, R. H., & Kops, G. J. P. L. (2008). Mps1 phosphorylates Borealin to control Aurora B activity and chromosome alignment. *Cell*, 132(2), 233-246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.046>

Kim, S.-J., Jang, J. E., Cheong, J.-W., Eom, J.-I., Jeung, H.-K., Kim, Y., Hwang, D. Y., & Min, Y. H. (2012). Aurora A kinase expression is increased in leukemia stem cells, and a selective Aurora A kinase inhibitor enhances Ara-C-induced apoptosis in acute myeloid leukemia stem cells. *The Korean Journal of Hematology*, 47(3), 178-185. <https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.178>

Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., Sumi, N., & Okano, Y. (1998). Identification and characterization of STK12/Aik2: a human gene related to aurora of *Drosophila* and yeast IPL1. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 82(3-4), 147-152. <https://doi.org/10.1159/000015089>

Kovarikova, V., Burkus, J., Rehak, P., Brzakova, A., Solc, P., & Baran, V. (2016). Aurora kinase A is essential for correct chromosome segregation in mouse zygote. *Zygote (Cambridge, England)*, 24(3), 326-337. <https://doi.org/10.1017/S0967199415000222>

Krenn, V., & Musacchio, A. (2015). The Aurora B kinase in chromosome bi-orientation and spindle checkpoint signaling. *Frontiers in oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00225>

Kufer, T. A., Silljé, H. H. W., Körner, R., Gruss, O. J., Meraldi, P., & Nigg, E. A. (2002). Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *The Journal of Cell Biology*, 158(4), 617-623. <https://doi.org/10.1083/jcb.200204155>

Larsen, S. L., Yde, C. W., Laenkholm, A.-V., Rasmussen, B. B., Duun-Henriksen, A. K., Bak, M., Lykkesfeldt, A. E., & Kirkegaard, T. (2015). Aurora kinase B is important for antiestrogen resistant cell growth and a potential biomarker for tamoxifen resistant breast cancer. *BMC Cancer*, 15, 239. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1210-4>

Li, X., Sakashita, G., Matsuzaki, H., Sugimoto, K., Kimura, K., Hanaoka, F., Taniguchi, H., Furukawa, K., & Urano, T. (2004). Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(45), 47201-47211. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403029200>

Liu, M., Li, Y., Zhang, C., & Zhang, Q. (2022). Role of aurora kinase B in regulating resistance to paclitaxel in breast cancer cells. *Human Cell*, 35(2), 678-693. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00675-8>

Lo Iacono, M., Monica, V., Saviozzi, S., Ceppi, P., Bracco, E., Papotti, M., & Scagliotti, G. V. (2011). Aurora Kinase A expression is associated with lung cancer

histological-subtypes and with tumor de-differentiation. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), 100. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-100>

Lu, L., Han, H., Tian, Y., Li, W., Zhang, J., Feng, M., & Li, Y. (2015). Aurora kinase A mediates c-Myc's oncogenic effects in hepatocellular carcinoma. *Molecular Carcinogenesis*, 54(11), 1467-1479. <https://doi.org/10.1002/mc.22223>

Martin, A. M., & Weber, B. L. (2000). Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(14), 1126-1135. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.14.1126>

Minoshima, Y., Kawashima, T., Hirose, K., Tonozuka, Y., Kawajiri, A., Bao, Y. C., Deng, X., Tatsuka, M., Narumiya, S., May, W. S., Jr, Nosaka, T., Semba, K., Inoue, T., Satoh, T., Inagaki, M., & Kitamura, T. (2003). Phosphorylation by aurora B converts MgcRacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. *Developmental Cell*, 4(4), 549-560. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00089-3)

Pannone, G., Hindi, S. A. H., Santoro, A., Sanguedolce, F., Rubini, C., Cincione, R. I., De Maria, S., Tortorella, S., Rocchetti, R., Cagiano, S., Pedicillo, C., Serpico, R., Lo Muzio, L., & Bufo, P. (2011). Aurora B expression as a prognostic indicator and possible therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(1), 79-88. <https://doi.org/10.1177/039463201102400110>

Porcelli, L., Guida, G., Quatralè, A. E., Cocco, T., Sidella, L., Maida, I., Iacobazzi, R. M., Ferretta, A., Stolfà, D. A., Strippoli, S., Guida, S., Tommasi, S., Guida, M., & Azzariti, A. (2015). Aurora kinase B inhibition reduces the proliferation of metastatic melanoma cells and enhances the response to chemotherapy. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0385-4>

Sasai, K., Katayama, H., Stenoién, D. L., Fujii, S., Honda, R., Kimura, M., Okano, Y., Tatsuka, M., Suzuki, F., Nigg, E. A., Earnshaw, W. C., Brinkley, W. R., & Sen, S. (2004). Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 59(4), 249-263. <https://doi.org/10.1002/cm.20039>

Schiff, R., Massarweh, S. A., Shou, J., Bharwani, L., Mohsin, S. K., & Osborne, C. K. (2004). Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 10(1), 331s-336s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-031212>

Scrofani, J., Sardon, T., Meunier, S., & Vernos, I. (2015). Microtubule nucleation in mitosis by a RanGTP-dependent protein complex. *Current Biology: CB*, 25(2), 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.11.025>

Shimada, M., Goshima, T., Matsuo, H., Johmura, Y., Haruta, M., Murata, K., Tanaka, H., Ikawa, M., Nakanishi, K., & Nakanishi, M. (2016). Essential role of autoactivation circuitry on Aurora B-mediated H2AX-pS121 in mitosis. *Nature Communications*, 7(1), 12059. <https://doi.org/10.1038/ncomms12059>

Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022). Breast cancer-epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>

Sugimoto, K., Urano, T., Zushi, H., Inoue, K., Tasaka, H., Tachibana, M., & Dotsu, M. (2002). Molecular dynamics of Aurora-A kinase in living mitotic cells simultaneously visualized with histone H3 and nuclear membrane protein importin α . *Cell Structure and Function*, 27(6), 457-467. <https://doi.org/10.1247/csf.27.457>

Taguchi, S. I., Honda, K., Sugiura, K., Yamaguchi, A., Furukawa, K., & Urano, T. (2002). Degradation of human Aurora-A protein kinase is mediated by hCdh1. *FEBS Letters*, 519(1-3), 59-65. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02711-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02711-4)

Takeshita, M., Koga, T., Takayama, K., Ijichi, K., Yano, T., Maehara, Y., Nakanishi, Y., & Sueishi, K. (2013). Aurora-B overexpression is correlated with aneuploidy and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 80(1), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.12.018>

- Tang, A., Gao, K., Chu, L., Zhang, R., Yang, J., & Zheng, J. (2017). Aurora kinases: novel therapy targets in cancers. *Oncotarget*, 8(14), 23937-23954. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14893>
- Tatsuka, M., Sato, S., Kitajima, S., Suto, S., Kawai, H., Miyauchi, M., Ogawa, I., Maeda, M., Ota, T., & Takata, T. (2005). Overexpression of Aurora-A potentiates HRAS-mediated oncogenic transformation and is implicated in oral carcinogenesis. *Oncogene*, 24(6), 1122-1127. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208293>
- Toughiri, R., Li, X., Du, Q., & Bieberich, C. J. (2013). Phosphorylation of NuMA by Aurora-A kinase in PC-3 prostate cancer cells affects proliferation, survival, and interphase NuMA localization. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(4), 823-830. <https://doi.org/10.1002/jcb.24421>
- Tsai, M.-Y., Wiese, C., Cao, K., Martin, O., Donovan, P., Ruderman, J., Prigent, C., & Zheng, Y. (2003). A Ran signalling pathway mediated by the mitotic kinase Aurora A in spindle assembly. *Nature Cell Biology*, 5(3), 242-248. <https://doi.org/10.1038/ncb936>
- Tseng, T. C., Chen, S. H., Hsu, Y. P., & Tang, T. K. (1998). Protein kinase profile of sperm and eggs: cloning and characterization of two novel testis-specific protein kinases (AIE1, AIE2) related to yeast and fly chromosome segregation regulators. *DNA and Cell Biology*, 17(10), 823-833. <https://doi.org/10.1089/dna.1998.17.823>
- Tuncel, H., Shimamoto, F., Kaneko Guangying Qi, H., Aoki, E., Jikihara, H., Nakai, S., Takata, T., & Tatsuka, M. (2012). Nuclear Aurora B and cytoplasmic Survivin expression is involved in lymph node metastasis of colorectal cancer. *Oncology Letters*, 3(5), 1109-1114. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.633>
- Twu, N.-F., Yuan, C.-C., Yen, M.-S., Lai, C.-R., Chao, K.-C., Wang, P.-H., Wu, H.-H., & Chen, Y.-J. (2009). Expression of Aurora kinase A and B in normal and malignant cervical tissue: high Aurora A kinase expression in squamous cervical cancer. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 142(1), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.09.012>

- Uehara, R., Tsukada, Y., Kamasaki, T., Poser, I., Yoda, K., Gerlich, D. W., & Goshima, G. (2013). Aurora B and Kif2A control microtubule length for assembly of a functional central spindle during anaphase. *The Journal of Cell Biology*, 202(4), 623-636. <https://doi.org/10.1083/jcb.201302123>
- Wang, C., Chen, J., Cao, W., Sun, L., Sun, H., & Liu, Y. (2016). Aurora-B and HDAC synergistically regulate survival and proliferation of lymphoma cell via AKT, mTOR and Notch pathways. *European Journal of Pharmacology*, 779, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.049>
- Wang, X., Lu, N., Niu, B., Chen, X., Xie, J., & Cheng, N. (2012). Overexpression of Aurora-A enhances invasion and matrix metalloproteinase-2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Molecular Cancer Research: MCR*, 10(5), 588-596. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0416>
- Yang, D., Liu, H., Goga, A., Kim, S., Yuneva, M., & Bishop, J. M. (2010). Therapeutic potential of a synthetic lethal interaction between the MYC proto-oncogene and inhibition of aurora-B kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(31), 13836-13841. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008366107>
- Yang, S.-B., Zhou, X.-B., Zhu, H.-X., Quan, L.-P., Bai, J.-F., He, J., Gao, Y.-N., Cheng, S.-J., & Xu, N.-Z. (2007). Amplification and overexpression of Aurora-A in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 17(5), 1083-1088. <https://doi.org/10.3892/or.17.5.1083>
- Yarden, Y., & Pines, G. (2012). The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nature Reviews. Cancer*, 12(8), 553-563. <https://doi.org/10.1038/nrc3309>
- Yin, L., Duan, J.-J., Bian, X.-W., & Yu, S.-C. (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research: BCR*, 22(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>

- Zeitlin, S. G., Shelby, R. D., & Sullivan, K. F. (2001). CENP-A is phosphorylated by Aurora B kinase and plays an unexpected role in completion of cytokinesis. *The Journal of Cell Biology*, 155(7), 1147-1157. <https://doi.org/10.1083/jcb.200108125>
- Zekri, A., Lesan, V., Ghaffari, S. H., Tabrizi, M. H., & Modarressi, M. H. (2012). Gene amplification and overexpression of Aurora-C in breast and prostate cancer cell lines. *Oncology Research*, 20(5-6), 241-250. <https://doi.org/10.3727/096504013x13589503482978>
- Zhang, T., Fields, J. Z., Opdenaker, L., Otevrel, T., Masuda, E., Palazzo, J. P., Isenberg, G. A., Goldstein, S. D., Brand, M., & Boman, B. M. (2010). Survivin-induced Aurora-B kinase activation: A mechanism by which APC mutations contribute to increased mitoses during colon cancer development. *The American Journal of Pathology*, 177(6), 2816-2826. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100047>
- Zhang, Y., Jiang, C., Li, H., Lv, F., Li, X., Qian, X., Fu, L., Xu, B., & Guo, X. (2015). Elevated Aurora B expression contributes to chemoresistance and poor prognosis in breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(1), 751-757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25755770>

7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı

Yazın Tarih ve Sayısı: 07.02.2022-102935



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-102935-05
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

07.02.2022

Sayın Prof. Dr. Havva Belma KOÇER

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İlgili : 27.12.2021 tarihli ve 05 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Meme Kanserlerinde Aurora Kinazların Prognostik Önemi ve İnhibitörlerinin Terapötik Etkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanızı gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelemiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Fikri Kurul Başkanı

Ek: 18.01.2022 tarih ve 05 sayılı Etik Kurul Kararı (4 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
07.02.2022

[illegible]