



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİKRO RİBONÜKLEİK ASİTLERİN MEME
KANSERİNDE MULTİSENTRİSİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Hüseyin AKBULUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yeliz Emine ERSOY

İSTANBUL-2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİKRO RİBONÜKLEİK ASİTLERİN MEME KANSERİNDE
MULTİSENTRİSİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Hüseyin AKBULUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yeliz Emine ERSOY

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından
Desteklenmiştir.

İstanbul, 2016

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans

Anabilim Dalı : Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Hüseyin AKBULUT

Tez Başlığı : Mikro Ribonükleik Asitlerin Meme
Kanserinde Multisentrisiteyi
öngörmedeki yeri

İmza

Jüri Bşk. (Danışman)

.....

.....

.....

Üye

.....

.....

.....

Üye

.....

.....

.....

Üye

.....

.....

.....

Üye

.....

.....

.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İMZA

BEYAN FORMU

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.

İsim ve soy isim:

İmza:

Tarih:

TEŞEKKÜR

Beş yıllık genel cerrahi asistanlık hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteği esirgemeyen ve bu süreci tamamlamada sonsuz katkılarından dolayı eşim Dr. Damla Gökçeer Akbulut'a, aileme ve başta Prof. Dr. Erhan Ayşan, Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu, tez danışmanım Doç. Dr. Yeliz Emine Ersoy olmak üzere çok değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bana destek olan ve çalışmanın tamamlanmasını sağlayan Dr. Ender Coşkunpınar'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.



ÖZET

Klinik ve histopatolojik olarak heterojen özelliklere sahip meme kanserinin tanı ve tedavisinde genetik faktörlerin rolü son dönemlerde ön plana çıkmıştır. Özellikle miRNA'ların ekspresyon profillerinin farklı kanser tiplerinde farklılıklar gösterdiği; mRNA ekspresyonunu regüle ettikleri, ya da translasyonu inhibe edici rolleri ile meme kanseri hücrelerinin progresyon, invazyon ve metastaz yapmasında etkin olabilecekleri gösterilmektedir. Multisentrik olarak saptanan meme kanserli vakaların tedavi planında meme koruyucu cerrahinin lokal rekürrens ve survival üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmamızda, meme kanserlerinde ekspresyon farklılığı bildirilmiş olan 84 miRNA geninin multisentrisiteyi öngörmedeki etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD Meme Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, cerrahi tedavi öncesinde kemoterapi / kemoradyoterapi almamış ve daha önce kanser anamnezi olmayan 31 unifokal-26 multisentrik meme kanseri tanılı bayan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların operasyonları sırasında tümörlü dokular ve cerrahi sınırlar dışındaki sağlam meme dokularından alınan parçalar “ RNA later solüsyonu ” içinde -80°C’de muhafaza edildi. İÜ İTF İç Hastalıkları AD, Tıbbi Genetik BD, Moleküler Genetik Laboratuvarı’nda tüm dokularda “Human Breast Cancer miRNA PCR Array” kit ile 84 miRNA çalışıldı. Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek etik onam alındı.

Çalışmamızda fold change cut off değeri 4 olarak kabul edildi. Unifokal grupta 13 adet upregüle, 5 adet downregüle, multisentrik grupta 3 adet upregüle 7 adet downregüle miRNA tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, mikroRNA, multisentrisite

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ	4
2.2.1. EMBRİYOLOJİ.....	4
2.2.2. BÖLGESEL ANATOMİ	6
2.2.3. MEMENİN KAN DOLAŞIMI	8
2.2.4. MEMENİN SINIRLERİ	9
2.2.5. MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ	9
a. Memenin yüzeysel lenfatikleri	10
b. Memenin derin lenfatikleri	10
c. Aksiller lenf nodları	11
1. Eksternal meme nodülleri (anterior ya da pektoral grup):	11
2. Skapular nodüller (posterior veya subskapular grup):	11
3. Santral nodüller:	11

4. İnterpektoral nodüller (Rotter):	11
5. Aksiller ven nodülleri(lateral grup):.....	11
6. Subklaviküler nodüller (apikal grup):	11
2.2.6. AKSİLLA	12
2.3. MEME KANSERİ.....	13
2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ	13
2.3.2. RİSK FAKTÖRLERİ	13
2.3.3. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA	14
a. Karsinoma in Situ	14
b. İnvaziv Meme Karsinomları	15
2.3.4. MOLEKÜLER SUBTİPLER	17
a. Luminal A ve Luminal B	18
b. HER2 zengin grup	18
c. Basal-Like grup.....	18
d. Claudin-fakir grup.....	19
e. Normal-like grup.....	19
2.3.5. EVRELEME	19
2.3.6. MEME KANSERİNDE MULTİFOKALİTE VE MULTİSENTRİSİTE	23
2.3.7. TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	24
a. Meme Koruyucu Cerrahi	24
b. Sentinel Lenf Nodu Biopsisi	25
c. Palpe Edilemeyen Lezyonların Çıkarılması	26
d. Cilt Koruyucu ve Meme Başı Koruyucu Mastektomiler	26
e. Radyoterapi	27
f. İntraoperatif Radyoterapi	27
g. Hormonoterapi	28

h. Kemoterapi.....	29
i. İmmünoterapi	29
2.4. MİKRO-RNA’LAR	30
2.4.1 MİKRO-RNA’LAR VE MEME KANSERİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Vakaların çalışmaya dahil edilme kriterleri	34
3.2. Vakaların çalışmaya alınmama/çalışmadan çıkarılma kriterleri	34
3.3. Kullanılan cihazlar	35
3.4. Hasta örneklerinin toplanması.....	36
3.5. Doku Homojenizasyonu ve RNA izolasyonu	36
3.6. Qiagen miRNeasy Kit ile miRNA izolasyon basamakları	36
3.7. NanoDrop II Spektrofotometre ile RNA konsantrasyon ölçüm protokolü	38
3.8. Qiagen miSCRIPT II RT kit ile cDNA sentez prosedürü	39
3.9. Qiagen miSRIPT II RT cDNA protokolü	39
cDNA KONTROL PCR’ı protokolü:	40
3.10. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	55
6. KAYNAKÇA	61

Şekil 15: Unifokal ve multisentrik tümörlerin mastektomi açısından karşılaştırması.....	50
Şekil 16: Evrelere göre miRNA karşılaştırması	50
Şekil 17: miR-182-5p biyobelirteç olabilir mi?.....	51
Şekil 18: Unifokal ve multisentrik gruplarda downregule miRNA'lar	52
Şekil 19: Unifokal ve multisentrik tümörlerin reseptör pozitifliği açısından karşılaştırması	53



Tablo 24: Multisentrik tümörlerde artmış ifade gösteren 3 miRNA tarafından ortak hedef alınan yolaklar.....	53
Tablo 25: Multisentrik tümörlerde azalmış ifade gösteren miRNA'lar tarafından genel olarak hedef alınan genler.....	53
Tablo 26: Multisentrik tümörlerde azalmış ifade gösteren miRNA'lar tarafından ortak hedef alınan yolaklar.....	53



Bu çalışmada multisentrik meme kanserinin erken teşhisinde ve progresyonun takibinde kullanılmak üzere hızlı, güvenilir ve yaygın olarak uygulanabilir bir biyobelirteç tanımlamayı amaçlamaktayız.



