

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE EDİLEBİLİR MEME KANSERLİ HASTALARDA
İNFLAMATUVAR MARKERLARIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. H. İbrahim PETEKKAYA

**MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE EDİLEBİLİR MEME KANSERLİ HASTALARDA
İNFLAMATUVAR MARKERLARIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. H. İbrahim PETEKKAYA

**MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI:
Prof. Dr. M. Kadri ALTUNDAĞ
Doç. Dr. Sercan AKSOY**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, hazırlanması ve yürütölmesi aőamasındaki katkıları nedeniyle baőta tez danıőmanım olan Prof. Dr. M. Kadri Altundağ ve Doç. Dr. Sercan Aksoy'a; Medikal Onkoloji Ünitesi'nin tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına; emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışmanın başlangıcından itibaren hep yanımda olan, desteğini hoőgörüyle hiç eksik etmeyen eőim İnci' ye teşekkür ederim.

Dr. H. İbrahim PETEKKAYA
ANKARA / 2013

ÖZET

Petekkaya İ., Opere edilebilir meme kanserli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin prognoz üzerine etkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013

Bu çalışmada opere edilebilir meme kanserli hastaların inflamatuvar belirteçlerin prognoz üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda Aralık 2009 ile Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilen hasta verileri kullanılarak yapılmıştır. Evre I-III meme kanseri olan ve tanı anında inflamatuvar belirteçleri istenen 704 hasta olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda inflamatuvar belirteç olarak serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albumin, ferritin, β_2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ölçülmüştür.

Hastalarımızın tanı anındaki ortalama yaşı 50 (25-92) idi. Hastaların % 42,8'i premenopozal, % 48,2'si postmenopozaldi. En sık görülen primer tümör histolojisi 535 (% 76,5) ile invaziv duktal karsinomdu. İnflamatuvar belirteçlerden ferritin % 1, LDH % 4,3, β_2 mikroglobulin % 9,5, ESR % 32,4 ve CRP % 36,4 hastada yüksek olarak bulundu. Albumin % 1,7 hastada düşük olarak saptandı.

Tüm çalışma grubunda ortalama takip süresi 22 aydı (3-287). İzlem süresinde 31 (% 4,4) hastada metastaz, 11 (% 1,56) hastada eksitus gerçekleşmişti. Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımları inflamatuvar belirteçlere göre değerlendirildiğinde albümin, ferritin, LDH, β_2 mikroglobulin, CRP, ESR için normal ve anormal değerlere sahip gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. 2 yıllık hastaliksiz sağkalım verileri incelendiğinde yine

inflamatuvar belirteçler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız adjuvan tedavi alan ve opere edilmiş meme kanserli hastalarda serum inflamasyon belirteçlerinin prognostik değerlerini araştıran literatürde ilk olma özelliği gösteren çalışmadır. Takip süresi dahilinde serum inflamatuvar belirteçleri olan ESR, CRP, ferritin, β_2 mikroglobülin, albümin ve LDH seviyelerinin prognoz üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Bunun tüm hastalarımızın erken evrede olmasının inflamasyon yanıtını bariz bir şekilde artırmamasından kaynaklanabileceğini ve takip süremizin kısa olmasından dolayı sonucu tam olarak yansıtamamış olabileceğini düşünmekteyiz. Önemli nedenlerden bir tanesi de kan örneklerinin cerrahi sonrası farklı zamanlarda alınması olabilir. Olay sayısının yeterince olduğu daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, inflamatuvar belirteçler, prognoz.

ABSTRACT

Petekkaya I, Impact of inflammatory markers on prognosis in patients with operable breast Cancer. Hacettepe University Medical School. Department of Internal Medicine, Medical Oncology thesis. Ankara 2013.

The aim of this study is to investigate the effect of inflammatory markers on prognosis among patients with operable breast cancer.

This study was conducted on patients followed up between December 2009 and December 2012, at Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Hacettepe University Medical School. A total of 704 patients with stages I to III breast cancer whose inflammatory markers were ordered at the time of diagnosis were included the study. Serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), albumin, ferritin, β_2 microglobulin, and lactate dehydrogenase (LDH) levels were evaluated as inflammatory markers.

The median age at diagnosis was 50 (25-92). Of the patients 42.8 % were premenopausal and 48.2 % were postmenopausal. Invasive ductal carcinoma was the most common histology (76.5 %). Serum ferritin, LDH, β_2 microglobulin, ESR, and CRP were higher than the normal values in 1.0 %, 4.3 %, 9.5 %, 32.4 % and 36.4 % of the patients, respectively. Serum albumin levels were lower than the normal values in 1.7 % of the patients.

The median follow-up period of the patients was 22 months (3-227). During this follow-up, metastatic disease developed in 31 patients (4.4 %) and 11 patients (1.56 %) died due to disease progression.

Two year overall survival and disease free survival rates were not statistically different among patients with normal values and abnormal values with respect to albumin, ferritin, LDH, β_2 microglobulin, CRP, and ESR.

Our study is the first study that investigated the effect of inflammatory markers on the prognosis of operable breast cancer patients. We showed that inflammatory markers such as ESR, CRP, ferritin, B₂ microglobulin, albumin and LDH have no effect on prognosis. We suppose that the following factors might have an influence on the results of our study. As the follow up time is not long enough, the small number of events makes it hard to make a precise conclusion. All the patients had early disease that could not evoke the inflammatory process. Another reason that might have affected our results is that blood sampling time after surgery is not uniform. In conclusion, we believe that further studies with a longer follow-up and enough event number should be conducted.

Keywords: Breast cancer, inflammatory markers, prognosis.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HASTA SEÇİMİNDE PROGNOStİK & PREDİKTİF FAKTÖRLER.....	3
2.2. ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ DEĞERLENDİRİLMESİ	6
2.3. KANSER VE İNFLAMASYON.....	8
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	14
3.1. HASTALAR.....	14
3.2. YAPILAN TETKİKLER	14
3.3. İSTATİSTİK ANALİZ	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR	31
8. EKLER	37
EK 1. ÇALIŞMA İÇİN ALINAN ETİK KURUL ONAYI.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BRCA	: Breast cancer gene
CA 15-3	: Kanser Antijen 15-3
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CMF	: Cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil
CMV	: Cytomegalovirus
CRP	: C-reaktif protein
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
ER	: Östrojen reseptör
ESR	: Eritroit Sedimentasyon Hızı
FDA	: The Food and Drug Administration
FISH	: Fluorescence in situ Hybridization
GS	: Genel Sağkalım
HER₂/neu	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIF-1	: Hypoxia Inducible Factors
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HS	: Hastalıksız Sağkalım
LCIS	: Lobular Karsinoma In Situ
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LVI	: Lenfo vaküler invazyon
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor 1
PR	: Progesteron reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNM	: Tumor, Lenf Nodu, Metastaz
Upa	: Urokinase-plasminogen activator
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1. Meme kanserinde evreleme.....	3
Tablo 2. Meme kanseri alt tipleri	5
Tablo 3. Nod negatif meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler.....	6
Tablo 4. Akut faz proteinleri	11
Tablo 5. Hastaların genel özellikleri	17
Tablo 6. İnflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi.....	18
Tablo 7. İnflamatuvar belirteçleri etkileyen diğer parametrelerin değerlendirilmesi.....	19
Tablo 8. Hastaların inflamatuvar belirteçlere göre iki yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım verileri	20
Tablo 9. Hastaların inflamatuvar belirteçleri etkileyen diğer parametrelere göre iki yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım verileri	21

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malignensidir. Son yıllarda artan tarama programları ile erken evreli meme kanserli hastaların tespiti artmıştır. Hastaların erken evrede tespit edilmesi, cerrahi tekniklerde gelişme, adjuvan hormonal tedavi ve polikemoterapi meme kanserine bağlı ölümleri azaltmıştır. Tedavi seçeneklerinin artması özellikle de meme kanserinin tanısından itibaren sistemik bir hastalık olarak algılanmaya başlanması ile “neo-adjuvan ve adjuvan sistemik tedaviler” gündeme girmiş ve bu tedavilerin hangi hastalara uygulanacağı sorusunu da gündeme getirmişlerdir. Bu şekilde hastalar evrelendirilmeye başlanmış, sağkalımla ilgili prognostik faktörler bulunmuş, bu faktörlerin tedaviye yanıtları gözlemlenmiştir. İnflamasyonun meme kanseri gelişiminde olduğu kadar, prognozu, sağkalımı, tedavi yanıtı gibi parametreler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İmmün sistem ve biyoaktif ürünlerinin meme kanseri gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Kanser geliştikten sonra malign hücrelerin kendileri ve mikro çevredeki hücreler birçok yolak ile inflamatuvar uyarıya yol açmaktadır. Az sayıda klinik araştırmada C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), albumin, β_2 mikroglobulin, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi inflamatuvar belirteçlerin meme kanserinde prognoz, sağkalım ve kemoterapi yanıtı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada ki amaç serum inflamasyon belirteçlerinin meme kanserinde prognostik faktör olarak kullanımının yerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Türkiye’de meme kanseri (35.47/100.00) kadınlar arasında en sık gözlenen kanser türüdür (1). Meme kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda etioloji bilinmemektedir. Hastalık için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Kadın olmak, ileri yaş bu risk faktörlerinin en önemlileridir. Ailede genç yaşta meme kanseri öyküsü, erken menarş, geç menopoz, ileri yaşta ilk canlı doğum, uzamış hormon replasman tedavisi, daha önce göğüs duvarına radyoterapi uygulanması, artmış mamografik meme dansitesi, benign proliferatif meme kanseri ve BRCA1 ve BRCA2 genleri gibi genetik mutasyonlar tanımlanmış risk faktörleridir (2). Meme kanseri tedavisinin temel esası hastalığın sınırlarını ve biyolojik özelliklerini bilmektir. Bu faktörler hastalığın evresini belirleme, olası rekürrensi tahmin etme ve tedavi cevabı beklentisi konularında yol göstericidir. Bu bilgiler eksize dokunun patolojik değerlendirilmesi ile elde edilir. Tümör örneklerinin değerlendirilmesinde spesifik biyomarkerlar kullanılabilir (Örn. ER, PR ve HER₂). Bu biyomarkerlar yardımıyla edinilen bilgiler tedavi seçimini belirlemede önemlidir (3).

Amerikan Kanser Komitesi Birliği’nin (AJCC) 7. baskısında meme kanseri TNM evreleme sistemi değişikliğe gitmiştir. Yedinci baskıya göre tedavi öncesi ve sonrası her bir T, N ve M ayrı ayrı tanımlanmaktadır (Tablo 1). Olguları tanımlarken esas alınan evre, tedavi öncesi değil neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen evre olarak ortaya çıkmaktadır (4). Meme kanseri tedavisi dörde ayrılabilir:

- 1) Non-invaziv karsinomlar (lobüler karsinoma in situ [LCIS] ve duktal karsinoma in situ [DCIS] [evre 0])
- 2) Operabl, lokal-bölgesel invaziv karsinom (klinik evre I, evre II ve bazı evre IIIA tümörler)
- 3) İnooperabl, lokal-bölgesel invaziv karsinom (invaziv /non-invaziv) (klinik evre IIIB evre IIIC ve bazı evre IIIA tümörler)
- 4) Metastatik (evre IV) veya rekürren (lokal veya sistemik) karsinom

Tablo 1. Meme kanserinde evreleme (AJCC-2007)

Evre 0	TisN0M0				
Evre IA	T1N0M0				
Evre IB	T0N1miM0	T1N1miM0			
Evre IIA	T0N1M0	T1N1M0	T2N0M0		
Evre IIB	T2N1M0	T3N0M0			
Evre IIIA	T0N2M0	T1N2M0	T2N2M0	T3N1M0	T3N2M0
Evre IIIB	T4N0M0	T4N1M0	T4N2M0		
Evre IIIC	Herhangi bir T, N3M0				
Evre IV	Herhangi bir T ve N, M1				

Temel olarak meme kanseri tedavisi lokal hastalığın cerrahi ve/veya radyasyon ile tedavisi; sistemik hastalığın sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik terapi veya bunların kombinasyon tedavisini içerir. Nod negatif meme kanserinde HER₂ durumunu belirlemenin prognostik önemi vardır. Tümörün HER₂ durumu ayrıca en uygun adjuvan/neoadjuvan ve yinelemiş/metastatik tedavi için temel öngörücü bilgiyi sağlar (5).

2.1. HASTA SEÇİMİNDE PROGNOSTİK & PREDİKTİF FAKTÖRLER

Hasta yaşı, komorbidite, tümörün boyutu, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve olasılıkla HER₂/*neu* ekspresyonu düzeyi en güçlü prognostik faktörlerdir. Bütün yeni tanı konulan invaziv meme kanserlerinde HER₂/*neu* ekspresyonu düzeyinin belirlenmesi önerilmektedir. HER₂/*neu* ekspresyonu düzeyi; Prognoz hakkında bilgi edinmek, antrasiklin bazı adjuvan kemoterapinin siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) kemoterapisine üstünlüğünü göstermek, trastuzumabın adjuvan/neoadjuvan kemoterapi olarak ve yineleyen veya metastatik meme kanseri tedavisi olarak yararlarını öngörmek için kullanılabilir (6).

HER₂/*neu* gen amplifikasyonunun FISH yöntemiyle belirlenmesi IHC ile belirlenmesinden daha maliyetli olmasına rağmen FISH ile elde edilen sonuçlar daha doğru olabilir (7).

Klinik evre I veya II meme kanseri olan bir hastada, aksiller lenf nodu durumunun patolojik değerlendirilmesi gereklidir. Sentinal lenf nodu, deneyimli merkezlerde değerlendirilerek aksiller küraj yapılmayabilir (Sentinal lenf nodu negatif hastalarda). Geleneksel olarak, aksiller lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi I. ve II. düzeyde aksiller lenf nodu diseksiyonunu gerektirmektedir. I. ve II. derece diseksiyonda, aksillayı doğru olarak evreleme amaçlı patolojik değerlendirilme için en az 10 lenf nodu gereklidir (8).

İlk tetkikler sırasında, nod negatif meme kanseri hastalarında, prognoza dair bilgi elde etmek için HER₂/*neu* ekspresyonunun belirlenmesi önerilmektedir (9). HER₂/*neu* ekspresyonunun aşırı olduğu tümörlerde doksorubisin dozunun önemli olabileceğini göstermektedir. Trastuzumabın adjuvan olarak mı yoksa rekürren veya metastatik hastalık tedavisinde mi kullanılacağına karar verirken göz önüne alınması gereken önemli bir bilgi olarak düşünölmelidir (10).

DNA mikro dizilim teknolojilerinin birçoğu, retrospektif analizlerde hastaları prognostik ve/veya prediktif alt gruplara ayırabilmekle birlikte, gen alt grupları çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. DNA mikroarray teknolojilerinin kullanımı ile meme kanserinin gen ekspresyon profillerine göre sınıflandırılması mümkün olmaktadır. DNA mikroarray gen ekspresyon profillerine göre meme kanseri 5 ana alt tipe ayrılmıştır (Tablo 2) (11).

Tablo 2. Meme kanseri alt tipleri

Luminal A (ER>0 veya PgR>0) ve (Ki-67 < %14) ve (HER ₂ 0/+/>++)
Luminal B (ER>0 veya PgR>0) ve (Ki-67 ≥ %14) veya (HER ₂ +++)
HER2 pozitif (ER=0 ve PgR=0) ve (HER ₂ +++)
Üçlü negatif (ER=0 ve PgR=0) ve (HER ₂ 0/+/>++)
Normal meme benzeri

Meme kanserinde prognozu, rekürrens sıklığını ve mortalite hızını belirlemede kullanılan uluslararası kabul görmüş veri tabanı Adjuvan Online' dır (12). Adjuvan Online tek başına tedaviyi yönlendirmek için yeterli değildir. Günümüzde genetik profil, genomik grad indeksi ve prognostik gen ekspresyon profili gibi moleküler imzalar tanımlanmıştır. Bu araçların yaygın kullanımının mümkün olması ile yakın gelecekte artık hastaların yüksek riskli, endokrin direnç ya da kemosensitivite durumu gerçeğe yakın oranda belirlenebilecektir. Günümüzde bu amaçla kullanılan yüksek maliyetli genomik risk belirleme testleri *Oncotype DX 21- gene assay* ve *70 –gene assay*'dir. *Oncotype DX 21- gene assay* 'de 16 gen ve 5 referans çalışılmaktadır. Parafine emdirilmiş, taze olmayan dokularda çalışılabilmektedir. Retrospektif validasyon çalışmaları yapılmıştır. NCCN ve ASCO kılavuzuna girmiştir ve FDA onaylıdır (13). *70 –gene assay (MammaPrint)* TRANSBIG çalışması ile doğrulanmıştır. Bu çalışmanın 8 yıllık izlem sonuçlarıyla orta riskli hastaları adjuvan kemoterapi ile tedaviden görecekları fayda ve *MammaPrint*' in prognostik faktörleri değerlendirmedeki yararı ortaya konmuştur (14). Sonuç olarak, mevcut genomik risk testleri ile önemli veriler elde edilmiş olsa da, henüz bu testlerin hiçbiri en yüksek kanıt düzeyine ulaşmamıştır ve günlük pratiğe yaygın olarak yansımamıştır.

2.2. ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ DEĞERLENDİRİLMESİ

En güçlü prognostik faktörler hasta yaşı, komorbidite, tümörün boyutu, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve HER₂/*neu* ekspresyon düzeyidir. Yüksek insidans ve mortalite ile seyreden erken evre lenf nodu negatif meme kanseri türünde güncel tedavi yaklaşımı hastanın klinik ve patobiyolojik özelliklerini değerlendirerek bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasıdır. Bu amaçla Tablo 3' te listelenen prognostik ve prediktif faktörler klinik ve ekonomik imkânlar doğrultusunda mümkün olduğunca her hasta için değerlendirilmeli ve tedavi planı elde edilen sonuçlara göre yapılmalıdır.

Tablo 3. Nod negatif meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler (15)

Klasik Faktörler	Güncel Faktörler
Yaş	P53 ekspresyonu
Tümör boyutu	DNA <i>polidi</i>
Tümör bölgesi	Katepsin D
Hormon reseptörleri	S-faz fraksiyonu
Nükleer ve histolojik gradlar	VEGF ekspresyonu
Histolojik alt tip	uPA
Kemik iliğinde izole tümör hücreleri	PAI-1
Lenfatik damar invazyonu	Siklin E
Mikro damar yoğunluğu	Ki-67
<i>Timidin-labeling index</i>	Gen ekspresyon belirleyicisi
HER ₂ / <i>neu</i>	

uPA; urokinase-plasminogen activator, **PAI-1**; plasminogen activator inhibitor 1

Lenf nodu tutulumu olmayan küçük invaziv tümörler (çapı en fazla 0,5 cm) cerrahi tedaviye o kadar iyi verirler ki, adjuvan sistemik tedavinin ek yararı çok azdır ve genellikle tavsiye edilmez. Tamoksifen, nüksün yeni sıra

ikinci bir kontralateral meme kanseri riskini azaltmak için özellikle östrojen reseptörü pozitif hastalıkta kullanılır. Çapı 0,6-1 cm olan invaziv duktal veya lobüler tümörü olan ve lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalar, rekürrens riski düşük olanlar ve adjuvan tedavi düşündürecek denli olumsuz prognostik faktörleri olanlar olarak ayrılabilir. Olumsuz prognostik faktörler arasında meme içi anjiyo lenfatik invazyon, yüksek nükleer grad, yüksek histolojik grade, aşırı HER₂ ekspresyonu veya hormon reseptörünün negatif olması yer alır. Lenf nodu tutulumu olan veya çapı 1 cm'den büyük tümörü olan hastalar adjuvan kemoterapi için uygun adaylardır. Çapı 0.6 -1 cm olup, lenf nodu negatif, hormon reseptörü ve HER₂ negatif hastalarda adjuvan kemoterapi yönünden hasta değerlendirilmelidir. Tümör çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü ve HER₂negatif tümörü olan kadınlarda, kemoterapi önerilir. Çapı 1 cm'den büyük, lenf nodu negatif, hormon reseptörü pozitif tümörü olanlarda, endokrin tedavi ile birlikte kemoterapi tavsiye edilir. Endokrin tedavi ve kemoterapi kullanımı, mutlak riskte beklenen azalma ve hasta bireyin, riskteki bu basamaklı azalmaya karşılık ortaya çıkacak toksisiteyi kabul edip etmemesi arasındaki dengeye dayandırılmalıdır. Lenf nodu negatif olup hormon reseptörü pozitif hastalarda kombinasyon kemoterapisinin yararı görece olarak düşük olabilir (8).

Lenf nodu pozitif olan hastalar kemoterapi için ve eğer tümör hormon reseptörü pozitifse, endokrin terapi eklenmesi için adaydır. Hem kemoterapi hem de tamoksifen kullanılıyorsa, Intergroup 0100 çalışması verileri, tamoksifen başlamanın kemoterapi tamamlandıktan sonrasına dek geciktirilmesinin, eş zamanlı kullanımla karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalımı arttırdığını göstermektedir (16). Bu nedenle, önce kemoterapi, ardından endokrin tedavi tercih edilen tedavi sıralaması olmalıdır. Yetmiş yaşın üzerindeki kadınlarda adjuvan kemoterapiyle ilgili çalışma verilerinin yetersizliği, bu yaş grubu için kesin tavsiyede bulunmaya engel olmaktadır. Yaşı yetmişin üstündeki kadınlarda adjuvan tedavi, komorbid durumlar dikkate alınarak bireye özel uygulanmalıdır (9).

2.3. KANSER VE İNFLAMASYON

Kronik inflamasyonun karsinogenez sürecini başlatarak kanser oluşumu için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir (17). İnflamasyon ve kanser ilişkisi iki yol üzerinden açıklanabilir: Bu yollardan birincisi inflamatuvar cevaba yol açan etkenlerden kaynaklanan ekstrensek yolak iken bir diğeri onkogen veya tümör supresör genlerin inflamatuvar yanıtı aktive etmesiyle ortaya çıkan intrensek yolaktır (18). İmmün sistemin parazitik, viral ve bakteriyel enfeksiyonları ile kronik aktivasyonu mesane (19), karaciğer (20) ve boyun (21) gibi değişik bölgelerdeki tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Non-enfeksiyöz kronik inflamasyon ise kolorektal (22), akciğer (23) ve özefagogastrik bölge tümörleri gibi pek çok kanser tipiyle ilişkilendirilmiştir. Organ transplantasyonu lokal ve sistemik inflamasyonu artırır. Bu hastalarda immünsupresif tedaviye bağlı olduğu düşünülen artmış kanser oranları gözlenmiştir (24).

TNF alfa, IL-6 ve IL-1 üzerinde en çok çalışılan inflamatuvar sitokinlerdendir. Tümör hücreleri ve/veya tümör ilişkili lökositler ve trombositlerce üretilen inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin malign progresyona direk olarak katıldıklarına dair deliller vardır. Tümör ve normal doku arasında temel fizyolojik fark olan hipoksi, tümör nekroz faktörü (TNF), IL1 ve IL6 ve kemokinler gibi birçok sitokin ve kemokini salgılayabilir (18). Eğer inflamasyon tedavi edilir veya kendini sınırlarsa akut faz proteinlerinin seviyeleri günler ile haftalar içinde normal seviyelerine döner. İnflamasyonun derecesi arttıkça akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişim artar ve inflamasyon sürdükçe konsantrasyonları yüksek kalır. Bu grubun en önemli komponentlerinden biri ESR'dir. CRP, albumin, β_2 mikroglobulin, fibrinojen, ferritin, serum amiloid protein A, alfa-1 antikomotripsin, alfa-1 antitripsin, haptoglobulin, alfa-1 asit glukoprotein, seruloplazmin ve C3, C4 ise diğer akut faz proteinleridir (25) (Tablo 4). Serum CRP seviyesindeki yükselişin artmış kanser riskini ortaya koyabileceğinin gösterilmesine karşın dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin plazma seviyelerindeki değişimleri, artmış kanser riskiyle ilişkisi aydınlatılamamıştır (27).

ESR akut faz cevabının önemli bir göstergesidir. ESR'ye en çok katılan proteinler fibrinojen, alfa ve beta globülin ile albumindir. Bu proteinler arasında en fazla katkısı olan asimetrik moleküler yapıya sahip fibrinojendir. Fibrinojen seviyelerindeki hafif düzeylerdeki artış ESR'de büyük artış meydana getirir. Monoklonal immunoglobulin seviyelerindeki artış, multipl myelomada olduğu gibi, akut faz reaksiyonundan bağımsız olarak ESR'yi arttırabilir. Bu yüzden, ESR her zaman akut faz reaksiyonunu doğru biçimde yansıtmayabilir. Polisitemia vera, sekonder polisitemiler, orak hücreli anemi, herediter sferositoz, akantozis, mikrositoz, kaşeksi, hipofibrinojenemi (dissemine intravasküler koagülasyon, masif hepatik nekroz) ESR'yi azaltabilir. Tersine anemi ve makrositoz ESR'yi arttırır (28). ESR kanserli hastalarda klinik semptomlarla ilişkilidir ve tedavi alan hastalarda almayanlara oranla farklı değerlerde gözlenmiştir. Hodgkin lenfoma, gastrik karsinoma, renal hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, kolorektal kanser ve prostat kanserinde artmış ESR ile kötü prognoz ilişkilendirilmiştir. Solid tümörlü hastalarda, 100 mm/Saat'ten yüksek değerler metastatik hastalığa işaret eder ancak tanı için tek başına yeterli değildir. Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapi sonrası yükselen ve 6 ay boyunca sebat eden artmış ESR relapsın erken ve iyi bir belirtecidir (29).

Plazma CRP üretimi karaciğerde IL-6 stimülasyonu ile olmaktadır. Hasarlı host hücrelerin ve yabancı patojenlerin tanınmasına yardım eder. CRP ligandına bağlandığında kompleman sisteminin klasik yolağını aktive eder ve fagositozu arttırır (27). Sistemik inflamatuvar cevabın metastatik meme kanserinde prognostik değeri olduğu açıktır (30). IL-6 artmış ekspresyonu ile tetiklenen serum CRP seviyesi tümör evresi ve metastazla ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada yüksek CRP seviyelerine sahip bireylerin en düşük olanlara oranla 1,3 kat artmış kanser riskine ve 2 kat artmış akciğer kanseri riskine sahip oldukları gösterilmiştir (31). Yüksek serum CRP konsantrasyonu hipalbuminemiyle birlikte akciğer kanseri için bağımsız bir prognostik faktördür (32).

Ferritin ve hemosiderinden salınan ferrik demir süper oksit ve hidrojen peroksit varlığında hidroksil radikal oluşumunu katalizler. Böylelikle artmış oksidatif stres ve DNA hasarı ortaya çıkar. Hayvan modellerinde artmış serbest demirin karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Artmış demir serbest oksijen radikallerinde artma, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarıyla ilişkilidir. Ayrıca artmış serbest demir T- lenfositlerin alt grup dağılımlarını ve CD4+ T-helper hücrelerin aktivitesini azaltır; makrofaj ve monositlerin tümörosidal etkisini baskılar. Serum ferritini inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarıyla giden hastalıklarda yükselir. Serum ferritini aynı zamanda akut ve kronik inflamasyona cevaben oluşan akut faz reaksiyonununda da görev alır. Serum ferritin düzeyi intraselüler demir sentezi ve sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. Diğer taraftan, karaciğer disfonksiyonu ve inflamasyon ferritin sentezini ve klerensini değiştirebilir. Böylelikle demir metabolizmasından bağımsız olarak serum ferritin seviyesi değişiklik gösterebilir (33).

Demir ihtiyacı artışı malign hücrelerde transferrin reseptörünü regüle eder. Demirin hücre membranı boyunca transportu sırasında demir bağlayıcı transferrin bu reseptörle etkileşir. Tümörün agresifliği arttıkça transferrin reseptör seviyeleri ve proliferasyon indeksi artacaktır. Serum ferritin düzeyleri pek çok malignenside yükselir. Serum ferritini Hodgkin lenfoma, lösemi, meme, karaciğer, akciğer ve kolon kanserinde yükselmiştir. Aynı zamanda kolon kanseri, testiküler seminoma ve meme kanserinde tümöral dokudaki ferritin düzeyi normal dokuyla karşılaştırıldığında artmış bulunmuştur (34). Demir depolanmasının yaşla artıyor olması özellikle postmenopozal kadınlarda söz konusu olan yaşla artmış meme kanseri riskini açıklamaya katkıda bulunur (35). Meme kanserli hastalarda preoperatif serum ferritini normal popülasyona göre %41 artmış bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastalarda transferin seviyeleri ve transferin reseptör proteinleri yüksekliği de gösterilmiştir (36).

Tablo 4. Akut faz proteinleri (26)

İnflamasyona cevaben artan akut faz proteinleri
Kompleman Sistem C3, C4, C9 Faktör B C1 inhibitör C4b bağlayıcı protein Mannoz bağlayıcı lektin
Koagülasyon ve fibrinolitik sistem Plazminojen, Fibrinojen Doku plazminojen aktivatör Ürokinaz Protein S Vitronektin Plazminojen Aktivatör Inhibitör-1
Antiproteazlar Alfa1-Proteaz inhibitör Alfa1-Antikimotripsin
Transport proteinleri Seruloplazmin Haptoglobulin Hemopeksin
İnflamatuvar Cevaba Yol Açanlar Fosfolipaz A2 Lipopolisakkarit bağlayıcı protein İnterlökin-1 reseptör antagonist Granülosit koloni stimule edici faktör
Diğerleri CRP Serum amiloid protein A Alfa1-asit glukoprotein Fibronektin Ferritin Anjiyotensinojen
İnflamasyona cevaben azalan akut faz proteinleri
Albumin Transferrin Transtiretin Alfa 2-HS glukoprotein Alfa –feto protein Tiroksin bağlayıcı protein İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 Faktör 12

Hayvan modelleri $\beta 2$ mikroglobulin MHC sınıf I'in, hücre yüzey ekspresyonunu oluşturduğunu ve peptit bağlayan oluşunun stabilitesini sağladığını göstermiştir. MHC sınıf I yokluğunda, CD8 T hücreleri farklılaşamaz (CD8 T hücreleri T hücrelerinin kazanılmış immünitede rol oynayan alt grubudur). Tüm nükleuslu hücrelerin hücre yüzeylerinde ve tüm vücut sıvılarında eksprese edilir. Proksimal renal tübüller tarafından katabolize ve absorbe edilir. Serum $\beta 2$ mikroglobulin değerleri glomerüler filtrasyon hızı değişiminden dolayı yaşla değişir. Serum $\beta 2$ mikroglobulin değerleri genelde 0,2 mg/dl'nin altındadır (37). $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleri multipl myeloma ve lenfomada yükselebilir. Multipl myelomanın tanısında $\beta 2$ mikroglobulin seviyesinin saptanması esastır. Serum $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleri multipl myeloma hastalarında prognoz hakkında da bilgi verir. Serum $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleri aynı zamanda malignensilerde, otoimmün hastalıklarda, enfeksiyonlarda (örn= HIV, CMV), lenfoproliferatif, myeloproliferatif ve myelodisplastik bozukluklarda, renal hastalıklarda ve graft rejeksiyonu sonucu yükselir. $\beta 2$ mikroglobulin kanser hücrelerinde büyüme faktörü ve sinyal molekülü olarak rol oynamaktadır (38). $\beta 2$ mikroglobulin ekspresyonu prostat kanseri, meme kanseri, renal hücreli kanser, akciğer kanseri, kolon kanseri ve pek çok tümör varlığında artış gösterir. İleri evre meme kanserli hastaların erken evre kanserli hastalardan daha yüksek seviyede $\beta 2$ mikroglobulin eksprese ettikleri de gösterilmiştir (39). $\beta 2$ mikroglobulin yüksek ekspresyonu meme, akciğer ve renal hücreli kanserde proliferasyon, migrasyon ve invazyon artışıyla ilişkilendirilmiştir. $\beta 2$ mikroglobulin reseptörü olan HFE HIF-1 α sinyal yolağını etkiler ve böylelikle kemik ve yumuşak doku metastazına öncülük eder. Bu dokulardaki tümör hücreleri yumuşak doku ve kemik metastazı yapabilmek için yüksek düzeyde $\beta 2$ mikroglobulin eksprese ederler (40).

LDH akut faz proteinlerinden biridir. NAD ve NADH varlığında, laktat dehidrogenaz laktat ve piruvat dönüşümünü katalizler. Total serum LDH seviyesindeki artış doku hasarı ve inflamasyon hakkında fikir vermektedir. Malign hemopatilerde ve malignensilerin izleminde LDH seviyelerini değerlendirmek iyi bir prognostik belirteçtir. Ancak tedavi başlangıcından

önce serum LDH ölçümü yapmak önemlidir(41). Serum LDH seviyesi aynı zamanda foliküler lenfomada, kronik lenfositik lenfomada ve metastatik melanomada prognostik faktör olarak kullanılır (42).

Pek çok klinik ve laboratuvar parametrelerinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bunlardan serum LDH seviyesi, ektranodal tutulan bölge sayısı, en büyük tümör kitlesinin çapı veya evre gibi faktörler tümörün agresif potansiyelini; performans durumu ve B semptomları, anemi, serum CRP seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı gibi faktörler hastanın hastalığa yanıtını ve yaş ile performans durumu da hastanın tedaviye toleransını yansıtır. Sonuç olarak serum LDH yüksekliğinin asemptomatik NHL'li hastalarda nüks belirtisi olduğu ve ayrıca, en uygun tedavi stratejisini belirlemek için önemli bir faktör de olabileceği ileri sürülmüştür (43).

Önemli akut faz proteinlerinden biri de albumindir. Serum albuminin artmış değerleri dehidratasyon, şok ve hemokonsantrasyon durumlarında görülür. Serum albumin seviyesinde azalma öncelikle karaciğer hastalıkları olmak üzere pek çok hastalıkta gözlenebilir (44). Kronik karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon ve malignansiler de serum albumin seviyelerini azaltabilir. Albuminin azalmış sentezi kadar artmış kayıp da serum albumin seviyelerini düşürebilir. Nefrotik sendrom, yanıklar, travma, hemodilüsyon (gebelik), sıvı replasmanı, fistüller, enteropatiler ve akut- kronik glomerülonefritler albuminin serum seviyelerini düşürür (45). Kolon, meme, baş-boyun, akciğer, karaciğer ve jinekolojik kanserli hastalarda preoperatif düşük serum albumin seviyeleri kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Kolorektal kanserli hastalarda preoperatif serum albumin düşüklüğü (<4 g/dl) bağımsız prognostik faktörlerdendir. Alphas ve ark.'nın periton ve over kanserli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada preoperatif albumin seviyeleri <3,7 g/dl olan hastalarda mortalite riski iki kat artmış gözlenmiştir (46). Meme kanserinde serum albumini düşüklüğü daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Düşük serum albumin seviyesi meme kanserinin tüm evrelerinde sağkalımı olumsuz etkilediği ve 3,5 mg/dl'den yüksek albumin seviyelerinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (47).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda Aralık 2009 ile Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilen hasta verileri üzerinde yapılmıştır. Çalışma projesi Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 28 Kasım 2012 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: LUT 12/144-33).

3.1. HASTALAR

Meme kanseri olduğu biyopsi materyali ile histolojik olarak dökümanente edilen hastalardan, evreleri Evre IA ile Evre IIIC arasında değişen ve cerrahi sonrası adjuvan tedavi alacak hastalar çalışmaya alınmıştır. Metastatik meme kanseri olan ve daha önce tedavi almış hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bilinen inflamasyon durumu olan (akut bakteriyel veya viral enfeksiyon geçiren) hastalar, romatolojik hastalığı olanlar (Romatoid artrit, SLE vb.) dışlanma kriteri olarak çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara ait veriler hastaların kendilerinden, dosyalarından ve Hacettepe Üniversite Hastaneleri Bilgi Yönetim Sistemin'den elde edilmiştir.

3.2. YAPILAN TETKİKLER

Hastalara serumda CRP, ESR, albumin, β_2 mikroglobulin, LDH, ferritin, CEA, CA 15.3, düzeyleri çalışıldı. CRP (mg/L) değerleri serumda BN-II-Dade Behring cihazıyla Nefelometrik yöntemle ölçüldü. Ferritin (ng/mL) değerleri modüler analitik sistem E-170-Roche cihazla elektrokemiluminesense yöntemi ile Sandviç prensibi metoduyla çalışıldı. ESR tam kanda Alifax Test 1 cihazıyla Otoanalizör, Fotometrik kapiller, Akkız kinetik analiz yöntemi ile ölçüldü.

Hastalığın tanı anındaki evresi klinik muayene, mammografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi yöntemleriyle tespit edilmiştir. Hastalara kemoterapi aldıkları süre boyunca rutinde uygulanması gereken kan biyokimya ve hemogram değerleri her kemoterapi siklusu öncesinde uygulanmıştır. Hastaların kemoterapi aldıkları süre boyunca gelişen hematolojik, karaciğer ve böbrek toksisiteleri yönünden değerlendirmeleri bu tetkik sonuçlarına göre yapılmıştır.

3.3. İSTATİSTİK ANALİZ

Sonuçların değerlendirilmesinde “Statistical Package for Social Science” (SPSS) 15.0 programı kullanılmıştır. Analizler yapılırken sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterilmiştir. Prognostik faktörlerin, genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım (HS) üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. GS, tanı tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. HS, histopatolojik tanı tarihinden hastalık progresyonuna veya tedaviyle elde edilen yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine karar verildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Sağkalım analizleri; tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi ile yapıldı. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 704 hasta dahil edildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 50 (25-92) idi. Premenopozal olanlar %42,8 (n=298), postmenopozal olanlar %48,2 (n=336) oranında ve birbirlerine yakın sayıdaydı. Modifiye radikal mastektomi yapılan hasta sayısı 436 (%61,9) olarak belirlendi. En sık görülen primer tümör histolojisi %76,5 ile invaziv duktal karsinomdu (n=535). Alt tiplerin değerlendirildiği grupta Luminal A ile %62,6 (n=393) en fazla olan alt tip olarak belirlendi. Tümörün histolojik derecesi en yüksek olan %46,1 ile grade II olanlardı (n=283). LVI pozitif olanlar %73,5 oranındaydı (n=222). Tümör çaplarından ağırlıklı olarak T2 olanlar 335 (%47,6) hasta ile daha fazlaydı. Lenf nodu durumunda N₀ olanlar 336 hasta (%48,9) ile daha fazlaydı. TNM evreleme sistemine göre evre II de olan hasta sayısı 325 (%46,2) ile daha fazlaydı. Erken evrede olan yani evre I,II ve IIIA da olan hasta %72,4 oranındaydı (n=510).

Tablo 5. Hastaların genel özellikleri

Hasta özellikleri	n	%
Ortanca tanı yaşı (min-maks)	50 (25-92)	
Menopoz durumu		
Pre-menopozal	298	42,8
Peri-menopozal	63	9,0
Post-menopozal	336	48,2
Nüks/ Metastaz Durumu		
Nüks gelişen	31	4,4
Nüks gelişmeyen	673	96,6
Cerrahi tipi		
Modifiye radikal mastektomi	436	61,9
Meme koruyucu cerrahi	268	38,1
Primer tümörün histolojisi		
İDK	535	76,5
İLK	42	6,0
İDK+İLK	52	7,4
Diğerleri	70	10,0
Östrojen reseptör		
Pozitif	488	76,9
Negatif	147	23,1
Progesteron reseptör		
Pozitif	442	70,3
Negatif	187	29,7
HER₂		
Pozitif	163	25,8
Negatif	468	74,2
Alt tip		
Luminal A	393	62,6
Luminal B	111	17,7
HER2 aşırı-ekspresyonu	52	8,3
Tripl negatif	72	11,5
Tümörün histolojik derecesi		
I	71	11,6
II	283	46,1
III	260	42,3
LVI		
Pozitif	222	73,5
Negatif	80	26,5
PNI		
Pozitif	9	15,8
Negatif	48	84,2
Tümör çapı		
T1	249	35,4
T2	335	47,6
T3	104	14,8
T4	16	2,3
Lenf nodu durumu		
N0	336	48,9
N1	191	27,8
N2	103	15,0
N3	57	8,3
TNM evresi		
I	185	26,3
II	325	46,2
III	194	27,6

İDK: İnvaziv Duktal Karsinom, **İLK:** İnvaziv Lobüler Karsinom,

LVI: Lenfo Vasküler İnvazyon, **PNI:** Peri Nöral İnvazyon

Çalışmamıza katılan hastaların inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesinde serum CRP düzeyi normalden yüksek olan 246 (%36,4), ESR'si düzeyi normalden yüksek olan 213 (%32,4), ferritin düzeyi normalden yüksek olan 6 (%0,9), LDH'ı değeri normalden yüksek olan 28 (%4,3), β_2 mikroglobulin normalden yüksek olan 59 (%9,5) albumin değeri normalden düşük 12 (%1,7) hasta olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. İnflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

MARKERLAR	n	%
Albumin		
Normal	685	98,3
Düşük (< 4,0 mg/dL)	12	1,7
CRP		
Normal	429	63,6
Yüksek (> 0,5 mg/dL)	246	36,4
ESR		
Normal	445	67,6
Yüksek (> 25 mm/sa)	213	32,4
Ferritin		
Normal	672	99,1
Yüksek (> 300,0 mg/dL)	6	0,9
LDH		
Normal	624	95,7
Yüksek (> 480 U/L)	28	4,3
B2 mikroglobulin		
Normal	563	90,5
Yüksek (> 2400 U/mL)	59	9,5

İnflamatuvar parametreleri etkileyen diğer laboratuvar bulgularında AST'si yüksek olanlar 24 (%3,4), ALT'si yüksek olanlar 45 (%6,4), CA 15-3'ü yüksek olanlar 85 (%12,3), CEA yüksek olanlar 42 (%6,1) olarak belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. İnflamatuvar belirteçleri etkileyen diğer parametrelerin değerlendirilmesi

MARKERLAR	n	%
Kreatinin		
Normal	618	90,4
Yüksek (> 0,90 mg/dL)	66	9,6
AST		
Normal	676	96,6
Yüksek (> 30 IU/mL)	24	3,4
ALT		
Normal	655	93,6
Yüksek (> 30 IU/mL)	45	6,4
WBC		
Normal	632	90,2
Yüksek (> 10.000 /mL)	69	9,8
Hemoglobulin		
Normal	633	90,4
Düşük (< 11,0 g/dL)	67	9,6
CA 15-3		
Normal	607	87,7
Yüksek (> 31,0 U/mL)	85	12,3
CEA		
Normal	646	93,9
Yüksek (> 5,0 ng/mL)	42	6,1

İzlem süresinde hastaların 31'inde (%4,4) metastaz, 11' de (%1,56) eksitus gelişmişti. Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımları inflamatuvar belirteçlere göre değerlendirildiğinde albumin değeri normal olan hastalar için %98,1, düşük olanlar için %100; ferritin normal olanlar için %98,4, normalden yüksek olanlar için %100; LDH normal olanlar için %98,5, normalden yüksek olanlar için %95,2 (p=0,23); β_2 mikroglobulin normal olanlar için %98,5, normalden yüksek olanlar için %98 (p=0,69); CRP normal olanlar için %97,8, normalden yüksek olanlar için %98,1 (p=0,83); ESR normal olanlar %99 için, normalden yüksek olanlar için %97,3 (p=0,32) olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların inflamatuvar belirteçlere göre iki yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım verileri

	2 Yıllık GS*	p	2 yıllık HS	p
Albumin				
Normal	%98,1		%95.4	
Düşük	-		-	
LDH				
Normal	%98,5	0,23	%96.3	0,46
Yüksek	%95,2		%88.4	
β_2 mikroglobulin				
Normal	%98,5	0,69	%95.8	0,81
Yüksek	%98		%96.5	
CRP				
Normal	%97,8	0,83	%95.3	0,63
Yüksek	%98,1		%95.6	
ESR				
Normal	%99	0,32	%96.4	0,79
Yüksek	%97,3		%95.5	
Ferritin				
Normal	%98		%96	
Yüksek	-		-	

*Log-rank testi ile; **GS**:Genel Sağkalım,**HS**: Hastaliksız Sağkalım

Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımları diğer parametrelere göre değerlendirildiğinde CA 15,3 değeri normal olan hastalar için %98,2, normalden yüksek olanlar için %97,9 (p=0,99); CEA değeri normal olanlar için %98,6, normalden yüksek olanlar için %90,9 (p=0,04); Hb değeri normal olanlar için %95,8, normalden düşük olanlar için %95,4 (p=0,09) olarak belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların inflamatuvar belirteçleri etkileyen diğer parametrelere göre iki yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri

	2 Yıllık GS	p	2 yıllık HS	p
Cerrahi Tip				
Mastektomi	%97,3		%93,6	
MKC	%99,6	0,09	%98	0,02
CA 15.3				
Normal	%98,2		%96,6	
Yüksek	%97,9	0,99	%87,7	<0,001
CEA				
Normal	%98,6		%96,4	
Yüksek	%90,9	0,04	%85,5	<0,001
Hb				
Normal	%98,9		%95,6	
Düşük	%95,4	0,09	%95,3	0,7
ER				
Negatif	%96,8		%96,9	
Pozitif	%98,8	0,4	%95,7	0,78
PR				
Negatif	%96,4		%96,1	
Pozitif	%99	0,2	%95,9	0,57
HER2				
Negatif	%98,2		%95,3	
Pozitif	%98,7	0,4	%97,9	0,14
LVI				
Var	%98,6		%95,5	
Yok	-		%94,9	0,73
GRADE				
I	%98,6		-	
II	%98,4		%95,3	
III	%98,1	0,92	%96,8	
Lenf Nodu				
0	%99,1		%97,7	
1	%99,2		%94,6	
2	%95		%95,8	
3	%95,4	0,19	%88,8	0,12
Histolojik Tip				
IDK	%98,2		%95	
ILK	%97,1		%97,1	
IDK+ILK	-		-	
Diğer	%97,1		%98,6	
Alt tipler				
Luminal A	%98,5		%95	
Luminal B	-		%98,1	
HER ₂ aşırı salınım	%96,6		%97,7	
Üçlü negatif	%96,3		%96,8	0,40
EVRE				
I	-		%97,1	
II	%95,7		%95,6	
III	%95,8		%91,8	0,08

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, **LVI:** Lenfo vasküler invazyon

Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımları cerrahi tipi mastektomi olanlarda %97,3, meme koruyucu cerrahi olanlarda %99,6 ($p=0,09$); ER negatif olanlar için %96,8, pozitif olanlar için %98,8 ($p=0,4$); PR negatif olanlar için %96,8, pozitif olanlar için %99 ($p=0,2$); HER₂ negatif olanlar için %98,2, pozitif olanlar için %98,7 ($p=0,4$); LVI mevcut olanlar için %98,6, LVI olanlar için %100; Histolojik gradi I' olan hastaların %98,6, grade II' olanların %98,4, grade III olanların ise %98,1 idi ($p=0,92$); Lenf nodu N₀ tutulumu olanlar için %99,1, N₁ tutulumu olanlar için %99,2, N₂ tutulumu olanlar için %95, N₃ tutulumu olanlar için %95,4 ($p=0,19$); histolojik tip değerlendirilmesinde IDK olanlar için %98,2, ILK olanlar için %97,1, IDK+ILK olanlar için %100, diğer grupta olanlar için %97,1; alt tiplerin değerlendirilmesinde Luminal A için %98,5, Luminal B için %100, HER₂ aşırı salınım için %96,6, Triple negatifler için %96,3; Evrelerin değerlendirilmesinde evre I'de %100, evre II' de %95,7, evre III için %95,8 olarak belirlendi.

Çalışma grubunda yer alan hastaların 2 yıllık hastaliksız sağkalım verileri enflamatuvar belirteçlere göre incelendiğinde albumin değeri normal olan hastalar için %95,4, normalden düşük olanlar için %100; ferritin normal olanlar için %96,6, normalden yüksek olanlar için %100; LDH normal olanlar için %96,3, normalden yüksek olanlar için %88,4 ($p=0,46$); β_2 mikroglobulin normal olanlar için %95,8, normalden yüksek olanlar için %96,5 ($p=0,81$); CRP normal olanlar için %95,3, normalden yüksek olanlar için %95,6 ($p=0,63$); ESR normal olanlar için %96,4, normalden yüksek olanlar için %95,5 ($p=0,79$) olarak belirlendi.

Çalışma grubunda yer alan hastaların 2 yıllık hastaliksız sağkalım verileri enflamatuvar belirteçleri etkileyen diğer parametrelerin incelendiğinde CA 15,3 normal olanlar için %96,6, normalden yüksek olanlar için %87,7 ($p<0,001$); CEA normal olanlar için %96,4, normalden yüksek olanlar için %85,5 ($p<0,001$); Hb normal olanlar için %96,6, normalden düşük olanlar için %87,7 ($p<0,001$); ER negatif olanlar için %96,9, pozitif olanlar için %95,7 ($p=0,78$); PR negatif olanlar için %96,1, pozitif olanlar için %95,9 ($p=0,57$); HER₂ negatif olanlar için %95,3, pozitif olanlar için %97,9 ($p=0,14$); LVI

olanlar için %95,5, olmayanlar için %94,9 ($p=0,73$); Grade I olanlar için %100, Grade II olanlar için %95,3, Grade III olanlar için %96,8; Lenf nodu N_0 tutulumu olanlar için %97,7, N_1 tutulumu olanlar için %94,6, N_2 tutulumu olanlar için %95,8, N_3 tutulumu olanlar için %88,8 ($p=0,12$); Histolojik tip değerlendirilmesinde IDK olanlar için %95, ILK olanlar için %97,1, IDK+ILK olanlar için %100, diğer gruplar için %98,6; Alt tipler grubunda Luminal A için %95, Luminal B için %98,1, HER₂ aşırı salınım için %97,7, Triple negatif için %96,8 ($p=0,40$); Evre grubunda I olanlar için %97,1, II için %95,6, III için %91,8 ($p=0,08$) olarak belirlendi.

5. TARTIŞMA

İnflamasyonun meme kanseri gelişiminde olduğu kadar prognozu, tedavi yanıtı gibi parametreler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İmmün sistem ve biyoaktif ürünlerin meme kanseri gelişimindeki rolü açıklanmıştır. Kanser geliştikten sonra malign hücrelerin kendileri ve mikro çevredeki hücreler birçok yolak ile inflamatuvar uyarıya yol açmaktadır. Az sayıda klinik araştırmada CRP, ESR, albumin, β_2 mikroglobülin, ferritin, LDH gibi inflamatuvar belirteçlerin meme kanserinde prognoz, sağkalım ve kemoterapi yanıtıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizde çalışmamızda İnflamatuvar belirteçlerden baktığımız ferritini %1, LDH 'ı %4,3, β_2 mikroglobulini %9,5, ESR'yi %32,4 ve CRP'yi %36,4 hastada yüksek olarak bulduk. Albumini %1,7 hastada düşük olarak saptadık. Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımlarını ve hastaliksız sağ kalımlarını inflamatuvar markerlar normal ve anormal değerlere sahip gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirdik ve sağkalım üzerine etkisini gösteremedik.

Karsinogenezis sürecinin kronik inflamasyonu başlatarak kanser oluşumu için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir (17). Mesane, karaciğer, baş-boyun gibi değişik bölgelerdeki tümörlerin parazitik, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile kronik aktivasyonu sonucunda geliştiği belirtilmiştir (19,20,21). Non-enfeksiyöz kronik inflamasyon ise kolorektal, akciğer ve özefagogastrik bölge tümörleri gibi pek çok kanser tipiyle ilişkilendirilmiştir (22,23). Organ transplantasyonu gibi immünsupresif tedavi gören hastalarda artmış kanser oranları gözlenmiştir (24). İnflamasyonun derecesi arttıkça akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarında değişim artar ve inflamasyon sürdükçe konsantrasyonları yüksek kalır. Özellikle ESR'nin rolü çok iyi bilinmektedir. CRP, albumin, β_2 mikroglobülin, ferritin, LDH diğer ilişkili akut faz proteinleri olarak bilinmektedir (25). Bu çalışmanın önemi serum inflamasyon belirteçlerinin meme kanserinde prognostik faktör olarak kullanımında yerini belirlemek ve son yapılan araştırmalar ışığında tartışmak olacaktır.

Tüm çalışma grubunda ortanca takip süresi 22 aydı (3-287). Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımları inflamatuvar belirteçlere göre değerlendirildiğinde albümin, ferritin, LDH, β 2 mikroglobulin, CRP, ESR normal ve anormal değerlere sahip gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. 2 yıllık hastalıksız sağkalım verileri incelendiğinde yine inflamatuvar belirteçler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESR seviyeleri ile tedaviye yanıt arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (48). 81 metastatik meme kanserli hastada yapılan bir diğer çalışmamızda ESR'nin sağkalımla herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır (49). Bu çalışmamızda, serum inflamatuvar belirteçlerden olan ESR'nin GS'de ($p=0,32$) ve HS'de ($p=0,79$) prognoz ile ilişkisi bulunamamıştır. ESR kanserli hastalarda klinik semptomlarla ilişkilidir ve tedavi alan hastalarda almayanlara oranla farklı değerlerde gözlemlenmiştir. Gastrointestinal sistem kanserleri, renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, meme kanser ve prostat kanserinde artmış ESR ile kötü prognoz ilişkilendirilmiştir. Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapi sonrası yükselen ve 6 ay boyunca sebat eden artmış ESR relapsın erken ve en iyi belirtecidir (29). ESR değerleri meme kanserli hastalarda progresyon ve remisyonda değişiklik gösterir. Aynı zamanda meme kanserli hastalarda CEA ve CA15-3 ile korelasyon gösterir, bu testlerin sensitiviteğini artırır. Çalışmamızda ESR'nin prognoz ile ilişki bulunmamasının bir nedeni olarak hastalarımızın erken evrede %72,4 ($n=510$) olmasına bağlı inflamasyonun başlamaması gösterilebilir. Ayrıca ortanca takip süremizin 22 ay gibi kısa bir süre olması nedeniyle yeterli sayıda olay gerçekleşmediği için istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşılammış olunabilir. Diğer bir neden de hastalardan alınan kan örneklerinin takip eden cerrahi sonrası 1 ay içinde farklı günlerde alınmış olması düşünülebilir.

Albuquerque ve arkadaşlarının yeni tanı almış 85 metastatik meme kanserli hastada yaptığı prospektif çalışmada CRP'nin sağ kalım için prediktif

bir faktör olduğu gösterilmiştir (48). Bizim yaptığımız çalışmada opere edilmiş meme kanserli hastalarda CRP ile GS'de ($p=0.83$) ve HS'de ($p=0.63$) arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Sistemik inflamatuvar cevabın metastatik meme kanserinde prognostik değeri olduğu bilinmektedir (30). İnterlökin-6 artmış ekspresyonu ile tetiklenen serum CRP seviyesi tümör evresi ve metastazla ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada yüksek CRP seviyelerine sahip bireylerin en düşük olanlara oranla 1,3 kat artmış kanser riskine ve 2 kat artmış akciğer kanseri riskine sahip oldukları gösterilmiştir (31). Yüksek serum CRP konsantrasyonu hipoalbuminemi ile birlikte akciğer kanseri için bağımsız bir prognostik faktördür. CRP seviyelerinde artış inflamatuvar stimulusun şiddetiyle orantılıdır. Şiddetli uyarıyla daha yüksek ve uzun süreli CRP seviyesi ölçülür. İnflamatuvar uyaran yokluğunda serum CRP seviyesi hızla düşecektir. Sistemik inflamatuvar cevabın metastatik meme kanserinde prognostik değeri olduğu açıktır. Meme kanserli hastalarda yükselmiş serum CRP konsantrasyonu varlığında prognoz daha kötü olduğu gözlenmiştir (32). Tanı anında serum CRP seviyeleri 3 mg/L'nin üzerinde olan invaziv meme kanserli hastalarda 1mg/L'nin altında olan hastalara göre 1,7 kat artmış mortalite gösterilmiştir (31). Çalışmamızda prognoz ile ilişki bulunmamanın bir nedeni bu durum erken evrede inflamasyonun daha az olması ile ilişkilendirilebilir. Yaptığımız diğer bir çalışmada metastatik meme kanserli hastalarda ise CRP'nin sağkalım ve prognozla ilişkisi saptanmıştır ($p=0.049$) (49).

Alkhateeb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tumor dokusunda bulunan makrofajlarından salınan ferritinin stimülasyonu ile MCF7 ve T47D doğrultusunda epitelyal meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu artmıştır. Ek olarak, ferritinin proliferatif etkisi demir içeriğinden bağımsızdır ve kanser hücrelerindeki intraselüler demir seviyesinde de artış gözlenmemiştir. Bu durum ferritinin demirden bağımsız fonksiyonunun yeni bir göstergesidir. Bununla birlikte bu bulguların ışığında meme tümöründeki infiltratif makrofajlarca salınan ferritinin karsinogenez için direk bir stimulator olduğu gözlenmiştir. Ferritin tümör dokusundan değil hastanın makrofajlarından

salınmaktadır. Yüksek serum ferritini olan hastalarda ferritine yönelik tedaviler tümörün yerleşim yerinden veya moleküler alt tipinden bağımsız olarak efektif olabilir. Metastatik meme kanserli hastalarda yaptığımız çalışmada serum ferritinin yükseldiğini belirlemiştik ($p=0,01$) (50). Bu çalışmada ise ferritinin GS ($p=0,74$) ve HS ($p=0,23$) prognoz üzerine etkisini gösteremedik. Artmış serbest demir T-lenfositlerin alt grup dağılımlarını ve CD+ T helper hücrelerin aktivitesini azaltır; makrofaj ve monositlerin tümörosidal etkisini baskılar. Serum ferritini inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı ile giden hastalıklarda yükselir. Demir ihtiyacı artışı, malign hücrelerde transferrin reseptörünü regüle eder. Demirin hücre membranı boyunca transport sırasında demir bağlayıcı transferrin bu reseptörle etkileşir. Tümörün agresifliği arttıkça transferrin reseptör seviyeleri ve proliferasyon indeksi artacaktır. Serum ferritin düzeyleri pek çok malignenside yükselir. Serum ferritini Hodgkin Lenfoma, lösemi, meme, karaciğer, akciğer ve kolon kanserinde yükselmiştir. Aynı zamanda kolon kanseri, testiküler seminoma ve meme kanserinde tümöral dokudaki ferritin düzeyi normal dokuyla karşılaştırıldığında artmış bulunmuştur (34). Demir depolanmasının yaşla artıyor olması özellikle postmenopozal kadınlarda söz konusu olan yaşla artmış meme kanseri riskini açıklamaktadır (35). Meme kanserli hastalarda preoperatif serum ferritini normal popülasyona göre %41 artmıştır (36). Çalışmamızda prognoz ile ilişki bulunmamanın bir nedeni burada ferritin seviyesi yüksek olan hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Erken evre tümörlü hastalara daha fazla sahip olduğumuz için inflamasyon göstergesi olan ferritinin fazla yükselmesini beklememekteyiz. Hastalarımızın bayan olması beraberinde demir eksikliği anemisinin de olduğunu düşünmek lazım. Bu durum ferritin düzeyinin yüksek olacak hastalar da bir bias olarak değerlendirilebiliriz.

Metastatik meme kanserli hastalarda yaptığımız diğer çalışmamızda yüksek β_2 mikroglobülin seviyesini prognoz ve sağkalımla ilişkili bulduk ($p < 0,01$). Bizim çalışmamızda da erken evreli meme kanser popülasyonu daha fazla olduğu için β_2 mikroglobülin artışı beklemedik. Yaptığımız çalışmada da β_2 mikroglobülin GS'de ($p=0,69$) ve HS'de ($p=0,81$) prognoz üzerine

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. β_2 mikroglobülin seviyeleri multipl myeloma ve lenfomada yükselebilir. β_2 mikroglobülin kanser hücrelerinde büyüme faktörü ve sinyal molekülü olarak yol oynamaktadır (38). β_2 mikroglobülin ekspresyonu meme kanseri, prostat kanseri, renal hücreli kanser, akciğer kanseri, kolon kanseri ve pek çok tümör varlığında artış gösterir. İleri evre meme kanserli hastaların erken evre kanserli hastalardan daha yüksek seviyede β_2 mikroglobülin eksprese ettikleri de gösterilmiştir. β_2 mikroglobülin yüksek ekspresyonu meme, akciğer ve renal kanserde proliferasyon, migrasyon ve invazyon artışı ile ilişkilendirilmiştir. β_2 mikroglobülin reseptörü olan HFE HIF-1 α sinyal yolağını etkiler ve böylelikle kemik ve yumuşak doku metastazına öncülük eder. Bu dokulardaki tümör hücreleri yumuşak doku ve kemik metastazı yapabilmek için yüksek düzeyde β_2 mikroglobülin eksprese ederler (40).

Total serum LDH seviyesindeki artış doku hasarı ve inflamasyon hakkında fikir vermektedir. Malign hemopatilerde ve malignensilerin izleminde LDH seviyelerini değerlendirmek iyi bir prognostik belirteçtir (41). Serum LDH seviyesi aynı zamanda foliküler lenfoma, kronik lenfosittik lenfomada ve metastatik melanomada prognostik faktör olarak kullanılır (42). Serum LDH yüksekliğinin asemptomatik NHL'li hastalarda nüks belirtisi olduğu ve ayrıca en uygun tedavi stratejisini belirlemek için önemli bir faktör olduğu da öne sürülmüştür (43). Bizim çalışmamızda LDH seviyesinin GS'de ($p=0,23$) ve HS'de ($p=0,46$) istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım farkı gösterilememiştir.

Alphs ve arkadaşlarının periton ve over kanserli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada preoperatif albumin seviyeleri 3,7 g/dL'nin altında olan hastalarda mortalite riski 2 kat artmış gözlenmiştir (46). Meme kanserinde serum albumini düşüklüğü daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Düşük serum albumin seviyesinin meme kanserinin tüm evrelerinde sağkalımı olumsuz etkilediği ve 3,5 g/dL'den yüksek albumin seviyelerinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (47). Bu çalışmada albumin seviyesinin düşüklüğü GS ($p=0,67$) ve HS ($p=0,89$) üzerine herhangi bir prognostik etkisi

gözlenmemiştir. Kronik karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon ve malignensiler de serum albumin seviyelerini azaltabilir (45). Meme, kolon, baş-boyun, akciğer, karaciğer ve jinekolojik kanserli hastalarda preoperatif düşük serum albumin seviyeleri kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Kolorektal kanserli hastalarda preoperatif serum albumin düşüklüğü (<4 g/dL) bağımsız prognostik faktörlerdendir.

Sonuç:

Biz çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerden ferritini %1, LDH'ı %4,3, β 2 mikroglobulini %9,5, ESR'yi %32,4 ve CRP'yi %36,4 hastada yüksek olarak bulduk. Albumini %1,7 hastada düşük olarak saptadık. Hastaların 2 yıllık genel sağ kalımlarını ve hastalısız sağ kalımlarını inflamatuvar belirteçler normal ve anormal değerlere sahip gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirdik ve sağkalım üzerine etkisini gösteremedik. Bunuda takip süresinin kısa olması, hastaların çoğunun erken evrede olması ve kan örneklerinin cerrahi sonrası farklı zamanlarda alınmasına bağladık.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamız opere edilen ve erken evreli meme kanserli hastalarda serum inflamasyon belirteçlerinin prognostik değerlerini araştıran literatürdeki ilk olma özelliği gösteren çalışmadır.
2. Tüm çalışma grubunda (genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım) ortanca takip süresi 22 aydı. Takip süresi dahilinde serum inflamatuvar belirteçleri olan ESR, CRP, ferritin, β_2 mikroglobülin, albumin ve LDH seviyelerinin prognoz üzerine etkisinin olmadığını gösterdik.
3. Bunun hastalarımızın çoğunluklu olarak erken evrede olmasının, inflamasyon yanıtını bariz bir şekilde artırmamasından kaynaklanabileceğini ve takip süremizin kısa olmasından dolayı net sonucu tam olarak yansıtılmamış olabileceğini düşünmekteyiz.
4. Önemli nedenlerden bir tanesi de kan örneklerinin cerrahi sonrası farklı zamanlarda alınması olabilir.
5. Olay sayısının yeterince olduğu daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan;41(1):10-6.
2. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
3. White J, Morrow M, Moughan J, et al. American College of Surgeons Commission on Cancer; American College of Radiology Patterns of Care Study. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):893-904.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. New York: Springer; 2010
5. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2103-11.
6. Loprinzi CL, Thomé SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):972-9.
7. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006 Oct 30;7:278.
8. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1658-67.

9. Pal SK, Mortimer J. Adjuvant chemotherapy for older adults with breast cancer: making the standard a standard. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Sep;5(5):481-4.
10. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26.
11. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
12. <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
13. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
14. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. TRANSBIG Consortium. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jul;116(2):295-302.
15. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi63-5.
16. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Dec 19;374(9707):2055-63.
17. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer*. 2001 Aug 17;85(4):473-83.

18. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation= common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol.* 2012 Feb;22(1):33-40.
19. Badawi AF, Mostafa MH, Probert A, et al. Role of schistosomiasis in human bladder cancer: evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev.* 1995 Feb;4(1):45-59.
20. Imperial JC. Natural history of chronic hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999 May;14 Suppl:S1-5.
21. Williams MP, Pounder RE. Helicobacter pylori: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11 Suppl):S11-6.
22. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol Med.* 2002 Jan;8(1):10-6.
23. Malkinson AM, Bauer A, Meyer A, et al. Experimental evidence from an animal model of adenocarcinoma that chronic inflammation enhances lung cancer risk. *Chest.* 2000 May;117(5 Suppl 1):228S
24. Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI, et al. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation.* 1995 Jun 27;59(12):1705-9.
25. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):448-54.
26. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein= age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* 2000 Jul;46(7):934-8.

27. Toriola AT, Grankvist K, Agborsangaya CB, et al. Changes in pre-diagnostic serum C-reactive protein concentrations and ovarian cancer risk: a longitudinal study. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1916-21.
28. *Textbook of Natural Medicine*, 1992 Pizzorno & Murray.
29. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1991 Mar 1;114(5):361-5.
30. Al Murri AM, Wilson C, Lannigan A, et al. Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2007 Mar 26;96(6):891-5.
31. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011 Jul Aug; 48(4):155-
32. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Jan 30;94(2):227-30.
33. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, et al. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992 May; 51(5):6835.
34. Weinstein RE, Bond BH, Silberberg BK. Tissue ferritin concentration in carcinoma of the breast. *Cancer.* 1982 Dec 1;50(11):2406-9.
35. Mannello F, Tonti GA, Simone P, Ligi D, Medda V. Iron-binding proteins and C-reactive protein in Nipple Aspirate Fluids: role of Iron-driven inflammation in breast cancer microenvironment? *Am J Transl Res.* 2010 Oct 30;3(1):100-13.

36. Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, et al. Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:36-9.
37. Munshi, N.C., Longo, D.L. and Anderson, K.C. (2011). *Harrison's Principles Of Internal Medicine (18th Ed.)*. Mcgraw-Hill Professional.
38. Gross M, Top I, Laux I, et al. Beta-2-microglobulin is an androgen-regulated secreted protein elevated in serum of patients with advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 1;13(7):1979-86
39. Teasdale C, Mander AM, Fifield R, et al. Serum beta2-microglobulin in controls and cancer patients. *Clin Chim Acta.* 1977 Jul 1;78(1):135-43.
40. Jossen S, Nomura T, Lin JT, et al. β 2-microglobulin induces epithelial to mesenchymal transition and confers cancer lethality and bone metastasis in human cancer cells. *Cancer Res.* 2011 Apr 1;71(7):2600-10.
41. Berthier S, Bertrand MR, Ghireghelli F, et al. [Elevation of serum lactate dehydrogenase. Diagnostic, prognostic and evolutive values]. *Presse Med.* 2002 Jan 26;31(3):107-12.
42. Montillo M, Hamblin T, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica.* 2005 Mar;90(3):391-9.
43. Shioyama Y, Nakamura K, Kunitake N, et al. Relapsed non-Hodgkin's lymphoma: detection and treatment. *Radiat Med.* 2000 Nov-Dec;18(6):369-75
44. Chan M, Kelly J, Batterham M, et al. Malnutrition (subjective global assessment) scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independent predictors of mortality: a 10-year clinical cohort study. *J Ren Nutr.* 2012 Nov;22(6):547-57.

45. Baron M, Hudson M, Steele R. Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr.* 2010 Apr;29(2):144-51.
46. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, et al. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primaryperitoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1048-53.
47. Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, et al. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Jan-Feb;27(1):10-5
48. Albuquerque KV, Price MR, Badley RA, et al. Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Oct;21(5):504-9.
49. Ugur Sahin, H. İbrahim Petekkaya, Gizem Gecmez, et al. Inflammatory markers in metastatic breast cancer. Hacettepe University Institute of Oncology, Ankara, Turkey. Abstract #118120. ASCO 2013 Annual Meeting.
50. Alkhateeb AA, Han B, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;137(3):733-44.

8. EKLER

EK 1. ÇALIŞMA İÇİN ALINAN ETİK KURUL ONAYI



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 / 1559

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 28 KASIM 2012 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2012/11
Proje No : LUT 12/144 (Değerlendirme Tarihi 28.11.2012)
Karar No : LUT 12/144 - 33

Üniversitemiz Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Ünitesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sercan Aksoy'un sorumlu araştırmacı olduğu Prof. Dr. Mustafa Kadri Altundağ ile birlikte çalışacakları Dr. H. İbrahim Petekkaya'nın tezi olan LUT 12/144 kayıt numaralı ve "**Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında İnflamatuar Markerlerin Prognoz Üzerine Etkisinin İncelenmesi**" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Songül Vazzoğlu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. Hakan S. Örer (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Kafiye Eroğlu (Üye) | 14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| GÖREVLİ | GÖREVLİ |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |