



## Meme Kanseri ve Meme Kanseri Metastazında Rol Oynayan Moleküler Prognostik Faktörler

Gülay ÇAPANOĞLU<sup>1</sup>, Elvan BAKAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri AD. Edirne, Türkiye

Geliş Tarihi / Received  
19.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted  
22.06.2018

Yayın Tarihi / Published  
31.12.2018

**Özet:** Kanser, bir dizi moleküler mekanizmanın etkisi ile hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize edilen ve en önde gelen ölüm nedenlerindedir. Meme kanseri, dünya çapında yüksek insidans ve mortalite oranına sahip kanser türlerinden biridir. Kadınlarda meme kanserine çok sık rastlanmaktadır. Her meme kanseri hastasında hastalığın seyri farklılık göstermektedir. Prognostik faktörler; hastanın klinik, biyolojik farklılıklarını tespit etmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda meme kanseri oluşumunda yüksek risk altında olan kişileri belirlemede ve meme kanseri için tedavi seçiminde prognostik faktörlerden yararlanılmaktadır. Bilimin ilerlemesi ile birlikte moleküler prognostik faktörler meme kanseri için bir umut ışığı olmaktadır. Çünkü moleküler prognostik faktörler, yüksek risk altında olan kişilerin tespitini yapabildiği için erken teşhis ve müdahalede önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda onkologların hastaya özđü meme kanseri tedavisi seçiminde anahtar bir rol oynamaktadır. Son yıllarda metastatik prognozu kontrol eden genler üzerindeki çalışmalar artmıştır. Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda metastaz aktive edici genler ve metastaz baskılayıcı genler literatüre kazandırılmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda meme kanserinde moleküler prognostik faktörlerin oldukça önemli bir yere sahip olduğu bilinmekte ve gelecek tedavi protokollerinin belirlenmesinde moleküler prognostik faktörlerin önemli rol oynayacağı düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, moleküler prognostik faktör, metastaz

### Molecular Prognostic Factors in Breast Cancer and Breast Cancer Metastasis

**Abstract:** Cancer is an important disease that occurs as a result of a series of molecular events changing the normal properties of cells. Breast cancer is one of the cancer types with a high incidence and mortality rate worldwide. Breast cancer is especially common in women. This situation increases the interest in breast cancer in the scientific community, and studies on breast cancer increases each year. The prognosis of each breast cancer patient's disease varies. Prognostic factors; is used to determine the clinical and biological differences of the patient. At the same time, prognostic factors are being used to identify people at high risk for developing breast cancer and to appropriate choose treatment for breast cancer. With the advancement of science, molecular prognostic factors are becoming a hope for breast cancer. Because molecular prognostic factors have an important role in early detection and intervention, as they can detect people at high risk. At the same time, prognostic factors play a key role in oncologists' selection of patient-specific breast cancer treatment. In recent years, studies on genes controlling the metastatic prognosis have increased. Metastasis-activating genes and metastasis-suppressing genes have been introduced into the literature in the light of these studies. According to this information, it is understood that molecular prognostic factors are very important in breast cancer. In this finishing project, we aimed to reveal general information about breast cancer and molecular prognostic factors in breast cancer in the literature.

**Keywords:** Breast cancer, molecular prognostic factor, metastasis

**Sorumlu yazar:** Elvan BAKAR

Adres: Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri AD. Edirne, Türkiye

e-mail: [elvanbakar@hotmail.com](mailto:elvanbakar@hotmail.com)

## GİRİŞ

Kadın nüfusu arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biri meme kanseridir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri kökenlidir ve meme kanserine bağlı ölümler; akciğer ve kolorektal kanserlerinden sonra üçüncü sırayı almaktadır. Meme kanserinin, 30 yaşı altı kadınlarda nadir görülmekle birlikte, bu yaşı takip eden yıllarda daha hızlı bir artış gösterdiği ve bu artışın menopoza sonrasında yavaş bir şekilde yükselmeye devam ettiği bilinmektedir. Meme kanseri ile mücadelede kadınların meme kanseri ve meme kanserinin risk faktörleri hakkında bilinçlendirilmesi önemli rol oynamaktadır. Kişiyi etkileyen bu risk faktörlerin anlaşılması, erken tanı yöntemlerinin belirlenmesi, uygulanması ve geliştirilmesi oldukça önemlidir (1). Meme kanseri insidans ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde meme kanserinin oluşumundan tek bir faktörün sorumlu olmadığı, birçok çeşitli risk faktörünün bulunduğu görülmektedir (2). Bu risk faktörleri yaş, etnisite/ırk'ı kapsayan demografik faktörler; ilk regl görülen yaş, canlı doğum sayısı, ilk canlı doğum yaşı, menopoza yaşı'nı kapsayan reproduktif öykü; aile öyküsü, meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphe edilen meme kanseri 1 geni (BRCA1) ve meme kanseri 2 geni (BRCA2), p53, PTEN veya diğer gen mutasyonlarını içeren ailesel/genetik faktörler; 30 yaşından önce toraks bölgesine uygulanan radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi, yoğun meme dokusu, vücut kitle indeksi gibi çevresel faktörleri kapsamaktadır (3).Günümüzde meme karsinomlarının histolojik (Tablo 1) ve moleküler sınıflandırılması (Tablo 2) oldukça önemlidir (4, 5). Uzun yıllar boyunca klasik meme kanseri sınıflandırma sistemleri, yalnızca meme kanserlerinin histolojik görünümüne dayanmıştır. Meme kanserlerinin klinik olarak anlamlı alt gruplara sınıflandırılması; histolojik derecesi, lenf nodu metastazı varlığı ve prognostik, klinikopatolojik parametrelere dayanmaktadır. Ayrıca Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ve İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) durumunun değerlendirilmesi gibi öngörücü biyobelirteçlerin klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Uygun tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve yeni ilaç stratejilerinin

geliştirilmesinde moleküler prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar giderek önem kazanmaktadır. Çalışma kapsamında en yoğun çalışılan moleküler biyo- belirteçlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 1. Meme Kanseri Moleküler Prognostik Faktörler

Meme kanseri tanısı konmuş hastaların her birinde, hastalığın seyri farklılık göstermektedir. Bu nedenden dolayı meme kanseri olan hastalarda kesin tanının ortaya konmasında prognostik faktörlerden yararlanılmaktadır. Prognostik faktörler, hastaların klinik ve biyolojik farklılıklarını ve meme kanserinin hızla gelişebileceği yüksek risk altında olan kişileri belirlemek için kullanılır. Bu faktörler; tümör çapı, aksiller lenf nod metastazları, tümör tipi ve histolojik değerlendirme, tümör proliferasyon hızı, hormon reseptörleri ve moleküler prognostik faktörler şeklinde sıralanabilir. Günümüzde gelişen moleküler tanı yöntemleri bu hastalığın seyrinin belirlenmesinde moleküler prognostik faktörlerin önemini açıkça ortaya koymuştur.

Son on yılda, meme kanseri araştırma ve klinik uygulamalarının mikro-array tabanlı gen ekspresyonu çalışmaları, meme kanserinin farklı moleküler özelliklere sahip heterojen bir hastalık grubu olduğu gerçeğini ortaya koymuştur. Bu gruplamanın temelini Perou ve ark. (2000) tarafından ilk olarak, farklı gen ekspresyonu modelleri sergilediği gösterilen dört meme kanserinin 'intrinsik' alt tipleri tanımlanmasına dayanmaktadır. Daha sonraki çalışmalar, luminal meme kanserlerinin luminal A ve luminal B'ye ayrılmasına yol açmıştır ve bu sınıflandırma sisteminin, prognostik önemi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, daha geniş veri kümeleriyle yapılan ek sınıf araştırmaları, zengin interferon, düşük klauidin ve moleküler apokrin gibi ek moleküler alt tiplerin tanımlanmasına neden olmuştur (5).

Prognostik faktörler, onkologların, erken evre meme kanseri olan hastalar arasında, tümör relapsı riskine dayanan bir adjuvan tedaviye aday olanların seçilmesi için kullanılan anahtar unsurlardır (6).

**Tablo 1:** Meme kanserinin histolojik olarak sınıflandırılması (4).

**Table 1:** Histological classification of breast cancer (4).

1. İN SİTU KARSİNOM	
İn situ lobüler karsinom	İn situ duktal karsinom
2. İNVAZİV KARSİNOM	
İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv mikropapiller karsinom
İnvaziv lobüler karsinom	Apokrin karsinom
Tübüler karsinom	Sekretuar (juvenil) karsinom
İnvaziv kribriform karsinom	Adenoid kistik karsinom
Medüller karsinom	Metaplastik karsinom
Müsinöz karsinom	Nöroendokrin karsinom
İnvaziv papiller karsinom	İnflamatuar karsinom

**Tablo 2:** Meme kanserinin moleküler alt tipleri (5).

**Table 2:** Molecular subtypes of breast cancer (5).

İntrinsik Alt Tipler (GEP)	IHC Sınıflandırması (St.Gallen)	IHC/GEP'in Uyumu
Luminal A	'Luminal A' ER ve/veya PR pozitif HER2 negatif Ki67<14%	73%-100%
Luminal B	'Luminal B (HER2 negatif)' ER ve/veya PR pozitif HER2 negatif Ki67≥14% 'Luminal B (HER2 pozitif)' ER ve/veya PR pozitif Ki67 yok HER2 over-eksprese veya amplifiye	73%-100%
HER2	'HER2 pozitif (non-luminal)' HER2 over-eksprese veya amplifiye ER ve PR yok	41%-69%
Bazal	'Üçlü negatif' ER ve PR yok HER2 negatif	80%

Prognostik biyobelirteçler, protein kodlayıcı genlerdeki veya DNA metilasyonundaki değişimleri, polimorfizmlerin varlığını tanımlayarak veya mikroRNA'ları veya kanda dolaşan tümör hücrelerini (CTC) keşfederek belirli kanser türleri ile ilişkilendirilebilir. Meme kanseri A1 geni (BRCA1), Meme kanseri A2 geni (BRCA2), Tümör protein 53 (TP53) gibi DNA onarımında yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, hastaları meme kanseri oluşumunda yüksek bir risk altında bırakmaktadır. Bu genlerin anormallikleri kalıtsal olabilir. Bu genlerde değişiklikler taşıyan kişiler meme kanseri açısından risk altındadır ve düzenli taramaları yapılmalıdır (7). Bu sebeple bu

ana başlık altında meme kanserinin seyrini etkileyen başlıca önemli prognostik faktörler ele alınmıştır.

#### **BRCA1 Geni:**

BRCA1 çok fonksiyonlu bir proteindir ve BRCA1 mutasyonu sırasında meydana gelen önemli noktalardan biri DNA onarımının kaybıdır. DNA onarımındaki rolünün yanı sıra, BRCA1 son zamanlarda meme kanseri hücrelerinin invazyonunu kontrol eden molekül olarak rapor edilmiştir. BRCA1 geni ile ilgili 1600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. BRCA1, DNA çift zincirli kırık onarımı, transkripsiyonel regülasyon, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz ve kemoterapiye direnç

ile ilişkilidir (8). BRCA1 mutasyonları kalıtsaldır ve bu mutasyonu taşıyanlarda meme kanseri gelişme riski %50-60 oranındadır. BRCA1 mutant tümörleri, 30-50 yaş grubundaki hastalarda yüksek prevalans ile erken başlangıç göstermektedir. İnvazyon, hücrelerin primer bölgeden sekonder bölgeye metastazında, hastalığın agresifliğini ve derecesini temsil eden kilit olaydır. Bu bağlamda, BRCA1'in kanserli durumda eksprese edilen ve metastazı kolaylaştırdığı bilinen membran protein kompleksi içerisinde yer alan Ezrin, Radiksin ve Moesin'i düzenlediği bildirilmiştir (9).

#### **BRCA2 Geni:**

BRCA2 geni, BRCA1 gibi homolog rekombinasyon ile çift iplikli DNA hasarlarının onarımı için gerekli olan tümör baskılayıcı bir gendir (10). BRCA2 geni kalıtsal olarak ortaya çıkan kanserlerin %35-40'ından sorumludur (2). Yapılan çalışmalar sonucunda, hem BRCA1 hem de BRCA2 geninde mutasyon saptanan ve yaşı 70'in altında olan kadınlarda meme kanseri oluşma riski yaklaşık olarak %80 olarak bulunmuştur. Yalnızca BRCA1 geninde mutasyon olan kadınlarda ise meme kanseri gelişme riskinin %60 oranında olduğu ifade edilmiştir (11).

#### **HER2 (c-erbB2) Geni:**

Meme kansinomlarının yaklaşık %20'sinde, HER2 proteininin yüksek ekspresyonu görülmektedir. Meme kanserli hastaların patolojik olarak izlenmesinde HER2 testi önemli bir yere sahiptir. Prognostik açıdan iyi bir faktör olduğu gibi aynı zamanda hedefe yönelik tedavi seçiminde de bilgi oluşturmaktadır (12). HER2/neu olarak da bilinen c-erbB2 onkogeni 17. kromozomda yer almaktadır (2). Bu gen 1255 aminoasitten oluşan HER2 glikoproteininin sentezinden sorumludur. Sağlıklı meme epitel hücrelerinde HER2 geni mevcuttur ve HER2 reseptöründeki ekspresyon düşük seviyelerdedir. Fakat bazı kişilerde, ekspresyon düzeyi onkojenik transformasyon nedeniyle artmaktadır (12). HER2/neu onkogenin yüksek ekspresyonu, meme ve yumurtalık kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde sık görülen bir durumdur. HER2/neu onkogeninin yüksek eksprese edildiği kanser hastalarında, yüksek ekspresyon düzeyi istenmeyen prognoz, daha kısa relaps süresi ve düşük sağkalım oranı ile ilişkilendirilmektedir. (2, 13).

#### **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR):**

EGFR, bazı meme tümörlerinde büyüme uyarıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilen, epidermal büyüme faktörü için bir hücre membran reseptörüdür (14). Transmembran EGFR ailesinin dört üyesinden biri olan bu reseptör (ayrıca ErbB1 veya HER1 olarak adlandırılır), hücre sağ kalımı, proliferasyon, anjiyogenez ve apoptoz inhibisyonu dahil olmak üzere hücresel işlevi düzenleyen sinyal transdüksiyon yollarında önemli bir rol oynamaktadır (15). Meme kansinomlarının yaklaşık yarısında EGFR'nin aşırı üretimi görülür, fakat %0-14 arasında değişken bir amplifikasyon oranına sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle invaziv lobüler kansinomu olan kanser hastalarında bu prognostik faktörün ekspresyonu daha büyük bir önem taşımaktadır. Diğer meme kanser alt tiplerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında; yüksek EGFR ekspresyon düzeyine sahip hastalarda, sağ kalımın çok daha kısa olduğu görülmüştür. EGFR'nin bu kanser alt tipi için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmaktadır.

#### **TP53 Geni ve p53 proteini:**

TP53, hücrede DNA hasarı oluşmasıyla birlikte artış gösteren ve apoptozu veya hücre siklusunun durmasını uyarıcı bir proteindir (16). p53, tümör supresör proteinini kodlayan TP53 geni, meme kanseri dahil olmak üzere çoğu kanser tipinde en sık mutasyona uğramış gendir. Genel olarak bu gen, invaziv erken evre meme kanserlerinin %30-35'in de mutasyona uğramaktadır (17). TP53 genindeki yapısal mutasyonların, tüm meme kanseri hastalarının yüzde 30'unda ve üçlü negatif meme kanseri hastalarının yüzde 80'inde görüldüğü rapor edilmiştir (18).

#### **Ki67:**

Ki67, G0 fazı dışındaki hücre döngüsünün tüm fazlarında eksprese edilen bir nükleer proteindir (19). Aynı zamanda Ki67, meme kanserinde tümörün büyüme oranını değerlendirmek için kullanılan bir proliferatif belirteçtir (20). Ki67 pozitif olan hücrelerin büyük bir yüzdesi kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca %14'ü uzak metastaz gelişme riskinde en uygun eşik değer olarak önerilmiştir (19). Ki67 proteininin durağan hücrelerdeki yokluğu ve tüm çoğalan hücrelerdeki ekspresyonu, bu proteinin belirli bir hücre popülasyonunun, büyüme hızını belirlemek için mükemmel bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Ki67, tümör derecesi, evre, lenf nodu durumu, gibi

meme kanserinin ortak birçok histopatolojik parametreleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar sonucunda, ER durumu ile Ki67 arasında ters bir korelasyonun olduğu ve en düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin en yüksek ER pozitifliğine sahip olduğu ifade edilmiştir. Ki67 hormon reseptörleri ve HER2 ile birlikte değerlendirildiğinde, meme kanserini farklı alt tiplere ayırmaya yardımcı oldukları ve erken evre meme kanserinin sistemik tedavisini seçmek için dinamik bir biyobelirteç görevi gördükleri belirtilmiştir. (21).

#### **Katepsin D:**

Lizozomal aspartik proteaz olan katepsin D (CD), insan meme karsinomunda ve diğer birçok tümör tipinde yüksek düzeyde eksprese edilir. CD'nin çeşitli kemoterapötikler tarafından indüklenen apoptoz için anahtar bir mediyatör olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda, CD'nin normal meme dokusu gelişimi ve yeniden biçimlenmesinde çok önemli role sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Meme kanseri hücrelerinde, CD'nin ekspresyon düzeyi yüksektir. Meme kanseri hastalarında CD'nin kötü prognozun bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür. CD'nin kanser hücrelerini nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemesine rağmen, kanser hücresi göçünün, invazyonun ve hücre proliferasyonunun uyarılmasının CD ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (19).

#### **PCNA proteini:**

Çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) hücre proliferasyonu için önemli bir proteindir. PCNA, genomun replike edilmesinden ve genomik bütünlüğün korunmasından sorumlu DNA'nın vazgeçilmez bir bileşenidir (22). PCNA, nükleik asit metabolizmasında önemli rollere sahiptir. Bununla birlikte DNA eksizyonu onarımı, hücre döngüsü kontrolü, kromatin birleşmesi ve RNA transkripsiyonunda da rol oynamaktadır. PCNA'nın ekspresyonunun, hücre döngüsünün S ve G2 fazları sırasında önemli ölçüde yükseldiği, fakat durgun hücrelerde çok düşük olduğu gerçeği, bu proteinin iyi bir hücre proliferasyon belirteci olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Bu nedenle PCNA'nın immünohistokimyasal olarak belirlenmesi, meme kanserinin teşhisinde ve prognozunda yaygın olarak kullanılmaktadır. PCNA, ER, PR ve HER2 gibi diğer meme kanseri belirteçleri ile birlikte kullanıldığında, hücre proliferasyonunu ve prognozunu değerlendirme açısından önem arz

etmektedir. Meme kanseri olan hastalarda artmış PCNA ekspresyonunun, daha kısa hastalısız bir dönem ve toplam sağkalım süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür (21).

#### **MCM Proteinleri:**

Minikromozom idame protein (MCM) ailesi, replikasyonun hücre döngüsü başına sadece bir kez gerçekleşmesinden sorumludur. MCM2-7'yi kapsayan MCM proteinleri tüm ökaryotlarda evrimsel olarak korunmaktadır. Ayrıca bu proteinler, DNA replikasyonun başlaması ve sürdürülmesi için gerekli olan heksamerik bir ön replikasyon kompleksi oluşturmaktadırlar. DNA replikasyonundan başka, MCM proteinlerinin de genom stabilitesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. MCM proteinleri, kanser başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynamaktadırlar. MCM proteinlerinin ekspresyonunun hücre proliferasyonu ve karsinogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle, klinik ortamda insan malignitesi için tanısız ve prognostik bir değere sahip olduğu öne sürülmüştür. Meme kanserinde, MCM2'nin güçlü bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. Yüksek düzeyde MCM2 ekspresyonu sağkalım, bölgesel tutunum ve uzak metastazlarla ilişkilidir (22). Diğer MCM proteinlerinin prognostik değeri ile ilgili olarak, yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, MCM4'ün yüksek ekspresyon seviyesinin meme kanseri ilerlemesi, ER-negatif veya yüksek dereceli meme tümörleri ve meme kanserli hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, MCM4'ün tek başına prognostik önemi oldukça zayıftır. Bunun yerine, tüm MCM proteinlerinin ekspresyon düzeylerinin birbiriyle yüksek korelasyonlu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle hastalık prognozları için tüm MCM replikasyon kompleksi dikkate alınmalıdır (21).

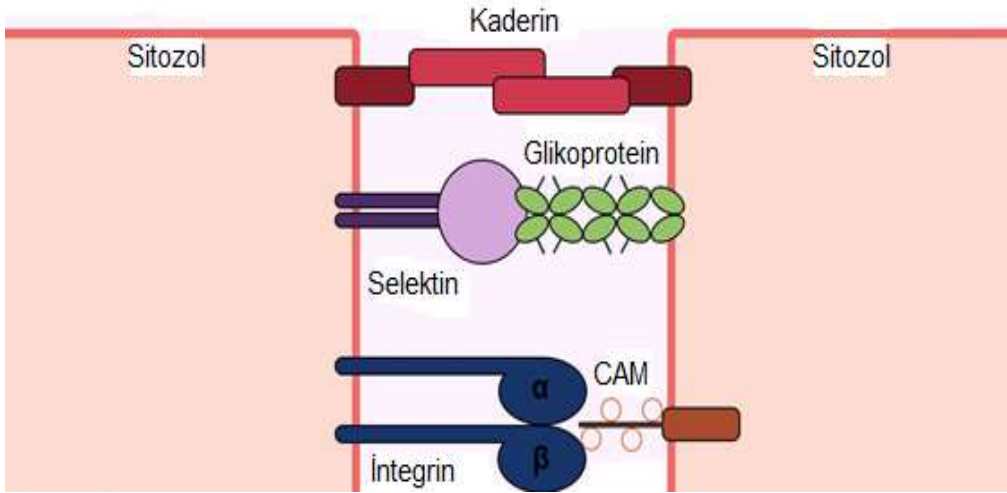
## **2. Meme Kanseri Metastazındaki Prognostik Faktörler**

Önceki konu başlığı altında irdelenen meme kanserinin prognozunda önemli yere sahip olan belirteçler dışında metastazın oluşup oluşmamasında rol oynayan bir takım moleküller bulunmaktadır. Metastaz, birçok basamaktan oluşan ve karmaşık bir süreci kapsamaktadır. Son yıllarda metastatik prognozu kontrol eden gen ve gen ürünleri üzerindeki çalışmalara odaklanılmıştır.

Bu alışmalar sonucunda metastazda önemli bir role sahip olan metastaz aktive edici ve metastaz baskılayıcı olmak üzere iki ayrı gen sınıfı ortaya konulmuştur. Metastaz aktive edici genler metastatik fonksiyonu bulunmayan hücrelerin metastatik özellik kazanmasından sorumludurlar. Metastaz baskılayıcı genler ise tümör büyümesine etki göstermeden metastazın oluşmasını engellemektedirler (11).

### Metastaz Aktive Edici Genler

Bazı moleküllerin, metastatik sinyal iletim yollarının spesifik aşamalarında rol aldıkları ve metastazı tetikledikleri bilinmektedir. Metastazı tetikleyici ve inhibe edici rolleri olan adezyon moleküllerinin spesifik aileleri arasında selektinler, integrinler, ve kaderinler bulunmaktadır (23). Bu moleküller, hücre membranlarında yer almakta ve hücrenel pek çok olayın düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (şekil 1).



şekil 1: Hücre membranında selektin, integrin ve kaderinlerin yerleşimi (24).

Figure 1: The location of selectin, integrin and cadherins in the cell membrane (24).

### Selektinler:

Selektinler, endotelin, lökositler ve trombositler arasındaki etkileşimlerini sağlayan vasküler yapışma molekülleridir. Selektin ailesinin  yyesi bulunmaktadır. E-selektin spesifik olarak endotelial hücrelerde, P-selektin endotelial hücrelerle birlikte aktive edilmiş trombositlerde, L-selektin ise lökositlerde eksprese edilmektedir (25).

Kanser hücrelerinin çoğunluğunda, yüksek selektin ligand seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir. Selektinlerin, kanser hücreleri ile kan bileşenleri arasındaki heterotipik etkileşimleri kolaylaştırarak metastazı tetiklediği konusunda deneysel kanıtlar bulunmaktadır (26). E-selektinin meme kanseri metastazında önemli bir prognostik faktör olduğunu ngren çalışmalar bulunmaktadır (11).

### İntegrinler:

İntegrinler, transmembran reseptör proteini ailesidir. (25). Bu reseptörler, esas olarak kollojen ve laminin gibi hücre dışı matriksin lifli bileşenlerine bağlanmaktadır. Meme bezi gibi dokularda, tek tek meme epitelyal hücrelerinin

proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması dahil olmak üzere, bezin epitel bileşeninin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için altta yatan taban membranı ile bu etkileşim gereklidir (27). Çeşitli integrin alt birimlerinin, meme kanseri hücrelerinin metastatik süreçleri ile ilişkili oldukları belirlenmiştir (25). Kültürlenmiş epitel hücreleri ve in vivo modellerdeki deneyler, integrinlerin büyüme faktörü reseptörlerinin, hücre dışı proteazların ve kemotaktik moleküllerin etkilerini modüle ederek çeşitli metastaz aşamalarını tetiklediği göstermiştir. Bu nedenle İntegrinlerin oklu metastaz mekanizmalarında önemli bir rol oynayabilecekleri dşnlmektedir (27).

### Kaderinler:

Kaderinler, yapışık bağlantılar ve desmozomomlar dahil olmak üzere, hücre-hücre adezyonundan sorumlu olan  $Ca^{+2}$  bağımlı glikoproteinlerdir. Kaderinlerin, hücrelerin morfogenetik hareketlerini düzenlemek ve hücre-hücre temaslarına uygun mekanik özellikleri kazandırmak için gerekli oldukları bilinmektedir. E-, N-, ve P- ve R-kaderinler

öncelikle epitelyal, nöral, vasküler endotelyal, plasental ve retinal dokularda bulunmaktadır. Bu beş kaderin üyesi meme kanseri metastazı sırasında baskın rol oynamaktadır. (25). Kötü prognoz gösteren meme kanserlerinde E-kaderinin ifade edilmediği veya fonksiyonunu yitirdiği, N-kaderinin ise ifadesinin şarttığı gözlenmiştir.

### **Metastaz Baskılayıcı Genler**

Metastaz baskılayıcı genlerin, metastatik sinyal iletim yolağının basamaklarından birini durdurmasıyla hücrelerin metastatik olması önlenmektedir (11).

### **Nm23:**

Keşfedilen ve ilk klonlanan metastaz geni, Nm23'tür. Geç evre, metastatik meme, endometriyal, yumurtalık, melanom ve kolon kanserinde hem RNA hem de protein seviyesinde ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir (23). İnsanlarda bulunan ortoloğu NME1, 17. Kromozomda yer alır. NME1 17 kDa ağırlığında ve üç farklı enzim aktivitesine sahip olan bir proteindir. Bunlar; nükleosid difosfat kinaz, histidin kinaz aktivitesi ve serin otoposforilasyonudur. Nm23'ün etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat bazı çalışmalarda hücre siklusunun ilerlemesini, histidin bağımlı fosforilasyonu ve transkripsiyonu kontrol edebileceği belirtilmiştir (11).

### **Kai1:**

Kai1, adezyon moleküllerinin TM4SF süper ailesinin bir üyesidir ve lenfosit farklılaşmasını ve işlevini etkiler. Kai1 prostat kanseri metastaz baskılayıcı olarak keşfedilse de, meme kanserinde de fonksiyonel bir role sahip olduğu görülmüştür. Kai1-pozitif tümörleri olan hastaların yaşama şansının, Kai1-negatif tümörleri olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, normal meme dokusundaki Kai1 proteini seviyesinin meme kanserli dokuya kıyasla daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (23).

### **Maspin:**

Maspin, serpin ailesinde yer alan serin proteaz inhibitörlerinden biridir. Maspin geni 18. Kromozomda bulunmaktadır. Serin proteazların hücredeki işlevlerinden biri ekstraselüler matriksi parçalamaktır. Maspin, serin proteazların bu aktivitesini engellemektedir. Meme tümöründe

maspin ekspresyonunun azalması veya kaybolması meme kanserinde metastaz oluşumu açısından önemlidir (11).

### **Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri (TIMPs):**

TIMPs'nin matriks proteinazlarının aktivitesini inhibe ederek meme kanserine bağlı gelişen metastazı baskıladıkları bilinmektedir. TIMP1 ve TIMP2 seviyelerinin meme kanseri olan hastalarda yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Yüksek seviyelerde TIMP1, lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkili iken, TIMP2'nin yüksek seviyede ekspresyonu uzak metastazların gelişimiyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (11, 23).

### **SONUÇ**

Son yıllarda, meme kanserindeki gen ekspresyon çalışmaları, meme kanserinin farklı moleküler özelliklere sahip heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur.

Prognostik faktörler, hastaların klinik ve biyolojik farklılıklarını ortaya koymak ve meme kanseri için yüksek risk altında olan kişileri belirlemede kullanılmaktadır. Ayrıca onkologların, erken evre meme kanseri olan hastalarda uygun tedavi seçiminde kullanılan anahtar unsurları belirlemede ayrı öneme sahiptirler.

Moleküler prognostik faktörlerin dışında, son yıllarda metastatik prognozu kontrol eden gen ve gen ürünleri üzerindeki çalışmalar artmıştır. Hastaya uygun ve etkili bir tedavi seçimi için prognostik faktörlerden yararlanılmaktadır. Hatta meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere yeni ilaç üretimlerinde prognostik faktörlerin mekanizması üzerinde durulmaktadır. Örneğin, HER2 moleküler prognostik faktöründen yararlanılarak anti-HER2/neu antikoru olarak keşfedilen trastuzumab metastatik meme kanseri olan hastalarda klinik çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanarak yeni bir antikanser ilaç olarak piyasaya sunulmuştur.

Meme kanseri açısından yüksek risk altında olan kişilerin tespitinde, meme kanseri olan hastalara uygun tedavi seçiminde ve meme kanserinin erken evre aşamasında iken tespit edilmesi gibi noktalarda fayda sağlayan moleküler prognostik faktörler ile ilgili çalışmalar genişletilmeli ve hastanın izleminde mutlaka yararlanılmalıdır.

Yeni tedavi protokollerin belirlenmesinde ve genom düzenlenmesine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesinde ayrıca öneme sahip olan moleküler prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar, gelecek için umut vaat edicidir. Bu doğrultuda yapılacak araştırmalar, kanser tedavisine ve metaztazın önlenmesine katkı sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1. Çakır S, Kafadar MT, Arslan ŞN, Türkan A, Kara B, İnan A. (2016):** Meme kanseri tanısı konmuş kadınlarda risk faktörlerinin güncel veriler ışığında gözden geçirilmesi, *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2(3), 186-194.
- 2. Erhan Y. (2014):** Meme Kanseri. Tuzlalı S., Güllüoğlu M., Çevikbaş U. (Çeviri Ed), Robbins Temel Patoloji. 9th ed. 723-739, Nobel Kitabevleri, İstanbul.
- 3. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. (2011):** Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 7(2).
- 4. İlvan Ş. (2006):** Meme Karsinomu Patolojisi, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi* No:54, 65-71.
- 5. Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, Hennessy BT, Sorlie T, Sotiriou C, Turner R, Van de Vijver M, Viale G, Loi S, Reis-Filho JS. (2012):** Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology*, 23(12), 2997-3006.
- 6. Biganzoli L. (2009):** Prognostic and Predictive Factors. In: Castiglione M., Piccart M.J. (Eds), Adjuvant Therapy For Breast Cancer. Springer Science-Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com)), 13-30.
- 7. Kamel HFM, Al-Amodi HSAB. (2017):** Exploitation of gene expression and cancer

biomarkers in paving the path to era of personalized medicine. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 15(4), 220-235.

- 8. Concolino A, Olivo E, Tammè L, Fiumara CV, De Angelis MT, Quaresima B, Agosti V, Costanzo FS, Cuda G, Scumaci D. (2018):** Proteomics Analysis to Assess the Role of Mitochondria in BRCA1-Mediated Breast Tumorigenesis. *Proteomes*, 6(2), 16.
- 9. Sengodan SK, Sreelatha KH, Nadhan R, Srinivas P. (2018):** Regulation of epithelial to mesenchymal transition by BRCA1 in breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 123, 74-82.
- 10. Narod SA, Salmena L. (2011):** BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer, *Discovery medicine*, 12(66), 445-453.
- 11. Gökbulut AA, Kartal M, Baran Y. (2011):** Meme Kanserinin Moleküler Biyolojisi. 'Meme Kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım'. Editör, Haydaroğlu A., 193-247, Ege Üniversitesi Basımevi İzmir.
- 12. Eliyatkin N, Zengel B, Aktaş S. (2013):** Meme Kanserinde HER-2/NEU (C-ERB-B2) Durumunun Önemi: Hangi Yöntemle Değerlendirmek Daha Uygun?. *Meme Sağligi Dergisi/Journal of Breast Health*, 9(4).
- 13. Shao-Chun W, Lisha Z, Hortobagyi GN, Mien-Chie H. (2001):** Targeting HER2: recent developments and future directions for breast cancer patients. *In Seminars in oncology*, Vol. 28, 21-29, Elsevier.
- 14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D., Thor A.D., Allred D.C., Clark G.M., Hayes D.F. (2000):** Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124(7), 966-978.
- 15. Matsuda N, Lim B, Wang X, Ueno NT. (2017):** Early clinical development of epidermal growth factor receptor targeted therapy in breast cancer.



*Expert opinion on investigational drugs*, 26(4), 463-479.

**16. Atmaca H., Karaca B. (2011):** Meme Kanserinde Genetik ve Moleküler Prediktif Faktörler. Editör, Haydaroğlu A, 'Meme Kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım' Ege Üniversitesi Basımevi İzmir, 251-312.

**17. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. (2018):** Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast cancer research and treatment*, 1-7.

**18. Yamaguchi S, Takahashi S, Mogushi K, Izumi Y, Nozaki Y, Nomizu T, Kakugawa Y, Ishida T, Ohuchi N, Ishioka C, Kato S. (2018):** Molecular and clinical features of the TP53 signature gene expression profile in early-stage breast cancer. *Oncotarget*, 9(18), 14193.

**19. Van de Vijver MJ. (2014):** Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Archiv*, 464(3), 283-291.

**20. Lal S, Reed AEM, de Luca XM, Simpson PT. (2017):** Molecular signatures in breast cancer. *Methods*.

**21. Juríková M, Danihel L, Polák Š, Varga I. (2016):** Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta histochemica*, 118(5), 544-552.

**22. Kwok HF, Zhang SD, McCrudden CM, Yuen HF, Ting KP, Wen Q, Chan KYK. (2015):** Prognostic significance of minichromosome maintenance proteins in breast cancer. *American journal of cancer research*, 5(1), 52.

**23. Debies MT, Welch DR. (2001):** Genetic basis of human breast cancer metastasis, *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 6(4), 441-451.

**24.** <https://step1.medbullets.com/biochemistry/102083/cell-surface-proteins>. Erişim tarihi:

10/04/2018.

**25. Li DM, Feng YM. (2011):** Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. *Breast cancer research and treatment*, 128(1), 7.

**26. Läubli H, Borsig L. (2010):** Selectins promote tumor metastasis. *In Seminars in cancer biology*, (Vol. 20, No. 3, 169-177), Academic Press.

**27. White DE, Muller WJ. (2007):** Multifaceted roles of integrins in breast cancer metastasis, *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 12(2-3), 135-142.