

Meme kanseri mikrodizin verilerinin biyoinformatik yöntemler ile bir araya getirilmesi - Meta-analiz yaklaşımları

Combination of breast cancer microarray data by using bioinformatic methods - Meta-analysis approaches

Yasemin ÖZTEMUR¹, Alp AYDOS¹, Bala GÜR-DEDEOĞLU¹

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser türüdür ve akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinde ikinci sıradadır. Çok sebepli, kompleks bir genetik hastalık olan meme kanseri moleküler düzeyde detaylı bir şekilde çalışılmış ve yüksek işlem hacimli mikrodizin çalışmaları sayesinde moleküler alt tiplere sınıflandırılmıştır. Meme kanserine sebep olan ve gelişiminde rol oynayan pek çok gen tespit edilmiş olsa da meme kanserinin regülasyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu eksiklik, meme kanseri oluşumunu öngörücü yeni biyobelirteçlerin aranmasını zorunlu kılmıştır. Yüksek işlem hacimli bir yöntem olan mikrodizin aynı anda binlerce genin ifadesinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Mikrodizin yöntemi ile elde edilmiş ham ve işlenmiş verilerin, hatta deneylerde kullanılan örneklerin klinik ve/ veya patolojik özelliklerinin bulunduğu halka açık veritabanları bulunmaktadır. Mikrodizin veritabanlarına yüklenmiş olan bağımsız mikrodizin verilerinden daha fazla bilgi sağlamak meta-analiz yöntemiyle mümkün olmakta ve var olan veriyi değerli kılmaktadır. Meta-analiz yöntemleri farklı kanser tiplerinde ve çeşitli hastalıklarda her geçen gün daha fazla kullanılmaktadır. Meme kanserinde de meta-analiz çalışmaları çok fazla olmamakla birlikte sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu yöntem hastalığın tanısını ve gidişatını öngörebilecek ayrıca tedavisine katkı sağlayabilecek yeni biyobelirteçlerin belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Ciddi bütçelerle yapılan mikrodizin

ABSTRACT

Today breast cancer is one of the major cancer types among women in the world. After lung cancer, it is the second leading cause of cancer death in women. Breast cancer is a multi-factorial and complex genetic disease, which was studied in detail at the molecular level. With the use of microarray technology breast cancer was classified into molecular subtypes. Although some genes were found to be responsible for the development and the progression of the disease, many of the molecular mechanisms underlying breast cancer progression remain poorly understood. This deficit has led to significant interest in the quest for novel predictive markers for breast cancer. Microarray is a high throughput technique, which provides to detection of thousands of genes' expression. There are many publicly accessible databases, which have raw and processed data of microarray analysis and clinical and /or pathological information of samples. Meta-analysis approaches are provided more information from independent microarray datasets, which were uploaded on publicly accessible databases. Meta-analysis approaches are used for different cancer types and various diseases including breast cancer increasingly in recent years. These methods allow the finding of predictive biomarkers for the development and progression of the disease while they can also be used for new or alternative targets for the treatment of the disease. Meta-analysis might

¹ Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Merkez Laboratuvarı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Bala GÜR-DEDEOĞLU

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Merkez Laboratuvarı, ANKARA

Tel : +90 312 222 58 26

E-posta / E-mail : gurbala@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 26.09.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 09.10.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.54254

Öztemur Y, Aydos A, Gür-Dedeoğlu B. Meme kanseri mikrodizin verilerinin biyoinformatik yöntemler ile bir araya getirilmesi - Meta-analiz yaklaşımları. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2015; 72(2): 155-62.

çalışmalarının çeşitli meta-analiz yöntemleriyle bir araya getirilmesi her bir çalışmanın kendi başına ortaya çıkaramayacağı sonuçların alınmasında önemlidir. Meta-analiz çalışması pek çok veriyi bir araya getirme şansı tanıdığı için, elde edilen sonuçlar yalnızca bir vakaya özel değil; daha genel bilgiyi yansıtmaktadır. Bu nedenle meme kanserinin de içerisinde bulunduğu birçok hastalığı mekanizmaların meta-analiz yöntemlerinin yardımıyla detaylı ve kapsamlı bir şekilde araştırılmasının tanı ve tedavi için alternatif ve etkin hedeflerin belirlenmesine olanak sağlaması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, mikrodizin, meta-analiz

increase the knowledge by gathering and processing individual microarray datasets. Accordingly it is predicted that new or alternative targets might be identified by researching on numerous disease mechanisms including breast cancer.

Key Words: Breast cancer, microarray, meta-analysis

GİRİŞ

1. MEME KANSERİ

Meme kanseri ile ilgili ilk yazılı bilgi dünyanın en eski cerrahi dokümanı olarak bilinen ve M.Ö. 3000-2500 yıllarına ait Edwin Smith Papirüslerinde yer almaktadır. Antik Mısır'a ait bu metinde hastalığın başarılı tedavisinin mümkün olmadığı bildirilmiştir (1).

1.1. Meme Kanseri Görülme Sıklığı

Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser türüdür ve akciğer kanserinden sonra kadınlarda kanser ölümlerinde ikinci sıradadır (2, 3). Amerikan Kanser Derneği'nin son istatistiklerine göre her 8 kadından 1 tanesinde invaziv meme kanseri gelişmektedir ve 2013 tahminlerine göre;

- Yaklaşık 232,340 yeni kadın hastaya invaziv meme kanseri teşhisi konulacak.
- Yaklaşık 64,640 yeni vaka karsinoma in situ (meme kanserinin erken ve yayılmamış tipidir) teşhisi alacak.
- Yaklaşık 39,620 kadın ise meme kanseri sebebi ile ölecek (2).

1.2. Memenin Yapısı

Normal meme dokusu lobül (süt üreten doku) denilen yapıların bir araya gelmesiyle oluşan lob (süt

bezi), meme başına süt taşıyan duktus (süt kanalları) ve yağ dokusundan oluşmaktadır. Duktus ve lobüller çevre dokulardan bazal membran ile ayrılmaktadır.

1.3. Meme Kanserinin Sınıflandırması

Meme kanseri kompleks ve tek sebebe bağlı olmayan genetik bir hastalıktır (4). Kalıtsal, ailesel ve sporadik olarak 3 grupta incelenmektedir. Ailede bir veya daha fazla kişide meme kanseri görülmesi halinde buna ailesel meme kanseri denilmektedir. Meme kanseri ile birebir ilişkisi tespit edilmiş olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon olması, ailedeki kanserlerin erken yaşta görülmesi, ailede erkeklerde de meme kanseri görülmesi hastalığın kalıtsal olduğunu işaret etmektedir. Kalıtsal meme kanseri durumundaki kişilerin yaşamları boyunca meme kanserine yakalanma riskleri %85 gibi çok yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu iki grubun dışında kalanlar ise ailesel ve kalıtımsal bir bağlantısı olmayan sporadik (tesadüfi/rastlantısal) meme kanserleridir (2).

Meme kanserine sebep olan ve gelişiminde rol oynayan pek çok gen (BRCA1 ve BRCA2 gibi) tespit edilmiş olsa da regülasyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır. Yüksek işlem hacimli mikrodizin tabanlı ifade profili

teknolojilerinin gelişmesi meme kanserinde büyük ölçekli çalışmaları kolaylaştırmış ve meme kanserinin nedenlerini ve oluşumunu aydınlatacak pek çok veri elde edilmiş ve yeni biyobelirteçler ile özgün ve tedaviye yönelik hedefler belirlenebilmiştir (4).

Meme tümörleri; morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi, altta yatan hedef hücre (kanseri hücresi) sayısındaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör baskılayıcı gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır (5). Bu nedenle histolojik ve patolojik sınıflandırmanın yanında ifade mikrodizin çalışmaları sayesinde meme kanseri moleküler olarak da sınıflandırılmıştır ve bu sınıflandırmanın daha kuvvetli olduğu açıktır (6, 7).

1.3.1. Meme Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması

Meme kanserinin histolojik sınıflandırması temel olarak kanserin hangi yapıdan geliştiğine ve yayılma tipine göredir. Duktuslardan yani süt kanallarından ya da lobüllerden yani süt bezlerinden gelişmesine göre iki tiptir. Yapının dışına yayılmasıyla invaziv, yapının içerisinde kalmasıyla in situ olarak adlandırılır. Bunlar;

Duktal Meme Kanseri: Süt kanallarından gelişir, en fazla görülen kanser tipidir.

- **Duktal Karsinoma in situ (DCIS):** Meme kanserinin en erken ve in situ tiplerinin en fazla görülen formudur, anormal hücreler meme dokusuna yayılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar tedavi uygulanmadığı takdirde DCIS'nin 1/3 oranda invaziv kansere dönüştüğünü göstermektedir.
- **İnvaziv Duktal Karsinom (IDC):** Kanseri önce kanal içinde başlar sonra kanal duvarını aşar ve meme dokusuna bazen de meme dışına yayılım gösterir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur.

Lobüler Meme Kanseri: Süt bezlerinden gelişir ve duktal meme kanserlerine göre daha seyrek görülür.

- **Lobüler Karsinoma in situ (LCIS):** Lobüllerde anormal hücrelerin bulunmasıdır ve yüksek meme kanseri riskini gösterir.
- **İnvaziv lobüler Kanseri (ILC):** Kanseri hücrelerinin lobüllerin dışına geçtiği formudur. Hücreler meme içi veya meme dışına yayılmıştır (2, 8).

1.3.2. Meme Kanserinin Patolojik Sınıflandırması

Meme kanserinin patolojik sınıflandırması temel olarak bazı reseptörlerin fazlalığına ve azlığına göre yapılır. Östrojen, progesteron ve HER2 reseptörlerinde fazlalık varsa pozitif, tersi durumda negatif olarak adlandırılır. Üç reseptör tipini de bulandırmayan halde ise 3'lü negatif olarak isimlendirilir. Bu şekilde patolojik olarak; ER+, ER-, PR+, PR-, HER2+, HER2- ve 3'lü negatif olmak üzere 7 çeşittir.

HER2'nin aşırı ifade edilmesi meme kanseri hastalarının %20-30'unda görülmektedir. Tümörü HER2 ifadesi gösteren hastaların hayatta kalma ve hastalığın tekrarlama süreleri kısadır. Ayrıca HER2 ifadesi artan tümörlerin standart kemoterapiye direnç gösterdiği bilinmektedir (9, 10). Trastuzumab (Herceptin) HER2 reseptörlerin hücre-dışı kısmını hedefleyerek fonksiyonunu bloke etmek için tasarlanmış bir ilaçtır ve HER2+ hastalarda kullanılmaktadır. Bu tedaviyi alan hastaların ömür uzunluğunun arttığı ve hastaların %26-31'lik bir kısmının ilaca cevap verdiği gösterilmiştir (11, 12).

Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i östrojen pozitifdir (ER+) ve östrojen hormonuna yanıt olarak gelişim gösterirler. ER+ meme kanserlerinde uygulanan 5 yıllık tamoxifen tedavisi kanserin 10 yıl içerisinde tekrarlama ihtimalini %39 oranda azaltırken, ortalama yaşam süresini 15 yıla kadar uzatabilmektedir (2, 13).

Reseptör ifade varlığına göre yapılan patolojik sınıflandırmalar, meme kanseri hastalarının tedavi sürecine karar verilmesi ve genel olarak reseptörler hedef alınarak geliştirilen ilaçların (trastuzumab ve tamoxifen gibi) doğru kullanılması açısından büyük önem taşımaktadır.

1.3.3. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırması

Meme kanserinin kompleks bir hastalık olması ve meme tümörlerinin farklı özelliklere sahip heterojen tümörler olması, hastalığın regülasyonundaki mekanizmaların açıklanmasını ve bunun sonucunda da tedaviyi zorlaştırmaktadır (4, 5). Bu eksiklik yeni biyobelirteçlerin aranmasını zorunlu kılmıştır ve ifade mikrodizin çalışmaları sayesinde, histolojik ve patolojik sınıflandırmanın yanında meme kanseri moleküler olarak da sınıflandırılmıştır (6, 7).

Meme kanseri, Perou ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan kapsamlı ve çığır açan gen ifade analizi çalışmasıyla önce luminal hücre benzeri, bazal hücre benzeri, normal epitel benzeri ve HER2+ grup olarak 4'e ayrılmıştır (6). Daha sonra ise luminal tipin de kendi arasında luminal A ve luminal B olarak gruplanması ile 5 alt tipe ayrılmıştır (7). Son olarak 2007 yılında yapılan çalışma ile bu alt tiplere sıkı bağlantı proteinleri claudin 3, 4 ve 7 ve bir Ca bağımlı hücre-hücre adezyon glikoproteini olan E-cadherin'in düşük gen ifadeleri ile karakterize claudin low eklenmiştir. Böylece moleküler olarak meme kanseri 6 alt tipe ayrılmıştır (14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda mikroRNA'ların bulunması ve hücrede çok önemli işlevlere sahip olduklarının gösterilmesi bu molekülleri de meme kanseri oluşumunda ve gelişiminde rol alan şüpheliler listesine koymuştur ve mRNA ifade profilleri ile açıklanamayan farklılıklar miRNA çipleri ile araştırılmaya başlanmıştır. miRNA çipleri sayesinde meme kanserine sebep olabilecek hedef miRNA'lar bulunmaya başlanmıştır ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (15).

İfade (gen ve miRNA) çalışmalarının artması, bu sayede meme kanserinin moleküler alt gruplarını daha detaylı tanımlayacak standart yöntemlerin geliştirilmesi, moleküler tiplerin yeni alt gruplarının ortaya çıkması, bu grupların tanı ve tedaviyi yönlendirmesi beklenen gelişmelerdir.

2. MİKRODİZİN YÖNTEMİ

Moleküler biyolojideki geleneksel metotlar genellikle bir deneyde bir lokus analizi ile sınırlıdır (16). Bu demektir ki gen fonksiyonlarının bütün resmini görmek bu yöntemlerle zordur. Mikrodizin teknolojisi ile bir organizmaya ait bütün genom bir çip üzerinde görüntülenebilmekte ve bu sayede aynı anda binlerce genin birbirleriyle olan etkileşimlerini görmek mümkün olmaktadır. DNA mikrodizin yöntemi aktif proteinlere çevrilebilen ya da çevrilemeyen RNA'ların saptanmasında kullanılabilir ve bu tip analizler "ifade analizi" şeklinde adlandırılır. Mikrodizin genellikle katı yüzeyler (çip) üzerindeki küçük alanlara yerleştirilmiş tek iplikli diziler (prob) aracılığıyla bir genomda depolanmış olan bilgilerin hibridizasyon temeline dayanan bir yöntemle incelenmesi tekniğidir. Bu yöntem ile bir organizmanın tüm genleri çok küçük bir alanda incelenebilir ve bu sayede binlerce genin ifade seviyeleri aynı anda çalışılabilir (17).

2.1. Mikrodizin Platformları

Mikrodizin teknolojisi için kullanılan çipler günümüzde çok çeşitli firmalar tarafından üretilmektedir. Bu firmalar araştırmacıların istedikleri çipleri de tasarlayabilmektedir. Affymetrix, Illumina, Agilent ve Exiqon bu firmalardan en bilinenler arasında sayılabilir.

2.2. Mikrodizin Veritabanları

Mikrodizin ham verilerinin, hatta deneylerde kullanılan örneklerin klinik ve/ veya patolojik özelliklerinin bulunduğu veritabanları bulunmaktadır. Bu veritabanları, çalışmaların verilerinin ve yapılış şekillerinin belli bir standartta ulaşılabilir olması için koyulan MIAME (Minimum information about a microarray experiment) kriterleri doğrultusunda veri ve bilgi paylaşımı yapmaktadır. MIAME kriterlerine göre ham veri, işlenmiş veri, deney ile ilgili doz vb. temel bilgiler, örnek-veri ilişkileri de dahil olmak üzere deneysel tasarım, platform ile ilgili gen tanımlayıcılar ve genomik koordinatlar gibi anotasyon bilgileri, gerekli laboratuvar ve veri

işleme protokolleri (ör: normalizasyon yöntemi) bu veritabanlarında ulaşılabilir olmalıdır (18).

Bu halka açık veritabanlarından en önemlileri şunlardır;

- **Gene Expression Omnibus:** GEO (19).
- **ArrayExpress** (20).

Gene Expression Omnibus (GEO):

Gene Expression Omnibus Amerika kökenli ve dünyanın en kapsamlı biyolojik veritabanı olan NCBI'nin (National Center for Biotechnology Information) altındaki mikrodizin veritabanıdır. Günümüz itibariyle bu veritabanında 50.809 çalışma (bu çalışmaların 3.847'si GEO çalışanlarınca kontrol edilmiş olan "dataset" lerdir.), bu çalışmaların içinde toplam 1.237.312 örnek ve 13.386 çeşit platform bulunmaktadır.

ArrayExpress:

ArrayExpress Avrupa kökenli büyük ve kapsamlı bir biyolojik veritabanı olan EBI'nin (The European Bioinformatics Institute) altındaki mikrodizin veritabanıdır. Günümüz itibariyle bu veritabanında 52.801 çalışma ve bu çalışmaların içinde toplam 155.5904 örnek bulunmaktadır.

GEO ve ArrayExpress veritabanlarını kullanarak çalışmalar ve çalışmaların yapıldığı platformlar hakkında kapsamlı bilgi edinmek, bu platformlarda yapılan başka çalışmalara erişmek, örneklerin klinik bilgilerine ulaşmak ve basit analizler yapmak mümkündür.

3. META-ANALİZ

Meta-analiz, aynı konuda farklı yer, zaman ver merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (21).

Veritabanlarına yüklenmiş olan bağımsız mikrodizin ham verilerinden daha fazla bilgi sağlamak meta-analiz yöntemiyle mümkün olmakta ve var olan veriyi değerli kılmaktadır. Ciddi bütçelerle yapılan mikrodizin çalışmalarının çeşitli meta-analiz yöntemleriyle bir araya getirilmesi her

bir çalışmanın kendi başına ortaya çıkartamayacağı sonuçların alınmasında önemlidir. Örneğin meme kanserinde farklı ifade edilen transkriptlerin bulunmasına yardımcı olurken, meme kanseri oluşumunu ve gelişimini daha iyi anlayabilmek için kullanılacak genellenmiş ve sabit biyobelirteçler elde edilmesine de olanak sağlamaktadır. Meta-analiz çalışması pek çok veriyi bir araya getirme şansı tanıdığı için, elde edilen sonuçlar yalnızca bir vakaya özel değildir ve daha genel bilgiyi yansıtmaktadır. Meta-analiz yönteminde, farklı çalışmalardan elde edilen verilerin bir araya getirilmesi aşamasında en büyük problem verilerin farklı platformlardan geliyor olmasıdır ve çoğu meta-analiz yaklaşımında farklı platformlara ait verilerin birbirleriyle kıyaslanabilir hale getirilmesi için ortak bir normalizasyon yönteminden geçirilmeleri gerekmektedir. GEO ve ArrayExpress gibi veritabanlarından ham verilere ulaşmanın en büyük faydası karar verilen normalizasyon yönteminin işlenmemiş verilere eşit koşullarda uygulanabilmesidir.

Genel anlamda meta-analiz yaklaşımları iki büyük grupta incelenebilir. Bunlardan ilki çalışmaların önce bireysel olarak analiz edilmesi ve sonrasında sonuçların istatistiksel yöntemler kullanılarak bir araya getirilmesidir, ikincisi ise çalışmaların ham verilerinin hiçbir işlemden geçirilmeden ve bütün farklılıklar yok sayılarak bir araya konulması ve tek bir çalışma gibi analiz edilmesidir (Naive meta-analiz yöntemi). Bu yöntem, çalışmaların farklı laboratuvarlarda, farklı platformlarda ve farklı zamanlarda gerçekleştirildiği düşünülürse istatistiksel yöntemlerle güçlendirilen diğer yöntemlere göre daha fazla veri kaybına sebep olabilir. Bu genel gruplandırmanın altında meta-analiz yöntemleri çok çeşitli ve birçok parametreye bağlı olarak neredeyse her çalışmanın kendisine özgüdür. Çalışmaların yapılış şekline göre bir araya getirilirken bazı etkiler yok sayılmakta, bazıları ise dahil edilmektedir (ör: platform etkisi).

4. MEME KANSERİ MİKRODİZİN VERİLERİNE UYGULANMIŞ META-ANALİZ YAKLAŞIMLARI

Meta-analiz yöntemleri farklı kanser tiplerinde ve çeşitli hastalıklarda her geçen gün daha fazla kullanılmaktadır. Meme kanserinde meta-analiz çalışmaları çok fazla olmamakla birlikte sayısı ve değeri gün geçtikçe artmaktadır.

- 2008 yılında Gür Dedeoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında tekrar örnekleme tabanlı bir strateji geliştirilmiş ve 2 bağımsız çalışma bir araya getirilerek meme tümör ve normal dokuları arasında ayırıcı olabileceği öngörülen, farklı ifade gösteren genler tespit edilmiştir (22).
- 2008 yılında Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ER statülerine göre gruplanmış 9 veri seti kullanılmıştır. Bu çalışmada verileri bir araya getirmek için p değerlerinin birleştirilmesinde kullanılan Fisher metodu modifiye edilmiştir (23).
- 2008 yılında Thomassen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada metastatik olan ve metastatik olmayan meme kanseri tümörlerinde farklı düzenlenen yolların tanımlanması için “yolak analizi üzerinden meta-analiz” çalışması yapılmıştır. Her çalışma için yolak analizi yapılmış ve bu yolaklarda ifadesi artan ve azalan gen sayıları bulunmuştur. Yapılan yolak analizi sonucunda birleştirilen verilere göre; DNA hasar ve onarım yolağının metastatik meme tümörlerinde ifadesi artmıştır, kontrolsüz hücre döngüsü normal hücrelerle karşılaştırıldığında metastatik hücrelerde karakterizedir (24).
- 2012 yılında Phan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 6 veri seti kullanılmıştır ve örnekler ER statülerine göre gruplandırılmışlardır. Çalışma oldukça kapsamlıdır, meme kanseriyle birlikte böbrek ve pankreas kanserlerini de içmektedir. Verileri bir araya getirmek için kendi geliştirdikleri sıralama tabanlı “Rank average” metoduyla birlikte, başka çalışmalarda denenmiş olan beş ayrı (mDEDS, rank products, Choi, Wang ve naive)

meta-analiz yöntemi daha uygulanmıştır. “Rank average” sıralama tabanlı bir yöntem olduğu için özellikle platform farklılıklarının ortadan kaldırılmasında avantajlı bir yöntemdir. “FC, T, SAM, RS, mRMRD, mRMRQ” gibi altı ayrı istatistiksel anlamlılık testinden elde edilen sıralamaların birleştirilmesiyle oluşturulduğu için de oldukça güvenilirdir (25).

SONUÇ

Bu derlemenin amacı meme kanseri mikrodizin verilerinin çeşitli meta-analiz yöntemleri ile bir araya getirildiği çalışmaların araştırılması ve meta-analiz yaklaşımlarının bağımsız verilerden anlamlı bilgi elde etmekteki öneminin altını çizmektir.

Meta-analiz yukarıda da bahsedildiği gibi, verileri istatistiksel yöntemler kullanarak bir araya getirmeyi amaçlayan bir yöntemdir ve birçok çalışmadan gelen bilgiler bir araya getirildiği için tek çalışmayla sınırlı kalmayan daha genel bir bilgiye ulaşmayı sağlayan güçlü bir araçtır.

Meta-analiz yöntemleri;

- Örnek miktarının arttırılması ve bu sayede istatistiksel olarak daha anlamlı çalışmalar elde edilmesi,
- Dağınık bilginin toparlanması,
- Her bir çalışmanın kendi başına ortaya çıkaramayacağı sonuçların elde edilmesi,
- Genellenmiş ve sabit biyobelirteçler bulunma ihtimalinin fazlalığı nedeni ile son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu yöntem dünyada en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen henüz mekanizması tam olarak çözümlenememiş olan meme kanserinin oluşumunu ve gelişimini daha iyi anlamak, dolayısıyla yeni ve sabit tedavi yöntemleri geliştirebilmek için kullanılabilir. Şüphesiz ki çok daha güçlü yaklaşımlar ve yöntemler geliştirilecek ve bu da bizi meme kanserinin de içerisinde bulunduğu birçok hastalığın tedavisinde ve teşhisinde kullanılabilecek biyobelirteçlere götürecektir.

KAYNAKLAR

1. Oldenburg R, Meijers-Heijboer H, Cornelisse C, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Critical Rev Oncol/Hematol*. 2007; 63(2): 125-149.
2. <http://www.cancer.org> (Erişim tarihi: 23.09.2014)
3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Evsebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*, 2010; 12(4): 207.
4. Bertos NR, Park M. Breast cancer-one term, many entities? *J Clin Invest*, 2011; 121(10): 3789.
5. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast cancer research : BCR*, 2005; 7(4): 143-8.
6. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000; 406(6797): 747-52.
7. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc N Acad Sci USA*. Jul 8 2003; 100(14): 8418-23.
8. Siziopikou KP. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Current Concepts and Future Directions. *Arch Pathol Lab Med*, 2013; 137(4): 462-6.
9. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer*, 1995; 75(6): 1320-6.
10. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992; 10(7): 1049-56.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344(11): 783-92.
12. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*, 2005; 23(19): 4265-74.
13. den Hollander P, Savage MI, Brown PH. Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front Oncol*, 2013; 3.
14. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usaty J, Itu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genom Biol*, 2007; 8(5): 76.
15. Romero-Cordoba S, Rodriguez-Cuevas S, Rebollar-Vega R, Quintanar-Jurado V, Maffuz-Aziz A, Jimenes-Sanchez G, et al. Identification and pathway analysis of microRNAs with no previous involvement in breast cancer. *PloS One*, 2012; 7(3): 31904.
16. Yulug IG, Gur-Dedeoglu B. Functional genomics in translational cancer research: focus on breast cancer. *Brief Func Gen Proteomic*, 2008; 7(1): 1-7.
17. Gershon D. Microarray technology: an array of opportunities. *Nature*, 2002; 416(6883): 885-91.
18. Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J, et al. Minimum information about a microarray experiment (MIAME)—toward standards for microarray data. *Nat Genet*, 2001; 29(4): 365-71.
19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo> (Erişim tarihi: 23.09.2014)
20. <http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress> (Erişim tarihi: 23.09.2014)

21. Normand S-LT. Tutorial in biostatistics meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*, 1999; 18(3): 321-59.
22. Gur-Dedeoglu B, Konu O, Kir S, Ozturk AR, Bozkurt B, Ergul G, Yulug IG. A resampling-based meta-analysis for detection of differential gene expression in breast cancer. *BMC Cancer*, 2008; 8: 396.
23. Smith D, Sætrom P, Snøve O, et al. Meta-analysis of breast cancer microarray studies in conjunction with conserved cis-elements suggest patterns for coordinate regulation. *BMC Bioinformatic*, 2008; 9(1): 63.
24. Thomassen M, Tan Q, Kruse TA. Gene expression meta-analysis identifies metastatic pathways and transcription factors in breast cancer. *BMC Cancer*, 2008; 8: 394.
25. Phan JH, Young AN, Wang MD. Robust microarray meta-analysis identifies differentially expressed genes for clinical prediction. *Sci World J*, 2012; 2012: 989637.