



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

**ADJUVAN HORMONOTERAPİ ALAN
HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF ERKEN
EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE DİĞER
METABOLİK DURUMLARIN HASTALIKSIZ
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia PİŞKİN SAĞIR**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Mustafa DİKİLİTAŞ**

MALATYA 2018



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

**ADJUVAN HORMONOTERAPİ ALAN
HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF ERKEN
EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE DİĞER
METABOLİK DURUMLARIN HASTALIKSIZ
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Rabia PİŞKİN SAĞIR**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Mustafa DİKİLİTAŞ**

MALATYA 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser.....	3
2.2. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi	3
2.2.1. Memenin Anatomisi	3
2.2.2. Memenin Embriyolojisi	7
2.2.3. Memenin Fizyolojisi.....	7
2.3. Meme Kanseri	9
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	9
2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	10
2.3.3. Meme Kanserinde Klinik Bulgular.....	14
2.3.4. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı.....	15
2.3.5. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama	16
2.3.6. Meme Kanserinde Evreleme.....	20
2.3.7. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	25
2.4. Meme Kanserinde Tedavi	29
2.4.1. Meme Kanserinde Lokal Tedavi	29
2.4.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Protokolü	42
3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	43
3.3. İstatistiksel Analiz:	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastalısız Sağkalım Süreleri	49

5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı çatısı altında kendi alanlarında mesleki bilgi ve tecrübelerini teorik ve pratik planda aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu tezi bana veren ve tezin her aşamasında ilgi ve anlayış gösteren, tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Mustafa DİKİLİTAŞ hocama teşekkür ederim.

Asistanlık sürem acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlara ve diğer hastane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm hayatım boyunca varlığı şükür sebebi olan, her zor ve sıkıntılı süreçte yanımda olan, desteğini her an hissettiğim annem ve babama, sevgisi ve desteğini her an hissettiğim, asistanlık sürecim ve tez aşaması döneminin en zor anlarında yardımını benden esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Rabia PİŞKİN SAĞIR

Aralık 2018/ MALATYA

ÖZET

Adjuvan Hormonoterapi Alan Hormon Reseptörü Pozitif Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Vücut Kitle İndeksi ve Diğer Metabolik Durumların Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı hormon reseptörü pozitif adjuvan hormonoterapi verilen erken evre meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım üzerine obezite, diyabet, hiperlipidemi ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi metabolik durumların ve adjuvan hormonoterapinin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2012-Şubat 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran tanı anında metastatik olmayan ve hormon reseptörü pozitif adjuvan hormonoterapi verilen 637 tane hasta çalışmaya dahil edildi ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar tanı anındaki vücut kitle indeksi, LDL kolesterol değeri, diyabet varlığı, tiroid hormon hormon profili, aldığı adjuvan hormonoterapiye göre sınıflandırıldı. 637 hastanın 82 tanesinde metastaz gelişmiş olup bu hastaların hastalıksız sağ kalım süreleri ay olarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan hormonoterapi olarak aromataz inhibitörü verilen grupta vücut kitle indekslerinin arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin kısaldığı, tamoksifen verilen grupta ise hastalıksız sağkalım süresinde anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi. Ayrıca tanı anındaki LDL kolesterol değeri yüksek olan hastaların hastalıksız sağkalım süresinin LDL kolesterol değeri normal olanlara göre daha kısa olduğu; ancak diyabet varlığı veya tiroid hormon profilinin hastalıksız sağkalım süresini etkilemediği tespit edildi.

Sonuçlar: Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli, vücut kitle indeksi yüksek ve hiperlipidemik olan hastalara adjuvan hormonoterapi olarak aromataz inhibitörü verildiğinde hastalıksız sağkalım süresi daha kısa olduğundan bu kriterleri taşıyan hastaların adjuvan hormonoterapisinde aromataz inhibitörü dışındaki tedavilerin seçilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Aromataz inhibitörleri, hiperlipidemi, meme kanseri obezite, tamoksifen, tip 2 diyabet, tiroid fonksiyon bozukluğu

ABSTRACT

The Effect of Body Mass Index and Other Metabolic Conditions on Disease Free Survival in Patients with Adjuvant Hormonotherapy Field Hormone Receptor Positive Early Stage Breast Cancer

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of metabolic conditions such as obesity, diabetes, hyperlipidemia and thyroid dysfunction on disease free survival in patients with hormone receptor positive early stage breast cancer who received adjuvant hormone therapy.

Material ve Method: Between February 2012 and February 2017, 637 non-metastatic and hormone receptor-positive patients who received adjuvant hormone therapy at the diagnosis of Inonu University Medical Faculty Medical Oncology Department were included in the study and their files were evaluated retrospectively. The patients were classified according to the body mass index, LDL cholesterol level, presence of diabetes, thyroid hormone profile, and adjuvant hormone therapy. 82 of 637 patients had metastasis and their disease-free survival was calculated as month.

Results: In the light of the data obtained in our study, it was found that the body mass indexes increase of the patients who were given aromatase inhibitor as adjuvant hormone therapy in the hormone receptor positive early stage breast cancer patients decreased the disease-free survival time and there was no significant difference in the disease-free survival in the tamoxifen group. In addition, patients with high LDL cholesterol levels at the time of diagnosis have a shorter disease-free survival than those with normal LDL cholesterol levels; but the presence of diabetes or thyroid hormone profile did not affect the disease-free survival time.

Conclusion: Since patients with high body mass index and hyperlipidemia with hormone receptor positive early stage breast cancer have a shorter duration of disease-free survival in patients with aromatase inhibitor as adjuvant hormone therapy, we think that treatments other than aromatase inhibitor should be chosen in the selection of adjuvant hormone therapy.

Key words: Aromatase inhibitors, breast cancer, hyperlipidemia, obesity, tamoxifen, thyroid dysfunction, type 2 diabetes

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerika Kanser Derneği
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ADK	: Alt Dış Kadran
Aİ	: Aromataz İnhibitörü
AİK	: Alt İç Kadran
BRCA	: Breast Cancer Gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDH-1	: Cadherin-1,
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CHEK2	: Checkpoint2
DCIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü,
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptör
ER	: Östrojen Reseptörü
ET	: Endokrin Tedavi
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FDG	: Floro 2 Deoksi Glukoz
FISH	: Floresans İn Situ Hibridizasyon
FSH	: Foliküler Stimulan Hormon
GnRH	: Gonodotropin Salgılatıcı Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
HDAC	: Histon deasetilaz
HER	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü
HR	: Hormon Reseptörü
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSK	: Hastaliksız Sağkalım
IAB	: İğne Aspirasyon Biyopsisi
IBC	: İnflamatuvar Meme Kanseri
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom

IHK	: İmmunohistokimyasal
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KT	: Kemoterapi
LCIS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizan Salgılatıcı Hormon
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MMK	: Metastatik Meme Kanseri
MPH	: Memenin Paget Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi,
mTOR:	: Mammalian Target of Rapamycin
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PALB2	: Partner and Localizer of BRCA2
PARP	: Poli ADP Riboz Polimeraz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PI3K	: Fosfatidilinositol 3 kinaz
PLVİ	: Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon
PR	: Progesteron Reseptörü
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Protein
STK11	: Serin/Treonin Kinaz 11
TP53	: Tümör Protein geni 53
ÜDK	: Üst Dış Kadran
ÜİK	: Üst İç Kadran
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Memenin Arterleri	4
Şekil 2.2. Memenin Venleri	5
Şekil 2.3. Memenin Lenfatikleri	6
Şekil 4.1. Adjuvan Hormonoterapiye Göre HSK Süreleri.....	50
Şekil 4.2. LDL Kolesterol Düzeyine Göre HSK süreleri.....	52
Şekil 4.3. Diyabet Tanısına Göre HSK Süreleri	54
Şekil 4.4. Tiroid Hormon Profiline Göre HSK Süreleri	55

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Vücut Kitle İndekslerine Göre Hasta Sayıları	44
Tablo 4.2. LDL Kolesterol Düzeyine Göre Hasta Sayıları	44
Tablo 4.3. Diyabet Tanısına Göre Hasta Sayıları	45
Tablo 4.4. Tiroid Hormon Profiline Göre Hasta Sayıları.....	45
Tablo 4.5. Menopoz Durumuna Göre Hasta Sayıları.....	45
Tablo 4.6. Evrelerine Göre Hasta Sayıları	46
Tablo 4.7. Verilen Adjuvan Hormonoterapiye Göre Hasta Sayıları	46
Tablo 4.8. VKİ Gruplarında Hasta Tümör İlişkisi	48
Tablo 4.9. VKİ Gruplarında HSK Süreleri	49
Tablo 4.10. Adjuvan Hormonoterapi Gruplarında VKİ'ne Göre HSK Süresi.....	51
Tablo 4.11. Adjuvan Hormonoterapi ve LDL Kolesterolle Göre HSK Süresi	53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alırken, son dekatlarda kalp-damar hastalıklarından sonra sebebi bilinen ölümler arasında ikinci sırada yer alan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (1).

DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu 2014 Dünya Kanser Raporu'nun verilerine göre toplumda en sık görülen kanser türü akciğer kanseri iken kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık olarak 230.000 yeni meme kanseri tanısı konulmakta ve her yıl 40.000'den fazla kadın meme kanseri nedeni ile ölmektedir (3). Meme kanseri Amerikalı kadınlar arasında kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almakta ve 2018 yılında Amerika'da meme kanseri nedeni ile 40,920 kişinin öleceği tahmin edilmektedir (4).

Türkiye'de de tüm dünyada olduğu gibi meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı istatistik verilerine göre kadınlarda tüm kanserler arasında % 24,9 oranında görülüp insidansı da yüz binde 43,0'tür. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında % 14 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (5).

Meme kanseri etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, etyolojisinde yaş, ailesel ve genetik faktörler, menstrual hikâye, gebelik durumu, çevresel faktörler, hormon tedavisi, diyet ve obezite gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Etiyolojik etken olduğu gibi bu faktörler hastalığın gelişme ve yayılmasında da kritik rol oynamaktadır (6).

Obezite gelişmiş ülkelerde erişkinlerin % 36'sından fazlasını etkileyen önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (7). Obezitenin diyabet ve kalp hastalıkları üzerindeki olumsuz etkisi çok uzun zamandır biliniyorken son dekatlarda yapılan çalışmalarda ise meme kanseri de dâhil olmak üzere obezitenin kanserli hastalarda yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Sadece kansere bağlı mortalite üzerine değil meme kanseri görülme sıklığı üzerinde de etkisi vardır. Özellikle obez postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme riski % 50'lere kadar çıkmaktadır. Bu risk artışının periferik yağ dokusundaki

androjenin aromatzasyonla östrojene dönüşümüyle ilişkisi olduğu düşünölmektedir (9).

Ayrıca obezite tip 2 diyabet ile de ilişkilidir ve diyabet ile meme kanseri arasındaki ilişkinin olup olmadığını göstermek için yapılan bir metaanalizde diyabet ve meme kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu görölmüşür (10). Tip 2 diyabet ve obez hastalarda görölen hiperinsülineminin artmış meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu düşünölüyor. İnsülin, seks hormon bağlayıcı protein (SHBG) sentezini inhibe eder ve özellikle östrojen olmak üzere serbest steroid hormon seviyesinde yükselme yaparak postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttırır (11).

Göröldüğü gibi obezite ve diyabet gibi metabolik problemler meme kanseri riskini arttırmakta olup hastalısız sağkalım üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tez çalışması kapsamında amacımız, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri tanısı olan ve metastaz gelişen hastalarda verilen adjuvan hormonoterapi ile obezite, diyabet, hiperlipidemi (LDL kolesterol yüksekliğı) ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi metabolik problemlerin hastalısız sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Çevresel faktörler, hücrelerin DNA'sında ve kromozomların fonksiyonel birimi olan genlerde değişiklikler yaparak hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine ve normalde olmayan yeni bir oluşum meydana getirmesine sebep olur. Bu anormal hücre topluluğunun komşu dokulara ve uzak organlara yayılma (invazyon ve metastaz) özelliği de vardır, işte bu kontrolsüz çoğalan ve invazyon ve metastaz yapma özelliği olan yeni dokuya kanser denir. Meme kanseri, memenin süt bezi ve duktusları döşeyen hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak meme ve diğer dokulara yayılması olarak tanımlanır.

2.2. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi

2.2.1. Memenin Anatomisi

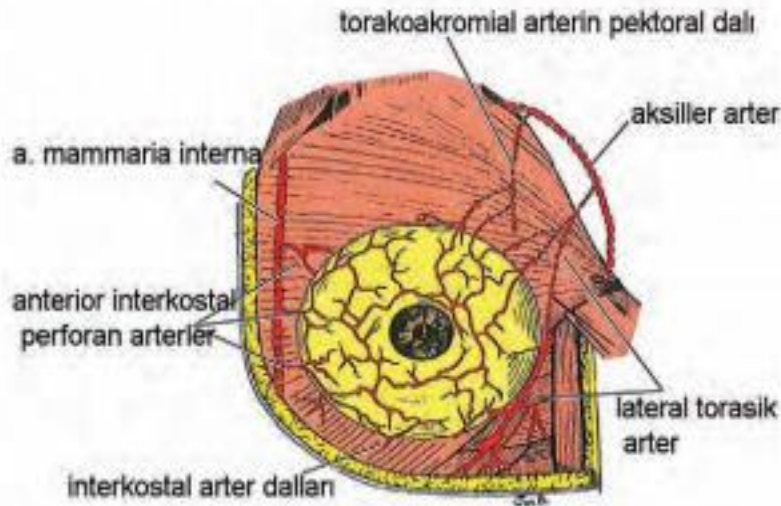
Memeler toraksın üzerinde ve sternumun iki yanında 2-3. kostalar ile 6-7. kostalar arasında, pektoral fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Her bir meme tabanı pektoralis majör ve pektoralis minör kasları üzerine yerleşmiştir. Meme derisinden, memenin arkasındaki derin fasyaya doğru uzanan ligamentlere "cooper ligamentleri" denir. Cooper ligamentleri memenin kendine has dik duruşunu sağlar.

Her bir meme; üst dış kadran (ÜDK), üst iç kadran (ÜİK), alt dış kadran (ADK), alt iç kadran (AİK) ve areola olmak üzere bölümlere ayrılarak değerlendirilir. ÜDK'da diğer kadrana göre çok daha fazla glandüler eleman bulunduğu için benign ve malign meme tümörleri bu kadranda daha sık görülmektedir.

Meme yarım küre veya koni şeklinde olup, büyüklüğü ve şekli ırk, yaş ve fizyolojik durumlara göre değişiklik gösterir. Memenin yukarı aşağı çapı ortalama olarak 10-12 cm ve santral bölgede ise maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm'dir. Memeler lobüller (süt bezleri) ve duktuslar (süt kanalları) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lobüller ve duktuslar arasındaki boşlukta bağ dokusu ve yağ dokusu bulunur. Süt salgılamaktan sorumlu olan lobüller, süt kanalları ile areolada meme başına açılır. Areola memenin tam ortasında bulunan koyu renkli bölge olup areola epitelinde küçük tüyler, yağ bezleri, ter bezleri ve aksesuar meme bezleri bulunur.

Memenin Arterleri: Meme, kanlanması iyi olan, birden fazla kaynaktan kan alan bir organdır. Memenin arteriyal kanlanmasını sağlayan damarlar şunlardır (Şekil 2.1.):

- İnternal mamarian arterin (internal torasik arter) ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)
- Lateral torasik arter (Aksiller arterin dalı)
- Torakoakromial arterin pektoral dalı (Aksiller arterin dalı)
- En üst torasik arter (Supreme torasik arter) (Aksiller arterin dalı)
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- Subskapuler arter (Aksiller arterin en büyük dalı)
- Torakodorsal arter



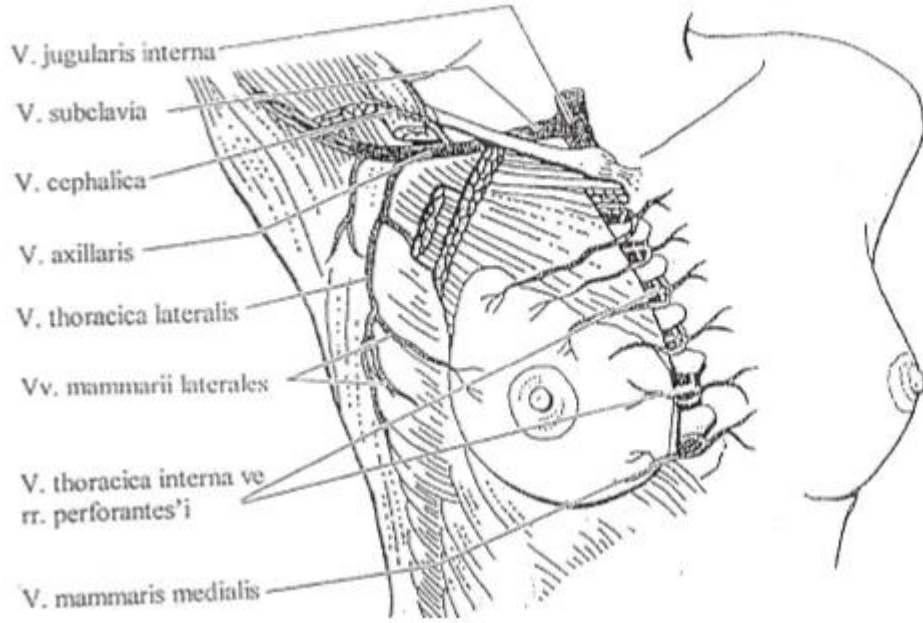
Şekil 2.1. Memenin Arterleri (12)

Memenin Venleri: Memenin venleri, arterlerine eşlik eder. Yüzeysel subkutanöz venler yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen altında bulunur ve çok belirgindir. Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (Şekil 2.2.) (13).

1. Memeden kanı taşıyan en büyük venler internal meme veninin perforan dallarıdır. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler.

2. Aksiller ven, göğüs duvarı, pektoral kaslar ve memenin derin yüzeylerinden gelen birçok dalı alır ve bunlar genellikle aksiller arterin dallarına eşlik eder.

3. Memeden venöz drenajı sağlayan en önemli yollardan diğeri interkostal venlerdir. Bu venler ile vertebral venler ve vertebral venlerin döküldüğü azigos venler arasında ilişki bulunur. Bu yol, interkostal ve azigos venleri vasıtasıyla süperior vena kava ve akciğerlere ulaşır.



Şekil 2.2. Memenin Venleri (13)

Memenin Lenfatikleri: Memenin lenfatik akımı çoğunlukla aksiller lenf nodlarına olur ancak bunun yanı sıra bazı kimselerde nonaksiller lenf nodları olan mamma interna arteri ve veni boyunca bulunan mamma interna lenf nodlarına da akım olur. Yapılan çalışmalarda sadece aksillaya drenaj % 80-97 oranında, hem aksillaya hem mamma interna lenf nodlarına drenaj % 20-25 oranında ve sadece mamma internaya lenfatik drenaj ise % 3-6 oranında görülmektedir (14).

Aksiller lenf nodları altı grupta incelenir:

1) Aksiller ven grubu (lateral grup): 4-6 lenf nodundan oluşan bu grup üst ekstremitenin lenf drenajının çoğunluğunu alır, aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşmektedir.

2) Eksternal mammary grup (anterior ya da pektoral grup): Bu grup lenf nodları pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca yerleşmiştir ve memenin lenfatik drenajının çoğunluğunu sağlar. 4-5 adettir ve akım bu nodlardan sonra santral ya da subklavikuler lenf nodlarına doğru olur.

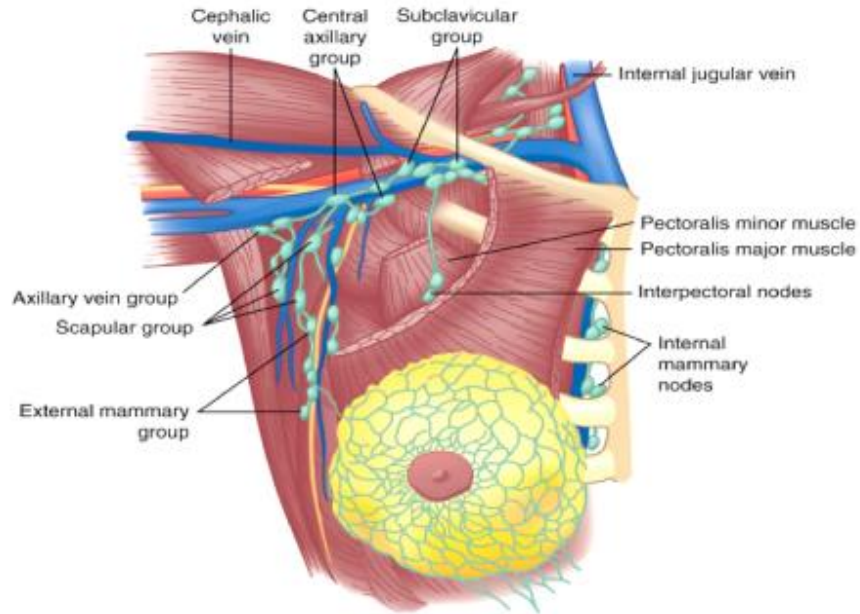
3) Skapular grup (posterior ya da subskapular grup): Bu grup lenf nodları skapulanın dış kenarı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşim gösterir. Bu grup lenf nodları 6-7 tane olup, boyun, omuz ve gövdenin tenor kısmından drenaj sağlar. Lenf akımı bu nodlardan santral ve subklavikuler lenf nodlarına doğru olur.

4) Santral grup: Pektoralis minör kasının posteriorunda bulunur ve 3-4 adettir. Memeden direkt lenf drenajını alır, ayrıca diğer 3 grubun akımı da bu lenf grubuna olur.

5) Subklavikuler grup (apikal grup): Aksiller venin medialinde pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorunda bulunur, 6-12 adettir.

6) İnterpektoral grup (Rotter grubu): 1-4 adet lenf nodundan oluşan küçük bir gruptur ve pektoral kaslar arasında bulunur. Bu lenf nodlarından çıkan lenfatik kanallar santral ve subklavikuler nodlarına dökülür.

İnternal mamarian drenaj: Bu lenf nodları 2-6. kostalar arasında toraks ön duvarında, parasternal bölgede yerleşir. Memenin santral ve medial bölümünden lenf akımını sağlarlar.



Şekil 2.3. Memenin Lenfatikleri (15)

Memede lenfatik pleksuslar memenin subareoler bölgesinde, interlobüler bağ dokusunda ve laktifer kanalların duvarlarında bulunur. Lenfatik drenaj subareoler lenfatik pleksustan mamma internaya, aksiller lenf nodlarına ve kontralateral memeye olur. Hem dermal hem de parankim içi lenfatikler % 20-86 kişide aynı taraftaki koltukaltı lenf nodlarına drene olur (16).

2.2.2. Memenin Embriyolojisi

Prenatal dönemde meme gelişimi primer meme tomurcuğu ve ilkel meme bezlerinin gelişimi olarak iki ana sınıfa ayrılır. Embriyogenezisin başlangıç dönemleri büyük çoğunlukla hormonlardan bağımsız gerçekleşirken, hormonlar ve düzenleyici faktörler 2. trimesterden sonra meme gelişimde rol alır (17). Prenatal dönemde meme gelişimi her iki cins için de aynı şekilde olur. Gebeliğin 4.-6. haftaları arasında meme gelişiminden sorumlu kök hücreler oluşmaya başlar. Ardından embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye doğru süt çizgisi olarak adlandırılan ektodermal bir kalınlaşma olur. Bu meme gelişimindeki ilk morfolojik olaydır. Süt çizgisinin gelişimi devam ederken bir taraftan da epitelyal tomurcuklar gelişir. Bu epitelyal tomurcuk, daha sonra, yedinci hafta boyunca solid bir divertikül olarak alttaki deriye doğru büyümeye başlar. Onuncu haftaya gelindiğinde, primer tomurcuk dallanmaya başlar ve 12. haftaya kadar erişkin memede lobülleri oluşturan sekonder tomurcuklar üretir. Gebeliğin geri kalan döneminde bu tomurcuklar uzamaya ve dallanmaya devam eder. 20. haftada, tomurcuklar birleşerek ve uzayarak laktifer kanalları oluştururlar.

2.2.3. Memenin Fizyolojisi

Tüm kadınların hayatı boyunca menstrüel dönem, gebelik, laktasyon ve menopoza dönemleri ile ilişkili olarak meme dokusunda fizyolojik değişiklikler olur. Memedeki bu değişiklikler intrauterin hayatta da etkili olan progesteron, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), östrojen, prolaktin, adrenal kortikoidler ve triiodotironin gibi hormonların kontrol mekanizması ile düzenlenir.

Memenin üç gelişimsel fazı vardır. Birinci aşama doğum ile puberte arasındaki zaman içerisinde olur. Diğer fazlar menstrüel siklus ve menopoza dönemidir. Menstrüel dönem, gebelik, laktasyon ve menopoza meme dokusunda meydana gelen değişiklikler şu şekildedir:

Menstruel Siklusta Meme

Foliküler Faz: Foliküler faz, menstruasyonun ilk günü ile ovulasyonun olduğu zamana kadarki süredir. Menstruasyonla birlikte östrojen ve progesteron düzeylerinde aniden düşme olur ve foliküler stimulan hormon (FSH) düzeylerinde yükselme başlar. Yükselen FSH düzeyleri overyan foliküllerin gelişmesini ve östrojen salgılamasını sağlar. Östrojenin artışı memede epitelyal hücrelerde mitozu uyararak RNA sentezi ve nükleer dansitede artmaya sebep olur. Östrojen aynı zamanda meme mikrosirkülasyonunda histamin benzeri bir etkisi de yaparak menstruasyonun 3-4 gün öncesi memedeki kan akımında artışa neden olur. Progesteronun etkisiyle lümen içerisindeki epitel hücrelerinden apokrin sekresyonu olur. Bu fazda sıvı dolu alanlar ve venöz konjesyonun belirgin olduğu ödematöz doku oluşur.

Luteal Faz: Luteal faz LH düzeylerindeki pik sonucu başlar. LH overdeki granüloza hücrelerinden progesteron salgılanmasını uyararak bu fazda progesteron seviyesi maksimum düzeye ulaşır. Progesteronun etkisi ile meme duktusları dilate olur ve alveoler epitelyal hücreler sekretuar hücrelere farklılaşır. Ayrıca bu fazda meme epitelyal hücrelerinin proliferasyonu da artar.

Menstruasyon: Yüksek progesteron düzeyleri negatif feedback ile gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzeyini azaltır ve GnRH azalmasıyla birlikte FSH ve LH düzeyleri de azalır. Azalan FSH ve LH düzeyleri östrojen ve progesteron seviyelerini azaltır ve böylelikle meme epitelinin sekretuar aktivitesinde regresyon olur. Dokudaki ödem azalır ve menstruasyonun 5.-7. gününde meme volümü en düşük seviyeye ulaşır.

Gebelikte Meme

Gebelik sırasında meme boyutları ulaşabileceği en büyük boyutlara ulaşır. Gebelikte prolaktin, luteal ve plasental hormonların etkisiyle duktuslar, lobüller ve alveoller belirginleşir. Gebeliğin ilk birkaç haftasında östrojenin etkisiyle duktuslar büyür ve dallanır ve lobüller gelişir. Gebeliğin ikinci ayında memeler gitgide büyür, süperfisiyel venler dilate olur ve memebaşı-areola kompleksinin pigmentasyonu artar. Yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri hipotalamustan prolaktin inhibe edici faktörü baskılayarak gebeliğin 8. haftasından itibaren prolaktin salgılamasını arttırır. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron lobül formasyonuna yol açar,

prolaktinin etkisiyle de alveoller kolostrumla dolar. Gebeliğin ilerlemesiyle beraber deskuame epitelyal hücrelerden ve sıvıdan oluşan kolostrum birikir ve postpartum dönemde salgılanır.

Laktasyonda Meme

Gebelik esnasında prolaktin seviyesi yüksek olmasına rağmen östrojen ve progesteron düzeyleri yüksek olduğundan süt salgılanması gerçekleşmez. Gebelik sırasında yükselen prolaktin düzeyi gebelik sonrası dönemde azalmaya başlar fakat emziren annelerde yavaş bir şekilde azalır. Prolaktin süt sentez ve salgılanmasını artırır, oksitosin buna yardım eden ikinci hormondur. Yenidoğan bebeğin emmesi ile birlikte prolaktin ve oksitosin düzeyleri artarak süt sekresyonunda artış olur. Emzirmenin bitiminden birkaç ay sonra süt sekresyonu azalır ve memeler genelde eski büyüklüğüne döner hatta bazen eskisinden daha da küçük olabilir.

Menopoz Sonrası Meme

Menopoz genellikle 40'lı yaşların sonlarında veya 50'li yaşların başlarında başlar. Hormonal değişikliğe bağlı olarak lobüllerin sayısında azalma ve lobüler atrofi gibi değişimler olur. Glandüler doku azalarak bunun yerini yağ dokusu alır. Duktal sistem aynı şekilde kalır.

2.3. Meme Kanseri

2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser istatistik 2018 verilerine göre meme kanseri kadınlar arasında en fazla tanı konulan kanser olup tüm kanser türleri arasında % 30 oranında görülür ayrıca kadınlar arasında kansere bağlı ölümler sırasında akciğer kanserinde sonra ikinci sırada yer almaktadır (4). Meme kanseri insidansı Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zellenda ve Kuzey ve Batı Avrupa'da daha yüksek iken Asya ve Avrupa'da daha düşüktür (4). Ülkeler arasındaki bu farklılık muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak toplumdaki yağlı beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı, menarş yaşı, emzirme, gebelik sayısı ve geç yaşta ilk doğumunu yapmak gibi toplumsal değişimlerle ilişkilidir (4).

Başka ülkelere göç eden aileler üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki göç eden kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkedeki meme kanseri görülme sıklığına ulaşmaktadır (18). Bu sonuçlar hastalığın ortaya çıkışında yaşam tarzının ve çevresel faktörlerin önemini bir kere daha ortaya

çıkarmaktadır. ABD’nde her yıl yaklaşık olarak 230.000 yeni meme kanseri tanısı konulmakta ve her yıl 40.000’den fazla kadın meme kanseri nedeni ile ölmektedir (3). Ancak insidans oranları 1999 ile 2007 arasında yılda % 1,8 oranında azalmıştır (19). İnsidans oranlarındaki azalmaya hormon replasman tedavisini bırakmanın ve tarama amaçlı mamografi kullanımının artmasının katkısı olduğu düşünülüyor (20). İnsidansındaki azalma gibi mortalite oranları da 1970’lerden sonra azalmaya başlamıştır. Mortalite oranındaki bu azalma muhtemelen tarama amaçlı mamografi görüntülemelerinin geniş kullanımı, cerrahinin daha iyi yapılması, radyoterapi ve sistemik adjuvan kemoterapi kullanımı gibi birçok faktöre bağlıdır (21).

Türkiye’de de tüm dünyada olduğu gibi meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı’nın 2014 yılı istatistik verilerine göre kadınlarda tüm kanserler arasında % 24,9 oranında görülüp insidansı yüz binde 43,0’tür. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında % 14 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (5).

2.3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri şu şekilde kategorize edilebilir:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum öyküsü ve yaptığı doğum sayısı, ilk hamilelik yaşı, menopoz yaşı, emzirme öyküsü, infertilite, düşük yapma öyküsü gibi)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen genetik mutasyonlar)
4. Çevresel faktörler (HRT, alkol kullanımı, 30 yaşından önce toraks bölgesine ışın alma öyküsü, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, memede premalign lezyonlar, dens meme yapısı, VKİ gibi) (22).

Demografik Özellikler

Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür ve kadınlarda meme kanseri riski 100 kat artmıştır (6). Ayrıca yaş da önemli bağımsız risk faktörü olup cinsiyet kadar önemlidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte meme kanseri insidansı artar. İnsidans eğrisi menopoza kadar her on yılda iki kat artar, 50 yaşında plato

yapar ancak sonradan yine dik bir şekilde yükselir. Tüm hayatı boyunca bir kadının invaziv meme kanserine yakalanma riski 8’de 1 iken non-invaziv meme kanserine yakalanma riski 6’da 1’dir (6).

Meme kanseri beyaz kadınlarda zencilere göre % 20 oranında fazla görülür ancak mortalite oranı zencilerde daha fazladır. Meme kanserindeki bu önemli paradoksun ırkların sosyoekonomik durumu ve yaşam tarzı ile ilgisi olduğu düşünülmektedir (6).

Ülkemizde meme kanseri insidansı doğu bölgeler ile batı bölgeler karşılaştırıldığında batı bölgelerinde 2 kat daha fazladır. Batı bölgelerindeki bu farklılık o bölgelerdeki yaşam tarzının batı toplumlarına benziyor olmasından kaynaklanmaktadır (23).

Reproduktif Öykü

Menopoz öncesi dönemde östrojenin ana kaynağı overlerdir ancak menopoz sonrası dönemde ana kaynak adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron (DHEA)’dur. DHEA periferik yağ dokusunda aromatisasyonla östradiol ve östron dönüştürülür. Östrojen hormonuna maruz kalma süresi arttıkça meme kanseri gelişme riski artar. Östrojene maruz kalma süresinin az olması ve gebelik döneminde görülen meme epitelinin terminal diferansiasyonu ise meme kanserine karşı koruyucudur. Bundan ötürü ilk doğumunu erken yaşta yapmak meme kanserine karşı koruyucu iken hiç doğum yapmamış olmak da meme kanseri riskini artırır (24). Emzirmek ise meme kanserine karşı koruyucudur ve bu etkisi özellikle premenopozal kadınlar üzerinde daha belirgindir (25).

Ailesel/Genetik Risk Faktörleri

Farklı kanserlerin üzerinde yapılan çalışmalar bir kişide kanser geliştiği takdirde o kişinin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (26, 27). Kalıtsal kanser türlerinde tanı daha erken yaşta konur ve genelde çift olan organlarda bilateral olma eğilimindedir, ebeveynlerin ikisinden de kalıtılabilir ayrıca diğer tümör tipleri ile birlikte görülür (28). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili tanımlanmış genlerin en önemlileri BRCA1/BRCA2, TP53 (tümör protein geni 53) ve PTEN genleridir. Bunların dışında STK11 (serin/treonin kinaz 11), CDH-1 (cadherin-1), CHEK2 (checkpoint 2) ve PALB2 (partner and localizer of BRCA2) genlerindeki

mutasyonlar da meme kanseri riskini arttırır (29). Meme kanseri vakalarının % 5-10'unu ailesel meme kanserleri oluşturur (30). Meme kanseri açısından önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Birinci derece bir akrabada meme kanseri olması meme kanseri riskini 1,80 kat, birinci derece akrabada iki tane meme kanseri olması ise riski 2,9 kat artırır. Akralarda meme kanseri tanı konulma yaşı da çok önemli olup 30 yaşından önce tanı alınması 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı alınması ise riski 1,5 kat arttırır (31).

Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik Düzey: Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda meme kanseri gelişme riski 2 kat artmıştır. Bu durum bağımsız bir risk faktörü olmayıp yüksek sosyoekonomik düzeyin doğurganlık üzerine olan etkisiyle ilişkilidir (32).

Radyasyona Maruz Kalma: Özellikle memenin aktif olarak geliştiği 10-14 yaşları arasında radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini arttırır. 30 yaşına kadar göğüs bölgesine tedavi amaçlı radyoterapi almak da meme kanseri riskini arttırır. Fakat 45 yaşından sonra radyoterapi almak ya da radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini etkilemez (33).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Yapılan çalışmalar HRT alan kadınlarda, meme kanserine yakalanma riskinin tedavi yöntemi ve tipinden bağımsız olarak arttığını göstermiştir. Verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (34, 35). Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterememiştir (36).

Alkol Kullanımı: Alkol kullanımı serum östradiol seviyesini yükseltir. Yapılan çalışmalar kullanılan alkol miktarı ve alkol kullanım süresinin meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma her gün 1-2 kadeh gibi orta düzeyde alkol alımının meme kanseri insidansını % 30-50 oranında arttırdığını göstermiştir (37).

Egzersiz: Artmış fiziksel aktivite özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltır (38).

Beslenme Alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek besinlerin uzun süreli kullanımı serum östrojen seviyelerini yükselterek meme kanseri riskinde artış yapabilir. Bazı

çalışmalar haftada 5 kez kırmızı et yemenin meme kanseri riskini arttırdığını (39, 40), D vitamininin ise meme kanserine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (41). Meme kanseri ile sigara arasındaki ilişki çelişkili olup çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu da sigaranın eşlik eden diğer faktörlerle birlikte meme kanseri riskini arttırdığını düşündürmektedir (42).

Diğer Faktörler

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Yapılan bir çalışmada 80 kg üzerinde olan postmenopozal kadınlarda, 60 kg altı kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riskinin 80 kg ve üzerinde olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (43). Loi ve arkadaşları 2005 yılında yaptığı bir çalışmada obezitenin postmenopozal kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğu ve meme kanseri tanısı konulduktan sonra kilo alımının sağkalımı azalttığı ve büyük tümör yükü ve daha yüksek grade gibi daha kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (44). Bununla birlikte Breast International Grup (BIG) 02-98 çalışmasının verilerine göre da hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım açısından obezitenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (45).

Meme kanserli obez hastalardaki kötü prognostik süreci açıklayan çeşitli biyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar östrojen sentezi, insülin direnci, değiştirilmiş adipokin ve sitokin üretimidir (46). HRT verilmeyen postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya üzerinde kilo verdiği takdirde kilo vermeyenlere göre daha az meme kanseri riski taşırlar (47). Obez premenopozal kadınlarda ise meme kanseri riski obez olmayanlara göre daha düşüktür (48).

Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren): Fibrokistik değişiklik, soliter papillom, fibroadenom gibi tek non-proliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde artış olmaz fakat çok sayıda non-proliferatif lezyon varlığında hafif bir risk artışı olur. Atipi içeren proliferatif meme lezyonları hem non invaziv hem de invaziv meme kanseri için risk oluştururlar. Kompleks fibroadenom, orta düzeyde veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom gibi atipi içermeyen proliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde hafif bir artış olur. Multifokal atipi varlığında ise meme kanseri riski 10 kat artar (49).

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü: Bir kişide invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü olması karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini arttırır.

In situ lezyon varlığında karşı memede invaziv meme kanseri açısından risk 10 yılda % 5'dir (50). İnvaziv meme kanseri varlığında ise karşı memede meme kanseri gelişme riski postmenopozal kadınlarda ise yıllık % 0,5, premenopozal kadınlarda ise yıllık % 1 artar (6).

Yoğun Meme Yapısı: Yoğun meme yapısına sahip olmak mamografi değerlendirmesini güç haline getirmesinin yanında bağımsız bir risk faktörü olarak meme kanseri riskini artırır. Epidemiyolojik çalışmalarda mamografik olarak dens meme yapısına sahip olmak meme kanseri riskini 4-5 kat arttırmaktadır (51). Yoğun meme yapısının meme kanseri riskini nasıl arttırdığı bilinmemekle birlikte hem östrojen reseptörü pozitif hem de negatif tümörlerde benzer etkiye sahiptir.

NSAII (Non-steroid anti-inflamatuvar) Kullanımı: Aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kolonda hem benign hem de malign tümör oluşumunu inhibe ettiği bilinmekte ancak meme kanseri riskini azalttığı konusundaki bilgiler çelişkilidir. Sadece bir randomize çalışmada düşük doz aspirin kullanımının meme kanserinden koruyucu etkisi gösterilebilmiştir (52). Ayrıca 38 çalışmadan elde edilen bir meta-analizde NSAII kullanımının meme kanseri riskinde belirgin şekilde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (53).

2.3.3. Meme Kanserinde Klinik Bulgular

Meme kanseri tarama programlarının yaygın olduğu ülkelerde hastaların çoğu anormal mamografi görüntülemeleri ile tanı alır. Bununla birlikte meme kanseri tanısı alan kadınların % 15'inde ise memede ele gelen kitle olmasına rağmen mamografide görüntülenemeyebilir, buna mamografik olarak gizli hastalık denir, bunun dışında % 30'luk kısmında ise iki mamografi görüntülemesi arasındaki sürede memede kitle gelişebilir (54). Buna ek olarak mamografi tarama programlarına alınmayan, 40 yaşın altındaki kadınlar da memede veya koltuk altında kitle ile başvurabilirler.

Birçok erken evre meme kanseri genelde klinik bulgu vermez, tarama programları sayesinde tanı konulur. Meme kanserinde genelde ağrı veya rahatsızlık olmadığından daha büyük tümörler de ağrısız kitle olarak ortaya çıkabilir.

Meme muayenesi yapılırken hasta dik durmalı ve kollarını kaldırmalıdır. Eğer memede ele gelen bir kitle yoksa meme boyutunda ve şeklinde değişiklik olması, meme cildinde kızarıklık ve şişme gibi değişiklikler olması, meme başında

ülser, spontan kanlı akıntı olması ve koltuk altında ele gelen kitle varlığı meme kanserini düşündürülebilir. Ayrıca meme muayenesi sırasında memede kitle ve sınır düzensizliği, meme cildinde gerginlik, meme başı çöküklüğü, memede dilate venlerin varlığı, ödem veya portakal kabuğu görünümü de meme kanserini düşündürülebilir.

Meme muayenesi sırasında ele gelen bir kitleyi klinik olarak bening ya da malign olarak ayırmak genellikle zordur, fakat kitlenin sert ve fikse olması, kitlede fokal nodularite olması ve hastada fokal nörolojik belirtilerin bulunması durumunda malignite ihtimali artar.

2.3.4. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

Meme kanserine yaklaşımda diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi non-invazivden invaziv girişimlere doğru bir sıralama gözetilmelidir. Sıralama ilk olarak öykü ve fizik muayene ile başlamalı, gerekirse görüntüleme ve gerekli olduğu takdirde de biyopsi yapılmalıdır.

Mamografi, meme görüntülemesi için kullanılan düşük dozlu röntgen tabanlı bir yöntemdir. Mevcut görüntüleme yöntemleri arasında erken evre meme kanseri tanısı için en iyi toplum tabanlı görüntüleme yöntemidir. Meme boyutları arasında asimetri olması, mikrokalsifikasyonlar, memede kitle veya yapısal bozukluklar maligniteyi düşündüren mamografik özelliklerdir.

Meme kanseri taramaları için en fazla kabul edilen öneriler Amerika Kanser Derneği'nin (ACS) önerileridir. Ekim 2015'te güncellenen öneriler normal riske sahip kadınlar için şu şekildedir:

- 40-44 yaş arası isteğe bağlı yıllık mamografi çekilmesi,
- 45-54 yaşları arasında kesinlikle yıllık mamografi çekilmesi,
- 55 yaş ve üzeri kadınlarda ise 2 yılda bir mamografi takibi veya hastanın isteğine bağlı yıllık mamografi çekimine devam edilmesi,
- Tetkikin hastanın sağlıklı olduğu ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olduğu sürece yapılması öneriliyor (55).

Ancak;

- Kişide BRCA 1 veya BRCA 2 gen mutasyonu olması,

- Kişinin 1. derece akrabalarında (anne-baba, kardeş veya çocuk) BRCA 1 veya BRCA2 gen mutasyonu olması ve kişinin kendisinin mutasyon analizi yaptırmamış olması,
- 10-30 yaşları arasında göğüse radyoterapi verilmiş olması,
- Li-fraumeni, Cowden veya Bannayan-riley-ruvalcaba sendromundan birinin olması veya 1. Derece yakınlarında bu sendromlardan herhangi birinin olması,

durumunda ise meme kanseri riski % 20-25 oranında artmaktadır. Bu kadınlarda taramaya 30 yaşından itibaren başlanması ve taramada yıllık mamografi görüntülemeye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi öneriliyor (56).

Kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesinin ise yararı gösterilemediğinden yapılması önerilmiyor (55).

Ultrasonografi

Ultrasonografi, klinikte mamografiye yardımcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle mamografi veya fizik muayenede tespit edilen şüpheli bir lezyonun tanımlanmasına yardımcı olmak için kullanılır. Ultrasonografi solid kitlelerin ve memede bulunan diğer lezyonların niteliği ve yayılımı hakkında detaylı bilgi verir, ayrıca aksiller bölgenin evrelemesine de yardımcı olur.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

İşaretli metabolitlerin kullanılarak (örn: florlanmış glikoz (18 FDG) metabolik aktivite, vaskülarizasyon, oksijen tüketimi ve tümör reseptörü durumundaki değişiklikleri saptayabilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi anatomik lokalizasyona yardımcı olmak için bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilir. PET-BT ile elde edilen görüntüler lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde neoadjuvan tedaviye başlamadan önce ve yüksek riskli hastalarda lokal veya uzak yayılımların evrelendirmesi için kullanılır.

2.3.5. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama

Meme kanseri genellikle duktal veya lobüler orijinli epitelyal tümörlerdir. Meme kanseri farklı mikroskopik görünümleri ve biyolojik davranışları olan bir grup hastalık olsa da tek hastalık olarak değerlendirilir.

Histolojik olarak meme kanserleri in situ ve invaziv kanserler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İn situ kanserlerde malign epitelial hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı kalırken, invaziv kanserde malign hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterir. Bu nedenle invaziv kanserler, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme yeteneğine sahiptir.

Meme kanseri aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- Duktal kanser in situ (DCIS)
- Lobüller kanser in situ (LCIS)
- İnvaziv duktal kanser
- İnvaziv lobüller kanser
- Mikroinvaziv kanser
- Tübüler kanser
- Müsinöz (kolloid) kanser
- İnvaziv kribriform kanser
- Papiller kanser
- Medüller kanser
- İnflamatuvar meme kanseri
- Metaplastik kanser
- Filloides tümör
- Memenin Paget hastalığı

Meme kanserleri hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 onkoprotein over ekspresyon durumuna göre;

- Luminal A (ER +, PR+ ve HER-2 -),
- Luminal B (ER+ ve/veya PR+ ve HER-2 +),
- HER-2 pozitif (ER ve PR -, HER-2 +)
- Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği),
- Null tip veya sınıflandırılmayanlar (tüm belirteçler negatif), olarak gruplandırılır.

Yapılan çalışmalar bu grupların prognozunu farklı olduğunu göstermiştir. Luminal özellik taşıyan tümörler daha iyi prognozlu iken, bazaloid ve HER-2 pozitif grup en kısa hastaliksız ve genel sağkalıma sahiptir (57).

Duktal Karsinoma In Situ

Duktal karsinoma in situ meme kanallarının içinden köken alan noninvaziv meme kanseridir. DCIS terimi, klinik, histolojik görüntüsü ve biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir lezyon grubunu kapsar. DCIS, rutin ışık mikroskopik incelemesinde çevresindeki stroma invazyon bulgusu olmayan meme duktal sistemi içindeki muhtemelen malign epitel hücrelerinin çoğalması ile karakterizedir.

DCIS klasik olarak morfolojik patternlere göre sınıflandırılır. Buna göre komedo, kribriform, mikropapiller, papiller ve solid olarak beş ana tipi vardır. intraduktal signet ring hücreli karsinom, clinging karsinom, ve kistik hipersekretuar duktal karsinom ise daha az görülen tipleridir.

Lobüler Karsinoma In Situ

Malignite olarak kabul edilmeyen lobüler karsinoma in situ, duktusların sonundaki lobülden kaynaklanır ve memede diffüz olarak dağıldığından çoğunlukla palpe edilemeyen bir kitle olarak ortaya çıkar. Pik insidansı, 40-50 yaşlarındaki kadınlarda görülür. Tran-Thanh ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, prolaktin reseptörü geninin, lobüler neoplazinin patogeneğinde ve ilerlemesinde potansiyel olarak önemli faktör olduğu bulunmuştur. Duktal karsinomalarda bu gen potansiyel olarak daha az önemli bulunduğundan, lobüler ve duktal karsinomların ayrı yollar üzerinden geliştiği sonucuna varılmıştır (58).

İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)

İnvaziv duktal karsinom (IDC) en sık görülen meme kanseridir. İnvaziv meme karsinomlarının % 75-80'ini oluşturur. (59). Ortalama görülme yaşı 50'dir.

Histolojik olarak anaplastik duktus epitel hücrelerinden oluşmuştur. Tümörler tanı anında ortalama 2 cm çapındadırlar. Bazen 4-5 cm hatta daha fazla büyüklüğe ulaşabilirler, oldukça sert ve sınırları kolay seçilir. Lezyon çoğunlukla çevre dokulara infiltratif olarak büyür. Palpasyonda kitlelerin 1/3'ü sınırlı, 2/3'ü ise düzensiz sınırlıdır. Meme başında çekilme, portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü veya masif kitleler olarak görülebilir.

İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)

İnvaziv lobüler karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin % 0,7-14'ünü oluşturur. Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni ile karakterizedir (60). ILC, ortalama yaşı 45-57 olup 26-86 yaşları arasında görülür. 35 yaş altı kadınlardaki

meme kanserlerinin % 2'sini, 75 yaş üstündekilerde ise % 11'ini oluşturur. Hastaların çoğunluğunda palpabl bir kitle bulunur. Daha geniş tümörler üzerindeki deriye infiltre olabilir veya meme başı retrakte olabilir. Tümör hücrelerinin diffüz büyüme paterni nedeniyle düzgün sınırlı bir kitle oluşturmaz bu nedenle bazı lobüler karsinomların tanınması zor olabilir. Bazen lezyonlar klinik olarak dansite gösteren bir alan olarak palpe edilebilir, ancak, mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Kalsifikasyonun olmaması, sınırlarının belirgin olmayışı ve multifokalite nedeni ile mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Hastaların % 6-28'i bilateraldir. Sonradan kontrateral karsinom gelişme riski % 9-14 olup bunların % 50'si invazivdir (61).

Memenin Paget Hastalığı

Memenin Paget hastalığı (MPH) ilk olarak 1874 yılında Sir James Paget tarafından, meme başında ekzamatöz değişiklikler ile karakterize, nadir bir meme kanseri formu olarak tanımlanmıştır (62). Paget, meme başındaki lezyonun başlamasından yaklaşık olarak 1 yıl sonra memede kanser ortaya çıktığından, lezyonun kendisinin benign olmasına rağmen altta yatan maligniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalık meme başı ve/veya areola epidermisinde lokalize bir adenokarsinom olarak tarif edilebilir.

MPH, nadir görülen bir durumdur ve tüm meme karsinomları içinde görülme oranı % 0,7-4,3 arasındadır (63). Hastalık çoğunlukla hayatın altıncı dekatında ortaya çıkar ve hastaların % 70'i postmenopozal kadınlardır. Meme başı ve areolada; üzeri pullu, çatlaklı, sızıntılı ve eritemli cilt lezyonları yavaş bir şekilde gelişir. Meme başı retraksiyonu ve ülserasyonu sık görülür. Lezyonlar çoğunlukla tek taraflı olarak görülür. Aynı anda iki memede hastalığın görülmesi ise çok nadir bir durumdur (64). Hastaların yaklaşık % 25'inde kaşıntı, yanma, ağrı, hipersensitivite gibi semptomlar görülebilir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında (% 30-60) altta yatan ve palpe edilebilen bir meme tümörü olabilir. Palpe edilebilen tümörü olan hastaların cilt lezyonları daha çok ülser veya nodüler yapıdadır. Buna karşılık olarak egzema benzeri cilt lezyonlarının varlığında genellikle palpe edilebilen bir tümör yoktur (65). MPH'na eşlik eden tümör genellikle areola yakınında yerleşir ve sıklıkla multifokaldir. Palpe edilebilen tümörü olan hastalarda lenf nodu tutulumu daha sık görülür (66).

2.3.6. Meme Kanserinde Evreleme

Kanser tanısı alan bir hastada izlenecek yolu belirleyen temel öge evrelemedir. Evreleme klinik gözlem ve çalışmalar sonucunda elde edilen objektif verilerle yapılır.

Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerle yapılan klinik evreleme prognoz tayininde her zaman doğru bilgiyi vermez. Klinik evreleme tümörün derecesi, hormon reseptör durumu, büyüme hızı gibi prognozu etkileyen faktörler hakkında bilgi vermez. Klinik evrelemenin yanında materyalin cerrahi olarak çıkarılıp incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme prognoz tayininde daha değerlidir.

1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde (T) tümör büyüklüğünü, (N) kanserin lenf nodlarına yayılıp yayılmadığını ve (M) tümörün vücudun herhangi bir yerine yayılıp yayılmadığını göstermektedir (67).

Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi klinik bulgular (fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile) ve patolojik bulgulara (makroskopik ve mikroskopik) göre yapılır. Eğer tümör boyutu fizik muayene ile tespit edilirse T1, T2, T3 kullanılır, mamografik ya da patolojik ölçüm verildiğinde T1a, T1b, T1c gibi T1'in alt grupları kullanılır.

Fizik muayenede aşikâr tümör saptansa dahi, hem aynı memede hem de karşı memede gizli kanser varlığının araştırılması için mamografi görüntülemesi yapılmalıdır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi sadece fizik muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tümörle infiltre olan aksiller lenf nodu sayısı en önemli prognostik faktördür.

Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz taramasının nasıl yapılması gerektiği net olmamakla birlikte ortak görüş klinik hikâye ve fizik muayene ile metastaz tespit edilmeyen hastalarda ileri görüntüleme testlerinin ya da diğer testlerin yapılmamasıdır. Uzak metastaz tespiti için hasta düzenli olarak fizik muayene ve şikâyetine yönelik radyolojik tetkikler ile takip edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin anormal sonuçları varlığında karaciğere yönelik radyolojik tetkikler, alkalen fosfataz ya da kalsiyum yüksekliğinde olası kemik metastazı açısından kemik görüntüleme ya da sintigrafisi görüntülemesi yapılır. Açıklanamayan anemi ya da sitopeni varlığında kemik iliği biyopsisi yapılabilir. Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatiktir, akciğer grafisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon olarak görülebilir.

İnvaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da rutin klinik uygulamada akciğer grafisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi istenmektedir. Bunun amacı sadece klinik evrelemeyi yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir.

Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evreleme Sistemi (67)

Primer Tümör (T)

Tx primer tümör değerlendirilemiyor

T0 primer tümör kanıtı mevcut değil

Tis karsinoma in situ

Tis (DCİS) duktal karsinoma in situ

Tis (LCİS) lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's) tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1 en büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

Tmic en büyük çapı 0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon

T1a en büyük çapı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'den küçük tümör

T1b en büyük çapı 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'den küçük tümör

T1c en büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük tümör

T2 en büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör

T3 en büyük çapı 5 cm'den büyük tümör

T4 herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) veya sadece cilde (b) direkt olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör

T4a göğüs duvarına yayılım

T4b ödem (peau d'orange dâhil) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c T4a ve T4b'nin özelliklerini de taşıyan tümör

T4d memenin enflamatuvar karsinomu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik olarak:

Nx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

N1 ipsilateral, hareketli aksiller lenf nodu/larına metastaz

N2 ipsilateral, hareketsiz veya birbirine yapışık lenf nodlarına veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı kanıtı olmaksızın klinik olarak görülür

internal mammaryan lenf nodu metastazı

N2a ipsilateral, birbirlerine veya çevre yapılara yapışık aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu yokluğunda sadece klinik olarak görülür ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

N3 aksiller lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı varlığıyla klinik olarak görülür ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı/ları veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larına metastaz

N3a ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

N3b ipsilateral internal mammaryan lenf nodu/larında ve aksiller lenf nodu/larında metastaz

N3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

Patolojik olarak:

pNx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

pN0 histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

pN0 (i-) immünohistokimyasal boyama ile negatif, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

pN0 (i+) immünohistokimyasal boyama ile pozitif veya histolojik olarak tanımlanmış izole tümör hücreleri, 0,2 mm'den büyük kümelenme mevcut değildir

pN0 (mol-) negatif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)

pN0 (mol+) pozitif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)

pN1 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak görülmeyen sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal mamaryan lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN1mi mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz)

pN1a 1-3 aksiller lenf nodlarında metastaz

pN1b klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör deposu 2 mm'den daha büyük) ve/veya aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar

pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör deposu 2 mm'den daha büyük)

pN2b aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikuler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) veya infraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3b 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında metastaz

pN3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 uzak metastaz mevcut değil

M1 uzak metastaz mevcut

TNM Sınıflamasına göre evreler:

Evre 0:Tis, N0, M0

Evre IA:T1, N0, M0

Evre IB:T0, N1mi, M0

T1, N1mi, M0

Evre IIA:T0, N1, M0

T1, N1, M0

T2, N0, M0

Evre IIB:T2, N1, M0

T3, N0, M0

Evre IIIA:T0, N2, M0

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

Evre IIIB:T4, N0, M0

T4, N1, M0

T4, N2, M0

Evre IIIC: Herhangi bir T, N3, M0

Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.3.7. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanserli hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın nüks edebileceği yüksek riskli grubu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktörler:

- Yaş ve ırk gibi hastaya bağlı özellikler
- Tümör çapı, grade'i gibi patolojik özellikler
- Hormon reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) gibi doku belirteçleri
- Ayrıca rutin kullanımda olmayan ve halen araştırılmakta olan 70-gen tümör profili, genomik derece (GGI) ve meme kanseri indeksleri gibi prognostik faktörler de mevcuttur.

2.3.7.1. Kişisel Faktörler

Yaş: Yaşın prognostik etkisi şu çalışmalarda gösterilmiştir:

- Fredholm ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 35-69 yaş arası kadınlar için 5 yıllık sağkalım % 83,8 ila 88,3 iken 35 yaş altı kadınlarda % 74,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre 35 yaş altı hastaların genellikle ileri evrelerde tanı aldığı ve östrojen reseptör (ER) negatif hastalık görülme oranının daha yüksek olduğu, bu hastaların daha agresif tedavi aldığı görülmüştür. 35 yaş ve altında tanı almanın bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir (68).
- Yaş, luminal kanserlerinde diğer meme kanseri tiplerine göre prognostik açıdan daha önemli olabilir. Partridge ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında yaklaşık 17.500 Evre I-III arasında olan meme kanserli kadının taranmış ve tanı anında 40 yaş altı luminal A ve luminal B olan kadınların mortalitesi yaşlı hastalara göre yüksek bulunmuş ancak HER2 pozitif hastalarda böyle bir farklılık görülmemiştir (69).
- Toplum tabanlı yapılan randomize çalışmalar, yaşlı hastalarda (> 65 yaş) meme kanseri mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (70).

İrk: Meme kanseri ile ilişkili ırksal farklılıklar kısmen sosyoekonomik sebeplerle açıklanabilir, ancak aynı zamanda Afrikalı Amerikalılar arasında görülen daha agresif seyirli tümör biyolojisi ile de ilişkili olabilir. Veriler, Afrikalı Amerikalı kadınlar arasında meme kanseri tiplerinden daha agresif seyirli olan basal-like tipinin daha fazla görüldüğünü gösteriyor (71).

Sigara: Meme kanseri tanısından önce veya sonra sigara kullanımı meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir. Metastatik olmayan meme kanserli 21.000 kadının alındığı bir çalışmada 12 yıllık takipte hastaların 2900'ü meme kanseri nedeni ile ölmüştür. Meme kanseri tanısından önce bir yıl boyunca aktif olarak sigara içen hastaların meme kanserine bağlı mortalite oranları hiç sigara içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur. Bunun da ötesinde, meme kanseri tanısı konulduktan sonra sigara içmeye devam eden % 10'luk hasta grubunda hiç sigara içmeyenlere göre meme kanserine bağlı ölüm oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı konulduktan sonra sigarayı bırakan hastalarda sigara içmeye devam eden grup ile karşılaştırıldığında meme kanseri mortalitesi daha düşüktür, bu da kanser tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakmanın kansere bağlı sonuçları iyileştireceğini desteklemektedir (72).

2.3.7.2. Mamografik Özellikler

Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan meme kanserleri klinik muayene ile tespit edilen kanserlerden daha iyi prognoza sahiptir (73). Bu durum tümörlerin genellikle tarama sırasında ortaya çıkmasına bağlı olarak daha küçük olması ve lenf nodu metastazı olmamasından ötürü erken evrede tanı konulmasına bağlıdır. Mamografideki meme dansitesi meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen meme kanseri tanısı almış kadınlar için prognostik değildir (74). Multifokal (aynı meme kadranı içinde tanımlanan invaziv tümörler) veya multisentrik (ayrı göğüs kadranlarında tanımlanan invaziv tümörler) tümörlerin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bazı veriler kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürerken (75) diğer veriler multifokalitenin prognozu etkilemediğini göstermektedir (76).

2.3.7.3. Patolojik Faktörler

Tümör evresi: Evre genel bir prognostik faktördür. Bland ve arkadaşları, 1985-1996 yılları arasında 1,3 milyon meme kanserli hastanın evrelerini ve evrelere göre 10 yıllık yaşam sürelerini belirlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre evrelere göre prognozlar farklı olup Evre I-II hastalarda tanıdan sonraki 10 yıl içinde ölüm oranının % 5-10, Evre III hastalarda % 60, Evre IV hastalarda ise % 90 olduğu görülmüştür (77).

Tümör boyutu: Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T) meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Carter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonlanım (SEER) programındaki 24.740 hastanın beş yıllık meme kanseri sağkalım oranları T<2 cm olanlarda % 91, T 2-5 cm olanlarda % 80 ve T> 5 cm olan tümörlerde ise % 63 olarak bulunmuştur (78). Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ile korele olmakla birlikte, iki faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır. Triple negatif tümörlerde, tümör boyutu ile lenf nodu tutulumu ve prognoz arasındaki korelasyon çok daha zayıftır (79). İnflamatuvar meme kanseri (IBC, T4d) memede inflamasyonla giden ve kötü prognozla ilişkili olan nadir fakat oldukça agresif bir tümördür. Tanı koydurucu en önemli özellik dermal lenfatik tutulumunu gösteren cilt biyopsisidir. IBC, iyi bir prognostik özellik olarak kabul edilen tümör dokusunda inflamasyon veya inflamatuvar hücrelerin olması ile karıştırılmamalıdır.

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Yaklaşık 25.000 vakayı içeren bir seride beş yıllık sağ kalım oranları, hastalar patolojik olarak nod-negatif, 1-3 lenf nodu pozitif ve dörtten fazla nodu pozitif olarak gruplandırılmış olup 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 96, 86 ve 66 olarak bulunmuştur (78).

Metastaz: Metastatik hastalığın varlığı kötü bir prognostik faktördür. Yeni meme kanseri tanısı konulan ve klinik veya radyolojik olarak metastaz tespit edilen hastalar metastatik meme kanseri olarak değerlendirilmelidir. Bu tür hastalara cerrahi veya radyoterapi gibi bölgesel tedavilerin yapıp yapılmayacağı net değildir.

Tümör morfolojisi: En sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (tüm vakaların % 70'inden fazlasını oluşturur) ve ikinci en sık görülen % 10 sıklığında görülen invaziv lobüler karsinom (ILC)'dur (80). Histolojinin prognostik etkisi zamanla değişmekle birlikte, ILC, IDC ile karşılaştırıldığında farklı bir biyoloji ve kliniğe sahiptir. Bu sonuç 9000 hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiş olup ILC ile IDC karsinom karşılaştırıldığında takipteki ilk 6 yıl nüks riski ILC grubunda % 16 oranında düşük olup, sonraki 6 yıl ise, ILC tanılı hasta grubunda nüks riski % 56 oranında yüksek olarak bulunmuştur (81). İnvaziv meme karsinomunun alt tipleri karşılaştırıldığında tubuler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom

daha iyi prognozlu iken, mikropapiller ve metaplastik karsinom kötü prognoz ile ilişkilidir.

Histolojik grade: AJCC tümör gradelemesi için The Nottingham kombine histolojik gradeleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. Burada dikkate alınan faktörler; tübül formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısıdır. Tümöre 1-3 arasında grade verilir. Grade 1 tümörünün prognozunun grade 2-3'e göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Grade arttıkça diferansiyasyon derecesi azalır (82).

Peritümöral lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek gradeli tümörlerde kötü prognoz göstergesidir. Herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastanın alındığı bir kohort çalışmasında peritümöral lenfovasküler invazyonun (PLVI) lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (83).

Tümör Profilerasyon Hızı: Patolojik olarak benzer kanserlerin farklı klinik tablolara sebep olmasının anlaşılabilmesi için değişik biyolojik markerların prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör profilerasyon hızı, erken ya da ileri evre meme kanserli hastalarda prognoz tahmin edilmesini sağlar. Yüksek proliferasyon hızı; yüksek grade, genç yaş, hormon reseptör negatifliği ve HER2 pozitifliği ile pozitif bir ilişki içindedir. Yüksek proliferasyon hızı olan tümörlerde prognoz daha kötüdür.

2.3.7.4. Doku Belirteçleri

Hormon reseptörleri: Östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktördür. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavi alıp almayacağını belirlemek için ER kullanılmalıdır. Veriler ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (84). Bununla birlikte, ER pozitif kanserlerde tedaviden sonraki ilk 5 yılda nüks oranı ER negatif kanserlere kıyasla daha düşük olmakla birlikte, daha uzun süreli takipte nüks riskinin ER pozitif hasta grubunda daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (85). PR, ER'den bağımsız olarak prognostik faktör olarak görülmektedir (86). Thakkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hormon reseptörü pozitif meme kanserinde luminal B (ER pozitif, PR negatif) olan hastaların daha agresif seyirli olduğu görülmüştür (87).

HER2 Aşırı Ekspresyonu: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu için tahlil, tüm primer meme kanserlerinde tanının rutin bir parçasıdır (88). HER2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER2'ye yönelik ajanlar ile tedavi edilmediği takdirde kötü prognostik faktördür. Bununla birlikte, HER2'ye yönelik tedavilerle birlikte prognoz düzeldiğinden kötü prognostik faktör olduğu konusu tartışmalıdır (88). Meme kanserli hastalarda HER2 testinin en önemli yararı, HER2'ye yönelik tedavilerin hangi hastalara verileceğinin belirlenmesidir. Sistemik tedavinin yokluğunda, HER2 aşırı ekspresyonu lenf nodu pozitif (89) ve lenf nodu negatif hastalarda kötü prognozun bir göstergesidir (90).

2.4. Meme Kanserinde Tedavi

1) Lokal tedavi.

- Cerrahi tedavi
- Radyoterapi

2) Sistemik Tedavi

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedavi
- Endokrin tedavi

2.4.1. Meme Kanserinde Lokal Tedavi

2.4.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri erken evrede yakalandığı zaman tamamen tedavi edilebilir bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan en etkili tedavi tümörün ve tümör ile infiltrate olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Meme Kanserinde Uygulanan Cerrahi Girişimler

1. Memenin tamamen alınması (Total mastektomi)
2. Meme koruyucu cerrahi (MKC)
3. Onkoplastik cerrahi

Mastektomi

Radikal mastektomi, cerrahi girişimde meme ile birlikte pektoral kaslar ve aksilladaki tüm dokuların en bloc rezeke edilmesidir. Bu girişim sonucunda özellikle toraks deformitesi, lenfödem, motor ve duyu kayıpları gibi ciddi komplikasyonlar olduğundan radikal mastektominin yerine, mastektomi gereken

olgularda pektoral kasların korunduğu modifiye radikal mastektomi veya mümkün olan hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılmaya başlanmıştır (16). Meme koruyucu cerrahi sonrası memede nüks gelişmesi durumunda yapılacak cerrahi mastektomidir.

Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) meme kanseri için en fazla yapılan ameliyattır. Halstedin radikal mastektomi ameliyatına bağlı yüksek morbidite nedeni ile cerrahlar öncelikle modifiye radikal mastektomi yaparak pektoral kasları korumaya yönelmişlerdir. MRM, tümörlü memenin, meme derisi, pektoral fasya, aksilladaki lenf nodları ve yumuşak doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Morbidite oranının düşük olması, kozmetik yönden daha iyi sonuç vermesi, operasyon süresinin daha kısa olması ve rekonstrüksiyon için daha uygun olması yaygın olarak tercih edilme sebeplerindedir (91).

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Evre I ve II meme kanserli hastalarda yapılan cerrahidir. Meme kanserli hastalarda, sadece tümörün (eğer tümör multifokal ise tümörlerin) etrafındaki en az 10mm'lik sağlıklı meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu cerrahi girişime lumpektomi, geniş tümör eksizyonu, segmental mastektomi, tilektomi de denilmektedir. Böyle bir operasyonun yapılabilmesi için meme /tümör oranının de uygun olması ve tümör çıkarıldıktan sonra geride tümör hücrelerinin bırakılmaması olması gereklidir.

Onkoplastik Cerrahi

Kanserli memeyi tedavi ederken plastik cerrahi teknikleri kullanılarak yapılan cerrahidir. Tümör alındıktan sonra meme estetik olarak tekrar yapılır. Eğer tüm meme alınmış ise de memenin yerine diğer memeye benzer bir meme yapılır.

2.4.1.2. Radyoterapi

Radyoterapi, kanserli hücreleri öldürmek veya çoğalmalarını engellemek için yüksek enerjili x-ışınları veya başka tür radyasyonun kullanıldığı tedavi türüdür. Radyoterapi verilirken dikkat edilmesi gereken şey tümörlü dokuyu tahrip ederken sağlam dokuların en az zarar görmesidir. Birçok hastaya MKC'den sonra radyoterapi verilir. Bazen mastektomi sonrasında da radyoterapi vermek gerekebilir. Uygulanan radyasyon o bölgede kalmış olabilen kanser hücrelerini yok eder.

Meme cerrahisinden sonra 6 ay içerisinde radyoterapi verilmelidir. 6 aydan daha uzun süre geçmesi radyoterapinin başarı şansını azaltır. Bu süre içinde kemoterapi veriliyorsa tedavinin ya bitmesi beklenir veya kemoterapiye ara verilerek radyoterapi verilir ve radyoterapi bittikten sonra tekrar kemoterapiye devam edilir. Radyoterapi ortalama 3 hafta devam eder. Sıklıkla hastanede yatmaya gerek olmadan, ayaktan hafta içi yapılır, hafta sonları ara verilir.

2.4.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

2.4.2.1. Kemoterapi

Kanser hücreleri ve normal hücrelerin yaşam döngüsü benzer olup aralarındaki en önemli fark kanser hücrelerinde çoğalmayı durduran bir mekanizma olmaması ve kanser hücrelerinin ölümsüz oluşudur. Kemoterapi, kanser hücrelerini öldüren ya da büyümesini kontrol altına alan, önleyen ajanlarla yapılan bir tedavi yöntemidir.

Kemoterapi ilaçları hücre siklusunun bir fazına spesifik etki eden ilaçlar yada bütün fazlara etkili olan ilaçlar olarak iki gruba ayrılır:

1.Faz Spesifik İlaçlar

- S fazını etkileyen ilaçlar (Antimetabolitler): DNA sentezini ve hücre metabolizmasını bozarak etki gösterirler. Methotrexate, 5Flourouracil, Cytarabine, Procarbazine, Tyoguanin, 6 Mercaptopurine gibi.
- M fazını etkileyen ilaçlar (Bitki alkaloidleri): Mitozun olmasını engelleyen ilaçlardır. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır.
- G2 fazını etkileyen ilaçlar (Antitümör antibiyotikler): RNA, DNA ve protein sentezini bozarlar. Bleomisin, Acyctinomycin-D, Daunorubisin gibi.

2.Faz Spesifik Olmayan İlaçlar

- Alkilleyici ajanlar: Hızlı çoğalan hücreleri etkilerler. Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini bozarlar. Nitrojen mustard, Cisplatin, Cyclophosphamide, Procarbazine gibi
- Hormonlar: Tümörün ortamını değiştirerek büyümesini ve çoğalmasını engeller. Östrojenler, Kortikosteroidler gibi.
- Antibiyotikler: Adriamisin bu grupta olup DNA replikasyonunu bozarlar.

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedavinin hedefi nükslerin önlenmesi ve tanı anında var olan mikrometastazları yok etmektir. Adjuvan tedavi verilirken adjuvan tedavi verilecek hastaların iyi belirlenmesi, kemoterapi toksisitesinden kaçınmak ve gereksiz tedavilerden uzak durmak gereklidir. Tedavi seçiminde prognostik ve prediktif faktörler, komorbid hastalıklar ve tümörün biyolojik özellikleri dikkate alınmalıdır. Uygulanan tedavilerin psikososyal ve fiziksel birçok yan etkisi olduğu unutulmamalıdır. Şöyle ki bu etkilerin çoğunluğu kısa süreli ve geçici olsa dahi hastalar üzerinde travma oluşturabilir. Adjuvan sitotoksik kemoterapi çalışmaları 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bonadonna ve arkadaşları 1976 yılında erken evre meme kanserlerinde adjuvan polikemoterapinin sağkalımı uzattığını yayınlamış olup o dönemden sonra bu konuda önemli gelişmeler olmuştur (92). EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) tarafından yapılan ilk Oxford Metaanalizi 1995 yılından önce yapılmış 102 klinik çalışmayı değerlendirerek adjuvan tedavileri yönlendirmede önemli bir sonuç elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, adjuvan tedavi olarak tek ilaç ya da polikemoterapi karşılaştırıldığında kombine kemoterapi kullanılması tek ilaçla tedaviden üstün bulunmuştur (93).

Neoadjuvan Kemoterapi

Metastatik meme kanserinde veya operasyon sonrası adjuvan tedavide kemoterapi kullanımı önemli yararlar sağlamaktadır. Bununla birlikte tanı anında opere edilemeyecek meme kanserli olgularda veya memenin korunmasının istendiği büyük tümörlerde preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi düşünülmelidir.

Neoadjuvan tedavinin;

- Erken dönemde kemoterapi verilmesinin metastatik odaklar çok küçükken ilacın daha etkili olmasını sağlayabilmesi,
- Tümörün cerrahi olarak çıkarılması sırasında kanser hücrelerinin yayılmasını önleyebilmesi,
- Tümör ve çevresindeki vasküler yapılar bozulmamışken kemoterapinin daha etkili olarak tümöre ulaşabilmesi,
- Daha sınırlı cerrahinin yapılabilmesi gibi faydaları olabilir.

Neoadjuvan tedavinin küratif tedavide gecikme, primer tümörde görülen yanıtın tümör mikrometastazlarında görülememesi, cerrahi evrelemenin eksik kalması ve ilaç direncine sebep olması gibi dezavantajları da vardır.

Ameliyat öncesi kemoterapi alacak hastalarda tümörden kor biyopsi (kalın iğne biyopsisi) yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi öncesi MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çekilmesi daha sonraki dönemlerde önemli katkı sağlar (12).

Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar: Doksorubisin ve epirubicin gibi antrasiklinler, paklitaksel ve dosetaksel gibi taksanlar, 5-fluorourasil (5-FU), Siklofosfamid ve Karboplatin'dir.

Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi protokolleri şöyledir:

CMF (Siklofosfamid 600 mg/m², Metotreksat 40 mg/m², 5 Fluorourasil 600 mg/m²),

AC (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m²),

TC (Taxotere 75 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m²),

FAC (Fluorourasil 500 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²),

FEC (Fluorourasil 500 mg/m², Epidoksorubisin 100 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²),

TAC (Dosetaksel 75 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²),

AC →P (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m², ardından Paklitaksel 175 mg/m²),

FEC→D (Fluorourasil 500 mg/m², Epidoksorubisin 100 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m² ardından Dosetaksel 100 mg/m²)

Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Metastatik meme kanseri (MMK)'nin tedavisinde kemoterapinin önemli yeri vardır. Kemoterapi yaşam süresinin uzatılması, semptomların giderilmesi ve hayat kalitesinin artırılması amacıyla verilir. Ancak ciddi yan etkileri olduğundan metastatik hastalıkta hormona duyarlı olmayan ya da hormonoterapiye rezistans hastalık durumunda, birden fazla iç organ metastazında, tümöre bağlı ciddi semptom mevcudiyetinde ve hızlı ilerleyen hastalıkta kemoterapi verilebilir.

Kemoterapi verilmeden önce hastanın performansı ve kansere bağlı semptomlar değerlendirilmeli ve ayrıntılı evreleme tetkikleri yapılmalıdır. Her kürde hastanın performansı ve semptomlar tekrar değerlendirilmeli ve 2-3 kürde bir de yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. KT güvenliği için her kür öncesinde gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kansere ilişkili semptomlarda düzelme ve kemoterapi ile ilişkili yan etkiler belirlenmelidir. Belirgin toksisite olduğunda veya tümör progrese olduğunda kemoterapi sonlandırılmalı, ardından yeni kemoterapi için değerlendirme yapılmalıdır.

MMK'nin tedavisinde, tedavinin progresyon gelişmesine kadar devam edilmesi veya belli bir noktada kesilip progresyon gelişince tekrar başlanması karşılaştırılmıştır. Bir seri randomize çalışmada kısa ve uzun süreli tedaviler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda uzun tedavilerin progresyona kadar geçen süreyi uzattıkları ancak genel sağkalıma fazla bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (94). Onbir randomize çalışma ve 2269 hastayı içeren meta-analizde progresyona kadar uygulanan kemoterapinin ölüm riskinde % 9'luk sınırlı bir anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (95). Bu nedenle tedaviye progresyona kadar veya hasta tolere ettiği sürece devam edilmesinin çok güçlü bir kanıtı yoktur. Tedavi süresine hastanın semptomları, kemoterapi yan etkileri, hayat kalitesi ve hasta tercihleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Metastatik hastalıkta kullanılan kemoterapi ajanları; paklitaksel, dosetaksel ve albumin bağlı paklitaksel (nab paklitaksel), doksorubisin, pegilasyonlu lipozomal doksorubisin ve epirubisin, platin ajanları (cisplatin, karboplatin), vinorelbin, kapesitabin, gemisitabin, eribulin'dir.

2.4.2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

Meme kanseri sık görüldüğünden ve erken yaşta görüldüğünden daha uzun sağkalımı olan bir kanserdir. Bundan dolayı hedefe yönelik tedaviler öncelikli olarak meme kanserinde geliştirilmiş ve geliştirilmesine devam edilmektedir. Meme kanserinde hedefe yönelik tedaviler üç ana başlıkta incelenir:

1. HER-2 pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler,
2. Hoemone reseptörü pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler,
3. HER-2 negatif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.

HER-2 Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Trastuzumab: Hedefe yönelik tedavilerin sitotoksik tedavi ile karşılaştırıldığında daha az toksik olmaları ve daha iyi tolere edilebilmelerinden ötürü hem kullanımları hem de aday moleküllerin geliştirilmesi giderek artmaktadır. HER-2/neu, meme kanserinin en invaziv formundan sorumlu bir onkogen olup aynı zamanda hücre reseptörüdür. Meme kanserli hastaların % 20'sinde bu reseptörü kodlayan gende amplifikasyon saptanmıştır. Kırk yaş altı hastalarda ise % 38 oranında görüldüğünden genç hastalarda önemi daha büyüktür. HER-2'ye karşı geliştirilen trastuzumab dünyada piyasaya verilmiş ilk monoklonal antikanser antikorudur.

Trastuzumab yüksek oranda etkinliği ve tolere edilebilmesi, düşük yan etki profilinden ötürü günümüzde HER-2 + hastalıkta, birinci seçenek tedavidir. Hızlı yanıt almak istediğimiz hasta grubunda kemoterapi ile birlikte kullanımında sinerjizm ve yüksek cevap oranları görülmüştür. En yüksek yanıt oranları antrasiklinler ile birlikte kullanıldığında görülmüş ancak yüksek kardiyak toksisite oranı nedeniyle, günümüzde antrasiklinlerle birlikte kullanılmamaktadır. Taksanlarla birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca platinlerle, kapesitabin ve vinorelbin ile de sinerjizm göstermekte ve bu ilaçlarla da günümüzde, metastatik meme kanseri tedavisinde kombine olarak kullanılmaktadır (12).

Trastuzumab tek başına kullanıldığında, diğer kemoterapötikler gibi kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma ve saç dökülmesine sebep olmaz. Akut hipersensitivite benzeri reaksiyonlar, % 10'dan daha az oranda görülür. Tedavi uygulandıktan sonraki sonraki ilk 24 saat içinde grip benzeri bir tablo görülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda trastuzumab kullanımına bağlı konjestif kalp yetmezliğinin gözlemlendiği sporadik vakalar bildirilmiş (96). Antrasiklinler ile birlikte kullanımında kardiyotoksisite oranı % 27, dosetaksel ile birlikte kullanımında % 13 ve tek başına kullanımında % 5 olarak görülmüştür (97). Trastuzumab ile gözlemlenen kardiyak toksisite, antrasiklin toksisitesine benzer olup daha hafif ve daha hızlı geriye döner (96). Dozla ilişkili değildir, kümülatif toksisite görülmez. Trastuzumab kullanan hastalarda 3 aylık aralıklarla kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Tedavi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olanlara başlanmalı ve % 10'luk bir ejeksiyon fraksiyonu düştüğünde tedaviye ara

verilmelidir. Nadir olmakla birlikte bronkospazm, dispne, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksinin eşlik ettiği genelde ölümcül olan pulmoner toksisite bildirilmiştir.

Trastuzumab-DM1: Bir antimikrotubul ajanın, trastuzumaba bağlanması ile elde edilen ilk antikör ilaç konjugatıdır. Blackwell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce trastuzumab ve lapatinib tedavisi verilip, progrese olan, HER-2 pozitif 112 metastatik meme kanserli hastada tek başına kullanılmış ve bu hastalarda % 24 objektif yanıt elde edilmiştir (98).

Pertuzumab: Trastuzumab gibi HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikördür. Trastuzumab tedavisi ile progrese olan hastalarda trastuzumab ile birlikte kullanıldığı bir faz 2 çalışmada %24,2'lik bir yanıt elde edilmiştir. Trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda, tek başına kullanıldığı zaman cevap oranı % 3,4 gibi düşük düzeylerde kalmıştır. Ama yine de kombine HER-2 blokajının, trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda direncin üstesinden gelmede etkili olabileceği düşünülmektedir (99).

Lapatinib: Oral olarak kullanılan HER-1/HER-2 tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 inhibisyonu meme kanserinin ilerlemesini durdurmada, HER-1'den daha önemlidir (100). Meme kanserli trastuzumaba dirençli vakalarda tek başına etkilidir. Küçük bir molekül olduğundan trastuzumabdan farklı olarak santral sinir sistemine de geçebilir. En önemli yan etkisi ishaldir. Akneiform cilt döküntüsü, bulantı ve kaşıntı gibi yan etkiler de görülebilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması, intertisyel pnömoni ve hepatotoksisite tedavi sırasında görülen nadir yan etkilerdir

Neratinib: Oral yoldan kullanılan HER-1, HER-2, HER-4'ü irreversibl olarak inhibe eden tirozin kinaz inhibitörüdür. Maksimum tolere edilebilir dozu 320 mg/gündür. En sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, kusma ve yorgunluktur. Doz sınırlandırması gerektiren grade 3 ishal nadiren görülebilir (12).

Hormon Reseptörü Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Yaklaşık olarak her 3 meme kanserinden 2'si ER pozitif veya PR pozitifdir (101). Hormon pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi hem adjuvan hem de palyatif tedavide oldukça etkilidir ancak hastaların yarısında tedaviden bir süre sonra direnç gelişir (102).

Endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanserinde siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri, fosfatidilinozitol-3 kinaz (PIK3) inhibitörleri veya histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri kullanılabilir.

CDK 4/6 inhibitörleri: Palbociclib, ribociclib ve abemaciclib CDK 4/6 inhibitörleridir. Palbociclib FDA tarafından ilk onaylanan CDK 4/6 inhibitörüdür. Günde 1 kez oral 125mg dozunda kullanılır. 21 gün kullanılıp, 1 hafta ara verildikten sonra tedaviye tekrar başlanılır. Ribociclib de günde 1 defa 600 mg dozunda kullanılır. Kullanımı palbociclib gibi 21 gün kullanıp 1 hafta ara verme şeklindedir. Abemaciclib günde 2 defa 600 mg dozunda kullanılır ve sürekli alınır, tedaviye ara verilmez. Abemaciclib ayrıca kan-beyin bariyerini de geçebilir. Her üç ilacın en önemli yan etkisi nötropeni olup abemaciclib alan hastalarda tromboembolik olaylar da görülmüştür (103).

Everolimus: Everolimus mTOR inhibitörüdür ve ileri evre hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif meme kanserli postmenopozal kadınlarda kullanılır. Letrozol veya anastrozol ile tedavi edilirken progrrese olan ya da bu ilaçlar kesildikten kısa zaman sonra tümör boyutlarında büyüme olan hastalarda eksemestan ile birlikte kullanılır. Ağız içinde yara, ishal, mide bulantısı, nefes darlığı ve öksürük yapabilir ayrıca everolimusa bağlı hiperlipidemi ve hiperglisemi de bildirilmiştir (104).

PI3K Inhibitörleri: PI3K meme kanserlerinde genellikle mutasyona uğramıştır, bu mutasyonlar hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif tümörlerin yaklaşık % 30'unda görülür ancak hormon reseptörü negatif tümörlerde daha az görülür (105). PIK3 inhibitörlerinin endokrin tedavi ile birlikte kullanılması endokrin tedaviye dirençli kanserlerde yeni bir tedavi seçeneğidir. Buparlisib metastatik meme kanserinde kullanılan bir pan PI3K inhibitörüdür (103).

HDAC Inhibitörleri: Entinostat metastatik meme kanserinde oral olarak kullanılan bir HDAC inhibitörüdür (103).

HER-2 Negatif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Bevasizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) tümör anjiogenezinde en önemli düzenleyicidir ve bevasizumab dolaşımdaki VEGF'e karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Metastatik kolon kanserinden sonra, skuamöz

hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, malign gliomada ve son olarak da metastatik meme kanserinde kullanımı onaylanmıştır. Metastatik hastalıktaki etkinliği, adjuvan tedavide gösterilememiştir. Küçük moleküllü VEGFR inhibitörleri olan sorafenib, sunitinib ve pazopanib HER-2 negatif metastatik meme kanserinde kullanılan diğer ajanlardır. Motesanib ise faz 2 çalışmaları devam eden diğer küçük moleküllü VEGFR inhibitörüdür (12).

Poli (ADP Riboz) Polimeraz 1 (PARP) Inhibitörleri:

Olaparib PARP inhibitörü olarak bilinen bir ilaçtır. PARP proteinleri normalde hücrelerin içindeki hasarlı DNA'nın onarılmasına yardımcı olur. BRCA genleri (BRCA1 ve BRCA2) de DNA'yı onarmaya yardımcı olur, ancak bu genlerin birindeki mutasyon hasarlı DNA'nın onarılmasını engelleyebilir. PARP inhibitörleri, PARP proteinlerini bloke ederek etkisini gösterir (106).

Olaparib, BRCA mutasyonu olan kemoterapi almış, metastatik, HER-2 negatif meme kanserinde kullanılır. Bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, iştahsızlık, tat değişiklikleri, anemi, karın ağrısı ve kas ve eklem ağrısı gibi yan etkileri olabilir. Nadiren, PARP inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi geliştiği görülmüştür (106).

2.4.2.3. Endokrin Tedavi

Östrojen, kadınlarda meme kanserinin erkeklerden daha fazla görülmesinin ana sebebidir. Kadınlarda premenopozal dönemde overler östrojenin ana kaynağını oluştururken, postmenopozal dönemdeki östrojen surrenal, yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer ve meme dokusundaki adrenal androjen öncüllerinin östrojenlere aromatisasyonu sonucu oluşur (107). Meme kanserinde verilen hormonal tedavide hedef östrojen yapımının veya fonksiyonunun engellenmesidir (107). Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör hormon reseptör (HR) pozitifliğidir. Hormon reseptörlerinin % 1 gibi zayıf pozitifliğinde bile endokrin tedavinin etkili olduğu söylenmektedir (108). Hormon reseptörü negatif olan hastalarda endokrin tedavi etkili olmaz.

Tamoksifen: Tamoksifen, selektif östrojen reseptör ailesinin bir üyesidir. Anti-östrojenik özelliğinden dolayı 1970'te meme kanserinin tedavisinde kullanılmasına yönelik araştırmalar başlanmış ve 1977'de FDA tarafından postmenopozal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılması onaylanmıştır

(109). Meme dokusunda antiöstrojenik iken kemik ve endometriyumda östrojenik etkilidir.

Tamoksifen, oral 20 mg/gün dozunda opere edilen hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda nüks riskini azaltmak ve yaşam süresini uzatmak için kullanılır. Ayrıca karşı memede yeni kanser gelişme riskini de azaltır. Erken evre premenopozal hastalarda adjuvan veya neoadjuvan olarak başlanılabilir ve genellikle 5 veya 10 yıl boyunca kullanılır. (110). Hormon reseptörü pozitif DCIS hastalarına da 5 yıl tamoksifen verilmesi DCIS nüksünü ve invaziv meme kanserine dönüşme riskini azaltır. Bunun yanında metastatik hastalıkta da hastalığın progresyonunu yavaşlatır (101).

Toremifen: Tamoksifen'den tek farkı 4 pozisyonundaki ek klor atomu olan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) ailesindedir. Postmenopozal metastatik meme kanserli, ER+ veya ER durumu bilinmeyen hastalarda yapılan bir çalışmada tamoksifenle benzer etkide olduğu görüldükten sonra adjuvan endokrin tedavide de kullanılmıştır (111).

Overlerin Ablasyonu-Over Fonksiyonlarının Supresyonu: Pre-perimenopozal erken evre meme kanserli hastalarda over fonksiyonlarının supresyonu hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım yararı sağlar. Overlerin ablasyonu RT veya cerrahi ile yapılabilir (112). Cerrahi overyan ablasyon hızlı ve kalıcı ovaryan yetmezlik sağlamanın yanında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilerde over kanseri riskini de yok eder. RT ile ise over fonksiyonlarının baskılanması tam olmayabilir veya gecikebilir (107).

Over fonksiyonunun supresyonu için LHRHa kullanılır. Metastatik HR+ meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada LHRHa ve ooferektomi'nin etkinliğinin eşit olduğu gösterilmiştir (113). LHRHa sentetik peptid yapılıdır. Endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktiftir, reversibl olarak kimyasal kastrasyon yapar (114). LHRHa'nin (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin) etkileri genellikle geri dönüşümlüdür, ilacı bıraktıktan sonra tekrar over fonksiyonlarının başlama ihtimali yaş ile ilişkilidir. Menopoz semptomlarına sebep olurlar. Erken menopoz osteoporoz ile ilişkili olabileceğinden kemik mineral dansitesi ölçülmelidir.

Aromataz İnhibitörleri (Aİ): Postmenopozal kadınlardaki östrojenin kaynağı surrenal bezlerden salgılanan androjenlerdir. Androjenler periferik dokularda aromataz enzimiyle östrojene dönüştürülür. Aromataz inhibitörleri bu enzimi inhibe ederek östrojen sentezini engeller (112). Günümüzde kullanılan 3. kuşak Aİ (anastrozol, letrozol ve eksemestan) aromataz enzimini selektif olarak inhibe ederler. HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalıktır ve 5 yıldan sonra nüks riski azdır. Fakat HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu gösterir. İlk 5 yılda genelde % 60 oranında, 5 yıldan sonra (6-15. yıllar) ise % 40 oranında nüks görülür (115).

Aminoglutetimid: İlk bulunan aromataz inhibitörüdür, metastatik meme kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde kullanılır. Anastrozol ve letrozol, aminoglutetimiden daha güçlü aromataz inhibisyonu yaparlar.

Anastrozol: Anastrozol, aminoglutetimide benzeyen bir triazol derivativesidir. Anastrozol, aromataz enzimine daha selektiftir ve non-steroid aromataz inhibitörü olduğundan adrenal steroid sentezini bozmaz. Bu nedenle anastrozol kullanan hastalara kortikosteroid tedavisi verilmesi gerekli değildir. Tamoksifene duyarlı metastatik meme kanserli postmenopozal kadınlarda anastrozol iki farklı dozda (1mg/gün ve 10mg/gün) ve megestrol asetat standart dozu (günlük 40mg/4kez oral yoldan) karşılaştırılmıştır. Bu tedaviler yanıt oranı ve hastalığın ilerlemesi yönünden karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmamış. Fakat ortalama 31 aylık takipte anastrozol kullanılan grupta genel sağkalımın megestrol asetata göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Fakat anastrozolün 10mg/gün ile 1mg/gün dozunda alan gruplar arasında genel sağkalım süresi açısından farklılık görülmemiş. Ortalama yaşam sürelerinin 1mg/gün anastrozol alan grupta 26,7 ay, 10mg/gün anastrozol alan grupta 25,5 ve megestrol asetat alan grupta 22,5 ay olduğu görülmüş. Ayrıca hastalar anastrozolu daha iyi tolere edebilmiştir (116).

Letrozol: Letrozol de bir triazol derivativesidir. Postmenopozal hormon reseptörü pozitif olan hastaların alındığı bir çalışmada letrozol ile megestrol asetat'ın karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda letrozolün cevap oranını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca letrozolün 2,5 mg/gün dozunda kullanımının 0,5 mg/gün olarak kullanımından daha iyi cevap oranına sahip olduğu görülmüştür (117).

Eksemestan: FDA tarafından meme kanseri tedavisi için geliştirilen 3. kuşak ve piyasada bulunan tek steroidal yapıda aromataz inhibitörüdür. Geri dönüşümsüz olarak yaklaşık % 98 oranında aromataz inhibisyonu sağlar. İleri evre postmenopozal meme kanseri hastalarında günlük 25 mg dozunda kullanılır.

Tamoksifen veya Aİ Yan Etkileri

Bu ilaçların yan etkileri azdır ve genellikle iyi tolere edilir. Tamoksifen ve Aİ etki mekanizmaları farklı olduğu gibi yan etkileri de farklıdır. Yan etkileri kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve jinekolojik organlarda görülür. İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kolesterol yüksekliği Aİ verilen hastalarda daha fazla görülür. Tamoksifen kullanan hastalarda ise kardiyovasküler hastalık riski azalmıştır fakat trigliserit yüksekliği olabilir. Derin ven trombozu riski tamoksifen hastalarda Aİ alan hastalarla karşılaştırıldığında % 1-2 daha fazla görülür (118).

Aİ kullanan hastalarda osteoporoz ve kırık riski artmıştır. Tamoksifen ise kemik üzerinde östrojen gibi etki göstererek postmenopozal hastalarda osteoporoz riskini azaltır (107). Aİ ayrıca kemik ve eklem ağrısı yapabilir. Ağrı simetrik ve sabah tutukluğu eşlik edebilir. Artralji hastaların % 50'sinde görülür ve en sık tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelir (119).

Ateş basmaları, benign ve malign endometriyal patolojiler ve vajinal akıntı ise tamoksifen kullanan hastalarda daha fazla görülür. Aİ kullanan hastalarda ise vajinal kuruluk, disprenü ve libido kaybı gibi semptomlar daha fazladır (119).

Hormonal tedavi alan tüm hastalara düzenli jinekolojik kontrol önerilmeli ve anormal vajinal kanama, lekelenme veya vajinal akıntının arttığı durumlarda jinekolojik kontrol hemen yapılmalıdır. Özellikle karın ve kalça bölgesinde yağlanma, saç dökülmesi, ciltte kuruluk, unutkanlık, ödem ve karaciğer enzimlerinde yükselme her iki ilaç grubunu kullanırken meydana gelebilecek diğer yan etkilerdir (120).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alındıktan sonra çalışmamıza başlandı (Etik Kurul Onay numarası: 2017/22-4). Çalışmaya Ocak 2012–Şubat 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilimdalı'nda takipli olan hormon reseptörü pozitif, adjuvan hormonoterapi verilen 637 meme kanserli kadın hasta dahil edildi. Meme kanseri tanısı alan 1867 hastanın dosyası incelenmiş olup klinik takipte çalışma parametreleri açısından eksikliği olanlar çalışma dışı bırakıldıktan sonra 637 tane hastaya adjuvan hormonoterapi verildiği belirlenmiştir. Hastane elektronik veri tabanı ve Tıbbi Onkoloji dosya arşivinden faydalanılarak adjuvan hormonoterapi verilen hastaların yaşı, menopoz durumu, tanı anındaki vücut kitle indeksleri (VKİ), ek hastalık olarak diyabet varlığı, tanı anında bakılan LDL kolesterol değerleri, tiroid hormon bozukluğu, tanı tarihi, yapılan cerrahi şekli, histopatolojik tanısı, tümör derecesi, tanı anındaki hastalık TNM evresi, hormon reseptör durumu (ER/PR pozitifliği), cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması, verilen adjuvan kemoterapi ve adjuvan hormonoterapiler, radyoterapi verilip verilmediği, metastaz gelişen hastalarda metastaz tarihi, varsa ölüm nedeni ve zamanını içeren tüm veriler kaydedilmiştir. Bu hastaların takipleri sırasında 82 tanesinde metastaz gelişmiş olup bunların hastalısız sağkalım süreleri ay olarak hesaplanmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) kategorileri DSÖ kriterlerine göre düşük ağırlıklı <18,5 kg/m²; normal sınırlar 18,5-24,9 kg/m²; 1. derece obezite 25-29,9 kg/m²; 2. derece obezite 30,0-39,9 kg/m²; 3. derece obezite >40 kg/m² olacak şekilde belirlemiştir. Çalışmamıza VKİ <18,5 kg/m² olanlar dahil edilmemiş olup VKİ <25 kg/m² olanlar 1 grup olarak ele alınmıştır.

Tanı konulan diyabet var veya yok şeklinde sınıflandırılmıştır. Tanı anındaki LDL (low density lipoprotein) kolesterol seviyeleri <100 mg/dl normal, >100 mg/dl yüksek olarak ve tanı anında bilinmeyenler de ayrı bir grup olarak ele alınmıştır.

Tiroid fonksiyon bozukluğu da normal, hipotiroidik ve hipertiroidik olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran adjuvan hormonoterapi verilen meme kanserli hastalar çalışmaya alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Tanı anında uzak organ metastazı olan hastalar veya hormon reseptörü (ER/PR) negatif olan ve son 2 yıl içinde poliklinik takibine başvurmeyen hastalar, ayrıca kayıtlardan boy ve kilosuna ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz:

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı (yüzde), normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (min-maks) olarak verildi. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Tek Yönlü Varyans analiz testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Tip-I hata düzeyinin % 5 altında olan durumlar anlamlı kabul edildi. İki'den fazla grubu olan değişkenlerin Log rank analizi sonrası çoklu karşılaştırmaları, Tip-I hata düzeyine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Adjuvan hormonoterapi verilen 637 meme kanserli olgunun dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar VKİ'lerine göre sınıflandırıldı. VKİ <25 kg/m² olanlar 1.grup; VKİ=25-29,9 kg/m² olanlar 2.grup; VKİ=30,0-40 kg/m² olanlar 3.grup; VKİ> 40 kg/m² olanlar 4. grup olarak değerlendirildi. Her 4 gruptaki hasta sayıları tablo 4.1'de gösterilmiş olup 1. grupta 132 hasta (% 20,7), 2. grupta 219 hasta (% 34,4), 3. grupta 254 hasta (% 39,9) ve 4. grupta 32 hasta (% 5) mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vücut Kitle İndekslerine Göre Hasta Sayıları

Vücut Kitle İndeksi (kg/ m ²)	Hasta Sayısı (%)
<25	132 (% 20,7)
25-29,9	219 (% 34,4)
30,0-40	254 (% 39,9)
> 40	32 (% 5)

Lipit profili LDL kolesterol seviyesine göre belirlendi. Tanı anında LDL kolesterol düzeyi bakılmayanlar bilinmiyor olarak ele alındı, LDL kolesterol düzeyi bakılanlar da 100 mg/dl'nin altı normal, 100 mg/dl'nin üstü yüksek olarak değerlendirildi. Tanı anında LDL kolesterol bakılmayan 197 (% 30,9) hasta mevcuttu, 138 hastanın (% 21,7) kolesterol düzeyi normal, 302 hastanın (% 47,4) ise yüksek olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. LDL Kolesterol Düzeyine Göre Hasta Sayıları

LDL kolesterol (mg/dl)	Hasta sayısı (%)
<100 (normal)	138 (% 21,7)
>100 (yüksek)	302 (% 47,4)
Bilinmeyen	197 (% 30,9)

Diyabetes mellitus tanısının varlığına hastane elektronik veri tabanı ve Tıbbi Onkoloji dosya arşivinden faydalanılarak ulaşıldı. Bu hastalar VKİ'ne göre sınıflandırılmayıp tüm hastalar birlikte ele alındı. Hastaların 154'ünün diyabet tanısı mevcut olup, 483 hastanın diyabeti yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Diyabet Tanısına Göre Hasta Sayıları

Diyabet Tanısı	Hasta sayısı (%)
Var	154 (% 24,2)
Yok	483 (% 75,8)

Tiroid fonksiyon testleri de hastane elektronik veri tabanındaki sonuçlardan elde edildi. Hastalar tiroid hormon profiline göre hipotiroidik, hipertiroidik ve normal olarak sınıflandırıldı. Hastaların 571 (% 89,6)'inin tiroid fonksiyon testleri normaldi, 49 hasta (% 7,7) hipotiroidik, 17 hasta (% 2,7) ise hipertiroidikti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tiroid Hormon Profiline Göre Hasta Sayıları

Tiroid hormon profili	Hasta sayısı (%)
Normal	571 (% 89,6)
Hipotiroidi	49 (% 7,7)
Hipertiroidi	17 (% 2,7)

Hastalar tanı anındaki menopoza göre premenopozal ve postmenopozal olarak sınıflandırıldı. Premenopozal hasta sayısı 373 (% 58,6) olup 264 hasta (% 41,4) postmenopozal dönemde tanı almıştı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Menopoz Durumuna Göre Hasta Sayıları

Menopoz Durumu	Hasta sayısı (%)
Premenopozal	373 (%58,6)
Postmenopozal	264 (%41,4)

Hastaların tanı anındaki evreleri belirlendi. Evre 1 olan 82 hasta (% 12,9), evre 2 olan 329 hasta (% 51,6), evre 3 olan 226 (% 35,5) hastanın olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Evrelerine Göre Hasta Sayıları

Hastalık Evresi	Hasta Sayısı (%)
Evre 1	82 (% 12,9),
Evre 2	329 (% 51,6)
Evre 3	226 (% 35,5)

Verilen adjuvan hormonoterapiye göre hastalar gruplandırıldı. Hastaların 311 (% 48,8)'ine tamoksifen, 326 (% 51,2)'sına ise aromataz inhibitörü verildiği görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Verilen Adjuvan Hormonoterapiye Göre Hasta Sayıları

Adjuvan Hormonoterapi	Hasta Sayısı (%)
Tamoksifen	311 (% 48,8)
Aromataz inhibitörü	326 (% 51,2)

VKİ'lerine göre gruplandığımız hastalar östrojen reseptörü pozitifliği, progesteron reseptörü pozitifliği, menopoz durumu, evre, metastaz gelişmesi ve hastaların son durumu açısından değerlendirildi. VKİ grupları arasında tanı anındaki menopoz durumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ancak bunun dışında bakılan verilerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.8).

VKİ <25 kg/ m² olan 1.grupta ER pozitif olan 121, negatif olan 11 hasta;

VKİ 25-29,9 kg/ m² olan 2.grupta ER pozitif olan 192, negatif olan 27 hasta;

VKİ 30,0-40 kg/ m² olan 3.grupta ER pozitif olan 222, negatif olan 32 hasta;

VKİ > 40 kg/ m² olan 4. grupta ER pozitif olan 30, negatif olan 2 hasta vardı.

Gruplar arasında ER pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olup p değeri 0,450'dir.

Progesteron reseptör durumu değerlendirildiğinde ise

- 1.grupta PR pozitif olan 114, negatif olan 18 hasta,
- 2.grupta PR pozitif olan 181, negatif olan 38 hasta,
- 3.grupta PR pozitif olan 201, negatif olan 53 hasta,
- 4.grupta PR pozitif olan 27, negatif olan 5 hasta vardı.

Gruplar arasında PR pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olup p değeri 0,341'dir.

Menopozal durumlarına göre hastalar premenopozal ve postmenopozal olarak sınıflandırıldı.

- 1.grupta 104 premenopozal, 28 postmenopozal hasta,
2. grupta 137 premenopozal, 82 postmenopozal hasta,
3. grupta 128 premenopozal, 126 postmenopozal hasta,
4. grupta 4 premenopozal hasta, 28 postmenopozal hasta mevcuttu.

Gruplar arasında menopoz durumu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiş olup $p < 0,001$ olarak hesaplandı. Hastaların VKİ'leri arttıkça gruplardaki postmenopozal hasta sayısının premenopozal hasta sayısına oranında artış olduğu görüldü.

VKİ grupları arasında evreler arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olup p değeri 0,768'dir. Her gruptaki evre 1, 2, 3 olan hasta sayısı şu şekildeydi;

- 1.grupta evre 1 olan 19, evre 2 olan 74, evre 3 olan 39 hasta,
- 2.grupta evre 1 olan 30, evre 2 olan 110, evre 3 olan 79 hasta,
- 3.grupta evre 1 olan 29, evre 2 olan 130, evre 3 olan 95 hasta,
- 4.grupta evre 1 olan 4, evre 2 olan 15, evre 3 olan 13 hasta mevcuttu.

VKİ grupları arasında metastaz gelişip gelişmemesi ve hastaların son durumu üzerinde etkisinin olup olmadığına bakıldı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. Hastaların takibinde 82 tanesinde metastaz geliştiği, diğer 555 hastada ise metastaz gelişmediği görüldü, metastaz gelişmesine göre hasta sayısı gruplara göre şu şekilde idi.

- 1.grupta metastaz gelişen 22, metastaz gelişmeyen 110 hasta,
- 2.grupta metastaz gelişen 25, metastaz gelişmeyen 194 hasta,
- 3.grupta metastaz gelişen 30, metastaz gelişmeyen 224 hasta,

4.grupta metastaz gelişen 5, metastaz gelişmeyen 27 hasta vardı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olup p değeri 0,467 olarak hesaplandı.

Tüm hastalar son durumlarına göre de değerlendirildi, ancak ölüm sebepleri ayrı ayrı olarak değerlendirilmedi, 637 tane hastanın 35 tanesi takip sırasında herhangi bir sebepten ötürü ex olmuştu, diğer 602 hasta ise yaşıyordu.

1.grupta ex olan 11, yaşayan 121 hasta,

2.grupta ex olan 9, yaşayan 210 hasta,

3.grupta ex olan 13, yaşayan 241 hasta,

4.grupta ex olan 2, yaşayan 30 hasta vardı. VKİ grupları arasında son durum üzerinde de istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü, p değeri 0,400'tür.

Tablo 4.8. VKİ Gruplarında Hasta Tümör İlişkisi

VKİ	<25 kg/m ² (n=132)	25-29,9 kg/m ² (n=219)	30,0-40kg/m ² (n=254)	>40 kg/ m ² (n=32)	<i>p</i>
ER					
Pozitif	121	192	222	30	0,450
Negatif	11	27	32	2	
PR					
Pozitif	114	181	201	27	0,341
Negatif	18	38	53	5	
Menopoz Durumu					
Premenopozal	104	137	128	4	<0,001
Postmenopozal	28	82	126	28	
Evre					
Evre I	19	30	29	4	
Evre II	74	110	130	15	0,768
Evre III	39	79	95	13	
Metastaz					
Evet	22	25	30	5	0,467
Hayır	110	194	224	27	
Son Durumu					
Yaşıyor	121	210	241	30	0,400
Ex	11	9	13	2	

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, n= hasta sayısı)

(p<0,05 ise anlamlı kabul edildi)

4.1. Hastaliksız Sağkalım Süreleri

Çalışmaya dahil edilen 637 hastanın 82 tanesinde metastaz gelişmiş olup hastaliksız sağkalım (HSK) süreleri ay olarak hesaplandı. HSK süresi VKİ, diyabet varlığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, lipit profili ve verilen adjuvan hormonoterapiye göre ayrı ayrı bakılıp metabolik hastalıkların HSK süresini etkileyip etkilemediğine bakıldı.

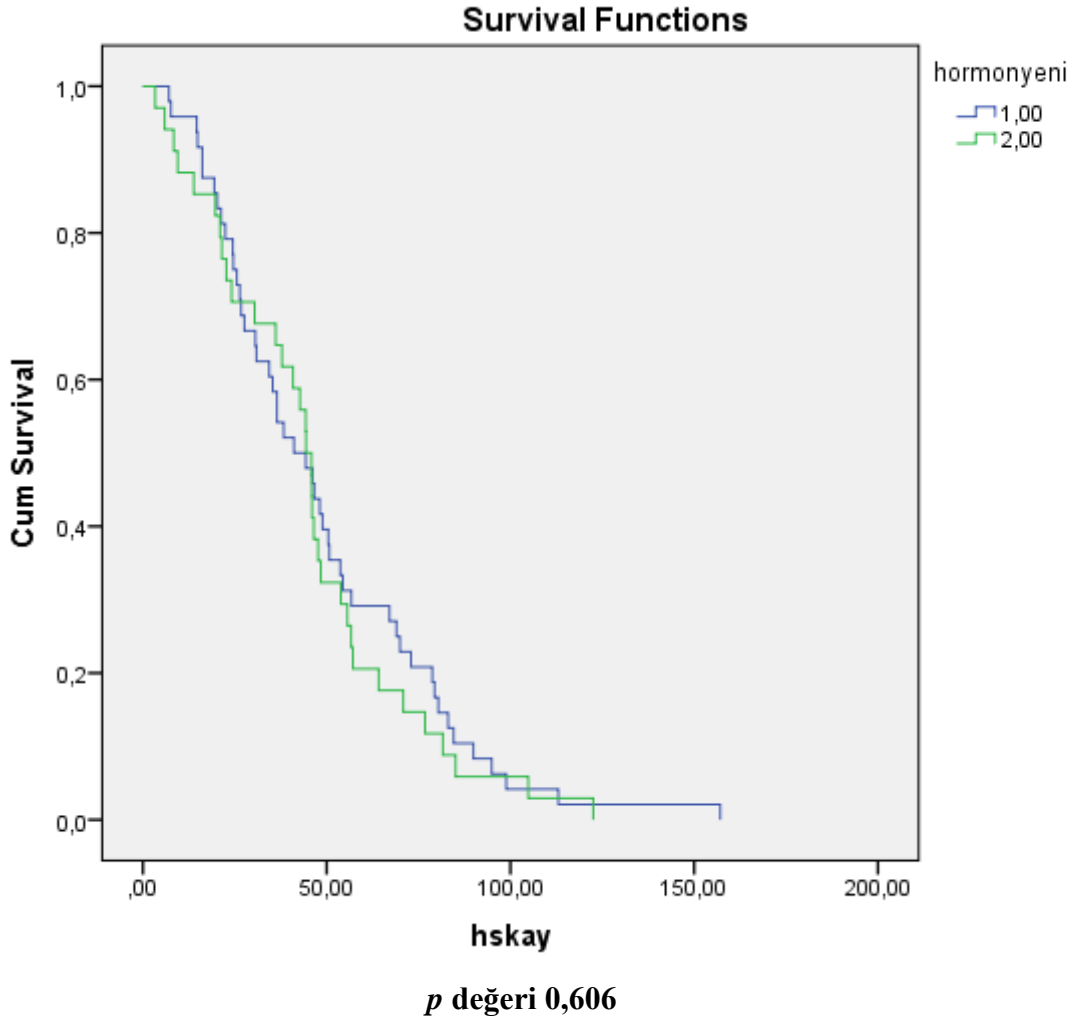
Metastaz gelişen hastalar VKİ'ne göre gruplandırıldığında hasta sayıları řu şekilde idi. 1. grupta 22 hasta, 2. grupta 25 hasta, 3. grupta 30 hasta, 4. grupta ise 5 hasta bulunmakta idi. VKİ <25 kg/m² olan 1.gruptaki hastaların ortanca HSK süresi 49,07 (8,40-122,53) ay, VKİ 25-29,9 kg/m² olan 2.gruptaki hastalarınki 46,63 (7,10-157,10) ay, VKİ 30,0-40 kg/m² olan 3. gruptaki hastalarınki 39,33 (5,90-113,03) ay ve VKİ> 40 kg/m² olan 4.gruptaki hastalarınki ise 22,70 (3,33-44,33) ay olarak hesaplandı. VKİ grupları arasında HSK süresi açısından bakılan istatistiksel analizde p değeri 0,164 saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ancak hastaların VKİ'lerinin arttıka HSK süresinin kısaltıldığı görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. VKİ Gruplarında HSK Süreleri

VKİ	VKİ Grupları				p
	<25 kg/m ² (n=22)	25-29,9 kg/m ² (n=25)	30,0-40 kg/m ² (n=30)	> 40 kg/m ² (n=5)	
HSK süresi (ay)	49,07 (8,40- 122,53)	46,63 (7,10- 157,10)	39,33 (5,90- 113,03)	22,70 (3,33- 44,33)	0,164

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HSK: Hastaliksız sağkalım, n=olgu sayısı)
(p<0,05 ise anlamlı kabul edildi)

Ayrıca verilen adjuvan hormonoterapiye göre HSK sürelerinin etkilenip etkilenmediğine de bakıldı. Hastaların 48 tanesine adjuvan hormonoterapi olarak tamoksifen, 15 tanesine anastrozol, 19 tanesine de letrozol verilmiş olup toplam 34 tanesine de aromataz inhibitörü verilmişti, tamoksifen verilen grupta ortalama HSK süresi 41,10 (7,10-157,10) ay, aromataz inhibitörü verilen grupta ise 44,40 (3,33-122,53) ay olarak hesaplandı, verilen adjuvan hormonoterapinin HSK süresini istatistiksel olarak etkilemediği görüldü, p değeri 0,606 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Adjuvan Hormonoterapiye Göre HSK Süreleri

(Not; 1: Tamoksifen verilen grup, 2: Aromataz inhibitörü verilen grup, hskay: Hastaliksız sağkalım süresi ay olarak, $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi)

Adjuvan hormonoterapi olarak tamoksifen veya aromataz inhibitörü verilen hastaların HSK süreleri VKİ'ne göre ayrı ayrı hesaplandı. Tamoksifen verilen 48

hastanın 17'sinin VKİ <25 kg/m² idi ve bunların ortanca HSK süresi 50,4 (14,8-89,9) ay, 14 hastanın VKİ 25-29,9 kg/m² olup ortanca HSK süresi 42,4 (7,1-157,1) ay, VKİ 30,0-40 kg/m²'nin hasta sayısı ise 17 olup ortanca HSK süresi 36,5 (16,1-113,0) ay olduğu görüldü. Tamoksifen verilen grupta VKİ 40 kg/m²'nin üzerinde hasta olmamasına rağmen gruplardaki hastaların HSK süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi, p değeri 0,859 olarak hesaplandı (Tablo 4.10).

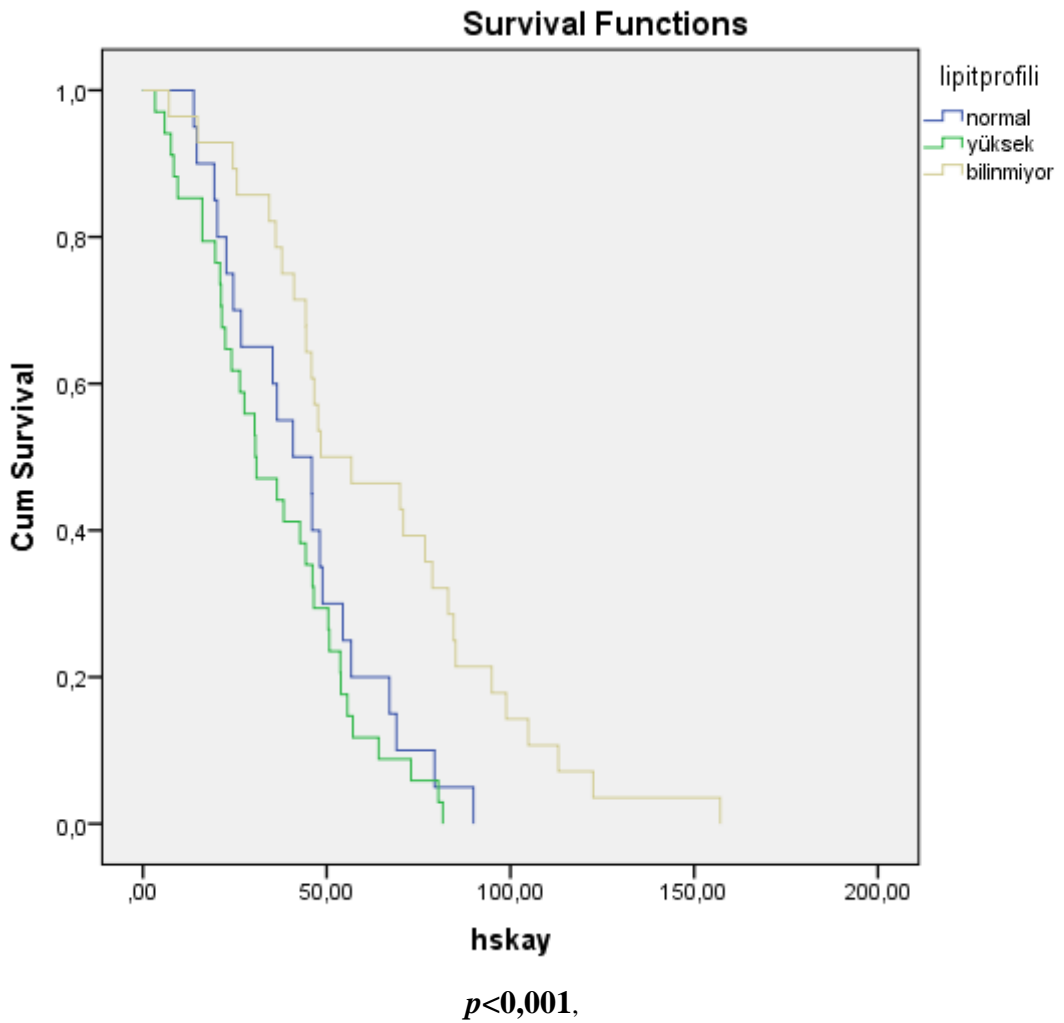
Aromataz inhibitörü verilen toplam hasta sayısı 34 olup VKİ <25 kg/m² olan grupta 5 hasta, VKİ 25-29,9 kg/m² olan grupta 11 hasta, VKİ 30,0-40 kg/m² olan grupta 13 hasta ve VKİ 40 kg/m²'nin üzerinde olan grupta 5 hasta mevcuttu. Gruplardaki hastaların ortalama HSK süresi sırası ile 53,71 (± 42,2) ay, 53,7 (± 22,1) ay, 42,2 (±26,5) ay ve 25,3 (± 17,9) ay olarak hesaplandı, p değeri 0,105 olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa dahi aromataz inhibitörü verilen hastaların VKİ'lerinin arttıkça HSK sürelerinin kısaldığı görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Adjuvan Hormonoterapi Gruplarında VKİ'ne Göre HSK Süresi

		VKİ Grupları				
		<25 kg/m ²	25-29,9 kg/m ²	30,0-40,0 kg/m ²	40>kg/m ²	<i>p</i>
HSK süresi (ay)	Aİ (n=34)	53,71 (± 42,2) (n=5)	53,7 (± 22,1) (n=11)	42,2 (± 26,5) (n=13)	25,3 (± 17,9) (n=5)	0,105
	Tamoksifen (n=48)	50,4 (14,8-89,9) (n=17)	42,4 (7,1-157,1) (n=14)	36,5 (16,1-113,0) (n=17)	Hasta yoktu	0,859

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HSK: Hastalısız sağkalım, Aİ: Aromataz İnhibitörü alan grup, n:olgu sayısı, p<0,05 ise anlamlı kabul edildi)

Hastaların LDL kolesterol düzeylerinin HSK sürelerini etkileyip etkilemediğine bakıldığında 20 hastanın tanı anındaki LDL kolesterolü (<100 mg/dl) normal, 34 hastanınki yüksek (>100 mg/dl), 28 hastanın ise tanı anındaki LDL kolesterol değeri bilinmiyordu. LDL kolesterolü normal olan hastaların ortalama HSK süresi 43,01 (\pm 21,80) ay, yüksek olanlarınki 35,83 (\pm 21,29) ay, bilinmeyen hastalarınki ise 64,13 (\pm 35,25) ay olarak hesaplandı. LDL kolesterol değeri bilinmeyen grupta HSK süresi en uzun, yüksek olan grupta ise en düşük olarak saptandı. Lipit profilinin hastalısız sağkalım süresini istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkilediği görülmüş olup $p<0,001$ 'dir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. LDL Kolesterol Düzeyine Göre HSK süreleri

(hs kay: Hastalısız sağkalım süresi ay olarak, $p<0,05$ ise anlamlı kabul edildi.
(LDL kolesterol bilinmeyen grup ile hem normal hem de yüksek olan grup arasında anlamlı farklılık görüldü, bilinmiyor ile normal arasındaki p değeri 0,041; bilinmiyor ile yüksek arasındaki p değeri 0,002 saptandı.)

LDL kolesterol düzeylerinin HSK süresi üzerine etkisine tamoksifen ve aromataz inhibitörü verilen grupta ayrı ayrı bakıldığında tamoksifen verilen hastaların 17 tanesinin tanı anındaki LDL kolesterol değeri bilinmiyordu, 14 hastanunki normal, 17 hastanunki ise yüksek olarak saptandı. Tamoksifen verilip LDL kolesterol değeri bilinmeyen hastaların ortanca HSK süresi 56,73 (7,1-157,1) ay, normal olan hastalarınki 42,3 (14,6-89,9) ay, yüksek olanlarınki ise 30,9 (7,6-80,4) ay olarak hesaplandı. Bu analize yönelik p değeri 0,124 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ancak LDL kolesterol değeri yüksek olan hastaların HSK sürelerinin, tanı anındaki LDL kolesterol değeri bilinmeyen ve normal olan hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa olduğu görüldü (Tablo 4.11).

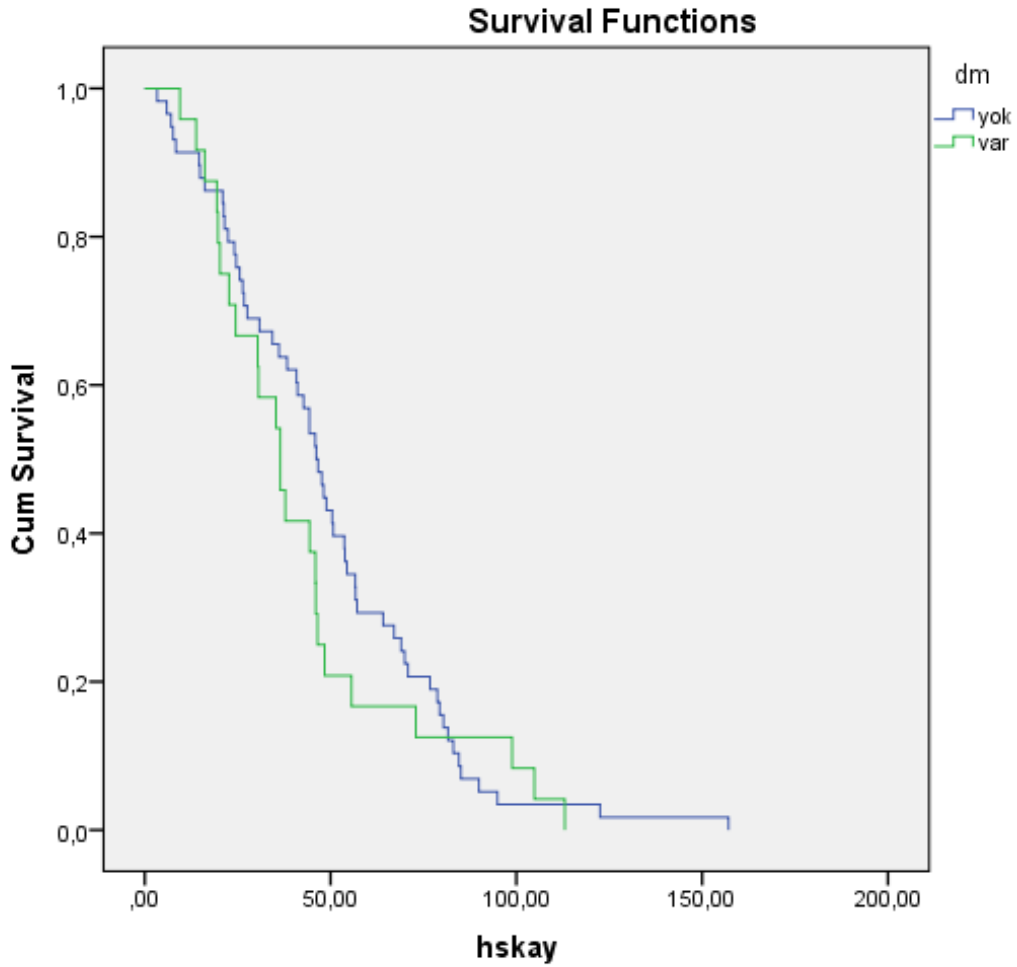
Aynı şekilde aromataz inhibitörü verilen hastalar ayrı ayrı incelendiğinde tanı anındaki LDL kolesterol değeri bilinmeyen 11 hasta, normal olan 6 hasta, yüksek olan ise 17 hasta olduğu görüldü. Bilinmeyen hastaların ortalama HSK süresi 65,4 ($\pm 29,01$) ay, normal olan hastalarınki 37,6 ($\pm 16,1$) ay, yüksek olan hastalarınki ise 34,6 ($\pm 23,09$) ay olduğu görüldü. HSK süresi olarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmış olup p değeri 0,008'dir. Aromataz inhibitörü verilen hastalarda LDL kolesterol değeri yüksek olan hastaların HSK süresinin en kısa, LDL kolesterol değeri bilinmeyen hastaların ise HSK süresinin en uzun olduğu görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Adjuvan Hormonoterapi ve LDL Kolesterolle Göre HSK Süresi

		Tanı anındaki LDL kolesterol değeri			
		Bilinmeyen	Normal	Yüksek	<i>p</i>
HSK süresi	Aİ	65,4 ($\pm 29,01$)	37,6 ($\pm 16,1$)	34,6 ($\pm 23,09$)	0,008
	(n=34)	(n=11)¹	(n=6)	(n=17)²	
(ay)	Tamoksifen	56,73 (7,1-157,1)	42,3 (14,6-89,9)	30,9 (7,6-80,4)	0,124
	(n=48)	(n=17)	(n=14)	(n=17)	

(HSK: Hastaliksız Sağkalım, n:olgu sayısı, $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi, ‘‘1’’ ile ‘‘2’’ arasında anlamlı farklılık görüldü, ‘‘1’’ ile ‘‘2’’ arasındaki p değeri 0,007 saptandı.)

Metastaz gelişen 24 hastanın diyabeti vardı, 58 hastanın ise diyabeti yoktu. Diyabeti olan hastaların ortanca HSK süresi 36,50 (9,46-113,03) ay, olmayanların ise 46,16 (3,33-157,10) ay olarak hesaplandı. Diyabetin HSK süresi üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüş olup p değeri 0,402'dir (Şekil 4.3).

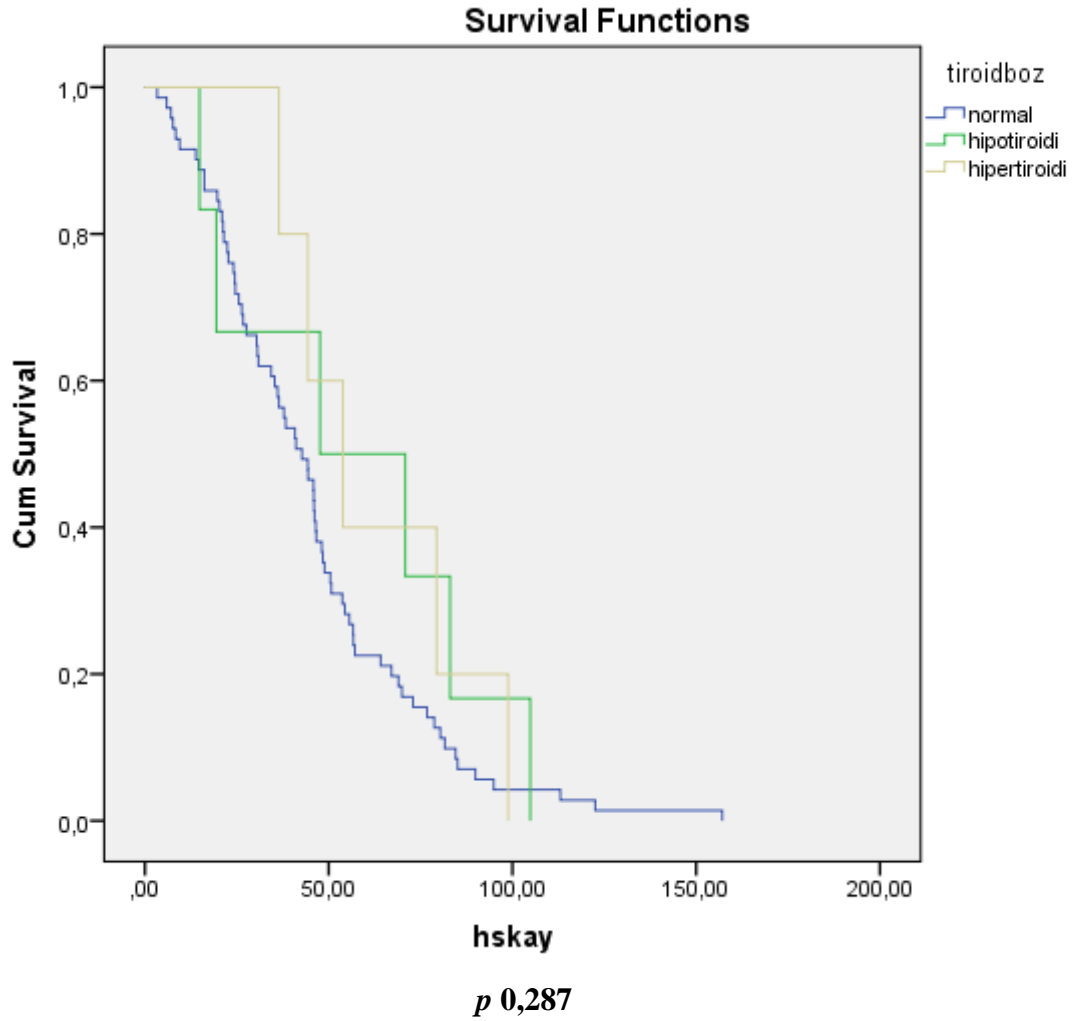


p 0,402

Şekil 4.3. Diyabet Tanısına Göre HSK Süreleri

(hskay: Hastalısız sağkalım süresi ay olarak, dm: tip 2 diyabet, $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi)

Tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirildiğinde hastaların 71 tanesinin (% 86,6'sının) ötiroid, 6 tanesinin (% 7,3) hipotiroidik, 5 (% 6,1) tanesinin ise hipertiroidik olduğu görüldü. Ötiroid hastaların ortanca HSK süresi 42,76 (3,33-157,10) ay, hipotiroid olanlarınkı 47,66 (14,86-104,90) ay, hipertiroidik olanların ise 53,86 (36,50-98,80) ay olduğu görüldü, p değeri 0,287 olup tiroid fonksiyon bozukluğunun HSK süresi üzerinde istatistiksel olarak etkisinin olmadığı görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tiroid Hormon Profiline Göre HSK Süreleri
(hskay: Hastalısız sağkalım süresi ay olarak, tiroidboz: tiroid hormon profili, $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup 2018 yılında Amerika’da 266,120 yeni vaka tespit edilmiştir (4). Obezite ise gelişmiş ülkelerde erişkinlerin % 36’sından fazlasını etkileyen önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (7). Obezitenin diyabet ve kalp hastalıkları üzerindeki olumsuz etkisi çok uzun zamandır biliniyorken son dekatlarda yapılan çalışmalarda ise meme kanseri de dâhil olmak üzere obezitenin kanserli hastalarda yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Sadece kansere bağlı mortalite üzerine değil meme kanseri görülme sıklığı üzerinde de etkisi vardır. Ayrıca obezite, kadınlarda meme kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (121). Aşırı kilolu veya obez postmenopozal kadınlarda normal kilolu kadınlara kıyasla meme kanseri gelişme riskinin 3 kat arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (122).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik durumların ve verilen hormonoterapinin pre ve postmenopozal kadınlardaki meme kanserinde HSK süresi üzerine etkileriyle ilgili ortak bir fikre varılamamıştır.

Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada hormon reseptörü pozitif adjuvan hormonoterapi verilen erken evre meme kanserli hastalarda VKİ’nin hastalığın evresi, hormon reseptör durumu, hastaların menopoz durumu, metastaz ve mortalite üzerine etkisinin olup olmadığına bakıldı ve menopoz durumu dışında VKİ’ne göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Daha önceki yapılan çalışmalara paralel olarak VKİ arttıkça gruptaki postmenopozal hasta sayısının arttığı gözlemlendi. Ayrıca bu hasta grubunda obezite ve hiperlipideminin HSK süresi üzerine olumsuz etkisinin olduğu görüldü. Diyabet varlığı ve tiroid fonksiyon bozukluğunun ise HSK süresine olumsuz bir etkisine rastlayamadık.

Obezitenin erken evre meme kanserinde olumsuz bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (123). Ancak bunun tam nedeni açıklığa kavuşturulamamıştır. Obezitenin hastalığın biyolojisini etkilediği veya obez hastalara etkili tedavinin daha az verilmesi ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (124). Loi ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada obezitenin postmenopozal kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğu ve meme kanseri tanısı konulduktan sonra kilo alımının sağkalımı azalttığı ve büyük tümör yükü ve daha yüksek grade gibi daha

kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Colleoni ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada obez hastalara daha düşük dozda adjuvan kemoterapi verildiği ve bunun da hastalığın kötü sonuçları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (125). Bununla birlikte Breast International Grup (BIG) 02-98 çalışmasında lenf nodu pozitif 2887 meme kanserli hastanın alındığı retrospektif çalışmada obez ve normal kilolu hastalarda adjuvan kemoterapi dozundan bağımsız olarak hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım açısından obezitenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (45).

Meme kanserli obez hastalarda östrojen sentezi, insülin direnci, değiştirilmiş adipokin ve sitokin üretimi gibi çeşitli biyolojik mekanizmaların kötü prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (46). Obez hastalarda östron, östradiol ve dolaşan serbest östradiol seviyeleri daha yüksek, SHBG düzeyi ise daha düşüktür (126). Buna ek olarak adipositler tarafından salgılanan sitokinler tümör hücre büyümesini ve daha fazla östrojen üretimini sağlayan aromataz enzim düzeyini yükseltir (127). Ayrıca obezite subklinik inflamasyona neden olarak aromataz seviyelerini arttıran proinflamatuvar medyatörlerin seviyelerini arttırır (128).

Şendur ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları 826 tane hormon reseptörü pozitif premenopozal hastanın alındığı bir çalışmada hastalar VKİ'ne göre gruplandırılmış, VKİ<25 olanlar normal kilolu (408 kişi), VKİ 25 ve 25 üzeri olanlar ise aşırı kilolu ve obez (418 kişi) olarak değerlendirilmiştir. Tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım süresi VKİ gruplarında benzer iken, 3 yıllık toplam sağkalımın aşırı kilolu veya obez grupta daha kötü olduğu görülmüştür (129).

Avusturya Meme ve Kolorektal Kanser Çalışma Grubu'nun (ABCSSG-12) 2011 yılında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli premenopozal hastalarda yaptığı bir çalışmada 1684 hasta ele alınmış olup anastrozol ile tamoksifenin etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastaların üçte ikisi (1111 kişi) normal kilolu, üçte biri (391 kişi) ise obez veya kilolu gruptaydı. Bu çalışma sonucunda anastrozol verilen obez veya kilolu olan grup, normal kilolu grup ile karşılaştırıldığında nüksün yaklaşık % 60 oranında daha fazla olduğu, mortalitenin de 3 kat arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Tamoksifen verilen grupta ise VKİ'nin herhangi bir prognostik etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca normal kilolu grupta

da anastrozol ile tamoksifen karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (130).

Sestak ve arkadaşları anastrozolün postmenopozal hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli obez hastalarda nüksleri önlemede tamoksifenden daha etkili olduğunu göstermek için yaptıkları bir çalışmada 4939 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kurdukları hipotezin aksine tamoksifenin tüm VKİ gruplarında eşit etkinlikte olduğu, anastrozolün ise VKİ'si 30'un üzerinde olan postmenopozal hastalarda daha az etkili olduğu görülmüştür (131).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan bu çalışmalara paralel olarak Aİ verilen hastalarda VKİ arttıkça, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa dahi hastalısız sağkalım süresinin kısaldığı görüldü. Tamoksifen verilen grupta VKİ 40 mg/m²'nin üzerinde hiç hasta olmasa dahi VKİ'nin HSK süresi üzerine olumsuz etkisi saptanmadı.

Hiperlipidemi genellikle obezite ile birlikte fakat meme kanserinde bağımsız bir risk veya prognostik faktör olarak etkisi daha belirsizdir. Alikhani ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı prelinik bir çalışmada hiperlipideminin meme tümörü büyümesini, insidansını ve metastazını arttırdığını göstermektedir. Alikhani ve arkadaşları bu çalışmada kolesterolün protein kinaz B (Akt) sinyalini indüklediğini ve fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K)/Akt yolağının kolesterol aracılı aktivasyonunun meme tümör hücrelerinin artmış proliferasyonu için sebep olabileceğini göstermişlerdir (132). Nelson ve arkadaşları 2014 yılında yaptığı diğer bir prelinik çalışmada sitokrom P450 oksidaz, sterol 27 hidroksilaz (CYP27A1) tarafından üretilen bol miktarda birincil kolesterol metaboliti olan 27 hidroksikolesterolün (27HC) pro tümörijenik etki gösterdiği görülmüştür (133).

Ancak epidemiyolojik çalışmalarda hiperlipideminin meme kanseri riski ve progresyonu üzerindeki etkisi hakkında ortak fikir birliğine ulaşılmamıştır. Kaye ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı toplum tabanlı bir kohort çalışmasında hiperlipidemisi olmayan kadınlarla, tedavi edilmemiş veya halen statin dışı lipid düşürücü ilaçlarla tedavi edilen hiperlipidemisi olan hastalar meme kanseri gelişme riski açısından karşılaştırıldığında, hiperlipidemisi olan hastalarda meme kanseri riskinin orta derecede arttığı görülmüştür (134).

Santos ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada 244 meme kanserli hasta değerlendirilmiş olup hastalar tanı anındaki LDL kolesterol düzeyine göre sınıflandırılmıştır. Tanı anında LDL kolesterol değeri daha yüksek olan meme kanserli hastaların daha fazla proliferatif ve daha ileri evrelerde tanı aldığı görülmüştür. Ayrıca 25 aylık takipte, LDL kolesterol değeri en yüksek olan grupta hastaliksız sağkalım süresinin LDL kolesterol değeri en düşük olan grupla karşılaştırıldığında % 12 daha kısa olduğu görülmüştür (135).

Li ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada preoperatif yüksek HDL kolesterol düzeylerinin genel sağkalımı arttırdığı, anormal LDL kolesterol ve total kolesterol ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (136).

Bizim çalışmamızda da hastaların tanı anında bakılan LDL kolesterol değerleri dikkate alınmış olup hastaların % 24'ünün (20 kişi) tanı anındaki LDL kolesterol değeri 100 mg/dl'nin altı olup bu grupta ortalama HSK süresi 40,86 (13,83-89,6) ay olarak hesaplandı. Hastaların % 42'sinin (34 kişi) LDL kolesterol değeri 100 mg/dl'nin üstündeydi, bu grupta ortalama HSK süresi 30,63 (3,33-81,60) ay olarak en düşük ve hastaların % 34'ünün ise (28 kişi) tanı anındaki LDL kolesterol değeri bilinmiyordu ve HSK süresi bu grupta en yüksek olup 48,4 (7,10-157,10) ay olarak tespit edildi. Ayrıca tamoksifen ve Aİ verilen hastalar LDL kolesterol düzeyi ile HSK süresi arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde LDL kolesterol düzeyi bilinmeyen hastaların HSK süresinin en uzun, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastaların ise HSK süresinin en kısa olduğu görüldü. LDL kolesterol düzeyi yüksek ve tamoksifen verilenlerde HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ancak Aİ verilenlerde LDL kolesterol yüksek olanlarda HSK süresi kısalmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi. LDL kolesterol değeri yüksek olan grupta HSK süresinin en kısa olması bize HSK üzerine LDL kolesterolün de olumsuz etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Diyabet, kadın ve erkeklerde en yaygın kronik hastalıklardandır. Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, inme, diyabetik nöropati, amputasyon, böbrek yetmezliği ve körlük gibi diyabet komplikasyonları neredeyse her toplum için engelliliğin artmasına, yaşam beklentisinin azalmasına ve büyük sağlık maliyetlerine neden olmaktadır. Diyabet ve komplikasyonları, gelişmiş ülkelerdeki

ölüm nedenlerinin önemli sebebidir ve birçok gelişmekte olan ülkede, diyabetin insidans ve prevalansı hızla artmaktadır (137).

Diyabetli kadınlarda artmış meme kanseri riski son zamanlarda yapılan birçok araştırmaya konu olmuştur. Hem meme kanseri hem de diyabetin yaşlanan toplumumuzda yaygınlaşması bunu önemli bir halk sağlığı problemi haline getirmektedir.

Boyle ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, meme kanseri riskinin diyabetle anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu ilişki Tip 2 diyabetli postmenopozal kadınlarda gözlemlenmiş ancak premenopozal dönemdeki diyabetli kadınlarda meme kanseri riskinde önemli bir artış tespit edilmemiştir (10).

Tip 2 diyabetin meme kanseri riskini nasıl arttırdığına dair mekanizmalar bilinmemektedir. Obezite ve tip 2 diyabette insülin direncinin bir belirteci olan hiperinsülineminin potansiyel faktör olduğu düşünülmektedir (138). Ek olarak, obezite tip 2 diyabet ile ilişkilidir ve endojen östrojen seviyelerinde artışa neden olur. Tip 2 diyabette artan insülin, SHBG üretimini inhibe eder, testosteron da SHBG'e bağlanmak için östrojen ile yarıştığından serbest östrojen düzeylerinde artış olur (139). Hiperinsülinemi ayrıca meme kanserojen süreçlerinde rol oynayabilecek olan insülin benzeri büyüme faktörü I ile ortak etkilere de sahip olabilir (140).

Raza ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada yaşları 30-60 arasında değişen, 6 aydan daha kısa süreli emzirme öyküsü olan 208 meme kanserli hastanın rastgele kan glikoz düzeyi, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerine bakılmıştır. Hastalar aksiller lenf nodu metastazı olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında, aksiller lenf nodu metastazı olan grupta rastgele kan glikoz düzeyi, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyinin yüksek, HDL kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak hiperglisemi ve hiperlipidemi ile hastaliksız sağkalım arasında bağımsız bir ilişki gösterilememiştir (141).

Ancak bizim çalışmamızda hormon reseptörü pozitif 637 tane erken evre kanserli hastanın sadece % 24,2'sinin (154 kişi) diyabet tanısının olduğu, diğer 483 kişinin ise hiperglisemisinin olmadığı görüldü. Metastaz gelişen 82 hastaya baktığımızda da hastaların sadece % 29,2'sinin (24 hasta) diyabetinin olduğunu

saptadık, diğer 58 hastanın ise diyabeti yoktu. Diyabet tanısı olan hastaların HSK süresi 42,9 ay, diyabeti olmayanlarınki ise 49,04 ay idi. Diyabeti olan ve olmayan hastaların HSK süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen diyabeti olan hastaların HSK sürelerinin daha kısa olduğu tespit edildi.

Toplumdaki tiroid hastalığı prevalansı, meme kanseri prevalansı ile benzerdir ve tiroid hastalığı da meme kanseri gibi 8 kadından birinde görülür (142,143). Birçok invitro çalışmada yüksek tiroid hormon seviyelerinin östrojen benzeri etki (144) gösterdiğinin belirlenmesinden sonra tiroid hormon seviyeleri ile meme kanseri arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. İlk büyük çaplı çalışma 2016 yılında Sogaard ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışma toplum tabanlı bir kohort çalışması olup 4 177 429 hipo veya hipertiroidisi olan kadın hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda hipertiroidisi kadınlarda meme kanseri riskinin artmış olduğu, hipotiroidik kadınlarda ise meme kanseri riskinin hafifçe azaldığı görülmüştür (145).

Tosovic ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2014 yılında yayımlanan toplum tabanlı bir çalışmada 2185 hastanın ortalama 23,3 yıllık takibinde yüksek T3 seviyelerinin meme kanseri tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu görülmüştür (146).

Weng ve arkadaşları 2017 yılında Asya'lı 103 466 kadın hastanın alındığı bir çalışmada hipotiroidi veya hipertiroidinin her ikisinin de meme kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (147).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda tiroid hastalığı ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiş fakat tiroid hormon seviyelerinin meme kanserinde HSK süresi üzerindeki etkisine bakılmamıştır. Biz de çalışmamızda hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda tiroid hormon seviyeleri ile HSK süresi arasındaki ilişkiye baktık. Çalışmamızdaki hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastaların 71 tanesinin (% 86,6'sının) ötiroid olduğu, 6 tanesinin (% 7,3) hipotiroidik, 5 (% 6,1) tanesinin ise hipertiroidik olduğu görüldü. Hastaların çoğunluğu ötiroid olup bunların ortanca HSK süreleri 42,76 (3,33-157,10) ay, hipotiroid hastalarınki 47,66 (14,86-104,90) ay, hipertiroidik hastalarınki ise 53,86 (36,50-98,80) ay olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık

gözenmedi. Ötiroid olan hastaların HSK süresinin en kısa olması bize tiroid hormon seviyesinin HSK süresi üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda hiperlipidemi ile HSK süresinin azalması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptadık. Bu ilişki özellikle Aİ verilen hastalarda görülmüş olup tamoksifen verilen hastalarda böyle bir farklılık görülmedi. Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa dahi özellikle adjuvan homonoterapi olarak aromataz inhibitörü verilen hastalarda VKİ'nin arttıkça HSK süresinin kısaldığı, tamoksifen verilen hastalarda ise böyle bir farklılık olmadığı dikkat çeken bir sonuçtur.

Diyabet tanısı olan hastalarda HSK süresi daha kısa olmakla birlikte diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabet varlığının HSK süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Son olarak da tiroid hormon seviyesi ile HSK süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Çalışmamız verileri doğrultusunda hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli postmenopozal kadınlarda obezitenin ve hiperlipideminin kötü prognostik faktör olduğunu düşünmekteyiz ancak çalışmamızın retrospektif bir kohort çalışması olması sınırlayıcı bir faktördür. Hastalara ait ilk VKİ'lerinin alınmış olması ve sonradan bunun değişebileceği gerçeği çalışmamızın eksik kalan yönlerinden biridir. Ayrıca tüm hastaların tanı anındaki LDL kolesterol düzeylerine ulaşamamış olması da çalışmamızın eksik kalan yönlerindedir. Hastaların % 34'ünün tanı anındaki LDL kolesterol düzeylerine ulaşamamış olduğu ve bu hasta grubunda HSK süresinin en uzun olması çalışmamızın göze çarpan bir sonucudur.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Gelecekte yapılacak çok merkezli, daha fazla sayıda hastanın alındığı, randomize, prospektif çalışmalar, konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve meme kanseri tedavisi yanında obezite ve hiperlipidemi gibi ona eşlik eden metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi yaklaşımını geliştirecektir.

Ayrıca VKİ ve LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda aromataz inhibitörlerinin hastalısız sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisinden dolayı obez ve hiperlipidemik hastalarda adjuvan hormonoterapi seçiminde aromataz inhibitörleri dışındaki seçeneklerin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pierrotti MA, Micheli A, Sutcliffe SB. The 3rd International Cancer Control Congress: international collaboration in an era of cancer as a global concern. *Tumori*, 2009, 95: 565-7.
2. Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes, http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statisic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 December 12, 2013.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer J, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356: 1670-4.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 2018, 68: 7-30.
5. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık İstatistikleri. Ağ Sitesi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0> 20 Aralık 2017.
6. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserlerinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *Meme Sağlığı Dergisi*, 2011, 7: 47-67.
7. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States 2011-2014. *NCHS Data Brief*, 2015, 219: 1-8.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348: 1625-38.
9. Collette C, Collette HJ, Fracheboud J, Slotboom BJ, de Waard F. Evaluation of a breast cancer screening programme--the DOM Project, *European Journal of Cancer*, 1992, 12: 1985-8.
10. P Boyle, M Boniol, A Koechlin, C Robertson, F Valentini, K Coppens, L-L Fairley, M Boniol, T Zheng, Y Zhang, M Pasterk, M Smans, MP Curado, P Mullie, S Gandini, M Bota, G B Bolli, J Rosenstock and P Autier. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2012, 107: 1608-17.

11. Bart van der Burg, Rolf P, de Groot, Linda Isbrücker, Wiebe Kruijer, Siegfried W.de Laat. Oestrogen directly stimulates growth factor signal transduction pathways in human breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1991, 40: 215-21.
12. Cabioğlu N. Memenin Anatomisi Ve Fizyolojisi; Aydın A. Neoadjuvan Kemoterapi; Çırak Y. Göker E. Hedefe Yönelik Tedaviler. İçinde: Özmen V, Cantürk Z, Güler N, Koyuncu A, Çelik V, Kapkaç M, Müslümanoğlu M, Utkan Z (editörler). *Meme Hastalıkları Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 3-17; 473-79; 481-91.
13. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD (ed). *Diseases of the breast*, Third edition. Philadelphia, London, W.B.Saunders, 1986: 1-46.
14. Cody HS. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2010, 19: 507-17.
15. Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery*, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders-Elsevier, 2008: 1389-93.
16. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *Journal of Nuclear Medicine*, 1972, 13: 801-5.
17. Turashvili G, Bouchal J, Burkadze G, Kolar. Mammary gland development and cancer. *Ceskoslovenska Patologia*, 2005, 41: 94-101.
18. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese American women. *Journal of The National Cancer Institute*, 1974, 51: 479-83.
19. Breen N, A Cronin K, Meissner HI, Taplin SH, Tangka FK, Tiro JA, Mcneel TA. Reported drop in mammography: is this cause for concern? *Wiley InterScience* 2007, 109: 2405-9.
20. Toriola AT, Colditz GA. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention. *Breast Cancer Research And Treatment*, 2013, 138: 665-73.

21. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 1995, 196: 123-34.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2017. Accessed at www.nccn.org on July 20, 2017.
23. Ozmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol U, Dede I, Goker E, Gulluoglu BM, Isikdoğan A, Topal U, Uhri M, Utkan Z, Zengin N, Tuncer M. Preparation of Early Detection and Screening Programms for breast cancer in Turkey. The report of Early Detection and Screening Committee of The Ministry of Health of Turkey. *The Journal of Breast Health*, 2009, 5: 125-34.
24. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 139: 819-35.
25. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*, 2009, 169: 1364-71.
26. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1990, 15: 63-71.
27. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1480-89.
28. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270: 1563-68.
29. Ertürk İ, Yıldız B, Karadurmuş N. Hereditör meme kanseri, kalıtsal risk faktörleri ve genetik. *Türkiye Klinikleri-Tıbbi Onkoloji Dergisi*, 2018, 11: 8-12.
30. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Annual Review of Medicine*, 1998, 49: 425-36.
31. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies

- including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 2001, 358: 1389-99.
32. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *Journal of The National Cancer Institute*, 1981, 67: 327-33.
 33. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 1993, 15: 157-62.
 34. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 289: 3243-253.
 35. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the million women study. *Lancet*, 2003, 362: 419-27.
 36. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346: 2025-32.
 37. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Annals Of Epidemiology*, 2006, 16: 230-40.
 38. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Wirfalt E, Manjer J, Gonzales CA, Ardanaz E, Amiano P, Quiros JR, Navarro C, Martinez C, Berrino F, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Chang-Claude J, Chapelon FC, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Tjonneland A, Fons Johnson N, Overvad K, Kaaks R, Riboli E. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2007, 16: 36-42.

39. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Archives Of Internal Medicine*, 2006, 166: 2253-59.
40. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *British Journal Of Cancer*, 2007, 96: 1139-46.
41. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005, 14: 1991-97.
42. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of The National Cancer Institute*, 2004, 96: 29-37.
43. PA van den Brandt, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willet WC, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 152: 514-27.
44. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Phillips KA. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005, 14: 1686-91.
45. de Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P, Quinaux E, Crown JP, Vicente M, Giuliani R, Nordenskjöld B, Gutiérrez J, Andersson M, Vila MM, Jakesz R, Demol J, Dewar J, Santoro A, Lluch A, Olsen S, Gelber RD, Di Leo A, Piccart-Gebhart M. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin containing adjuvant chemotherapy: The experience of the BIG 02-98 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 119:145-53.

46. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, Malakhov DA, Rogozina OP, Dogan S, Cleary MP. Obesity and breast cancer: Status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer And Metastasis Reviews*, 2010, 29: 641-53.
47. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Journal of the American Medical Association*, 2006, 296:193-201.
48. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 2008, 58: 347-71.
49. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25: 2671-77.
50. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet*, 1999, 353:1993-2000.
51. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356: 227-36.
52. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294: 47-55.
53. Takkouche, B, Regueira-Mendez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Journal of The National Cancer Institute*, 2008, 100:1439-47.
54. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, Glas AM, Moore DH, Linn S, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ. Impact of mammographic screening

- on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, 130: 725-34.
55. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R . Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update From the American Cancer Society. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 314:1599-614.
 56. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 2007. 57: 75-89.
 57. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 1977, 9: 71-85.
 58. Tran-Thanh D, Arneson NC, Pintilie M, Deliallisi A, Warren KS, Bane A, Done SJ. Amplification of the prolactin receptor gene in mammary lobular neoplasia. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, 128: 31-40.
 59. Tulinius H, Bjarnason O, Sigvaldason H, Bjarnadottir G, Olafsdottir G. Tumours in Iceland, 10. Malignant tumours of the female breast. A histological classification, laterality, survival and epidemiological considerations. *Journal of pathology, microbiology and immunology*. 1988; 96: 229-38.
 60. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*, 1982, 6: 149-61.
 61. Eusebi V, Pich A, Macchiorlatti E, Bussolati G. Morphofunctional differentiation in lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*, 1977, 1: 301-14.
 62. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 1971, 21: 303-4.
 63. Chaudary M, Milis R, Lane E, Miller N. Paget's disease of the nipple: a ten years review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1986, 8: 139-46.

64. Bojian X, Haihong Z, Huanrong L, Binbin C, Ketao J, Feilin C. Synchronous bilateral Paget's disease of the breast: A case report. *Oncology Letters*, 2012, 4: 83-5.
65. Kaelin CM. Paget Disease. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds.) *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1007-13.
66. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K. A Paget's disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*, 2002, 95: 1-7.
67. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20: 3628-36.
68. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos One*, 2009, 4: 7646-95.
69. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, Tamimi RM. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34: 3308-14.
70. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 124: 801-7.
71. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, Isakoff S, Ellisen LW, Bardia A. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33: 3621-7.

72. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34: 1315-22.
73. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Anttila A, Lundin M, Isola J, Lundin J. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292: 1064-73.
74. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, Weaver DL, Schairer C, Taplin SH, Sherman ME. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Journal of The National Cancer Institute*, 2012, 104: 1218-27.
75. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 122: 27-34.
76. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang A, Hortobagyi GN, Valero V, Gonzalez-Angulo AM. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 3063-9.
77. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer*, 1998, 83: 1262-73.
78. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989, 63: 181-7.
79. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009, 117: 199-204.
80. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2005, 93: 1046-52.

81. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26: 3006-14.
82. Elston CW, Ellis IO, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, *Histopathology*. 1991, 9: 403-10.
83. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1994, 24: 41-7.
84. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 1474-81.
85. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29: 4014-21.
86. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1983, 309: 1343-7.
87. Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist*, 2011, 16: 276-85.
88. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25: 5287-312.

89. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, . Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1992, 10: 1049-56.
90. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26: 5697-704.
91. İğci A. Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*, 2002, 7: 67-77.
92. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1976, 294: 405-10.
93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998, 352: 930-42.
94. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, Sledge GW, Abeloff MD. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complet remission following induction treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16: 1669-76.
95. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, DeCensi A, Bruzzi P. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29: 2144-9.
96. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 39-51.
97. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton M, Ashy M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20: 1215-21.
98. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study

- of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 1124-30.
99. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte PF, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28: 1138-44.
 100. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JI, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008, 112: 533-43.
 101. American Cancer society, Hormone Therapy for Breast Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>, September 26, 2017.
 102. Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, Skaar TC, Gomez B, O'Brien K, Wang Y, Hilakivi-Clarke LA. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling, *Oncogene*, 2003, 22: 7316-39.
 103. Göksu SS, Coşkun HS, İleri evre hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında tedavi seçenekleri; yenilikler, direnç ile baş etme yolları. *Türkiye Klinikleri-Tıbbi Onkoloji Dergisi*, 2018, 11: 47-52.
 104. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 520-9.
 105. Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012, 490: 61-70.

106. American Cancer society, Targeted Therapy for Breast Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html#references>, June 5, 2018.
107. Harinhand-Herd S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine Therapy for Breast Cancer. In Bland KI, Copeland III EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. (eds.) *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. 4th ed. Saunders-Elsevier, Philadelphia, 2009: 1263-85.
108. Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer. we can not ignore the shades of gray. *American Journal of Clinical Pathology*, 2008, 130: 853-54.
109. Clemons M, Danson S, Howel A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review. *Cancer Treatment Reviews*, 2002, 28: 165–80.
110. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013, 381: 805-16.
111. Baumann CK, Castiglione-Gersch M. Estrogen receptor modulators and down regulators: optimal use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs*, 2007, 67: 2335-53.
112. Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy. In: Jacobs L, Finlayson CA. (eds). *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer: Expert Consult*. 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2011: 291-306.
113. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amorosa D, Balestrero M, D Matteis A, Sismondi P, Francini G, Petrioli R. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer. Results of a multicentric Italian study. *Annals of Oncology*, 1994, 5: 337-42.
114. Sanchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. *Clinical & Translational Oncology*, 2007, 9: 369-74.

115. Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, Ellard S, Norris B, Hayes M, Barnett J, Gelmon KA. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*, 2008, 112:1437-44.
116. Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Seminars In Oncology*, 1996, 23: 10-20.
117. Dombernovsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, Bezwoda W, Gardin G, Gudgeon A, Morgan M, Fornasiero A, Hoffmann W, Michel J, Hatschek T, Tjabbes T, Chaudri HA, Hornberger U, Trunet PF. Letrozol new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer double-blind randomized trial showing a dose effect improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 6: 453-61.
118. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor- Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 3784-96.
119. Monnier A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Annals of Oncology*, 2007, 18: 36-44.
120. Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 2008, 31: 595-605.
121. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*, 2002, 13: 741-51.
122. Sendur MAN, Aksoy S, Zengin N ve Altundag K. Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. *British Journal of Cancer*, 2012, 107: 1815– 19.

123. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA', Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29: 25-31.
124. Rose DP, Vona-Davis L. Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2009, 9: 1091-101.
125. Colleoni M, Li S, Gelber R, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet*, 2005, 366: 1108- 10.
126. Sinicrope FA, Dannenberg AJ. Obesity and breast cancer prognosis: Weight of the evidence. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29: 4-7.
127. Cleary MP, Grossmann M. Minireview: Obesity and breast cancer—The estrogen connection. *Endocrinology*, 2009, 150: 2537-42.
128. Morris PG, Hudis C, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, Brogi E, Crawford CB, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prevention Research*, 2011, 4: 1021-9.
129. Sendur MAN, Aksoy S, Ozdemir NY, Zengin N, Yazici O, Sever AR, Altundag K. Effect of body mass index on the efficacy of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of The Balkan Union of Oncology*, 2016, 21: 27-34.
130. Georg Pfeiler, Robert Königsberg, Christian Fesl, Brigitte Mlineritsch, Herbert Stoeger, Christian F. Singer, Sabine Poötlberger, Guenther G. Steger, Michael Seifert, Peter Dubsky, Susanne Taucher, Hellmut Samonigg, Vesna Bjelic-Radisic, Richard Greil, Christian Marth, and Michael Gnant. Impact of Body Mass Index on the Efficacy of Endocrine Therapy in Premenopausal Patients With Breast Cancer: An Analysis of the Prospective ABCSG-12 Trial. *American Society of Clinical Oncology*, 2010, 29: 2653-9.
131. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: An exploratory analysis from the ATAC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 3411-5.

132. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, and LeRoith D. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene*, 2013, 32: 961-7.
133. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, and LeRoith D. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene*, 2013, 32: 961-7.
134. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, and Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2002, 86: 1436-9.
135. Rodrigues dos Santos C, Fonseca I, Dias S, and Mendes de Almeida JC. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer*, 2014, 14: 132-2.
136. Li X, Tang H, Wang J, Xie X, Liu P, Kong Y, Ye F, Shuang Z, Xie Z, and Xie X. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *The Breast*, 2017, 32: 1-6.
137. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance. In: Gan D (ed). *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2006: 15-109.
138. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link *Cancer Causes Control*, 1996, 7: 605–25.
139. Conover CA, Lee PD, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein- 1 in obese and non-obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992, 74: 1355–60.
140. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, Carboni JM, Gottardis MM, Pennisi PA, Molinolo AA, Kurshan N, Mejia W, Santopietro S, Yakar S, Wood TL, LeRoith D. Insulinmediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Research*, 2010, 70: 741–51.
141. Raza U, Asif MR, Rehman AB, Sheikh A. Hyperlipidemia and hyper glycaemia in Breast Cancer Patients is related to disease stage. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2018, 34: 209-14.
142. U.S. breast cancer statistics. http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics October 16, 2018.

143. American Thyroid Association. <http://www.thyroid.org/mediamain/about-hypothyroidism/>. May 7, 2018.
144. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene*, 2002, 21: 761–8.
145. Sogaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 174: 409–14.
146. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Manjer J. T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study. *BMC Cancer*, 2014, 14: 536-46.
147. Weng C-H, Chen Y-H, Lin C-H, Luo X, Lin T-H. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMJ Open*, 2018, 8: 1-8.