



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ



TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERİNDE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER
(UZMANLIK TEZİ)**

Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. S. Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU

Dr. Ramazan AKSU

DİYARBAKIR
2009



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERİNDE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. S. Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU

Dr. Ramazan AKSU

**DİYARBAKIR
2009**

TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Yrd. Doç. Dr. S. Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU 'na, Yrd. Doç. Dr. Bilgehan KARADAYI 'ya Yrd. Doç. Dr. Ahmet DİRİER 'e ve Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN 'a teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimimde bilgi ve olanaklarından istifade ettiğim Nükleer tıp, Radyodiagnostik, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında çok büyük katkılarını gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmail Hamdi KARA 'ya, Yrd. Doç. Dr. İlker KELLE 'ye ve Uzm. Dr. H. Murat BİLGİN 'e teşekkür ederim.

Radyasyon Onkolojisinde birlikte çalıştığım Uzm. Fizik mühendisi M. Hakan DOĞAN ve fizikçi M. Ali KAYA 'ya, asistan doktor, tekniker ve tüm diğer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim aileme sonsuz teşekkürler.

Bu tezimi rahmetli babam Mustafa Aksu'nun anısına ithaf ediyorum...

Dr. Ramazan AKSU

KISALTMALAR

ABCSG: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
AJCC: Amerikan Joint Committee on Cancer
Aİ: Aromataz İnhibitörü
AP: Anterior-Posterior
ARNO: Arimidex-Nolvadex
ARİBON: Anastrozol ve İbandronat
ATAC: Anastrozole, Tamoksifen, Alone or in Combination Trial
BCPT: Breast Cancer Prevantion Trial
BFS: Bifosfanat
BİG: Breast İnternational Group
BMD: Bone Mineraly Dansity
CA: Siklofosamid-Adriamycin
CAF: Siklofosamid-Adriamycin-Fluorourasil
CALGB: Cancer and Leukemia Group B
CEF: Siklofosamid-Epirubisin-Fluorourasil
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
DHEA: Dihidroepiandrosteron
DVİT: D vitamini
DFS: Hastaliksız Sağkalım
DCİS/DKİS: Duktal Karsinoma İn-Sutu
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DXA: Dual XRay Absorbsiyometer
EBCTGC: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptörleri
ER: Östrojen resptörü
ERT: Östrojen Replasman Tedavisi
FEM: Femur
FISH: Fluorescence İn-Situ Hybridisatian
GD: Göğüs Duvarı
GnRH: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
HR: Hormon Resptörü
HRT: Hormon Replasman Tedavisi
İES: İntergroup Exemestane Study
İM: İntra Mammarian
İDK: İntraduktal Karsinom
İDH: İntraduktal Hiperplazi
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İMK: İnflamatuar Meme Karsinomu
İU: İnternational Unit

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
KT: Kemoterapi
LEAP: Letrozole, Exemestane and Anastrozole Pharmacodynamics Trial
LKİS/LCİS: Lobüler Karsinom İn-Situ
LHRH: Lüteinizan Hormon Salgılayıcı Hormon
LİMK: Lokal İleri Meme Kanseri
Mİ: Mammaria İnterna
MK: Meme Kanseri
MKC: Meme Koruyucu Cerrahi
MKT: Meme Koruyucu Tedavi
MORE: Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation
MRM: Modifiye Radikal Mastektomi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH: National Institutes of Health
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project
NCI: National Cancer İntitute
OP: Osteoporoz
PR: Progesteron Reseptörü
PM: Proflaktik Mastektomi
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PTH: Parathormon
QA: Kadranektomi
RFS: Yinemelesiz Sağkalım
RM: Radikal Mastektomi
RTOG: Radiation Therapy and Oncology Group
RT: Radyoterapi
SA: Supra-aksiller alan
SABRE: Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SN: Sentineal Nod
SLNB: Sentineal Lenf Nodu Biyopsisi
STAR: Study of Tamoksifen and Raloxifen
TMX: Tamoksifen
TNM: Tümör Nod Durumu Uzak Metastaz
TM: Total Mastektomi
USG: Ultrasonografi
VERT: Vertebral Efficacy with Risedronat
ZO-FAST: Zometa-Femera Adjuvant Synergy Trials

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

TABLO 1. Osteoporoz Tanı Kriterleri (DSÖ).....	34
TABLO 2. Osteoporozun Sınıflandırması.....	35
TABLO 3. Olguların aldıkları radyoterapi sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası osteoporoz durumu	50
TABLO 4. Olguların aldıkları radyoterapi sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası BMD ve T skorları	51
TABLO 5. Olguların kemoterapi rejimine göre tedavi öncesi ve sonrası BMD ve T skorları	51
TABLO 6. Radyoterapi ve Kemoterapi gruplarında Osteoporoz tedavisi.....	52
TABLO 7. Olguların Hormon reseptörüne göre tedavi öncesi ve sonrası BMD ve..... T skorları	53
TABLO 8. Olguların osteoporoza yönelik tedavi alma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası osteoporoz durumu	54
TABLO 9. Olguların aldıkları antihormonal tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası..... osteoporoz durumu	55
TABLO 10. Olguların aldıkları antihormonal tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası..... BMD ve T skorları	56

SUMMARY

FACTORS AFFECTİNG BONE MİNERAL DENSITY DURING NONMETASTATİK BREAST CANCER

Ramazan AKSU M.D.

Dicle University, School of Medicine department of Radiation Oncology

Thesis Advisör: Asistant Prof. Seyid Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU M.D.

Aim: It has been prepared to examine factors affecting bone mineral density during followings of women with nonmetastatic breast cancer applying to Radiation Oncology Polyclinic of Medicine Faculty of Dicle University and receiving treatment.

Methods: The patients with nonmetastatic breast cancer applying to Radiation Oncology Polyclinic of Medicine Faculty of Dicle University before January 1, in 2007 were retrospectively examined. The patients operated surgery with diagnosis of breast cancer and following received chemotherapy and radiotherapy were estimated without having been looked at their menopause conditions. A part of patients had been started antihormonal treatment because of hormone receptor positivity. The patients had been made bone mineral density measurement with a year interval. In the first measurement, those diagnosed with osteopenia or osteoporosis were given treatments of vitamin D, calcium or bisphosphonates. During the second measurement, 40 patients who still had nonmetastatic breast cancer were accepted into the study. Effects of radiotherapy, chemotherapy, antihormonal and bisphosphonate treatments on bone mineral density of patients were investigated.

Findings: Difference between femur and lumbar DXA results hasn't occurred according to radiotherapy before and after treatment. This result has shown is that RT applied to different fields doesn't have negative effect. There isn't statistically difference between groups in femur and lumbar BMD, and T scores according to positivity or negativity of hormone receptors are especially much more high. There isn't difference between femur DXA results before and after treatment according to condition taken treatment which events take, but, between lumbar DXA results. It has only been occurred difference in AI use ($p=0.031$).

Conclusion: Women patients with breast cancer are in much more risk than healthy persons in the same old year group. In our study, we observed that RT applied to different fields (breast chest wall, supraclavicular fossa and axillary region) didn't have negative effect. In FAC+ FEC group of patients taken chemotherapy, statistical improvement between scores were only established. It was observed that both lumbar and femur BMD's of those with negative hormone receptor are much more. Between lumbar DXA results of those taken osteoporosis treatment, difference during only BFS use occurred. There isn't difference between DXA results before and after treatment according to antihormonal treatment that events take, but, between DXA result, difference during only AI use occurred.

Key words: Early phase breast cancer, osteoporosis, dxa, bisphosphonate, aromatase inhibitors.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VI
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	49
BULGULAR.....	50
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ.....	67
KAYNAKLAR.....	68

ÖZET

METASTATİK OLMAYAN MEME KANSERİNDE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr.Ramazan AKSU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı

Tez danışmanı:Yrd.Doç.Dr.Seyid Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU

Amaç: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine başvuran ve tedavi alan metastatik olmayan meme kanserli kadınların takipleri süresince kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine 1 Ocak 2007 tarihinden önce başvuran metastatik olmayan meme kanserli hastalar retrospektif olarak incelendi.Meme kanseri tanısıyla cerrahi yapılan ve ardından kemoterapi,radyoterapi uygulanan hastalar,menapoz durumlarına bakılmaksızın değerlendirildi.Hastaların bir kısmına hormon resptör pozitifliği nedeniyle antihormonal tedavi başlanmıştı.Hastalara 1 yıl ara ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştı.İlk ölçümde osteopeni yada osteoporoz tanısı konanlara D vitamini,calcium veya bifosfanat tedavileri verilmişti.İkinci ölçüm esnasında halen nonmetastatik meme kanseri olan 40 hasta çalışmaya kabul edildi.Radyoterapi,kemoterapi,antihormonal ve bifosfanat tedavilerin,hastaların kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri araştırıldı.

Bulgular: Radyoterapi sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel BMD ve T skorlarında fark oluşmamıştır.Bu sonuç bize farklı sahalara uygulanan radyoterapinin olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir.Kemoterapi rejimine göre femur ve bel BMD ve Tskorlarında gruplar arasında istatikselsel olarak fark yoktur.Hormon reseptörünün pozitif veya negatif olmasına tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel BMD ve Tskorlarında fark yok iken,özellikle hormon resptörü negatif olanların genelde hem bel hemde femur BMD'lerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.Osteoporoz tedavisi alma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken,bel DXA sonuçlarında yalnızca bifosfanat kullanımında fark oluşmuştur (p=0.001).Olguların aldıkları antihormonal tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken,bel DXA sonuçlarında yalnızca aromataz inhibitörü kullanımında fark oluşmuştur (p=0.031).

Sonuç: Meme kanserli kadın hastalar aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre daha çok kemik kaybı ve kırık riski altındadırlar.Farklı sahalara (meme göğüs duvarı supraklaviküler fossa ve aksiler bölge) uygulanan radyoterapinin olumsuz etkisinin olmadığını çalışmamızda gördük.Kemoterapi alan hastaların FAC+FEC grubunda,yalnızca Tskorlarında istatikselsel olarak düzelme saptandı.Hormon reseptörü negatif olanların genelde hem bel hemde femur BMD'lerinin daha yüksek olduğu izlendi.Osteoporoz tedavisi alanların bel DXA sonuçlarında yalnızca bifosfanat kullanımında fark oluştu.Olguların aldıkları antihormonal tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken,bel DXA sonuçlarında yalnızca aromataz inhibitörü kullanımında fark oluştu.

Anahtar kelimeler: Erken evre meme kanseri,osteoporoz,dxa,bifosfanat,aromataz inhibitörleri

GİRİŞ

Meme kanseri son yıllarda gerek tanı olanaklarındaki artış ve gereksede tedavi başarısının yükselmesi nedeniyle toplumsal sağlık sorunları arasında özel bir önem kazanmıştır.

Meme kanseri özellikle kadın popülasyonda son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşın tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak meme kanseri sonrası sağ kalım süresi daha önceki yıllara göre daha uzundur. Dolayısıyla bir çok kadın bu süre içinde bazı hastalıklarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan osteoporoz özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra meme kanserli kadınların da sorunudur.

Meme kanserinde gerek olası ilişkilerin ortaya konarak gerekli korunma önlemlerinin alınması ile görülme sıklığında sağlanabilecek azalmalar, gerekse de tarama yoluyla erken tanı oranlarının artırılması ve giderek gelişmekte olan tedavi olanaklarının daha etkin kullanımı ile tedavi başarılarının yükselmesi, mortalitenin düşürülmesi böylesi toplumsal bir sorunda önemli kazanımlar anlamına gelmektedir.

Radyoterapideki gelişmeler hastaların radikal cerrahiler yerine meme koruyucu cerrahi tekniklerle tedavi edilme şansını doğurmuştur. Bu da hastaların tedavi uyumu ve sonrasındaki psikososyal sorunlarla baş edebilme gücünü artırmıştır.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi polikliniğine başvuran ve tedavi alan erken evre meme kanserli kadınların takipleri süresince kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Meme Kanseri Epidemiyolojisi:

MK kadınlarda en sık görülen malignite türü olup tüm kadın kanserlerinin %18'ini oluşturur. MK rölatif olarak daha iyi prognozu olması nedeniyle, kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer alır. MK'nin sıklığı ve mortalitesinin nisbeten azlığı prevalansı en yüksek kanser türü olmasına neden olur.

Avrupa da her yıl 180.000 Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise 182.000 yeni MK olgusu saptanmaktadır. MK'nin görülme sıklığında ABD'de yılda %1.8, dünyanın çeşitli ülkelerinde ise %1.1 oranında artış izlenmekte ve her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kadına MK tanısı konmaktadır (1). Amerikalı bir kadında yaşam süresince meme kanseri gelişme olasılığı %10, MK'nden ölüm olasılığı ise %3 olarak hesaplanmıştır (2).

30 yaşından önce MK nadir görülmekte, menopoza kadar görülme sıklığı artmakta, menopozda hafif bir azalma sonrası post menopozal dönemde sürekli artış göstermektedir. 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri riski vardır. Meme kanseri sıklığı dünya üzerinde farklılık göstermekte Japonya dışında gelişmiş ülkelerde insidansı oldukça yüksek görülmektedir. ABD, Kanada da yüzbinde 80-90 oranında rastlanırken Japonyada bu sayı yüzbinde 12-18 civarındadır (3). Yaşa standardize insidans Hollanda da 91,6/100000, ABD'de 91,4/100000 dir. Afrika ve Asya da ise insidans daha düşüktür. Üzerinde en çok durulan şüpheli gen (BRCA1 ve BRCA2)'in taşıyıcılık prevalansı toplumda oldukça düşük oranlardadır ve toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Çoğu MK çevresel ve hayat stiline bağlı faktörlerle ilişkilidir ve bu ilişki göçler sonrası risk oranlarında gözlenen değişiklikler ile izlenmektedir. Örneğin Avrupa ülkelerinden özellikle çocuk yaşlarda göç eden topluluklarda artan insidans oranları tespit edilmektedir.

MK insidansı çoğu ülkede artış göstermektedir. 1990 verileri ile karşılaştırıldığında insidansda yıllık %1,5 artış gözlenmektedir. Risk oranı düşük çoğu ülkede bu artış daha fazladır (Japonya da yıllık %2, Çin de %3-5) (3).

ETYOLOJİ

İnsanlarda MK'nin nedeni bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal sosyobiyolojik ve psikolojik etkenlerin oluşumunda rol aldığı kabul edilmekle birlikte MK'li kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir. Var olan risk faktörlerinin çoğunun da önlenbilir veya değiştirilebilir olmadığı görülmektedir. Değiştirilemeyecek faktörler; cinsiyet, yaş, genetik yatkınlık, meme yapısı, ırk, menarş-menopoz, olarak sıralanabilir.

Mevcut etyolojik faktörleri 4 grupta inceleyebiliriz: Genetik etkenler, endokrin etkenler, çevresel etkenler, memenin selim lezyonları

I- GENETİK ETKENLER:

Ailesel Yatkınlık: MK'ne ailesel yatkınlık ilk olarak 1896'da Paul Broca tarafından kendi eşinin ailesinde 24 kadının 10'unda MK ortaya çıkışıyla ileri sürülmüş, bu raporu benzer birçok yayın izlemiştir. Ailesinde MK olanlarda meme kanseri riskinin arttığı bu gün için artık kabul edilmektedir. MK'li ailelerde yapılan çeşitli çalışmalardan sonra Andersen ve Badzloch hereditör bir riskin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu değerlendirmeye göre meme kanserli kadının (MKK) annesinde MK'nin ortaya çıkış relatif riski (RR) 8.8 iken, kız kardeşinde 2.7, kızında 4.6 olarak bulunmuştur. Postmenopozal MKK akrabalarına relatif risk yüklemeyen premenopozal MKK'ın akrabalarında RR 3.1 hesaplanmıştır. Eğer MK bilateral ise olasılık 5 misli, hem premenopozal hem de bilateral MK ise 9 misli risk artmaktadır (4).

BCRA-1 Geni: Aile öyküsü olanların 1/3'ü 17. kromozomdaki BRCA-1 geninin mutasyonu ile ilgilidir. Bu gen otozomal dominant olup 17. Kromozomun uzun bacağına yerleşir. 200 kadından birinde BRCA-1 geni mutasyona uğramıştır. Mutasyona uğrayan BRCA-1 geni taşıyanlarda 70 yılda MK riski %85 dir. Meme ve over kanserleri ile ilgili olan bu gen tüm yaş gruplarındaki MK kadınların % 4 'ünde bulunmaktadır (5). 30 yaşın altında MK'ne yakalananların %33 ünde, 40-45 yaşları arasında %13'ünde, 80 yaş ve üzerinde ise %1 'inde bulunur.

BCRA-2 Geni: Onüçüncü Kromozomun uzun kolunda yerleşen bu gen hastalığın erken ortaya çıkışında ve bilateral olmasında rol oynar (6). BRCA-2 geni taşıyanlarda MK riski %87 dolayındadır ve over kanseri riski ile ilişkisi yoktur.

II- ENDOKRİN ETKENLER:

Meme hormonların kontrolünde gelişen bir organ olduğu için MK oluşumunda endojen ve eksojen hormonların etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Reproduktif etkenler:

Menarş Yaşı: Erken menarşın MK gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile MK riskinin %20 azaldığı kabul edilir. Menarşı 12 yaştan önce başlayanlara göre risk 4 misli fazladır (7). Titus Ernstoff ve ark.'nın çalışmasında menstrual faktörlerin MK ile ilişkisi araştırılmış, 6888 MK olgusu 9529 kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hiçbiri oral kontraseptif yada HRT kullanmamış olgularda menarş menstrual siklus düzenliliği, menopoz yaşı, MK ile ilgili risk faktörleri olarak ele alınmıştır. Sonuçta menarşı 15 yaşın üzerinde olanlarda 13 yaşa göre MK riskinde belirgin azalma saptanmış, premenopozal olgularda eğer düzenli mensler menarşdan sonra 5 yılda

düzenli hale geldiyse risk bir yılda düzenli olandan daha düşük bulunmuştur (OR=0.80) (8).

Menopoz Yaşı: Yaş yükseldikçe MK riski artmaktadır. Menopoza 55 yaş üzeri girenlerde 45 yaş altında girenlere göre risk 2 kat fazladır (9). Bilateral ooferektomi veya pelvik ışınlama ile yapay menopoz oluşturulan kadınların MK riski azalırken yapay menopoz 50 yaştan sonra oluşturulmuş ise yada unilateral ooferektomi ve basit histerektomi yapılmış ise risk azaltıcı etki görülmemektedir. Aktif menstruasyon dönemi 40 yıl olanlarda 30 yıl olanlara göre risk 2 misli fazladır (9).

İlk Hamilelik - İlk Doğum Yaşı: İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 misli, hiç doğurmamışlarda ise 2 misli fazla ortaya çıkmaktadır(10). Minami ve ark. 201363 Olgu üzerinde meme kanseri tarama programı ile risk faktörlerini değerlendirmişler MK ile hormonal faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda doğum sayısında artış ile meme kanseri görülme riskinin azaldığı saptanmış ($p=0.03$), keza emzirme süresi ile MK riskinin azaldığı görülmüştür (OR= 0,61). Yine aynı çalışmada olgular 50 yaşın üzerinde ve altında olarak ikiye ayrılmış, genç olanlarda anne ve kızlarında meme kanseri olma olasılığı OR=3.51, laktasyon süre etkisi OR=0.46 bulunurken, ileri yaşta ise doğum sayısı ile riskin azaldığı saptanmıştır($p=0.03$). Laktasyon ovulatuvar dönemi azaltması bakımından koruyucu etkisi beklenir. Özellikle premenopozal dönemde yakalanan MK'lerinde uzun emzirme süresinin MK riskini azalttığı gösterilmiştir(11). Laktasyon 4-12 ay sürerse % 11, 2 yıldan fazla sürerse %25 MK riski azaldığı rapor edilmiştir (12).

Eksojen Hormonlar: Oral kontraseptifler (OK)'in kullanım yaşı ve süresine bağlı olarak meme riskini küçük bir oranda arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilirken bazılarında aksi bulunmuştur. OK' lerin meme kanserleri ile ilişkisi tam açıklığa kavuşmamıştır (13). Genel olarak; ailesinde meme kanseri olanlarda ve benign meme hastalıkları bulunanlarda 35 yaşın altında uzun süreli (8 yıldan çok) OK kullanımı önerilmemektedir.

Hormon replasman tedavisi (HRT) Östrojenler meme dokusundaki normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarırlar; bununla beraber replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır (14). Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileride olup mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar. Postmenopozal dönemde uzun süreli HRT MK riskini küçük bir oranda arttırmaktadır. Ancak aksini bulan çalışmalarda vardır (4). Vessey ve ark. HRT verilen kadınlarda MK riskini daha yüksek bulmakla beraber hiçbir zaman karsinoma insitudan ileri bir aşamada MK gözlenmediğini çünkü bu olguların sıkı bir izlem altında olduğunu söylemişlerdir (13). Hormon tedavisinin etkilerini araştıran yaklaşık tüm çalışmaları toplayan iki meta analizin sonuçlarında 5 yıl konjuge östrojen

kullanımında MK relatif riski 1.1 iken 10 yıl kullanımda relatif risk 1.2 ve 15 yıl kullanımında 1.4 olarak verilmiştir (15). Colditz MK'nin en iyi tanımlanan risk faktörünün hormonal faktörler olduğunu (menaş yaşı, doğum sayısı, ilk doğum yaşı, menopoz yaşı), post menopozal dönemde kilolu kadınların HRT kullanımı ile meme kanseri görülme riskinin arttığını bildirmiştir (16).

Million Women Study raporunda İngiltere'de bir milyonun üzerindeki kadında HRT tipleri ve kullanım şekillerine göre MK insidansı ve mortalitesi araştırılmış, oldukça çarpıcı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu rapora göre; HRT kullanmakta olanlarda hiç kullanmayanlara göre MK riski 1.66 ($p<0.0001$) ve buna bağlı ölüm riski 1.22 dir ($p<0.05$). Geçmişte HRT kullanmış ve bırakmışlarda ise bu risk azalmaktadır. Yalnız konjuge östrojen kullananlarda risk 1.3 iken östrojen-progesteron kullananlarda 2, tibolone kullananlarda ise 1.45 dir. Milyon Kadın çalışmasında menarş yaşı, alkol tüketimi ve geçmiş sağlık durumunun HRT alan olgularda meme kanseri riskini değiştirmediği saptanmıştır. Bu çalışmaya göre vucut kitle indeksi RR'e etkiyen tek faktördür (17). İngiltere'de 50-64 yaşları arası HRT kullanan kadınlarda son 10 yılda 20000 ekstra MK görüldüğü, bunların 15000 nin östrojen progesteron kullandıkları hesap edilmiştir (17).

Beslenme: Yağdan zengin beslenme MK riskini artırır. Günlük yağ alımının toplam kalorisinin %27'sini geçmemesi önerilmiştir. Liften zengin beslenme safradan dökülen östrojenlerin geri emilimini inhibe ettiği için MK riskini azaltır (18). Hayvan çalışmaları da liften zengin besinlerin MK sıklığını azalttığı gösterilmiştir (19). Boy ve kilo ile MK arasında ilişki bulan çalışmalar vardır. Premenopozal dönemde düşük kilo ve postmenopozal dönemde yüksek kilonun MK riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. De Waard 7259 postmenopoz kadında yaptığı değerlendirmede boydaki 15 cm artışın meme kanseri riskini 2 misli arttırdığını bildirmiştir (20). Başka bir çalışmada da postmenopozal kadınlarda boy ve MK arasında ilişki olduğu, fakat bu ilişkinin premenopoz kadınlara için geçerli olmadığı gösterilmiştir (21).

Alkol: Yapılan çeşitli olgu kontrol ve prospektif çalışmalar alkol alımının MK olasılığını arttırdığına işaret etmektedirler. Oniki olgu kontrol çalışmasının değerlendirildiği meta analizde günde 12 Gr alkol alan kadınlarda MK riski 1.4, günde 24 Gr alkol alanlarda ise 1.7 olarak bulunmuştur (22). Hollanda da 62573 kadın üzerinde yapılan çalışmada günde 30 Gr ve üzeri alkol alanlarda RR=1.3 olarak bulunmuştur. Alkolün MK riskini artırıcı etkisinin mekanizmasını araştıran Reichman günde 12 gr alkol alımının premenopozal kadınlarda total östrojen düzeyini arttırdığını göstermişlerdir (23).Ferraroni'nın çalışmasında ise 27.60gr/gün alkol alımının premenopozal kadınlarda MK riskini arttırdığı gösterilmiştir (24).

Vitaminler: A vitamininin içinde bulunduğu karotenoidler antioksidan özelliklere sahip olduklarından DNA hasarına yol açan reaktif oksijen radikallerine karşı hücresel savunmayı arttırabilirler (25). Ayrıca A-vitamini hücre farklılaşmasında regülatör olarak rol aldığı için hücrelerin malign transformasyonunu önleyebilir.

İyonizan Radyasyon: Hiroşima ve Nagazaki'de atom bombası sonrası radyasyona maruz kalan kadınlarda 2-4 misli MK görülmüştür (26). Hildreth çocukluğunda tümör gelişmesi nedeniyle radyoterapi uygulanmış 1201 kadında MK oluşma riskini, bu kadınların radyasyon almamış kız kardeşleri ile karşılaştırarak araştırmıştır (27). 28 yıllık latent bir dönemden sonra MK riskinin 3.6 kat arttığını rapor etmiştir. Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi gören kadınlar MK riski fazla olduğu için 20 yaşından sonra mamografik kontrolden geçirilmelidir. MK nedeniyle RT gören 41109 kadında diğer memede kanser görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artmaktadır ($p=0.03$, $RR= 1.5$). Karşı meme'nin aldığı doz 2.82 Gy dir (28).

Fiziksel Aktivite: Ağır fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve dolayısıyla MK riskini düşüreceği öne sürülmektedir. Bale yapan kızlar incelendiğinde ortalama menarş yaşının 15.4, kontrol grubunun ise 12.5 olduğu bulunmuştur. Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin MK riski üzerine etkisini araştıran bir çalışmada egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda MK riskini azalttığı gösterilmiş ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda yapamayanlara göre MK riskinin %60 daha az olduğu bildirilmiştir (29). Colditz'in çalışmasında premenopozal kadınlarda yapılan fiziksel aktivite ile MK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına rağmen jogging ve koşu gibi yoğun aktivitelerin öneminin yadsınmayacağını belirtmiştir (30). Postmenopozal kadınlarda da fiziksel aktivitenin MK'ni azalttığı yönünde destekleyen yayınlar vardır (31).

IV-MEMENİN SELİM LEZYONLARI

Memenin selim lezyonları atipik hiperplazi, proliferatif ve non proliferatif lezyonlar olarak 3 grupta incelenebilir. Non proliferatif olanlarda MK riski saptanmazken, proliferatif değişikliklerde (sklerozis, adenozis, papilloma) $RR 1.9$, atipik hiperplazi saptananlarda ise $RR 4.4$ dur. Aile hikayesi olan atipik hiperplazilerde $RR 8.9$ 'a çıkar (4).

SIK GÖRÜLEN MEME KARSİNOMLARI

LOBÜLER KARSİNOM İN-SİTU (LKİS): Mikroskopik bir lezyon olduğu için palpabl tümör oluşturmaz, insidansı tam olarak bilinmemektedir. Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını, non-invazif karsinomların ise %30-50'sini oluşturur. Proliferatif lezyonlar nedeniyle çıkarılan meme dokusunda koinsidental olarak bulunur. Kalsifikasyon nadirdir, sklerozan

adenozis ile birlikte bulunabilir. Yaş dağılımı diğer meme kansinomu tiplerine benzer, 35 yaş altı ve 75 yaş yukarısında sık değildir. Ortalama 44-55 yaşlarında görülür. Olguların %30-40'ında bilateral, %70'inde multi-sentriktir. Bir memede sadece LKIS olduğunda karşı taraf memeye yapılan 3 meme biyopsisinden birinde LKIS bulunduğu gösterilmiştir. Mastektomi yapılan olgularda ise 2 olgudan birinde karşı memede de bulunur (32).

DUKTAL KARSİNOM İN-SİTU (İNTRA DUKTAL KARSİNOM) (DKİS):Lobüler duktus da dahil, meme duktuslarının herhangi bir seviyesinde stromal invazyon yapmayan kansinomdur. Değişik büyüme paternleri vardır. Mikropapiller, papiller, solid, komedo, kribriform, saf veya kombine şekillerde bulunabilir. DKİS'in intraduktal hiperplaziden (IDH) ayırımı iyi diferansiye non-komodo DKİS'larda zordur. DKİS'da anöploidi daha sıktır. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HWCK) boyanması atipik hiperplazilerde belirgindir. DKİS'in bütün örneklerinde olmamakla birlikte sıklıkla negatiftir. Miyoeptelial hücreler hiperplazide belirgin iken, DKİS'da ve atipik hiperplazide periferik sınırlıdır (32).

İNFİLTRATİF KARSİNOM

İNFİLTRATİF DUKTAL KARSİNOM (IDK): Meme kansinomlarının %47-75'ini oluşturan en sık tipidir. Genellikle 50'li yaşlarda görülür. Makroskopik olarak iyi sınırlı veya yıldız şeklinde olabilir Yıldız şeklinde olan varyantı daha sık görülür, olguların 2/3'ünü oluşturur ve aşırı fibrozis gösteren tümörler skiröz kansinom diye de isimlendirilir. Kesit yüzeyinde sarımsı, tebeşirimsi çizgiler bulunur. Sınırlı veya nodüler tümörler yuvarlak şekilli ve lobüle görünümüne olur. Tümör büyüklüğü birkaç mm ile 14 cm arasında değişir (33).

Okült Meme Karsinomu: Palpabl olmayan, asemptomatik kansinomlardır.

Erken Meme Karsinomu: Aksiller lenf nodülü metastazı yapmamış memeye sınırlı bütün kansinomlardır.

Mikroinvazif Meme Karsinomu: Bütün meme kansinomlarının %0,5'ten azını oluşturur. Mikroinvazif Karsinom terimi Schwartz ve ark. ile Patchetsky ve ark.'a göre histolojik kesitlerin %10'dan azında, stromal invazyon varlığı, Silverstein ve ark.'a göre maksimal çapı 1 mm'den küçük olan bir veya iki invazif odak, Solin ve ark.'a göre 2 mm'den küçük invazyon veya tümörün %10'undan az invazif odak, Silver ve Tavassoli'ye göre 2 mm veya daha küçük bir odak ya da her biri 1 mm'den küçük üç veya daha fazla odak varlığında kullanılmalıdır. infiltratif duktal kansinomlarda ER (+)'liği olguların %55-72'sinde vardır. Yüksek gradlı kansinomlarda ER (+)'lik oranı azalır. ER (+)'liği ile birlikte bol elastozisin varlığı bildirilmiştir. PR(+) liği olguların %33-70 inde bulunur. Yüksek gradlı kansinomlarda bu oran azalır (34).

İNFİLTRATİF LOBÜLER KARSİNOM: Bütün invazif meme karsinomlarının %0,715'ini oluşturur. Kullanılan kriterlerin farklılığından dolayı değişik çalışmalarda oranlar çok farklıdır. Hastaların yaşı 26-86 arasında değişir, ortalama 45-75 yaşları arasında görülür. Diğer karsinomlar gibi hastaların çoğunda palpabl kitle oluşturur. Büyük tümörler üstteki deriye fikse olur, meme başı retraksiyonu yapabilir. Paget hastalığı görülmez. Bazı tümörler zor saptanır. Çünkü hücresel infiltratın diffüz büyüme paterni, iyi sınırlı kitle oluşmasını engeller. Bir çalışmada %36'sı non-palpabl bulunmuştur. Olguların %14-31 'i multisentriktir. %4-28'si bilateraldir (35).

TÜBÜLER KARSİNOM: Tübüler karsinom (iyi diferansiye karsinom), saf şekli %0,4-8 arasındadır. Makroskopik özellikler: 0,2 cm-12 cm arasında değişen çaplarda olur. Saf şekli ortalama 2 cm'den küçüktür. Yeni serilerde %80'den fazlası bir cm veya daha küçük çaplı bulunmuştur. Kesit yüzeyi yıldızsı skleroz görünümünden gri beyaz tebeşir rengi sertlik indurasyon ve retraksiyona kadar değişir (36).

MEMENİN MÜSİN OLUŞTURAN TÜMÖRLERİ: Stroma içinde geniş ekstrasellüler müsin göllenmeleri ve bu alanlar içinde yüzer tarzda görünen dar eozinofilik sitoplazmalı uniform tümör hücre grupları içerir Makroskopik görünümü jelatinözdür. intrasellüler müsin ya hiç yoktur ya da çok azdır Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Yerleşimi diğer karsinomlardan farklı değildir. Tümör büyüklüğü 0,5 cm-20 cm arasında değişir. Ortalama 2,8 cm'dir. Sınırları genellikle infiltratif değil itilme tarzındadır. Kalsifikasyon nadirdir. İnsitu komponent (solid tipte) %15 olguda bulunur. Saf ve mikst şekilleri tanımlanmıştır. Mikst şeklinde en fazla infiltratif duktal karsinom ile birlikte olur. Lezyonun en az %50'si ekstrasellüler müsinde oluşuyorsa Müsinöz Karsinom olarak kabul edilir.ER (+)'liği %43-75 oranındadır. PR (+)'liği %14 oranındadır. Müsinöz Kistadenokarsinom çok nadir bir müsinöz tümör varyantıdır. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2-4'ünü oluşturur (37).

MEDÜLLER KARSİNOM: Belirgin sferik iyi sınırlı fibroadenom ile karışabilecek kitle oluşturur. Tümörün kesit yüzeyi kabarık, yumuşak kıvamlı, ten renginden gri beyaza kadar değişir. Sarı ve kahverengi alanlar içerir. Ortalama 4 cm çapında olur (37).

KLİNİK

Dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturan MK'nin klinik davranışı, temel yapısı, tedavi prensipleri yıllar içinde ana hatları ile belirlenmiş olmakla birlikte günümüzde hala pek çok yönü ile araştırılması devam etmektedir.

ERKEN TANI

MK'nde mortaliteyi azaltmanın en emin yolu erken tanı ve tedavidir. Erken tanıda amaç MK'nin biyolojik olarak başlamasından sonra klinik olarak bulgu vermeden önce tanınmasıdır ve aynı zamanda MKT'de olanak vermektedir. Bu da kadınların eğitilip bilgilendirilmesi, tarama programı uygulanması ile olur. Tarama programları tarama ihtiyacı olanları kapsamalıdır. Yapılan bir çalışmada kanserin tarama sonucu tespit edilebilir olduğu zaman ile klinik bulgu verdiği zaman arasındaki sürenin 1.8 ile 6.9 yıl olduğu saptanmıştır. Bu sürenin kısa olduğu ve hızlı büyüyen kanserler interval kanserlerdir ve bunlarda prognoz kötüdür (38). Tarama programları ile saptanan kanserlerin klinik bulguları yoktur ve erken evrededirler. Özellikle kendini mikrokalsifikasyonla belli eden in-situ kanser insidansı mamografinin yaygın ve bilinçli kullanımı ile artmıştır. Erken tanı mortaliteyi azalttığı gibi, uygun olgulara MKC yapılmasına olanak sağlar (38,39).

Tanıda Dikkat Edilecek Noktalar

Öykü ve Risk Faktörleri Sorgulanması: MK tanısında hastadan dikkatli bir öykü alınması çok önemlidir. Çünkü aile öyküsü olanlarda kanser yaşı daha erken ve bilateral olmaya eğilimlidir. MK'li hastalar genellikle orta yaş üzerinde olmakla beraber, genç yaşta kliniğe memede kitle, akıntı, subjektif yakınma şikayeti ile de gelebilirler. Bu olguların ayırıcı tanısında MK'de akılda tutulmalıdır. MK sıklığı 30 yaşından önce nadir olup reproduktif yıllarda insidansta hızlı bir artış, menopozda hafif bir azalma ve ardından yavaş olarak artışta devam söz konusudur (40-42).

Öyküde MK risk faktörleri de sorgulanmalıdır (40). Düşük menstruasyon yaşının düzenli ovulatuvar dönemlerin sayısını arttırarak meme dokusunun östrojen ve progesterona maruziyet süresini uzattığı ve bunun da MK riskini arttırdığına inanılmaktadır (41). 45 yaşından önce menopoza girenlerde MK riskinin 55 yaşından sonra girenlerin yarısı kadar olduğu bildirilmiştir. Uzun süren laktasyonların ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu etki yaptığı varsayılmaktadır (43-44).

Öyküde hastanın yaşam biçimi de sorgulanmalıdır. Genel eğilim ise yağdan zengin beslenmenin MK riskini arttırdığı yönündedir (45). Liften zengin gıdaların barsaktan östrojen absorpsiyonunu önleyerek MK'ni önleyebileceği düşünülmüştür. Maturasyonu

tamamlanmamış meme dokusu radyasyona maruz kalırsa memede gelişme bozukluğu ve kanser görülebilir. Hastada geçirilmiş MK veya diğer organ kanseri öyküsü de öğrenilmelidir. MK oluşan bir kadında yaşamı boyunca 2.MK oluşma riski %25-30'dur. MKC sonrası kalan meme dokusu risk altındadır. Fakat bu risk karşı memede oluşma riski kadar ve her yıl için %0.5-1'dir (46).

Selim meme hastalıklarından olan fibrovasküler nüveli papillomada hafif artmış risk; atipik hiperplazi (ductal-lobüler) 5 kat risk artması mevcuttur (47).

Kitle: Hastaların % 70-80'inde çok kez ağrısız ve tesadüfen bulunan kitle vardır. Yaklaşık olarak 1 cm çapa ulaşmış bir kitle, eğer yüzeyle de yakınsa ele gelebilir. %45 oranında üst dış kadranda kanser sıklığı izlenir ve bu meme dokusunun büyük çoğunluğunun üst dış kadrana lokalize olmasına bağlanmaktadır. Bunu azalan sıklıkla santral, üst iç, alt dış, alt iç kadrans izler. Meme dokusunun bazı kadınlarda aksillaya uzanımı (aksiler kuyruk) olabilir. Bu olgularda aksilla mamografi kapsamına alınamıyorsa ek USG ile tetkik edilmelidir. Malign kitleler genellikle ağrısız, sert, düzensiz sınırlı, cilt ve fasialara yapışık olma eğilimindedir. Ayırıcı tanıda makrokistler, fibroadenom, yağ nekrozu, belirgin fibrokistik değişiklikler ile kanser ayrımı yapılmalıdır (48).

Kural olmamakla beraber özellikle papiller kanserler yavaş seyir gösterirler ve hasta yıllardır memesinde duran kitleden bahseder. Medüller kanserler de düzgün yüzeyli ve hareketli olmalarıyla fibroadenoma benzerler. Klasik medüller karsinomda tümörün büyük boyutlu olmasına rağmen prognoz iyidir. Paget karsinomu meme başında krutlu, egzamatoid lezyonlarla karakterizedir. %1-2 oranında görülür (49). Genel olarak T1 tümörlerde hastalıklı sağkalım ve genel sağkalımın T2 tümörlerden daha yüksek olduğu kabul edilir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu tutulumu da artar. (50). Kitlenin tek ya da birden fazla olup olmadığı ve bunların yakınlığı da dikkate alınmalıdır (Multisentrisite-Multifokalite). Tek taraflı, özellikle aksiler kuyruğa yakın, doku kalınlaşması ve nodülerite artışı menstruasyon bittikten sonra düzelmiyorsa ileri tetkiklerle araştırılmalıdır.

Meme Başı Akıntısı: MK'nin %10 olguda ilk bulgusu meme başı akıntısıdır. Meme başı akıntısının 60 yaş altı kadınlarda %7'sinde kanser saptanırken, 60 yaş üstündekilerde bu oran %32'ye çıkmaktadır. Malign meme başı akıntısı genellikle kendiliğinden, tek taraflı, tek duktustan olur. Bunların beraberinde kitle de varsa kanserden şüphelenilmelidir. Akıntının özelliği seröz, seröz-anginoz ya da kan oluşudur. Meme başı akıntılarında endokrin nedenler, duktal ektazi, duktal papillom, fibrokistik hastalık da sebep olabilir. Ayırıcı tanı için duktografi, duktallavaj, galaktografi yardımcıdır (51).

Meme Başı Değişiklikleri: Meme başı değişiklikleri de kanser bulgusu olabilir. Santrale yakın kitlenin meme başında içe çekilme yaratması izlenebilir. %2 olguda tek taraflı meme başında ülserasyon, erozyon görünümü ortaya çıkar. Tahriş, emziren annelerde emme travması, psöriatik egzama ve meme başı Paget Hastalığı karışabilir. Uzun süreli topikal tedavi ile geçmeyen meme başı lezyonlarında biyopsi alınması uygundur (48-51).

Lokal ileri tümör Bulguları-Çevre dokulara invazyon: Kanser pektoral fasiayı infiltre etmişse meme fikse olur. Derin yerleşimli tümörler üzerine oturdukları pektoral fasiayı, sonra da kası ve toraks duvarını infiltre edebilirler. Toraks duvarı tutulumunda meme hareketsizdir. Pektoral kas tutulumu ise normal durumda meme hareketli iken pektoral kası sabitleyen manevralarda (hasta aynı taraf kolunu uyluğa bastırır) meme hareket edemez. Yüzeyel fasiadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanıp memenin üst kısmında Cooper bağlarını oluştururlar, bunların tümörle infiltrasyonu sonucu deride çukurlaşma, retraksiyon oluşur (52). Başta oturur ya da yatar pozisyonda görülemeyebilen deri retraksiyonu kollar yukarı kaldırılarak, öne doğru eğilerek bu da olmazsa kitle üzerindeki deri iki parmak arasında sıkıştırılarak görünür hale getirilir. Bunun saptanması çokça kanser olasılığını düşündürmelidir. Benzer görünüm plazma hücreli mastit, yağ nekrozu, Mondor hastalığı (Torako-epigastrik venlerin trombo-flebiti) ile de oluşabilir. İleri evrelerde lenf damarlarına giren tümör hücrelerinin yüzeyel ve derin pleksuslarla lenf bezlerine ek olarak da subareolar pleksustan çıkan dallarla da meme derisi lenfatiklerine taşınırlar (53).

Artan tümör hücreleri lenfatiklerde daralma ve akımın yavaşlamasına bu da deri ve deri altı dokunun aşırı beslenmesine neden olur Bu durumda deri kalınlaşıp kıl folikülleri içeri çekilmiş gibi kalır ve karakteristik portakal kabuğu görünümü oluşur. İlk tanıda olguların %4'ünde meme derisi ödemli ve şiştir. Tümör hücrelerinin dermal lenfatikleri tıkanması sonucu beslenmesi bozulan deri kızarır ve zamanla ülserasyonlar başlar. Bu görünüm lenfatik blokaj yanında derinin tümörle doğrudan infiltrasyonu sonucu da olabilir. Bu infiltrasyon sonucu meme derisinde satellit (yandaş) nodüller bulunabilir. Meme derisi ısı artışı, ödem, ağrı hassasiyet mastitte olacağı gibi inflamatuvar meme kanserinde de olabilir. inflamatuvar meme kanserli olguların yaklaşık %10'u tanı öncesi mastit tanısı ile tedavi edilmişlerdir. Tanı için deriyi de içine alan biyopsi materyalinde dermal lenfatiklerde tümör invazyonun görülmesi gerekmektedir (48-52). N. torasikus longus boyunda 5,6,7. brakial köklerden çıkıp aksillaya girer, tümörle infiltre olursa omuz düzeyi düşer ve kişi kolunu kaldırmakta zorlanır (53).

Meme Ağrısı: Meme ünitelerine hastaların en sık başvuru yakınması meme ağrısıdır. Meme ağrısı subjektif ve göreceli bir kavramdır. Menstruasyon ile ilgisi araştırılmalıdır. Yine de olası kanseri ekarte etmek için gerekli algoritma takip edilmelidir. Erken evre tümörlerde

ağrı sık izlenmez. Fakat geçmeyen, mamografi ve USG ile bulgu saptanmayan durumlarda, ağrı bir alana lokalize ise MR çekilmeli, muayeneler tekrarlanmalı, gerekirse hasta biyopsi için değerlendirilmelidir. Menopozda olan kadınlarda çok nadir olsa da bu bulgularla MK tanısı konmaktadır (48-54).

Lenf Nodu Bulguları: MK’nde lenf bezleri büyümesi ya da metastaz olan organlarla ilgili bulgular olabilir. Meme lenf akımının otoradyografik çalışmalara göre %75’i, radyoaktif kolloidal altın çalışmalarına göre de %97’si aksillaya doğrudur. Mİ lenf düğümleri lenf akımının radyoaktif kolloidal altın çalışmalarında %3’ünü alırlar. Fizyolojik yolların tıkanması durumunda akım tersine dönebilir. Sternum arkasından karşı Mİ, sternum önünden yüzeysel yollar ile karşı meme, mediasten, karaciğer ve retroperitoneal lenf düğümlerine varırlar (52,53,55). Klinik olarak lokal ileri evre olgularda aksiler lenf nodları palpabl olabilir. Memede palpabl tümör olmadan nadir (%1) de olsa MK’nin bulgusu aksiler lenfadenopati olabilir. Aksiler lenfadenopati meme dışında, akciğer, tiroid, böbrek, over ve gastro-intestinal sistem kanserlerinin bulgusu olabilir (56).

Aksillada 25-30 lenf düğümü anatomik olarak 6 gruba ayrılır. Fakat metastatik yayılımın derecesi için aksiller lenf düğümleri pektoralis minör kasına göre üçe ayrılır. Bu ayırım yapılırken kanserin memeye en yakın lenf düğümünden başlayıp doğru bir çizgi içinde en uzağa yayıldığı varsayılır. Level I ve II tutulmadığı halde level III’te tutulum çok nadirdir. Genellikle 1. düzeydeki lenf, 2. ve 3. düzeye sırayla geçer. Dolayısıyla 1. düzeyi tutulmadan 2. ve 3. düzeyde lenf düğümü metastazı görülmesi çok nadirdir. Lenf memeden N. interpektoralis aracılığı ile 1.düzeye uğramadan 2. ve 3. düzeyin düğümlerine, geçebilir. Bu durum bize 1.düzey tutulmadan 2. veya 3. düzeyde gördüğümüz yaklaşık %5 oranındaki meme kanseri metastazının (skip metastaz) gerekçesini açıklamaktadır (28,33). Klinik olarak tespit edilebilen MK’li olguların %50’sinde histolojik olarak lenf nodu pozitif olarak saptanır. Tümörün lokalizasyonu da aksiller tutulum riskini belirler. Fisher ve ark. dış kadranda tümörlerinde %52, iç kadranda tümörlerinde %39 aksiller lenf nodu tutulumu bildirmişlerdir (57). Klinik (-) aksillada bile %30 oranında patolojik (+)’lik saptanabilir. Klinik muayene ile koltuk altı lenf bezleri hakkında verilen kararda %30 yanlış pozitif ve negatiflik oranı vardır.

Mİ lenf nodu tutulumu ikinci major yayılım bölgesi olmasına rağmen ulaşılması güç olması sebebi ile saptanması zordur. Mİ tutulumu ile ilgili en güvenilir veri aksiller tutulum ilişkisi ile ilgilidir. Aksillası (-)’lerde Mİ tutulumu %10’dur. Bu durumda %60 oranında lokal rekürrens görülebilir. Aksillası (+)’lerde Mİ tutulumu %30’dur (58).

Supraklaviküler lenf nodu tutulumu ise yaygın aksiller tutulumla ilgilidir. Aksiller tutulumun geç evresini yansıtır ve kötü prognozla ilgilidir. Eğer kanser yüzünden ana lenf

damarları tıkanacak olursa, kanser hücreleri daha geniş bir alana yayılırlar; çünkü lenf, tıkanmanın olduğu yerleri aşmak için başka yollar bulur.

Uzak metastaz: Son yirmi yıllık zaman içinde meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu, erken evrelerde bile uzak metastaz riski taşıdığı kabul edilmiştir (59-60). MK'li hastalar doktora her zaman erken evrede gelmemektedir. Bazen kanserin ilk bulgusu uzak organ metastazları olabilmektedir. Bu olgular nispeten gençtir ve metastatik yakınmaları başka bir hastalığı ilk muayenede akla getirmektedir.

İlk tanısı uzak metastaz ile olan olgular irdelendiğinde kemik metastazlı ve genç olgular ilk olara diskopati, miyalji, menenjit, sepsis tanıları ile birçok hekim tarafından tetkik ve muayene edildikten sonra MK tanısı almışlardır. İlk tanısı metastazla olan hastaların tedavisi ve sağkalımı hakkında değişik görüşler mevcuttur. İlk tanıda uzak metastaz sağkalımı daha kötü etkilese de kemik metastazlı olguların prognozu solid organ metastazlarından daha iyi olmaktadır. Metastazlı bile olsa her olgu çok iyi değerlendirilmeli; KT,RT ve hormonoterapi ile hastalara kaliteli bir yaşam ve uzun bir sağkalım sunulmalıdır. Ek uzak organ metastazının olmaması ve tedaviler sonucunda kemik metastazlarının stabil kalması, gerilemesi ya da nadir de olsa kaybolması sağkalımı anlamlı olarak arttırmaktadır (55-61).

Memenin venleri arterlere paralel olarak gider ama venöz akım aksillaya doğrudur. Venlerinden birine giren tümör embolileri venöz dönüş ile kalpten akciğere ulaşabilir. Vertebralardaki Batson venöz plexusu meme kanserinin venler yolu ile metastaz yapmasının 2. yolunu oluşturur. Vertebraları saran bu plexus kafa tabanından sakruma kadar uzanır. Göğüs, karın, pelvis organlarındaki venler ile aralarında ilişki vardır. Kapakçıklar olmadığından kan akımının yönü çeşitli etmenlerle kolayca değişebilir ve MK akciğerden geçmeden bu bölgelere metastaz yapabilir.

Otopsi serilerinde MK'li olgularda %47-85 oranında kemik metastazı görülebilmektedir. En sık lomber vertebralarda metastaz görüldüğü, bunu dorsal vertebra ve pelvik kemiklerin izlediği gösterilmiştir. İlk metastazdan itibaren beklenen sağ kalım süresi değişken olmakla birlikte ortalama 34 (1-90) aydır (61). MK ileri evrede yineleme açısından yakın takip gerektirirken, erken evrelerde uzun dönemde de yineleme yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. MK'nde metastazlar yıllar sonra belirebilir. 10 yıl ve sonrasında metastaz gelişimi alışılmış olaydır. MK en çok kemik, akciğer, karaciğer olmak üzere birçok organa metastaz yapar. Nadir de olsa memeye metastazlar da izlenebilir. Başta karşı meme olmak üzere lösemi / lenfoma, melanom, akciğer, mide, overin malign tümörlerinin metastazı görülür. Çocuklarda rabdomiyosarkom memeye metastaz yapar.

İleri evrelerde artmış tümör yüküne bağlı genel kanser semptom ve yakınmaları bulunabilir. En sık görülen metabolik komplikasyon hiperkalsemidir. iştahsızlık, bulantı, kusma halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlar MK'nde erken dönemde izlenmez. Kanserde iştahsızlığı açıklamak amacıyla ileri sürülen hipotezlerden en tutarlı olanı hipotalamik - serotoninergik sistemle ilgilidir. Hastada besin alımında azalma, düşük insülin ve artmış IL-1 düzeyleri sonucu sırasıyla kas yıkımı, glukoneogenez, plazma triptofan düzeylerinde artış olur. Triptofanın artmasıyla yükselen serotonin iştahsızlığa yol açar. iştahsızlık, azalan besin alımı ile birlikte, vücudun kanser kaşeksisi adı verilen bir kısır döngüye girmesine yol açar. Ağrı, depresyon ve bulantı-kusma iştahsızlığa katkıda bulunan diğer etmenlerdir. Ayrıca, tedavi nedeniyle oluşabilen bir otonom yetmezlik sendromu sonucu mide boşalmasında gecikme, kronik bulantı ve erken doyma olayı bazen iştahsızlığın temelinde bulunabilir (62-63).

Tüm bu klinik bulgu ve yakınmalara rağmen memede oluşan lezyonların kesin tanısı biyopsi ile konur. Klinik, görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerle benign olduğu düşünülen 7 hastadan biri malign, malign olduğu düşünülen 3 hastadan biri benign olarak saptanmaktadır. Kanser tanısı konulduktan sonra uzak metastaz tetkikleri yapılmalıdır. Pre- ve postoperatif mamografi (gerekirse ek olarak USG) bulunmalıdır. Hastalara cerrahi sonrası böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik kan biyokimyası, akciğer grafisi, abdominal USG, kemik sintigrafisi (erken evrede opsiyonel), gerekli durumlarda toraks BT, abdominal BT çekilmelidir. Hormona bağımlı kanserlerin tipik örneği olan MK'nde çeşitli tümör belirleyicileri saptanmasına rağmen erken evrede tanıdan çok tümör belirteçleri izlemde ve tedaviye yanıtta hekime yardımcı olmaktadır (64). Uzun sağkalım beklenen ve periyodik jinekolojik muayene ile saptanan malignitenin sağkalımı etkileyeceği tüm olgulara düzenli jinekolojik muayene yapılmalıdır (62-63).

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

A. MASTEKTOMİLER

Mastektomi Endikasyonları: MKC için kontrendike hastalar mastektomi adayıdır.

Memede farklı kadrarlarda 2 ya da daha fazla tümör olması, Malign mikrokalsifikasyonların yaygın bulunması, Meme bölgesine daha önceden RT yapılmış olması, re-eksizyon sonrası mikroskopik pozitif cerrahi sınırın olması, gebeliğin birinci ve ikinci trimestirinde tümör saptanması, kollajen vasküler hastalığı olanlar, aynı kadranda birden çok büyük tümörün

bulunması, küçük memede, büyük tümörün bulunması (kötü kozmetik sonucu nedeni ile), çok büyük pandüle-sarkık memelerde (RT tekniği açısından), hastanın tercih etmesi (hastanın MKC istemediği durumlar).

MKC sonrası memede nüks gelişmesi durumunda mastektomi seçkin tedavi yöntemidir. Subareolar yerleşimli santral tümörlerde, negatif cerrahi sınır sağlandığı durumlarda, MKC'yi seçen merkezler olmasına karşın mastektominin uygun olacağını savunanlar da vardır. Herediter meme kanserli ailelerde MKC yerine deri koruyucu mastektomi + rekonstrüksiyon önerilmektedir. Lokal ileri evre meme kanserli (Evre IIIA ve Evre IIIB) hastalar da KT, RT ya da hormonoterapi ile neo-adjuvan tedavi yapıldıktan sonra memedeki kanserin ve deri yayılımının, aksilladaki büyümüş lenf ganglionlarının küçülmesi ve operabl hale gelmesi sonucu mastektomi ile tedavi edilebilir (65-66).

1. RADİKAL MASTEKTOMİ

MK'nin cerrahi tedavisinin gelişiminde 1894 yılında William Halsted tarafından popularize edilen RM ameliyatı ile MK'nde yaşam süresi ve lokal nüks bakımından çok önemli gelişmeler sağlandığının görüldüğü bildirilmiştir (65). RM ameliyatında tüm meme dokusu, pektoralis major ve minör kasları, aksiller I,II,III düzey lenf ganglionları birlikte çıkarılır ve günümüzde MK'nin cerrahi tedavisinde ancak neo-adjuvan KT ve RT'ye karşın pektoral kasa invaze olan tümörlerde ve bazı erkek MK'lerinde yapılmaktadır (65-69).

2.GENİŞLETİLMİŞ YA DA SÜPER RADİKAL MASTEKTOMİ (GRM, SRM)

Memenin medial kısmının lenfatik akımının 1/4'ünün internal meme nodlarına olduğu ortaya konulduktan sonra, Urban ve ark. (70) RM'ye Mİ lenf nodlarının çıkarılmasını ekleyerek, Genişletilmiş Radikal Mastektomi (GRM), Wangenstein ve ark. tarafından RM'ye supraklavikuler, mediastinal ve Mİ lenf nodlarını da içine alarak Süper Radikal Mastektomi (SRM) ameliyatlarını tanımlamışlardır ancak mortalite oranları yüksek olan bu ameliyatların hastaya belirgin bir yarar sağlayamadığı bildirilmiştir (65-67). Erken evre MK'lerinin tedavisinde çok nadiren bazı merkezlerde kullanılmaktadır (68).

2.MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ (MRM)

İlk defa Londra Middlesex Hastanesinden D. H. Patey ve ark.'nın (71) tanımladığı MRM tekniğinde; tümörü içeren meme ile birlikte, pektoralis minör kası çıkarılarak aksillanın I., II. ve III. düzeyinde lenf nodülü diseksiyonu yapılmıştır. RM'den farklı olarak pektoralis kası yerinde bırakılmaktadır. Kasın tümörle invazyonu olmadıkça çıkarılmaması önerilmiş ve MRM ile daha iyi kozmetik sonuçlar sağlanmış, kan kaybı en aza indirilmiş ve cilt grefti gerekmemiştir (65-66-71-72).

Auchincloss ve Madden (73) bu ameliyatı uygularken pektoralis minör kasını çıkarmamışlar, pektoral fascia ve 2/3 alt aksilla aksillanın I. ve II. düzeyindeki lenf nodüllerini diseke ederek tümörü içeren meme ile birlikte almışlardır. Scanlan (74) ise Patey ameliyatında bir modifikasyon yaparak, pektoralis minör kasını çıkarmak yerine onu başlangıç yerine yakın olarak kesmeyi tercih ederek medial anteryor torasik sinirlerin korunduğunu ve pektoralis major kasının lateral bölümünde paralizi oluşmadığını bildirmiştir (72). Günümüzde yaygın olarak tercih edilmesindeki nedenleri; MRM tekniğinin RM'ye göre;

- a. morbidite oranının daha düşük olması,
- b. kozmetik açıdan daha iyi sonuç vermesi,
- c. rekonstrüksiyon için daha uygun olması,
- d. ameliyat süresinin daha kısa olması,
- e. hastanın hastalıklı ve hastaliksız sağkalım oranlarının RM'ye göre fark göstermemesi olarak sıralanabilir (65-66-72-75).

4. TOTAL MASTEKTOMİ

Meme başı, areola, meme cildinin bir kısmı, meme dokusunun tamamı ve pektoralis major kasının fasiasının çıkartılması basit simple - mastektomi olarak adlandırılır. Önceden MKC yapılmış hastalarda; memede nüks ya da aynı memede yeni bir kanser gelişmesi durumunda yapılacak olan TM'ye ise kurtarma salvage - mastektomisi denir.

TM endikasyonları: Erken evre MK'lerinde primer tedavi tercihi olarak, Herediter MK'li ailelerde profilaktik amaçlı olarak, MK'li yaşlılarda ve ameliyat riski olanlarda, ek ülsere olmuş MK'lerinde yaşam kalitesini arttırmak için (tuvalet mastektomi), DCIS'da, LCIS'da, Önceden MKC ile tedavi edilmiş hastalarda nüks ya da yeni kanser gelişiminde (65-66).

Profilaktik Mastektomi

Meme dokusunun tamamının çıkarılması amaçlanarak yapılan PM tekniğinde cerrahi girişim için iki farklı insizyon; ya meme altındaki sulkus boyunca total , ya da meme başı ve areolayı içine alan eliptik insizyon subkutanöz tercih edilebilir. Protez koyulması düşünülen hastalarda serratus anteryor ve rektus kasının üst kısmında lokalize alan oluşturulur.

Profilaktik Mastektomi Endikasyonları: Ailesel MK öyküsü olan ve biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal ya da lobüler hiperplazili hastalar, multifokal DCIS'lar, BRCA pozitif olan herediter MK'li ailelerin bireyleri olarak sıralanabilir.

Silikonlu protezlerin gelişmesi ile uygulama alanı artan bu teknik ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda PM ile meme dokusunun %80'den fazlası çıkarılmaktadır ancak geride bırakılan meme dokusundan kanser gelişme riskinin kaybolmadığı bildirilmiştir (65-66-75).

MEME KORUYUCU AMELİYATLAR

MKC + RT ile mastektomi arasında; lokal nüks, yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi bakımından anlamlı bir farklılık görülmediği 1970 yılından başlayarak yapılan düzenli çalışmalar ile gösterilmiştir (77-78). MK'nde lokal ve bölgesel cerrahi tedavinin genişliğinin hastanın yaşam süresini çok fazla etkilemeyeceği sonucu son yıllarda yapılan prospektif çalışmalarla vurgulanmasına, MKC ile mastektomiye karşılaştıran randomize çalışmalar da yaşam süresi ile nüks açısından fark görülmemesi ile erken evre MK'lerinin tedavisinde mastektomiler büyük ölçüde yerlerini yaşam süresi bakımından aynı sonuçları veren, buna karşılık iyi bir kozmetik görünüm sağlayan meme koruyucu ameliyatlara bırakmalarına karşın, erken evre MK ve lokal ileri operabl MK'lerinin cerrahi tedavilerinde mastektominin halen geçerli olduğu ve yaygın olarak tercih edildiği de unutulmamalıdır (65-66-72-79).

Meme koruyucu ameliyatlar iki başlık altında toplanabilir: Lumpektomi ya da geniş lokal eksizyon Kadranektomi

Meme Koruyucu Tedavinin Endikasyonları: I. ve II. evrede bulunan MK'li hastalarda uygundur. Ancak I. ve II. evrede bulunan tüm MK'li hastalara MKT uygulanması mümkün değildir. MKT uygulanması için hastada aşağıdaki özelliklerin bulunması gerekir; Klinik ya da mamografik olarak rezidüel kanser bulgusu saptanmayacak biçimde çıkarılabilecek soliter bir kanser bulunmalıdır. Hastada RT uygulanması için bir kontrendikasyon bulunmamalıdır. Hasta MKT'yi tercih etmelidir. Tümör içermeyen cerrahi sınırlardan eksize edilebilecek ve rezeksiyondan sonra kozmetik olarak çirkin bir meme kalmayacak büyüklükte bir tümör bulunmalıdır. MKT seçimi ile ilgili olarak mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar vardır.

Mutlak Kontrendikasyonlar: Mamografide yaygın kuşkulu ya da malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar, gebeliğin birinci ya da ikinci trimestiri, memenin farklı kadranlarında iki ya da daha fazla makroskopik tümörün bulunması, meme bölgesine daha önce RT uygulanmış olması, re-eksizyonlara karşılık pozitif cerrahi sınırların olması.

Göreceli Kontrendikasyonlar: Küçük bir memede büyük bir tümörün olması; (5 cm'den büyük) (kötü kozmetik), kollajen vasküler hastalığı olan hastalar (skleroderma, romatoid artrit, lupus eritmtzs.), aynı kadranda birkaç tane tümörü olanlar, çok büyük yada sarkık memesi olanlar, meme başının altında santral olarak lokalize olmuş tümörler (72-79-80-81).

MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ

MK'nin multimodel tedavisinde RT cerrahi ve sistemik tedavi ile birlikte önemli bir yer tutmaktadır. Burada:

1. Meme kanserinde postoperatif RT'nin rolü
 - a.mastektomi sonrası
 - b. sınırlı cerrahi sonrası
2. RT'nin inoperable olgularda neoadjuvan KT sonrası primer ya da preoperatif uygulanması

3. Palyatif hastalıkta rolü
 - a.kemik metastazları
 - b.beyin metastazları
 - c.leptomeningeal metastazlar
 - d.orbita metastazları
 - e.diğer organ metastazları

MEME KANSERİNDE POSTOPERATİF RADYOTERAPİNİN ROLÜ

Mastektomi Sonrası Radyoterapi

Mastektomi sonrası RT uygulamasının iki amacı vardır. Lokal kontrolü sağlamak ve sağkalımı uzatmak. Adjuvan KT'nin lokal kontrol üzerine etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (82-83-84). Buna karşın mastektomi sonrası uygulanan RT, lokal yinleme riski yüksek hastalarda bu riski anlamlı derecede azaltmaktadır. RT'nin sağkalım üzerine olan etkisi geçmişten günümüze dek tartışma konusu olmuştur. Bu konuda yapılan meta-analizler ve randomize çalışmalar önem taşımaktadır (85).

Bu konudaki randomize çalışmalardan ilki Oslo II çalışmasıdır. Bu çalışmada 542 MK'li kadın RM sonrası postoperatif RT ya da kontrol grubuna randomize edilmiştir. Postoperatif RT uygulanan olgulara kobalt-60 teleterapi cihazı ile periferik lenfatik bölgesine RT uygulanmış, göğüs duvarı ışınlaması yapılmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda RT uygulanan olgularda lokal-bölgesel kontrolün arttığı ancak sağkalımın değişmediği görülmüştür. Hastalıksız sağkalım ise RT yapılan olgulardan Evre 2 olgularda istatistiksel olarak uzamıştır. Ayrıca RT uygulanan Evre I olgularda miyokard infarktüsüne bağlı ölümler anlamlı derecede fazla bulunmuştur (86).

Diğer tarihsel öneme sahip çalışma Stockholm I çalışmasıdır. Bu çalışmada 960 hasta 3 kola randomize edilmiştir. Bir kola yalnızca MRM, bir kola cerrahi sonrası göğüs duvarı ve periferik lenfatik ışınlaması, bir kola ise preoperatif meme ışınlaması sonrası MRM

uygulanmıştır. RT uygulanan olgularda hastalıksız sağkalım cerrahi yapılanlara göre anlamlı derecede uzundur. Bu çalışmada aksiller metastazı olan olgularda, lokal-bölgesel kontrol, uzak metastazsız sağkalım anlamlı olarak cerrahi yapılanlara göre daha uzun olmakla birlikte, RT uygulanan olgulardaki sağkalım üstünlüğü anlamlı düzeyde değildir. Aksiller metastazı olmayan olgularda ise RT kollarında lokal-bölgesel kontrol, yalnızca cerrahi yapılanlara göre anlamlı olarak fazladır (87).

Daha sonra bu iki çalışmanın sonuçları ve uzun süreli analizi topluca değerlendirildiğinde aksilla metastazı olan olgularda RT'nin eklenmesi ile uzak metastazlarda %37 oranında, ölüm riskinde %22 oranında azalma görülmüştür (88).

Cuzick daha sonra mastektomi sonrasında RT uygulanan ya da yalnızca cerrahi sonrası izlenen 8 randomize çalışmanın meta-analizini 1987 yılında yayınlamıştır. Cuzick I çalışmasının sonucuna göre postoperatif RT'nin sağkalım üstünlüğü olmadığı gibi, 10 yıl sonrasında RT uygulanan olgularda kardiyak mortaliteye bağlı ölümler daha sık görülmektedir (89).

Bununla birlikte Levitt, Cuzick çalışmasının analizini yapmış ve çalışmada pek çok istatistiksel hata olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmaların pek çoğunda RT tekniği yönünden günümüzün uygulamalarına uygun olmayan yöntemler mevcuttur (88).

Cuzick aynı meta-analizi 1994 yılında daha uzun takipten sonra tekrar yayınlamıştır. Cuzick II çalışmasına göre 10 yılın üzerinde görülen mortalite fazlalığı, bu çalışmada anlamlılığını kaybetmiştir. RT kolundaki ufak bir oranda görülen sağkalım dezavantajı ortovoltajın kullanıldığı erken çalışmalar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Oysa megavoltaj kullanılan son dönem çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde ışınlanan grupta MK'nden ölüm anlamlı derecede azalmaktadır. Buna göre RT ile MK'ne bağlı ölümler azalmakta ancak ideal teknik ile uygulama yapılmadığında kardiyak toksisite nedeni ile bu avantaj ortadan kalkmaktadır. Kalbin aldığı dozun en aza indirilmesi ile RT ile postoperatif ışınlamada önemli sağkalım avantajı elde edileceği gösterilmiştir (90).

RT'nin yalnızca lokal-bölgesel kontrol etkili olmayıp sağkalım üzerinede etkili olduğu konusundaki tartışmalara son yıllarda yayınlanan üç önemli randomize çalışma nokta koymuştur. Bu çalışmalardan ikisi 1997 yılında yayınlanan Danimarka Kanseri Grubunun 82-b nolu çalışması ve British Columbia çalışmalarıdır. Aksilla pozitif premenopozal olgular mastektomi sonrası adjuvan KT (Siklofosfamid, Metotraksat, Flourosil) veya KT ile göğüs duvarı ve periferik lenfatik ışınlaması kollarına randomize edilmişlerdir. Her iki çalışmada da RT uygulanan olgularda lokalbölgesel kontrol, hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım ışınlanmayanlara göre daha fazladır. Daha sonra yayınlanan Danimarka Kanseri Grubunun 82-

c çalışmasında ise aksilla pozitif postmenopozal olgular mastektomi sonrası TMX veya TMX ve postoperatif göğüs duvarı ve periferik lenfatik ışınlaması kollarına randomize edilmişlerdir. Postoperatif ışınlanan olgularda lokal-bölgesel kontrol, hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri anlamlı derecede uzundur. Bu son üç çalışmada da megavoltaj cihazlarla, uygun tekniklerle ışınlama yapılmıştır. Daha sonra yayınlanan oxford metaanalizinde postoperatif RT'nin sağkalım avantajı sağladığını ortaya koymuştur (90-91-92).

Bu sonuçlara göre aksilla pozitif olgularda postoperatif RT yalnızca lokal-bölgesel kontrolü değil, sağkalımı da arttıran önemli bir tedavi modelidir.

Mastektomi sonrası hangi olgulara postoperatif RT yapmak gereklidir?

1. Aksilla Pozitif Olgular: 1999–2001 yılları arasında dört tane uluslar arası katılımı olan konsensus toplantıları sonucunda 4 veya daha fazla lenf gangliyonu tutulmuş olan olgularda göğüs duvarı ve lenfatik ışınlama standart kabul edilmekle birlikte aksillası 1–3 pozitif olgularda ışınlama ve ışınlanacak alanların kararı merkezlere bırakılmıştır. Standart olarak 10 lenf bezi diseke edilmiş olgularda eğer 3 ve altı gangliyon tutulumu varsa bu olgularda yine de %15 civarında göğüs duvarı ve supraklavikuler lenf bezi nüksü beklenmektedir. Bu olgularda tümör dış kadranda lokalize ise göğüs duvarı ve supra, iç kadranda lokalizasyonunda ise bu bölgelere ilaveten internal mammaryan zincir ışınlanabilir.

2. Aksilla Negatif Olgular: Aksilla negatif olgularda, 5 cm'den büyük tümöre sahip (T3) ya da cerrahi sınır yakınlığı ve pozitifliğinde, fasya invazyonu varlığında lokal yineleme riski yüksek olduğundan ötürü göğüs duvarı ışınlaması yapılmalıdır. T4 olgularda eğer cerrahi yapılmış ise göğüs duvarı ışınlamasına periferik lenfatik ışınlaması da eklenmelidir.

Mastektomi sonrası postoperatif ışınlamada göğüs duvarı ve periferik lenfatiklere 180–200 cGy fraksiyon dozları ile 5 haftada toplam 50 Gy tümör dozu (TD) uygulanmaktadır. Nadirde olsa mastektomi sonrası karşılaşılan cerrahi sınır pozitifliğinde bu bölgede dozu 60 Gy'e çıkarmak gereklidir.

Sınırlı Cerrahi Sonrası Radyoterapi

Sınırlı cerrahi ve postoperatif meme ışınlaması ile mastektomiye karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçları lokal kontrol ve sağkalım açısından bir farklılık olmadığını ortaya koyduktan sonra, erken evre meme kanserinde sınırlı cerrahi uygulamaları uygun hasta grubunda mastektominin yerini almıştır.

1960'lı yıllarda ilk olarak sınırlı cerrahi sonrası postoperatif RT ve mastektomiye karşılaştıran randomize çalışma İngiltere'de Guys Hospital da yapılmıştır. RT dozunun 35 Gy gibi standardın altında verildiği ve hasta seçim kriterleride günümüz yaklaşımına uygun olmayan bu çalışmada sonuçlar mastektomi lehine gibi görünse de bunu takip eden NSABP

(National Surgical Adjuvant Breast Project), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), Milano Kanseri Enstitüsü, Gustave Roussy Enstitüsü, Danimarka Kooperatif Çalışma Grubu gibi büyük merkezlerin sonuçları sınırlı cerrahi sonrası RT ve mastektomi sonuçları arasında fark olmadığını göstermiştir. Daha sonra tüm bu randomize çalışmaları içeren ve 1995 yılında yayınlanan meta-analizin sonuçlarında her iki tedavi modelinin lokal kontrol ve sağkalım açısından eşit olduğunu doğrulamaktadır. Buna göre sınırlı cerrahi sonrasında RT, tedavinin vazgeçilmez bir komponentini oluşturmaktadır (93-94-95-96-97).

Yapılan çalışmalar sınırlı cerrahi sonrası görülen yinelemelerde sağkalımının da azaldığını göstermektedir. Bu nedenle lokal kontrol bu olgularda büyük önem taşımaktadır. Gerek lokal kontrolün sağlanması, gerekse iyi kozmetik sonuç elde edilmesi amacı ile bu tedavi modeli uygulanacak hastaların titizlikle seçilmesi gereklidir.

Sınırlı cerrahi ve RT için uygun hasta grubu

1. Erken evre olgular,
2. Yakın takip edilebilecek hastalar,
3. Yapılan cerrahi ile negatif cerrahi sınır sağlanabilecek hastalar,
4. Yoğun aksiller tutulumu olmayan hastalar,
5. Küçük meme büyük tümör, areola yerleşimli tümör, multisentrik tümör gibi cerrahi kozmesisi etkileyecek faktörlere sahip olmayan olgular,
6. Yaşlı, atrofik cilde sahip olmayan, büyük ve sarkık memesi olmayan ve uygulanan RT ile iyi kozmetik sonuç elde edilmesi öngörülen hastalar,
7. Skleroderma, ataksi telenjiyektazi gibi RT uygulanmasında sakınca olabilecek hastalığı bulunmayan olgular sınırlı cerrahi ve RT'ye uygun grubu oluşturmaktadırlar.

Sınırlı cerrahi sonrası tüm olgularda meme bölgesine, aksiller tutulumu olan olgularda ek olarak periferik lenfatiklere 180–200 cGy TD ile toplam 50 Gy verilmektedir. Tümör yatağına ise 16 Gy ek doz verilmesinin gerekli olduğu EORTC'nin ek dozun rolünü araştıran çalışmasının sonuçları ile kesinlik kazanmıştır (94).

LOKAL İLERİ (İNOPERABLE) OLGULARDA PRİMER YA DA PREOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULAMASI

Enflamatuvar meme kanseri ve cerrahi olarak başlangıçta inoperable olgularda bugünkü temel yaklaşım tedaviye indüksiyon KT'si ile başlanması ve hastaların operable hale gelmeleri durumunda öncelikle cerrahi tedavinin uygulanmasıdır. Olgular lokal ileri olmaları sebebi ile gerek lokal-bölgesel yineleme, gerekse sağkalım açısından yüksek riske sahip olduklarından tüm olgulara postoperatif RT yapılması gereklidir.

Uygulanan KT sonrası operable hale gelmemiş olgularda, RT öne alınmaktadır eğer 45–50 Gy sonrasında tümörde küçülme elde edilmiş ve operable hale gelmişse hastaya operasyon önerilir. Bu durumda uygulanan tedavi preoperatif RT'dir. Tümör operable hale gelmez ise gros tümör bölgelerinde doz artırımı yapılır ve bu kez uygulanan RT indüksiyon KT'si sonrası primer tedavi modelini oluşturmaktadır. Olgularda başlangıçta supraklaviküler metastaz var ise yine bu olgulara KT sonrası primer RT uygulanmalıdır. Lokal ileri MK'nde KT ve RT sonrası lokal yineleme oranları %45 civarındadır (98).

Bu olgularda subklinik hastalık bölgelerine 50 Gy TD uygulandıktan sonra supraklaviküler ve aksiller gangliyonlara, gross hastalık olmasına rağmen pleksopati riski nedeni ile en fazla 60 Gy TD uygulanabilmektedir. Memedeki tümöre 70 Gy TD (intertisyel ile 75 Gy) uygulama yapılabilse de ileri fibrosis ve nekroz gibi ciddi RT komplikasyonları görülmektedir.

MEME KANSERİNDE PALYATİF RADYOTERAPİ

MK'nde metastaz oluştuktan sonra yapılan tüm tedavilerle kür sağlanması mümkün olmadığından bu aşamada tedavi tamamen hastayı rahatlatmak ve daha iyi bir yaşam kalitesi sunma amacını içerir.

Kemik metastazlarında radyoterapi: MK'nde %40-60 oranında kemik metastazı görülmektedir. RT kemik metastazlarında iki amaçla uygulanır. 1. Ağrı semptomunu gidermek, 2. Femur boynu, gibi yük taşıyan kemiklerde ya da vertebra korpus yüksekliğinin radyolojik olarak 1/3'den fazlasında azalma olduğu durumlarda hastanın fraktür ya da kompresyon riskini azaltmaktır. Kemik metastazlarının RT'sinde dikkat edilmesi gereken en önemli iki nokta tedavi süresini kısa tutarak uzun süreli palyasyon elde etmektir. Bu nedenle farklı fraksiyon şemalarının ağrı palyasyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. RTOG'nin çalışmasının son analizinin sonuçlarına göre 10 fraksiyonda 30 Gy ve 15 fraksiyonda 4050 cGy ile daha az fraksiyonların uygulandığı kollara göre daha yüksek oranda ağrı palyasyonun sağlandığını gösterilmiştir. Kemik metastazlarında tutulan kemiği mümkün olduğunca kapsayan geniş alanların tutulduğu alanlar kullanılmakta ve genellikle 10 fraksiyonda 30 Gy uygulanmaktadır (99).

Beyin Metastazları: Beyin metastazlarının oluşturduğu semptomların giderilmesinde RT tek yöntemdir. Ancak uzun süreli hastalıksız sağkalım sonrasında ortaya çıkan, başka uzak metastazın eşlik etmediği soliter beyin metastazlarında cerrahi eksizyon tercih edilmelidir. Bu olgularda tüm beyine eklenen RT ile medyan sağkalım süresinin 6 aydan 12 aya yükseldiği gösterilmiştir. Günümüzde beyin metastazlarında önerilen doz tüm beyine 10 fraksiyonda 30 Gy verilmesidir. Eğer soliter metastaz mevcut ise ve cerrahi eksizyon

uygulanmamış ise tüm beyine 30 Gy uygulandıktan sonra, lezyon bölgesine 3-4 fraksiyonda 9-10 Gy ek doz verilmesi önerilmektedir.

Leptomeningeal Metastazlar: Kranyal sinir tutulumuna ait semptomları olan olgularda intratekal KT ile birlikte tüm beyin ışınlaması önerilmektedir. Uygulanan doz 10 fraksiyonda 30 Gy dir. Spinal kord ışınlaması genellikle KT'ye dirençli olan veya spinal kord tutulumuna bağlı semptomu olan olgularda yapılmaktadır.

Orbita Metastazları: Orbita metastazları genellikle kemik ya da mediastinal metastazlarla birlikte görülmektedir. Ağrı önemli bir semptomdur ve palyasyon gerektirir. Görme fonksiyonu devam eden ya da 2 yıldan fazla yaşam beklentisi olan olgularda lens'in alacağı dozun minimal seviyede olmasına dikkat edilmelidir. Verilecek doz genelde 10 fraksiyonda 30 Gy' dir. Orbital metastaz soliter ise, hastanın yaşam süresi 2 yıldan fazla ise 40-50 Gy uygulanabilir.

Diğer Organ Metastazları: Meme kanserinde diğer organ metastazlarında RT'nin fazla bir etkisi yoktur. KT'ye dirençli karaciğer metastazlarında çok nadir de olsa RT uygulanmaktadır. Genellikle tüm karaciğer bölgesine 20 Gy verilmektedir. Ağrılı yumuşak doku metastazlarında ya da memedeki lokal kitlenin ağrı, akıntı, kanama yaptığı durumlarda yine RT palyatif amaçla uygulanmaktadır.

Meme Kanserinin Medikal Tedavisi

MK kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür. Erken tanı ve tarama yöntemlerinin gelişmiş olması, hastalığın daha erken yakalanmasına olanak sağlamakla beraber, hastaların çoğu nüksler nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle de, hastaların büyük bir kısmında, daha tanı anında mikrometastazların var olduğu kabul edilmektedir. Meme kanseri sistemik bir hastalık olarak kabul edildiği için, tüm evrelerinde, uygun koşulları taşıyan hastalar için sistemik tedavi önerilmektedir. Hastalığın tedavisi planlanırken, klinik ve patolojik evrelemeye göre karar verilir ve sistemik tedavi yalnız invazif kanserlere yönelik olarak uygulanır. Tedavileri evrelere göre standart hale getirmek üzere çeşitli meta-analizlerden, konsensus panellerinden ve konferanslardan sağlanan uygulama kılavuzları geliştirilmiştir.

Evre I: Eskiden tümör çapı 2 cm'den küçük olan ve aksiller lenf bezi metastazı yapmamış olan tümörlere sistemik tedavi önerilmezdi. Ancak, bu gruptaki bazı hastalarda, KT ve hormon tedavisi uygulandığında, hem hastalıksız sağkalımın, hem de genel sağkalımın uzatıldığı anlaşılmıştır (100).

Genellikle çapı 1cm'den küçük olan tümörlerde, nüks riski %10 ve altındadır. Bu düşük riskli hastalarda, günlük uygulamada adjuvan KT önerilmemektedir. Tümör çapı 1 cm ve

daha büyük olan invazif duktal veya lobüler karsinom hastalarında, histolojik veya nükleer gradı yüksek olanlara, estrogen ve/veya progesteron reseptörü bulunmayanlara, S-fazı yüksek olup, proliferasyonu gösteren Ki-67 yüksek bulunan hastalara adjuvan KT önerilmektedir. NIH (National Institutes of Health) MK için adjuvan tedavi konferansında alınan kararlar doğrultusunda, estrogen ve/veya progesteron reseptörü bulunmayan bu grup hastalarda, menopoz durumuna bakılmaksızın KT uygulanması uygun görülmektedir (100). ER taşıyan hastalar için, adjuvan KT'nin ardından 5 yıl süreyle TMX kullanılması, hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı uzatmaktadır (100).

MKC uygulanan hastalarda, RT ile KT sıralamasını belirleyen standart bir yaklaşım yoktur. Ancak, KT ile RT'nin eş zamanlı uygulaması, bölgesel toksisiteyi attıracağı için önerilmemektedir. Eldeki verilere göre, KT'nin 8–10 hafta kadar geciktirilmesi, metastaz oluşumunu ve sağkalımı etkilememektedir (103-104).

Tedavide kombine KT uygulanır. Bu amaçla, 6 siklus CMF (siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil) veya 4 siklus AC (adriamisin ve siklofosfamid) tercih edilmektedir. Adriamisin yerine, epidoksorubisin de kullanılmaktadır. Tümör çapı 1–2 cm arasında (T1c) ve 50 yaşın üzerinde olup, hormon reseptörü taşıyan hastalarda 5 yıl süreyle TMX 20 mg/ gün ile tedavi önerilmektedir. Daha önce geçirdiği tromboemboli, pulmoner emboli veya serebrovasküler olaylar nedeniyle TMX kullanamayan hastalara, TMX yerine herhangi bir Aİ önerilebilir. Bugün için, aksiller lenf bezi metastazı bulunmayan hastaların adjuvan tedavisinde taksanların (paklitaksel veya dosetaksel) yeri yoktur. Erken evre MK'ndeki etkinlikleri, klinik çalışmalarla araştırılmaktadır (104).

Evre II: Operabl MK tanısıyla başvuran hastalarda adjuvan KT, hem nüks hem de ölüm oranını belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu nedenle, II. evredeki tüm kadınlara sistemik adjuvan tedavi önerilmektedir. 50 yaşın altında, aksilla tutulumu bulunan ve HR taşıyan hastalarda, cerrahiden sonraki ilk 4 hafta içinde başlanmak üzere, sistemik KT ve ardından TMX veya over ablasyonu uygulanması hastalıksız ve genel sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. TMX kullanması önerilen hastalar için, endometrium kanseri riski dikkate alınarak, yıllık pelvik muayene yapılması ve endometriumun bilinçli bir şekilde kontrol edilmesi gereklidir. Kombine KT ile ölüm riskinde %25–50 azalma sağlanmaktadır. Yapılan uygulamalarda 6 siklus klasik CMF tedavisi ile 4 siklus AC tedavisinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Ancak 6 kez FEC (5-Fluorourasil, Epidoksorubisin, Siklofosfamid), 6 kez uygulanan CMF tedavisinden üstün bulunmuş ve tedavilerin, aksilla tutulumu olan hastalar için bu yönde değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır (103).

Metastatik MK'le yapılan çalışmalarda taksanların belirgin etkinliğinin gösterilmesi, bu ilaçların hızla erken evre MK'nin adjuvan tedavisinde yer almasını sağlamıştır. Nitekim, 1990'lı yıllarda, erken evre MK'nin tedavisi içinde taksanların da yer aldığını görmekteyiz. Gerek paklitaksel, gerekse dosetaksel ile yapılmış birçok çalışma yayınlanmıştır. Halen devam etmekte olan randomize çalışmalar ise, erken evre, yüksek riskli ve HER2/neu ekspresyonu bulunan MK'lerinde taksanlara trastuzumab eklenmesini veya eklenmemesini karşılaştırmaktadır (106).

CALGB-9344 çalışmasında, aksiller lenf bezi metastazı bulunan hastalarda, 4 kez AC (doksorubisin, siklofosfamid) tedavisine 4 kez de paklitaksel tedavisinin eklenmesinin, özellikle HR negatif olan ve tedavi süresince birlikte TMX almayan hastalarda, hastalıksız ve genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, adriamisin dozunun artırılmasının (50-75-90 mg/ml) sonuçları etkilemediği gösterilmiştir. Benzer bir çalışma olan NSABPB-28 çalışmasında da 4 siklus AC ile 4 siklus AC ve ardından 4 siklus paklitaksel kullanılmış, paklitakselin sağkalıma katkısı olmadığı anlaşılmıştır (107). Ancak, her 2 çalışmada da, HR negatif olan hastalara katkı sağlandığı, bu katkının CALGB-9344 çalışmasında istatistik olarak ta anlamlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca 6 kez FAC (5-fluorourasil, adriamisin, siklofosfamid) ile 6 kez TAC (dosetaksel, adriamisin, siklofosfamid) uygulamasını karşılaştıran randomize faz III çalışmada, özellikle 4'ten az lenf bezi metastazı bulunan hastalarda hastalıksız sağkalımın uzadığı ve bu arada toksisitenin arttığı bildirilmiştir.

EBCTCG metaanaliz sonuçları incelendiğinde, HR pozitif olan tüm hastalarda, yaşına bakılmaksızın, TMX'in 5 yıl süreyle kullanılmasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalım üstünlüğü sağladığı görülmektedir. Daha kısa süreli kullanımların etkisiz olduğu, daha uzun kullanımlarda ise toksisitenin, özellikle endometrium kanseri riskinin arttığı anlaşılmıştır. TMX kullanımının KT sonrasına ertelenmesi gerektiği de gene bu çalışma sonuçlarından anlaşılmaktadır. TMX karşı memede kanser oluşma riskini de %28 oranında azaltmaktadır. Gene bu metaanalizde, özellikle antrasiklinli rejimlerin, nüksleri önlemede ve sağkalımı uzatmada belirgin şekilde üstün olduğu da anlaşılmıştır (101-102).

Metastatik hastalıkta TMX'le eş değer hatta daha iyi sonuçlar alınan Aİ'lerini, adjuvan tedavide değerlendiren birçok çalışma yürümektedir. Bunlardan ATAC çalışmasında, adjuvan olarak 5 yıl süreyle ya TMX, ya anastrozol ya da iki ilacın eş zamanlı kullanımı karşılaştırılmış ve anastrozolun tek başına uygulamasının etkin bir adjuvan tedavi olduğu, özellikle karşı memede kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile, adjuvan tedavi olarak, postmenopoz hastalar için TMX veya anastrozolun seçilebileceği, tedavi kararını verirken, var olan risk faktörlerinin (tromboemboli, vaginal kanama, OP gibi) dikkate

alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Ayrıca, HER-2/neu ekspresyonundaki artışın da, TMX'e cevabı olumsuz yönde etkilediğine ilişkin bilgiler bulunduğu hatırd tutulmalı ve ilaç seçiminde gerekli dikkat gösterilmelidir.

Kasım 2003'te yayınlanan yeni bir çalışmada ise, postmenopoz HR taşıyan kadınlarda, 5 yıl TMX kullanımı sonrasında 5 yıl daha letrozol uygulanmasının hastalıksız sağkalımı arttırdığı gösterilmiş ve olumlu erken sonuçlar nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır. Letrozole bağlı yan etkiler arasında hafif derecede ateş basması, kas ve eklem ağrıları ile artrit gibi yan etkiler saptanmış, ancak OP riskinde anlamlı bir artış görülmemiştir (105).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HER-2/neu ekspresyonu artmış olan yüksek riskli MK olgularında, 3 hafta yerine 2 haftada bir yoğun doz KT uygulamalarının, sonuçları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (108).

KT-RT sıralamasında, özellikle MKC geçiren hastalarda, lokal yineleme riski dikkate alınarak tedavi planlaması yapılır. Özellikle lokal yineleme riski yüksek olan hastalarda, tedaviye RT ile başlanır. Sistemik metastaz riski yüksek olan hastalarda ise sistemik KT öne alınır (109).

50 yaşın üzerindeki hastalar, başka bir komorbid hastalığı ve kontrendikasyonu yoksa aynı prensipler çerçevesinde değerlendirilerek tedavi edilirler. >70 yaş hastalarla ilgili randomize çalışmalar yetersizdir. Ancak, kalp ve böbrek hastalığı gibi komorbid hastalıkları bulunmayan hanımlara, daha genç yaşlar için önerilen tedaviler uygulanmalıdır.

Kemoterapinin birçok yan etkileri vardır; bulantı, kusma, alopesi, kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni, trombopeni, amenore, stomatit, mukozit, sistit, ishal veya kabızlık, miyokard yetersizliği, tırnak ve cilt bozuklukları ortaya çıkabilir. Bunlardan nötropeniye bağlı olarak hayati tehlike oluşturabilecek febril nötropenilere çok dikkat etmek gerekir. Mikrobiyolojik incelemeler ışığında, uygulanacak antibiyotik tedavisiyle, bu ciddi komplikasyon düzeltilebilir. Trombopeniler de kanamalara yol açabilir. Amenore, ilaç cinsine ve dozuna bağlı olarak ortaya çıkabilir ve genellikle >40 yaş kadınlarda süreklilik kazanabilir. KT sonrası erken menopoz gelişen kadınlarda, OP riskinin hızlı bir şekilde arttığı, bu yüzden yakın takiplerinin gerekli olduğu akılda tutulmalıdır. Özellikle antrasiklinlere bağlı olarak kardiyak toksisite gelişebilir. Kalp yetersizliği açısından takip için, tedavi süresince ejeksiyon fraksiyonu izlenmelidir; bu, ölümcül bir komplikasyon olabilir ve genellikle geri dönüşümü olmayan bir yan etkidir. Taksanlardan paklitaksele bağlı anaflaksi, kas ve eklem ağrıları, kalp ritm bozuklukları ve dosetaksele bağlı hafif bulantı, sıvı retansiyonu, tırnak ve cilt değişiklikleri görülebilir (110).

TMX, endometriyum hiperplazisi ve kanseri dışında, ateş basması, kilo artışı, tromboflebit ve derin ven trombozu, adet bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilir. Her ne kadar Evre II MK'nde, KT'ler, cerrahiden sonra yapılmakta ise de, özellikle MKC isteyen hastalarda, tümör çapını küçültmek ve cerrahiye kolaylaştırmak amacıyla, preoperatif KT uygulamaları da yapılmaktadır. MK'nin tedavisinde, postoperatif uygulanan KT'nin preoperatif olarak uygulanması ile hastalıksız ve genel sağkalımı uzatabileceğini göstermek amacıyla 1988'de başlatılan NSABP B-18 çalışmasında, aynı zamanda, tedavinin etkinliği ve cevabın sağkalıma yansımaları görmek hedeflenmişti. Bu çalışmada, operabl MK'nde, cerrahi öncesi uygulanan doksorubisinli KT'lerin, hastaların %90'ında tümör çapını >%50 küçülttüğü ve böylece MKC oranını belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, primer KT ile tümör çapında küçülme olmakla beraber herhangi bir sağkalım üstünlüğü bulunmadığı görülmüştür. KT'ye cevap hastalığın prognozuyla yakın ilişkili olarak bulunmuş ve bu ilişki, daha uzun takiplerde daha da belirginleşmiştir (111).

Evre III: Hastaların %20–25 kadarı lokal ileri MK olarak başvururlar. Bu grupta yer alan ve çok agresif seyirli bir tümör olan inflamatuvar MK ise, tüm MK'lerinin %1-3'ünü oluşturur. Bu hastalarda tedaviye neoadjuvan KT ile başlamak, uygun bir yaklaşımdır. KT'ye ek olarak, TR ve cerrahinin de uygulandığı çok disiplinli tedavi yaklaşımı ile, hastalığın klinik gidişinde belirgin olumlu gelişmeler gerçekleşmiştir. Neoadjuvan KT, tümörün ilaca duyarlılığını gösteren invivo bir yöntemdir. Lokal ileri hastalıkta tümör çapını küçültüp, inoperabl halden operabl hale getirebileceği gibi, meme koruyucu girişimleri de arttırabilir. Ayrıca, hastalığın sistemik tedavisine erken başlanmış olunur. Ancak, hastalığın gerçek evrelemesi klinik olarak yapılmaktadır; patolojik evreleme ancak cerrahi sonrası yapılacaktır. Evre III MK'nde, antrasiklin içeren kombine KT ile tedaviye başlamak uygun bir seçimdir. Bu amaçla CAF veya CEF ya da AC veya EC tercih edilmektedir. Ayrıca antrasiklin/ taksan (doksorubisin/ dosetaksel) kombine tedavisi ile de oldukça iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu tedavi ile alınan cevap oranları %80-90'a ulaşmaktadır. Klinik tam cevap oranları da %20–55 arasında değişmektedir. Ancak patolojik tam cevap oranı %15'i aşmamaktadır. Patolojik tam cevap, prognozu belirleyen en önemli parametrelerin başında gelmektedir (110).

Avrupa ve Amerika'da yapılan çeşitli randomize çalışmalarda, tedaviye KT ile başlamanın, hastalıksız ve genel sağkalımı değiştirmediğini, ancak, MKC şansını arttırdığını gösterilmiştir. Taksanların MK'ndeki etkinliği anlaşıldıktan sonra, neoadjuvan KT programlarına sokulmaları ve patolojik tam cevap oranını arttırarak, hastalığın prognozunu etkileyeceği düşünülmüştür. Bu amaçla antrasikline dirençli metastazlı hastalarda bile etkin olduğu saptanmış olan dosetaksel ile yapılmış randomize bir çalışma 2002 yılında

yayınlanmış, oldukça önemli bir ses getirmiştir. 4 kez uygulanan antrasiklinli bir tedavi (CVAP: siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, prednisolon) sonrasında, hastalar değerlendirilmiş ve cevap veren hastalara ya 4 kez aynı tedavi ya da 4 kez dosetaksel uygulanmıştır. Ayrıca, CVAP tedavisine cevap vermeyen hastalara da 4 kez dosetaksel ile tedavi verilmiştir. Bunun ardından hastalar ameliyat edilmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, tedaviye dosetaksel eklenmesi ile, cevap oranlarında (%94'e karşılık %66) ve patolojik tam cevap oranlarında (%34'e karşın %16) artma görülmüştür. Ayrıca, CVAP'a cevap vermeyenlerde bile dosetaksel ile %55 cevap (tam cevap oranı %2) sağlanmıştır. 3 yıllık hastalıksız sağkalım dosetaksel eklenen grupta %90, antrasiklinle devam edilenlerde %71 (p= 0.03); 3 yıllık genel sağkalım ise aynı sırayla %97 ve %84 (p=0.05) bulunmuştur. Bu da, antrasiklinle ardışık olarak dosetaksel uygulanmasının cevap oranlarını arttırıp sağkalım üstünlüğü yarattığını göstermektedir (112).

Postmenopoz olup, komorbid hastalıkları nedeniyle KT alamayan ve HR taşıyan tümörleri bulunan hastalara, neoadjuvan hormonoterapi uygulanabilir. Bu amaçla, uzun yıllar TMX kullanılmış, ancak yeni çalışmalarla, aynı özellikleri taşıyan hastalar AI'leri ile olumlu sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir. Letrozol ile yapılan 2 çalışmada da hem etkinliğin daha üstün olduğu, hem de yan etkilerinin daha az olduğu göz önüne alınınca, TMX yerine AI'lerinin kullanılabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca anastrozol ve eksemestan ile yapılan neoadjuvan çalışmaları da benzer sonuçlar vermektedir. Letrozol ile yapılan çalışmada, HER2/neu pozitif olan tümörlerdeki yanıtların da belirgin şekilde TMX'e üstün olduğu anlaşılmaktadır (115).

Evre IV: Metastazlı MK'nin tedavisi ile sistemik tedavilerdeki tüm gelişmelere, hormonal ve sitotoksik tedavilerdeki yeniliklere rağmen tam şifa şansı yok denecek kadar düşüktür. Metastaz saptandıktan sonra, medyan sağkalım 18–24 ay arasında değişmektedir. Tedavi planlaması, metastazların yerine ve yayılımına, hastanın genel durumuna ve bulunan komorbid hastalıklarına, tümörün özelliklerine göre yapılır. Hastaların metastazla başvurusu veya adjuvan tedavi sonrası metastaz gelişmiş olması da tedavi planlaması sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Metastatik hastalığın onkolojik tedavisinde esas amaç, palyasyon ve yaşam süresinin uzatılmasıdır. Ayrıca metastazlı hastalıkta etkin olduğu kanıtlanan ilaçların, adjuvan tedavi için kullanılabileceğini anlatan önemli bir canlı model geliştirilmiş olmaktadır.

MK'nin sistemik tedavisinde endokrin tedavi veya sitotoksik KT uygulanmaktadır. Moleküler onkolojideki yeni gelişmelere paralel olarak, hedefe yönelik tedaviler de geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan trastuzumab, C-erbB2'ye bağlı olarak hücre ileti sistemini

bloke eden bir monoklonal antikordur ve metastatik hastalıkta uygun seçilmiş hastalar için standart tedavide yerini almıştır.

Metastatik MK kronik bir hastalık olup, tedavisi, aralarda remisyon ve nükslerle seyrederek yıllarca devam etmektedir. Zaman zaman, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak, sistemik tedavinin yanısıra lokal tedavi yöntemlerine, yani cerrahi ve RT'ye gereksinim duyulmaktadır. Örneğin kemik ve beyin metastaslarında RT'yle lokal kontrol sağlanabilmektedir. Amaç palyasyon olduğuna göre, tedavide toksisiteden uzak durmak gereklidir. Hastalar, düşük veya orta/yüksek riskli hastalar olarak gruplandırılarak tedavileri belirlenir. HR pozitif, hastalıksız süre 2 yıldan fazla, HER2/neu(-), az sayıda metastazı bulunan ve özellikle kemik, plevra ve yumuşak doku metastazları bulunan, organ metastazı saptanmayan hastalar düşük riskli gruba girer. Orta/yüksek risk grubundaki hastalarda HR yoktur, HER2/neu ekspresyonu artmıştır, yaygın metastazları ve organ tutulumları vardır ve hastalıksız sağkalımları 2 yıldan azdır. Düşük riskli ve hormon reseptörü pozitif olan hastalarda tedaviye hormonoterapi ile başlanır. Hormon tedavisi, yaklaşık 100 yıldır kullanılmaktadır. Kastrasyonun, MK'li bir hastada cilt lezyonlarını geriletmesiyle anlaşılmıştır. 1970'li yıllarda antiestrogen tedavi olarak TMX molekülü bulunmuş ve günümüze kadar etkin bir tedavi olarak varlığını sürdürmüştür. İlk Aİ olan aminoglutetimid ise, 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (113).

Yapılan son çalışmalarla, hormona duyarlı metastazlı MK'nin ilk seçim tedavisinde Aİ'lerinin kullanılması standart olmuştur. Bu amaçla postmenopoz hastalarda anastrozol, letrozol, eksemestan kullanılabilir. Tedavinin ilk birkaç haftasında, semptomların artması şeklinde bir alevlenme tablosu yaşanabilir. Bu, genellikle tedavinin etkin olacağını anlatan bir cevap şeklidir. Bu ilk basamak tedaviden sonra progresyon olan hastalarda ikinci seçeneğe geçilir. 2. basamakta genellikle TMX, 3. sırada ise megestrol asetat kullanılır. Premenopoz hastalarda ise TMX ve/veya kastrasyon denenebilir: LHRH analogları, ooforektomi veya overlere RT uygulanarak kastrasyon sağlanabilir (114-115).

Hormon tedavisine, hastalık progrese olana veya toksisite görülünceye kadar devam edilir. İlk tedaviye cevap veren hastaların ikinci seçim tedaviye de cevap verme olasılığı yüksektir. Bu şekilde sitotoksik tedaviden de kaçınılmış olur. Ancak, sonraki hormonoterapiye cevap, genelde ilki kadar uzun süreli olmayacak ve bir süre sonra, sitotoksik kemoterapi gerekecektir. Hormono dirençli hale gelen bu hastalar için, genellikle antrasiklin içeren bir tedavi ile başlanır, gerekirse paklitaksel ve dosetaksel ile devam edilebilir.

Hızla progresif hale gelen hastalara veya organ tutulumu bulunan hastalar, orta veya yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilir. Harmona dirençli hale gelen hastalar da bu gruba

katılmaktadır. Tedavisinde, CMF veya antrasiklin içeren FAC ya da FEC gibi kombine kemoterapilerle işe başlanır. Bu hastalar için, HER-2 durumuna bakarak, KT'ye ek olarak trastuzumab kullanılması, sağkalımı arttırmaktadır. Tedavi yapılırken, ana amacın palyasyon olduğu ve yaşam kalitesini bozmayacak tedavilerin uygulanması gerektiği akılda tutulmalıdır (113).

Antrasiklin ile tedavinin süresi hakkında bir görüş birliği yoktur. Antrasiklin kullanılan tedavilerde cevap oranları CMF'e göre daha iyi olmakla beraber, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım arsında fark yoktur. Antrasiklin ile vinorelbin veya dosetaksel uygulanması ile sağkalım hafifçe uzamakta, ancak toksisite artmaktadır (108).

Tedavide, birçok sitotoksik ilacın kullanılabileceği bilinmektedir. 1990'lı yıllarda MK'nin tedavisinde paklitaksel ve dosetaksel kullanılmağa başlanmış ve daha önce adjuvan olarak antrasiklin kullanmış, ya da CMF'in ardından antrasiklin verilmiş hastalara kullanılacak bir ilaç olarak, çok önemli bir adım şeklinde değerlendirilmiştir. Yüksek doz paklitakselin (250 mg/m²), 175 mg/m² olarak uygulanan tedavilere üstün olmadığı, ancak dozun artırılmasıyla, nörotoksisitenin ve hematolojik toksisitenin arttığı gösterilmiştir. Dosetaksel ile metastazlı meme kanserinde %41 cevap oranı elde edilmektedir. Antrasiklin tedavisi altında progrese olan hastalar için etkin bir tedavi sağlar. Genellikle başlangıç dozu olarak 100 mg/m², 1 saatlik perfüzyonla verilmesi uygundur. Sıvı tutulmasını ve kapiller-kaçak sendromunu engellemek için steroidlerle birlikte uygulanması önerilmektedir. Son zamanlarda, özellikle paklitakselin haftalık uygulanması ile hem cevabın arttığı, hem de nörotoksisitenin azaldığı, bu etkinin de, ilacın antianjiogenezis etkisine bağlı olduğu bildirilmektedir (108).

Antrasiklin ve taksanlara direnç kazanan hastalar için kapesitabin uygun bir seçimdir. El- ayak sendromuna, diare ve stomatite neden olabilir. Sağkalımda uzama, düşük toksisite ve hem organ, hem de yumuşak doku metastazlarında etkin olması, bu ilacın daha yaygın kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca ağız yoluyla kullanılması da, özellikle metastazlı hastalıkta çok önemli bir üstünlük yaratmaktadır. Bir oral fluoropirimidin olarak, klinikte sürekli perfüzyonla uygulanan 5-fluorourasile benzer etkisi vardır (116).

Vinorelbin, mikrotübüllerde destabilizasyon yaparak etkisini gösteren, hem parenteral, hem de oral formu bulunan bir ilaçtır. Tek başına ve kombine olarak kullanılabilir. Alopesi ve bulantı yapmadığı için, özellikle metastazlı MK tedavisinde uygun bir ilaç seçimi oluşturur. MK'nin tedavisinde HER2/neu proteinine karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan trastuzumab, tek başına 2. veya 3. basamak tedavide ve paklitaksel veya dosetaksel ile birlikte kombine olarak ilk seçim tedavide kullanılabilir. Antrasiklin ile birlikte kullanıldığında

kardiyak toksisite artmaktadır. Paklitaksel ve dosetaksel birlikte uygulandığında, etkisi daha da artmaktadır. İlacın etkili olması için HER2/neu onkoprotein ekspresyonunun immunhistokimya ile (3+) düzeyinde veya FISH ile (+) olması gerekmektedir. En önemli yan etkisi, infüzyon sırasında titreme ve ateştir. Haftada veya 3 haftada bir, damar yoluyla uygulanmaktadır. Tek başına uygulandığında da kardiyotoksik olabilmekte, bu etkisi, özellikle yaşlılarda veya daha önce antrasiklinlerle yoğun olarak tedavi edilmiş kişilerde belirgin olmaktadır (117).

Özellikle osteolitik kemik metastazları bulunan MK'lerinin tedavisinde, KT veya hormonoterapiye ek olarak BFS'ların uygulanması önerilmektedir. KT ile birlikte BFS'ların kullanımı, kemik ağrılarını, patolojik kırık oranlarını ve RT'ye gereksinimi azaltmaktadır. Semptomatik hipokalsemilerin gelişebileceği akılda tutulmalı ve tedavi sırasında, kalsiyum ve fosfor düzeyleri yakın olarak izlenmelidir (118).

KEMİK

İskelet 220 kemikten oluşur ve toplam vücut ağırlığının %15'ini oluşturur. İskelet vücudun en önemli mineral deposudur. Kalsiyumun %99'u, fosfatın %85'i, magnezyumun %50'si kemiklerde depolanır. Yaklaşık 1-1,5 kg kalsiyum iskelette hidroksiapatit formunda yer alır. Mineralize kemik %50 oranında organik bileşiklerden oluşur. Bunun %25'i matriks, %25'i oranında Tip 1 kollajen, %10 diğer proteinler (glikoprotein, osteokalsin, osteonektin, kemik siyaloprotein, osteopontin ve fibronektin) ile çeşitli proteoglikanlar yer alır. Tüm bu proteoglikanlar osteoblastlarda sentezlenir ve salınır, kristal oluşumundan, bağlanmasına ve kemik hücreleri için bağlanma noktaları oluşturmaya kadar uzanan farklı işlevleri vardır. Kollajenin ayrıca, apoptoz, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi hücre yüzeyinden çekirdeğine kadar sıkı kontrol altında olan çeşitli kemik hücre işlevlerinde direkt etkileri vardır. Kollajenin bu işlevleri ile ilgili araştırma bulguları, OP'da yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasında temel alınabilir. Her ne kadar kollajenin kemiğin gücü ve sertliği üzerine olan etkileri minerallerinki kadar çok değilse de, kemik kırılabilirliği üzerine oldukça fazla etkileri vardır. Yaşlanma ile kollajende oluşan ve kemiğin sertliğini azaltan değişiklikler kemik kırılabilirliği açısından önemli risk oluştururlar. Kemik matriksinde de, kemik morfojenik proteinler (BMP'ler), trombospondin-2 ve metalloproteinazlar gibi kemik hücre aktivitesini uyarıcı ya da baskılayan proteinler vardır. Bu alanla ilgili gelecek çalışmalar, 'baskılayıcıların baskılanması yolu ile kemik oluşumunun artırılmasına yönelik olabilir. Kemiğin iki mekanik işlevi vardır: ağırlık taşımak ve esneklik. Kemiğin esnekliği, bileşenlerinin özel bir şekilde karışımı ile sağlanır. Bu, yapı endüstrisinde 'iki fazlı komponent' olarak bilinir. Kemik, osteoblastlarca sentezlenen, aralarında kalsiyum ve fosfat

kristallerinin yer aldığı kollajen tabakalarından oluşan bir matriksden oluşur. Bu 'pasif mineralizasyon', kemiğin yaşlandıkça daha çok mineralleşmesine, böylece kemik mineral yoğunluğunun artmasına yol açar. Yeni matriks, depolanmaya başladıktan 5–10 gün sonra mineralize olmaya başlar (birincil mineralizasyon). Kemiğin yeniden şekillenmesinin tamamlanmasından sonra ikincil mineralizasyon başlar. Bu süreç mineral komponentin yavaş yavaş olgunlaşmasını ve kristallerin sayı ve boyut olarak artmasını kapsar. Bu ikincil mineralizasyon giderek kemik matriksinin mineral içeriğini artırır, Birincil mineralizasyonun sonunda, mineral içeriği, ikincil mineralizasyonun sonunda ulaşılan maksimum mineralizasyonun %50'si kadardır. Çeşitli iz elementler su ve mukopolisakkaridller, protein ve mineralleri sıkıca birbirine bağlarlar. Mineraller kemiğe sertlik ve güç kazandırırken, kollajen esneklik sağlar. Kollajen lif demetleri matriks tabakalarına paralel düzenlenmiştir. Yetişkinde, mineralizasyon düzeyi kemik döngüsü hızına bağlıdır. Diğer bir deyişle, mineralizasyonun biyolojik belirleyicisi kemik dönüşüm hızıdır. Bundan da anlaşılacağı gibi, genellikle eş anlamlı olarak kullanılan 'kemik kütlesi' ve 'kemik mineral yoğunluğu' farklı kavramlardır. Aslında, 'kemik mineral yoğunluğu' terimi, ilk kez BFS'ların kırık riskini azaltmadaki olumlu etkilerinin yorumunda kullanılmıştır. Kemiğin dış özellikleri, içyapısını gizlemektedir. Kemiğin iki ana destek dokusu sadece radyogramda ya da kemik biyopsilerinde görülebilir:

Kompakt, kortikal kemik: Uzun kemiklerin dış tabakasını oluşturur, çok yoğun ve serttir ve metabolik hızı yavaştır. Bu nedenle, kortikal kemik, trabeküler kemikten çok daha yavaş yıkılıp yenilenir. Uzun tübüler kemiklerin (femur, humerus) kortikal kemik tabakası, 5-20 halkadan oluşan, 5mm uzunluğunda uzunlamasına yerleşimli osteonlar ya da Havers sistemlerinden oluşur.

Kanselöz, trabeküler kemik: Kafatası, omurga, toraks ve pelvisde bulunur, farklı ve özelleşmiş bir yapısı vardır. İlk bakışta, trabeküller rastgele yerleşmiş gibi dursada, yakından incelendiğinde, ağırlık taşıyıcı hat boyunca yerleştikleri, sünger ya da kafes benzeri yapılar oluşturdukları görülür. Trabeküler nodlar birbirine ne kadar yakınsa, kemiğin dayanıklılığı ve gücü de o kadar fazladır.

Kortikal kemiğin, her biri farklı anatomik özelliklere sahip üç yüzeyi vardır: Endosteal zarf, ilik boşluğuna bakar, geniş bir yüzey alanı vardır ve bu nedenle hızlı dönüşüm hızına sahiptir. Periosteal zarf, kemiğin tendon, bağ ve kasların yapıldığı dış yüzeyidir. İntrakortikal zarf, Havers sistemi içinde yer alan kemik yüzeyleri, osteonlar iki ana kısımda incelenebilir:

Aksiyal iskelet: Omurga ve proksimal femuru kapsar, buradaki kemik başlıca trabeküler yapıda ve dönüşüm hızı yüksektir.

Appendiküler iskelet: Kol ve bacakların uzun kemiklerini kapsar, buradaki kemik başlıca kortikal yapıda ve dönüşüm hızı düşüktür.

Kemiklerin yaklaşık %80'i kortikal ve sadece %20'si trabeküler yapıdadır. Bunların yeniden şekillenme hızları da farklıdır: Kortikal kemik çok yoğundur, %90 oranında kalsifiyedir, yüzey/hacim oranı çok düşüktür, yeniden şekillenme hızı çok düşüktür. Tam tersine trabeküler kemik poröz yapıdadır ve yüzey alanı geniştir. Bir yılda trabeküler kemiğin %25'i remodele olurken bu oran kortikal kemikler için %2.5'dir. Bu nedenle kemik kaybı önce yüksek yüzey alanına sahip trabeküler kemiklerde belirginleşir. Trabeküler kemik oranı değişik iskelet bölgelerinde farklılık gösterir. Lomber vertebralarda %75, topuklarda %70, proksimal femurda %50-75, distal radiusda %25, radius ortasında <%5 'tir (119).

Kemik remodellingi

İskelet maturitesi bir kez sağlandığında kemik, kemik remodellingi aracılığıyla fizyolojik bir yenilenme sürecine girer. Kemik rezorbsiyonunun ardından formasyonunun gerçekleştiği bu süreç, iki farklı hücre tipi ;osteoklast ve osteoblastlar arasındaki hassas bir dengedir. Osteoklastlar kemiğin yapısında bulunan, matriks yıkımını ve rezorbsiyonunu başlatan myeloid orijinli hücrelerdir. Kemik rezorbsiyonu, kemik yıkım bölgesine osteoblastları çeken büyüme faktörlerinin salınımına yol açar. Osteoblastlar, yeni kemik oluşumunu destekleyici daha yavaş bir süreçte görev alır; böylelikle normal kemik bütünlüğü sağlanır. Kemik yıkımı ve oluşumu şeklindeki döngü 3 ayın üzerinde bir sürede gerçekleşir; 10 yıl içerisinde de erişkin tip iskelet remodellingi tamamlanır.

Bu karmaşık sürecin kontrolü, osteoklast ve osteoblastların replikasyonunu ve farklılaşmasını tetikleyen sistemik hormonların ve lokal faktörlerin bir kombinasyonu ile düzenlenir. Rol oynayan sistemik hormonlar PTH, kalsitonin, insülin ve GH; lokal faktörler ise büyüme faktörleri, sitokinler ve prostaglandinler olarak sayılabilir.

İnsülin-benzeri büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2), TGF- β , fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve PDGF, asıl olarak/esas itibarıyla kemik oluşumu ve tamirinde görev alır. Belki de en önemli büyüme faktörü IGF'dir; sadece osteoblastların proliferasyonunu ve aktivitesini artırmak suretiyle kemik matriksinin üretimini uyarmakla kalmaz, fakat aynı zamanda kollajen-yıkıcı proteazın transkripsiyonunu da baskılar. IGF'nin bu dual etkisi, normal kemik matriksi ve kitlesinin idamesi için elzemdir. PGE2 ve PTH gibi cAMP'yi indükleyen ajanlar IGF salınımını uyarırken; glukokortikoidler ve TGF- β , FGF ve PDGF gibi mitojenik büyüme faktörleri osteoblastlarca IGF-1 ve IGF-2 sentezini inhibe eder. TGF- β , muhtemelen osteoklastlarda apoptozisi indüklemek suretiyle kemik rezorbsiyonunu inhibe ederken, osteoblast prekürsörlerinin sayısını artırır. Kemik formasyonunu indükleyen

hormonlar (PTH gibi) TGF- β salınımını uyarır. FGF ve PDGF, benzer etkilere sahiptir ve her ikisi de bir iyileşme haline yanıt olarak salıverilir. Her iki büyüme faktörü de osteoblast üretimini ve yeni damar formasyonunu uyarır, fakat PDGF aynı zamanda kemik resorbsiyonunu da uyarmaktadır (120).

Kemik remodellinginde görev alan sitokinler; IL-1, -4, -6, -11, M-CSF, GM-CSF ve TNF'dir. Tüm bu sitokinler osteoklastların sürece dahil olmasını ve dolayısıyla da kemik resorbsiyonunu uyarırlar. Son birkaç yılda, osteoklast aktivitesinin başlıca düzenleyicisinin TNF ligandı, RANK ligandı ve bilinen iki reseptörü olan RANK ile osteoprotegerin (OPG) olduğu net bir şekilde anlaşılmıştı. Anılan sitokinler tamamı, RANK ligandının transkripsiyonunu uyarır; bunun sonucunda RANK osteoklastik aktiviteyi artırır. Aksine, OPG RANK ligandı için sahte bir reseptör gibi durmak suretiyle ligandın aktivitesini duraklatır (120-121).

Bu dengedeki herhangi bir bozulma anormal kemik oluşumuna yol açar. İleri yaşlarda, kemik resorbsiyonu oluşumundan daha fazla görülür, bu durum temel multiselüler birimlerde negatif bir dengenin oluşumuna sebebiyet verir. Söz konusu durum bilhassa, ilerleyen yaşla birlikte BMD'de sapmayla ilişkili kemik turnoverinde artışın izlendiği menopoz sonrasında önem arzeder (122).

OSTEOPOROZ

OP birim hacime düşen kemik kütlesinde azalma, kemik dokusunun mikromimarisinin ve kemik kalitesinin bozulması sonucu kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (123). OP ilk defa 1829 yılında Jean Georges Lobstein tarafından "porous bone" olarak tanımlanmıştır. Albright ise 1948 yılında post-menopozal ve senil OP'u kapsamlı olarak tarif etmiştir. Bu gün ise tüm dünyada OP için DSÖ'nün kemiğin görüntüleme yöntemlerinden DXA'nın verilerini kullanarak hazırladığı rakamsal OP tanımı kullanılmaktadır. Genellikle L1-L4 vertebrae ile femur boynu değerlendirilir.

Tablo I. Osteoporoz Tanı Kriterleri (DSÖ)

Normal	T-Score < -1 SD
Osteopeni	T-score -1, -2.5 SD
OP	T-score > -2.5 SD ve kırık yok.
Yerleşik OP	T-score > -2.5 SD ve kırık var.

T skor: Kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

TABLO 2. OP Sınıflandırma:

* Yaşa göre	Juvenil OP
	Erişkin OP
	Senil OP
* Lokalizasyona göre	Genel OP
	Bölgesel OP
* Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler OP
	Kortikal OP
* Etyolojiye göre	Primer OP
	Sekonder OP
* Histolojik görünümüne göre	Hızlı Döngülü OP
	Yavaş Döngülü OP

Günümüzde yaygın olarak etyolojiye göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır. Etyolojik yönden primer ve sekonder olmak üzere iki grupta gözden geçirilebilir. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) primer OP olarak karşımıza çıkarken sadece %20'si diğer hastalıklara sekonder olarak oluşmaktadır.

Primer osteoporoz:

A-İdyopatik Juvenil Osteoporoz: Puberte öncesi kız ve erkek çocuklarda görülür. 2-4 yıl süren akut bir klinik seyir takip eder ve kemik büyümesi devam ederken spontan bir remisyon olur.

B-İdyopatik osteoporoz: Genç erişkinlerde her iki cinsten de görülen etyolojisi kesin bilinmeyen, omurga, kaburgalar ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Klinik gidiş hafif veya ağır olabilir ancak genelde ilerleyici ve tedaviye dirençlidir.

C-İnvolusyonel osteoporoz: En sık görülen şekildir. Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. Bu tip OP iki gruba ayrılır. Menopoz sonrası oluşan Tip I, yaşlandıkça oluşan ise Tip II.

Tip I Postmenopozal Osteoporoz: Trabeküler kemik kaybı normalden oldukça fazla, kortikal kemik kaybı ise normalden hafif yüksektir. Omurgadaki kırıklar genellikle "crush"

tipi olup ağır ve deformasyonla birlikte. Kemik kaybının hızlandığı bu dönemde trabeküler yapılar zayıflar ve omurgada akut çökmeler gözlenir. Bu dönemde östrojen kaybına bağlı olarak kemik kaybı hızlanır, PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar, 1 alfa-25 (OH)² vitamin D yapımındaki azalma ile birlikte barsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalır, bu da kemik kaybını hızlandırır.

Tip II Senil (yaşlılığa bağlı) Osteoporoz: 70 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde etkilendiği yavaş kemik kaybı mevcuttur. Omurga kırıkları kama tipi kırıklardır ve hastada "yaşlı kadın kamburu" diye tarif edilen dorsal kifoza neden olur. Kemik yoğunluğu değerleri gerek trabeküler gerekse kortikal kemikte düşüktür. Senil OP'lu hastalarda kemik kaybından sorumlu iki mekanizma; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu sekonder gelişen hiperparatiroidizm ve kemik formasyonunun bozulmasıdır.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kemik rezorpsiyonunun hızlı, formasyonun yavaş olduğu şekilde (hızlı kemik kaybeden, hızlı turnover'lı tip) karakterize kemik kaybı hakimken, senil OP'da kemik rezorpsiyonunun artmayıp, formasyonun azaldığı bir kayıp mevcuttur (yavaş kemik kaybeden, yavaş turnover'lı tip).

Sekonder osteoporoz :

a- Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezisi, hipertirodi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Diabetes Mellitus

b- Malign nedenler: Multiple myelom, lösemi, lenfoma, mastositis

c- İlaçlar: Heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapötikler, steroidler

d- Kollajen sentez bozuklukları: Homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, osteogenesis imperfekta, Marfan sendromu

e- Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer bilier siroz, subtotal gastrektomi, hemokromatozis, malabsorpsiyon

f- Beslenme: Diyetle kalsiyum azlığı, proteinden zengin diyet

g- İmmobilizasyon

h- Diğer: albinizm, sigara (123-124).

Osteoporozun en sık görülen formu olan primer OP, genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaş ilerledikçe görülme insidansı artar. 50 - 60 yaş arasında kadınlarda prevalans %40-55, 60-70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85-90 olarak bildirilmektedir (125). OP'a bağlı kırık insidansında bölgesel farklılıklar önemli rol oynar. Bunun nedeni özellikle ırklar

arasındaki iskelet boyutlarının farklı olması ile açıklanabilir. Asyalı ve beyaz kadınlarda OP yaygın iken, Afrika kökenli Amerikalı siyah kadınlarda nadir olarak izlenmektedir (126).

Bugüne kadar epidemiyolojik çalışmalarda osteoporoz oluşumu için bilinen risk faktörleri listeler halinde bildirilmişse de bunların ne oranda OP yaptığına dair kesin ölçümler ve sonuçlar yoktur. Az çok hepsi deneyler sonucu bazı varsayımlara bağlıdır. OP oluşumu için bilinen risk faktörlerini iki grupta toplamak mümkündür.

1-Genetik: Beyaz ve Asyalı olmak, aile hikayesi, düşük ağırlık (<58 kg).

Hayat tarzı: Sigara, inaktivite, kronik immobilizasyon, nulliparite, aşırı egzersiz (amenore), erken menopoz, geç menarş, puberte. Beslenme: Düşük kalsiyum alımı, vejetaryan diyet, aşırı alkol alımı, sürekli fazla protein alımı.

2-Hastalıklar: Anoreksia nervosa, çölyak hastalığı, tirotoksikosis, hiperparatiroidizm, Cushing's sendromu, tip I diyabet, osteogenesis imperfekta, romatoid artrit, hemolitik anemi, fenilketonuri, endometriosis, sarkoidoz, hiperprolaktinemi, akromegali, Turner sendromu. İlaç kullanımı: Tiroid replasman tedavisi, glukokortikoidler, lityum, kemoterapi, GnRH agonistleri, siklosporin, heparin, kumadin, antikonvulsanlar.

Osteoporoz Tanısı

OP birçok vakada sessiz bir hastalık olarak kalır. Hafif bir ağırlık kaldırma gibi günlük aktiviteler sırasında vertebra kırığı oluşunca veya düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar OP tanısı konulmayabilir. OP'lu hastaların tanısı, tedavisi ve takibinde öykü ve fizik muayenin yanında kullanılan tanı yöntemleri şunlardır:

A-Görüntüleme yöntemleri

a-Radyografik incelemeler

b-Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri

c-Kemik sintigrafisi

B-Laboratuvar testleri

C-Kemik biyopsisi

Osteoporoz Tedavisi

OP tedavisinin amacı hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini artırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak, komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmektir. OP oluşumunda kemik yapım-yıkım dengesi bozulmuştur. Yıkım, yapımın önüne geçmiştir. Bu nedenle OP tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha öncelikli görünmektedir. National Osteoporosis Foundation (NOF); T skoru -

2 ve altında olan hastalara ve T skoru -1,5 ile -2 arasında olup bir veya daha fazla risk faktörü olan tüm kadınlara tedavi verilmesini tavsiye etmektedir (127).

Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar:

- Kalsiyum
- Vitamin D metabolitleri
- Östrojenler
- Kalsitonin
- BFS’lar(etidronat, alendronat, risedronat, pamidronat, klodronat, tiludronat vb.)
- Anabolik steroidler
- Tibolon
- İpiriflavon
- Selektif östrojen reseptör modülatörleri (TMX, raloxifen)

Kemik formasyonunu artıran ilaçlar:

- PTH
- Anabolik steroidler
- Floridler (sodium florid, monoflorofosfat vb.)

Diyet, egzersiz, sigara ve alkolün bırakılması tedaviyi tamamlayan, nonfarmakolojik önemli yaklaşımlardır.

MEME KANSERİ ve OSTEOPOROZ

MK özellikle kadın popülasyonda son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşın tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak MK sonrası sağkalım süresi daha önceki yıllara göre daha uzundur. Dolayısıyla bir çok kadın bu süre içinde bazı hastalıklarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan OP özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra MK’li kadınların da sorunudur (128-129). Çünkü bu dönemde kadınların yarıdan fazlası adjuvan KT aldıkları aylar içerisinde prematür over yetmezliğine girerler (130-131). Bunun yanı sıra MK’li kadınların çoğunluğu, HRT’nin hastalığın seyri üzerine oluşturduğu yan etki nedeniyle, ER pozitif yada negatif olup olmamasına bakılmaksızın HRT kullanamazlar (130). Östrojen kullanamayan bu hasta grubunda bu durum daha uzun süreli östrojensiz post-menopozal dönem anlamına gelmektedir. Gerek erken menopoza gerekse östrojen kullanımı kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur.

Bilindiği gibi menopozda kemik kaybı kemik oluşumundan daha hızlıdır. Östrojensiz post-menopozal ilk 5 yıllık dönemde kadınlar kemiklerinin %30’unu kaybedebilirler. Zaman

içinde kayıp oranı daha yavaşlar. Ancak meme kanserli kadınların yaklaşık %50'sinde kullanılan siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil ve doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlar, prematür menopoza neden olurlar (128) ve meme kanserli kadınlarda çok daha erken yaşta osteoporotik kırık gelişme olasılığı doğar (132).

Meme kanserli hasta grubunun da önemli bir sorunu olan OP azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusundaki mikro yapısal bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık riskine duyarlılık olarak tanımlanan bir iskelet sistemi hastalığıdır. OP'un önemi zaman içinde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak gelişen artan kırık riskidir (133,134). Post-menopozal dönemde karşılaşılan OP çok yaygın bir hastalıktır ve 50 yaş üzerindeki kadınların hemen hemen yarısı yaşamlarının kalan kısmında osteoporotik kırığa maruz kalırlar. Bu dönemde gelişen östrojen eksikliği tüm iskelette kemik kütlesinin azalmasına neden olur. Sonuçta gelişen vertebra ve vertebra dışı kırıklar OP'lu kadınların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler ve sağlık giderleri açısından önemli bir maliyet getirir (135).

OP patofizyolojisi :Kadınların kemik kütleleri 30'lu yaşlara kadar artar ve 30 yaşında doruk kemik kütlesine ulaşılır. Doruk kemik kütlesi oluşumunda genetik etmenler baskın rol oynamakla birlikte fiziksel aktivite, beslenme, eşlik eden hastalıklar ve yaşam biçimi de etkilidir (136). 30'lu yaşlardan peri-menopozal döneme kadar doruk kemik kütlesi genellikle sabit kalır ya da hafif azalır. Normal koşullarda osteoklastik (kemik yıkım hücreleri) aktivite ve osteoblastik (kemik yapım hücreleri) aktivite birbirini dengeler ve kemik kütlesinde kazanç ya da kayıp yoktur. Kemik kaybı post-menopozal ilk 10 yıl içinde hızlanır. Genellikle yılda %1, bazı kadınlarda yılda %5'e kadar kayıp oluşur ve 60 yaşlarında daha yavaşlayarak devam eder (137,138). Post-menopozal ilk yıllardaki hızlı kemik kaybının direkt östrojen eksikliği ile ilgili olduğu düşünülür ancak daha ileriki yıllardaki kayıp beslenme ve diğer etmenlere bağlıdır (138,139).

Kemik üzerine meme kanseri tedavisi etkileri

Adjuvan kemoterapinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi: Adjuvan KT'nin KMY üzerine etkilerini ortaya çıkaran az sayıda araştırma vardır. Bir çalışmada tedaviye bağlı prematür menopoza olan lenfomalı genç kadınların sağlıklı aynı yaştaki kontrollerden anlamlı olarak daha düşük KMY düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir (140). Benzer bir bulgu Hodgkin hastalığı olan kadınlar için de bildirilmiştir. Over yetmezlikli olanlarda prematür over yetmezliği olmayanlara göre radius, lomber omurga ve femur boynu KMY anlamlı olarak azalmıştır (141). Bu kadınlar HRT almayan normal postmenopozal kadınlarla karşılaştırılmıştır. KT'yi takiben prematür over yetmezliği gelişen kadınlarda KMY, aynı yaştaki KT almayan MK'li kadınlardan daha düşük bulunmuştur (132). KT sonucu prematür

over yetmezliği olan kadınlar, KT sonrası mensesi devam eden kadınlardan %14 oranında daha düşük KMY'na sahiptirler (130). Normal kadınlarla yapılan çeşitli çalışmalardaki KMY bulguları ile KT ile tedavi edilen kadınlar karşılaştırıldığında KT uygulananların 55 yaşında normal bir kadında beklenenden %7 daha düşük KMY'na sahip oldukları belirlenmiştir. MK'li hasta grubunda KT'ye bağlı over yetmezliğinin 12 ayı içinde kalça ve vertebrada kemik kaybı oranının anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (142).

Metotreksat ve doksorubisinin kemik kaybı oluşturma yeteneği ratlarda araştırılmıştır (143). Kemik histo-morfometresinde osteoblast yüzeyinde değişiklik olmaksızın total osteoid hacminde azalma görölmüştür ve bunun tedavinin osteoblastlar tarafından üretilen matriks miktarını azaltabileceği düşünölmüştür. Trabeküler kemik hacmi bu ilaçlarla ciddi ölçüde azalır ve kemik oluşum oranı %60 azalır. Köpeklerde yapılan son bir çalışma ise doksorubisin, sisplatin ve ifosfamidin kansellöz kemikte mineral apozisyonel oranında yavaşlattığını göstermiştir (144). Bu nedenle KT kemik döngüsünü özellikle kemik yapımını direk bozucu etkiye sahip olabilir ancak bu durum insanlarda kanıtlanmamıştır (145).

Glikokortikoidler: Onkolojide yaygın olarak kullanılan glikokortikoidlerin ana endikasyonları KT'nin oluşturduğu bulantı ve kusmayı azaltmaktır. Hematolojik malignitelerde tedavi amaçlı KT ile kombine yaygın olarak ta kullanılırlar ki en klasik örnek miyelomlu hastalarda kullanılan deksametazondur. Glikokortikoidlerin yüksek doz uygulaması ile doza bağımlı kemik yapım inhibisyonu sonucu hızlı kemik kaybı oluşur. Osteoklastik rezorbsiyon da yüksek doz uygulama ile artabilir (146).

Meme kanserine hormon tedavisinin etkileri: Overler menopozda östrojen üretmeyi durdururlar ve dolaşan östrojen düzeyleri düşerek kemik kaybı oranında artma olur. Ancak periferik dokuda bulunan bir enzim olan aromataz tarafından adrenal androjenlerin periferik konversiyonu ile düşük düzeylerde östrojen üretilir. Meme kanserinde hormon tedavisi ile östrojenin inhibe edilmesi hem pre-menopozal hem post-menopozal kadınlarda kemik dokusuna olumsuz etki oluşturur. Östrojen inhibisyonu ya periferik dokularda ER'leri ile yada dolaşımdaki östrojenlerin üretiminin bloke edilmesi ile sağlanır.

Tamoksifen MK tedavisinde kullanılan sentetik bir östrojen inhibitörüdür. Nüks oranını anlamlı olarak azaltır ve sağ kalım süresini artırır. Pre-menopozal kadınlarda kemik dokusu üzerine östrojen etkisini inhibe ederek kemik kaybı oluşturur (147). Menopoz sonrası ise kemik dokuda östrojen benzeri etkiye ve meme dokusunda östrojen inhibe edici etkiye sahiptir. Bu nedenle postmenopozal kanserli hastalarda kemik kaybını önler (147,148).

Epidemiyoloji: Yıllık MK sıklığı batı dünyasında giderek artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 67'dir. Meme kanseri için tedavi edilen premenopozal kadınlarda prematür menopoza sık gelişir. OP' da kadın popülasyonunun sık karşılaşılan bir sorunudur. Özellikle postmenopozal kadınlarda hem meme kanseri hem OP son derece sıktır ve benzer yaşlarda oluşurlar. Östrojen eksikliği OP için ana risk faktörü iken menopoza sonrası yüksek östrojene maruz kalma MK için ana risk faktörü olarak kabul edilir (145).

OP için Risk Faktörleri: Menopoz ovarian aktivitede durmaya bağlı östrojen eksikliği (serum östrodiol düzeyi < 30 pg/ml) olarak karakterizedir ve kemik kaybına neden olur. Serum östrodiol düzeyleri çok düşük <5 pg/ml) olan kadınlarda görece risk serum östrodiol düzeyleri 5-25 pg/ml aralığında olan kadınlara göre 2.2 kat artmıştır (149,150). Bir başka çalışmada serum östrodiol düzeyleri 525 pg/ml olan kadınlarda BMD düzeyleri 5 pg/ml'nin altında değerlere sahip kadınlara göre %5-7 daha yüksek bulunmuştur (151).

Klinik risk faktörlerinin OP için sınırlı prediktif değeri vardır (145). Bunların çoğunluğu östrojen eksikliği ile ilgilidir. Meme kanserli kadınlarda da kemik kaybına katkıda bulunan faktörlerin saptanması OP'un tanısı için yararlıdır. Bunlardan biri vücut ağırlığıdır. Vücut ağırlığının kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 70 kilogramdan daha zayıf kadınlar ve vücut ağırlığının %5'ten fazlasını kaybedenler daha hızlı kemik kaybı gösterirler (152,153). Kelley'in yaptığı iki randomize çalışmanın meta-analizinde KMY, boy, vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi veya vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (154). KMY üzerine vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinin etkisi ile ilgili çelişkili verilerin olduğu görülmektedir. Diyet ve destek tedavisi ile kalsiyum ve D vitamini alımının eksikliği OP'un diğer risk faktörleri arasındadır. Kontrollü çalışmalar kalsiyum tedavisinin kadınlarda kemik kaybı oranını azalttığını göstermiştir (155). Bu özellikle post-menopozal kadınlarda gösterilmiştir (156).

Kemik kaybı fiziksel aktivite ile en aza indirilebilir veya yeniden sağlanabilir. Sistemik derlemeler ve çalışmaların metaanalizlerinden alınan sonuçlarda kuvvet ve ağırlık eğitimi ve yoğun egzersizlerin en yararlı olduğu düşünülür (157,158). Postmenopozal kadınlarda bölgeye özgü kuvvet ve ağırlık eğitimi ile distal radius, ön kol, lomber vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğunda artışlar bildirilmiştir (159). Çeşitli majör risk faktörleri (yaş, 45 yaşından sonra kırık öyküsü ve annede kalça kırığı öyküsü gibi) KMY'ndan bağımsız faktörlerdir (145).

Menopoz sonrası meme kanseri için risk faktörleri: Östrojenler MK oluşum ve ilerlemesinde anahtar rol oynarlar. Östrojene bağımlı görece MK riski (ER'leri ile) serum östrodiol düzeyleri üst düzeydeki kadınlarda 2.8 kat artmıştır (160,161). MK'nin klinik risk

faktörleri erken menarş, puberte sonrası düzenli menstrüel siklus, geç menopoza yaşı (55 yaşından sonra menopoza girenlerde 45 yaşından önce menopoza girenlerden 2 kat daha fazla MK riski vardır), ilk gebeliğin geç yaşta olması, post-menopozal obezite ve en dikkati çekici android obezite gibi özelliklerdir (162).

Klinik: Osteoporotik kırıklar her kemikte oluşabilir fakat düşük kemik kütlesi olan bölgelerde oluşması daha olasıdır. Genellikle düşme veya travma ile olur ancak ciddi bir travma olmaksızın gelişebilir (135,136). Vertebra kırıkları en siktir. Bunu el bileği ve kalça kırıkları izler ki kalça kırıkları morbidite, mortalite ve hastalık giderleri açısından önemli kırıklardır (163). Ancak omurga ve önkol kırıkları da ciddi morbidite oluşturlar. Omurga kırıkları boy kısalması, kifoz, akut ve /veya kronik ağrı ve uzun süreli disabiliteye neden olurlar (136,164).

Tanı ve değerlendirme: Son yıllara kadar OP bir hastalık olarak değerlendirilmiyordu. Yaşlılığın kaçınılmaz bir süreci olarak kabul ediliyordu. Ancak global bir problem olması nedeniyle DSÖ önlem, tedavi ve izleme odaklanarak OP'un kontrolünü ilgilendiren global bir strateji gerektiği üzerinde durmaktadır (163). Şimdi KMY ölçümlerine dayanarak OP'un önlem, tanı ve tedavisi için algoritmalar geliştirilmektedir. Burada hastanın öyküsü fizik muayene (kırık arama) ve tanısall testler (örneğin KMY testi) üzerinde durulmalıdır (165). 2,5-4 cm'ye kadar boy kısalığı yaşlanma süreci içinde gelişir ki vertebra çökme kırığını gösterir. Çoklu vertebra kırığı sonucu kifoz gelişir. Vertebra kırığı olan kadınlar vücudunun herhangi bir iskelet bölgesinde daha sonra oluşacak kırık yönünden risktedirler. Bu nedenle vertebral kırığının belirlenmesi büyük önem taşır (165).

OP kemik mineral yoğunluğu testi ile tanınır ve DXA bugün için altın standart bir tekniktir (166,167). Yüksek doğruluk, minimal iyonize radyasyon ve hızlı çekim süresi gibi özelliklerinin yanı sıra apendiküler ve aksiyal kemik bölgelerinde kortikal ve trabeküler kemik kitlesini verir (166). DSÖ genç erişkin değerlerinden -2,5 standart sapmanın altındaki değerleri OP olarak tanımlar (t skoru < -2.5). t skoru -1'e kadar olanlar normal, -1 ile 2.5 arasındaki değerler osteopenik olarak kabul edilir.

TEDAVİ

Önlem ve destek tedavileri: Farmakolojik olmayan tedaviler bağımsız olarak kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileriyle veya kombinasyon biçiminde OP'lu hastalarda kırığın önlenmesi için eklenmelidirler. Tüm post-menopozal kadınlara OP riski açısından kemik kaybı ve kırıkları önlemek için yaşam biçimi değişiklikleri önerilmelidir. OP'un tedavisinde kemik kütlesini korumak onu tekrar oluşturmaktan daha kolay olduğu için kemik kaybını önlemenin primer önemi vardır. MK'li kadınlarda da osteopeni gelişmeden önce kemik

kaybını önlemek, KMY'nu korumak gerekir. Bu bağlamda MK'li kadınlarda OP ve kırık riskini artırabilen faktörleri belirlemek ve bunlara yönelik önlemlerin alınmasında büyük yarar vardır. Bunlardan bazıları değiştirilebilir. Bazıları ise değiştirilemez. Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, (gerekirse destek tedavi), kafein alımını azaltma, alkol ve sigara alışkanlığını önleme, düzenli yük binme egzersizleri önerilebilir (168).

Post-menopozal dönemdeki meme kanserli kadınların her gün ve tercihen günlük besinlerle elementer kalsiyum (1000–1500 mg/g) almaları uygundur. D vitamini desteğinin 65 yaş altı aktif insanlarda gerektiği konusunda kanıt yoktur. Ancak 65 yaş üstü her birey günlük 10 ng (400 IU) D vitamini almalıdır (169). D vitamini eksikliği olasılığı var veya kanıtlanmış ise (eve bağımlı bireylerde) önerilen doz 20 mikrogram (800 IU) D vitamini desteğidir. Alkol veya kafein içeren karbonatlı içecekler veya meşrubatların kemik sağlığına zararlı oldukları ileri sürülmektedir. Düşük kemik yoğunluğu veya OP'lu hastalar tarafından alımları ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte aşırı alkol, sigara ve kafein tüketiminden kaçınılmalıdır. Düzenli yük binme egzersizleri ve kas güçlendirme egzersizleri kas gücü ve dengeyi düzelterek kırık riskini azaltır ve postmenopozal OP'lu kadınların kemik kitlesini korur (170). Sistematik derleme ve metaanalizler düşük yoğunluklu yük binme egzersizi ile kombine egzersiz programının ve yüksek yoğunluklu güçlendirme eğitiminin erkeklerde ve post-menopozal kadınlarda KMY'nu artırdığını göstermiştir (171-172).

Özellikle yaşlı hastalara egzersizler düşmeleri önlemek açısından da yarar sağlar. Programlar hasta için uygun olan düşük düzeyden başlatılmalıdır. Tüm hastalar kemik sağlığını ve genel sağlığı korumak ve iyileştirmek için yürüme gibi düzenli yapılabilecek sporlara özendirilmelidirler.

MEDİKAL TEDAVİ

Kadınlar menopoz sonrası ortalama 30 yıl yaşarlar ve OP'lu kadın sayısı giderek artmaktadır. OP tedavisinde esas amaç kırık sıklığını azaltmaktır. Önceden kırık öyküsü olan hastaların herhangi bir iskelet bölgesinde yeni kırık olma olasılığı 2-8 kat fazladır. Bu hastalar belirlenmeli ve öncelikle tedavi edilmelidir. OP tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar kemik yapımını artırma veya kemik yıkımını azaltma veya her ikisi üzerine karışık etki göstererek kemik yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltırlar. En iyi tedavinin seçimi sırasında ilaçların kontrendikasyonlarının yanısıra kemik ve diğer dokular üzerine yararlı etkilerini beklenildiği ölçüde yapması esasına göre karar verilmelidir. Postmenopozal MK'li kadınlarda kısıtlılıklar nedeniyle bazı ilaçların kullanımından kaçınılır.

Hormon Replasman Tedavisi : MK tedavisindeki birçok kadın menopoz semptomları deneyimi yaşarlar. Ortalama menopoz yaşı 50'dir (173). Fakat meme kanseri

gelişen kadınların %25'inde pre-menopozal olarak veya adjuvan tedavi alanlarda 10 yıl erken menopoz gelişir (174).

Östrojenlerin kemik üzerine etkileri: Östrojenin kemik üzerine etki mekanizması karışıktır (175) fakat esas olarak kemik rezorbsiyonunu sağlayan sitokinlerin (IL-1, IL6 ve TNF) inhibisyonunu sağlayarak immün sistem üzerinden etkilidir. Östrojenler kemik metabolizmasını etkileyen hormonların (1-25 Vit D3, parathormon ve kalsitonin) üretimini de uyarır. Sonuç olarak östrojenler osteoblastlarla osteoprotogerin üretimini artırır (145).

Östrojenlerin meme dokusu üzerine etkileri: Meme dokusu üzerine şüpheli genlerle etkilidirler. Östrojen reseptörlerini karakterize eden genetik polimorfizm ve mutasyon varlığı, östrojen metabolizması ve MK riskindeki bireysel farklılıkları açıklayabilir (145).

Osteoporoz tedavisinde Hormon Replasman Tedavisi kullanımı: Teorik olarak HRT OP'da etkili olmalıdır. Östrojen eksikliği kemik kaybının ana nedenidir. Serum östrodiol oranını 40-60 pg/ml arasında tutan dozlarda östrojen desteği kemik yıkımını inhibe ederek kemik kayıp oranını azaltır (145). Sağlıklı kadınlarda menopoz semptomlarının tedavisi için HRT yaygın olarak önerilmektedir. HRT'nin KMY'nu artırdığı da iyi bilinmektedir. Östrojen tedavisi ile 1-3 yıl içinde kemik mineral yoğunluğunda %5-10 artışlar bildirilmiştir (176,177). Ancak MK'li kadınlar nüks ve kontralateral MK riskine sahiptirler. MK tanısı konmayan kadınlarda HRT'nin MK riskini artırdığı gösterildiği için MK'li kadınlarda da HRT'nin de nüks ve kontralateral MK riskini artırma olasılığı vardır. Bu nedenle önceden MK tanısı konmuş ancak HRT gereken post-menopozal kadınlara HRT'nin alternatifleri önerilmelidir (178).

Sıcak basması, vajinal kuruluk ve östrojen eksikliğinin uzun süreli etkileri gibi menopozal semptomlar özellikle adjuvan KT'nin sonucu olarak erken menopoz gelişen kadınlarda sorun oluştururlar. Menopozal semptomlar ciddi ve alternatif yaklaşımlara yanıt vermiyorsa hasta ve doktoru riskleri konusunda tartıştıktan sonra bu semptomları kontrol etmek için bazı hastalarda HRT kullanılabilir. Bu koşullarda tedavinin dozu ve süresi en az düzeyde tutulmalıdır. HRT kullanılması gerekiyorsa karar verme sürecinde dikkate alınması gereken faktörler düşük hastalık riski ve uzun hastalısız süredir (179). Ancak prensip olarak menopoz semptomlarını hafifletmek ve osteoporozu önlemek için önceden MK tanısı konan hastalarda HRT kullanımının alternatifleri önerilmelidir (179).

Bifosfonatlar: BFS'lar osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler. Kemik üzerine güçlü etkiye sahiptirler. Etidronat en eski BFS'tır. Düşük dozlarda (her 3 ayda 14 gün) siklik olarak kullanımını takiben trabeküler kemik kaybının durduğu gösterilmiştir (180). Alendronat kemik rezorbsiyonunu inhibe etme gücü etidronattan yaklaşık 700 kere daha

güçlü olan bir aminobifosfonattır. 10 mg günlük ve 70 mg haftalık alendronat uygulaması KMY'nu benzer ölçüde etkilidir (181).

BFS'ların osteoklast etkisini inhibe ederek kemik kaybını azalttığı ve vertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir (182,183). 3 yıllık alendronatı takiben KMY'nda artışlar lomber omurgada %9, kalçada %5'tir (184). Alendronat tedavisinden 1-2 yıl sonra tüm tedavi gruplarında lomber vertebra ve kalça KMY'nda anlamlı artışlar görülmüş ancak tedavi kesilmesinden 1 yıl sonra lomber ve total kalça KMY değişiklikleri plasebo grubundaki değişikliklere benzer bulunmuştur (185). Daha sonraki bir çalışmada alendronatla tedavi edilen postmenopozal kadınlarda 1. ve 2. yılda total kalça ve vertebra KMY'nda kazanç elde edilmiştir (186). Üstelik alendronatın ilk yılı sırasında KMY kaybı görülmüş, 2. yılda genellikle artışla sonuçlanmıştır. Alendronatın 10 yıllık dönemde terapötik etkilerinin devam ettiği ve ilacın iyi tolere edildiği gösterilmiştir. İlacın kesilmesi, etkilerinin yavaş yavaş kaybolmasına neden olmuştur (187).

Risedronat menopoz sonraki dönemde OP'lu kadınlarda vertebral ve vertebra dışı kırıkların oluşum riskini azalttığı (188,189) ve klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (190,191). Günlük 5 mg ve haftalık 35 mg'lık formları vardır. BFS tedavisinin MK üzerine yararlı etkileri olup olmadığı büyük, randomize çalışmalarda araştırılmamıştır. Objektif veri BFS tedavisi ile oluşan kırık risk azalmasının ölçümüdür. Ancak bu çalışmalarda MK öyküsü genellikle dışlama ölçütüdür. Ancak MK'ne bağlı metastatik hastalığı olanlarda yararlıdır. MK sonucu oluşan kemik metastazlarına bağlı belirtilerde üç ajanla (klodronat, pamidronat ve zolendronat) azalmalar bildirilmiştir (192,193). Özgül olarak MK'li kadınlarda alendronat ve risedronatla yapılmış az sayıda çalışma olmasına karşın (194) post-menopozal kadınlarla ilgili çalışmalarda KMY'nu artırımları ve vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltmaları nedeniyle MK'li kadınlarda kullanılabilirler.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler), HRT'nin olası olumsuz etkilerine karşı geliştirilen ve meme ve uterus üzerine stimülatör etki oluşturmayan buna karşılık diğer dokularda östrojen reseptörlerine güçlü afiniteleri ile bağlanarak östrojen benzeri etki gösteren ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içinde klinik kullanımda ilk bilinen TMX ve klomifendir. Daha sonra geliştirilen raloksifen öncelikle post-menopozal OP tedavisine yöneliktir (168).

Tamoksifen: Steroid hormonların özellikle östrojenlerin MK etiyolojisinde major bir rol oynadığına inanılmaktadır (195). MK hücreleri üzerine östrojenlerin etkisi ER'ler olarak bilinen nükleer reseptörler aracılığıyla olur. Tanı sırasında MK'lilerin çoğunluğu (yaklaşık üçte ikisinde) ER ve/veya PR sahiptirler. Gerçekten de bazı araştırmacılar tüm MK'lilerin

gelişiminde hormona bağımlı olduklarını ileri sürmüşlerdir (196). TMX yaklaşık 5 yıl süreyle MK tedavisinde adjuvan hormon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar TMX'le tedavi edilen kadınların %51 'inin 10 yıl sonra hastalıktan arınmış olduğunu göstermiştir (197). TMX'in kemikte östrojen agonisti etkilerine bağlı olarak postmenopozal kadınlarda OP ve osteoporotik kırıkları önlediği de gösterilmiştir (147,198). Lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunu korumaktadır (199-201). Bir başka klinik çalışma TMX'le tedavi edilen pre-menopozal kadınlarda KMY'nda anlamlı kayıp olurken post-menopozal kadınlarda kemik kaybının önlendiğini göstermiştir (147). Az sayıda çalışma TMX'in kemik remodelingi üzerine uzun süreli etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu etkileri ve özellikle KMY üzerine koruyucu etkileri zayıftır (128,200).

Raloksifen: TMX'den sağlanan yararlarla rağmen yüksek riskli hastalarda hem ciddi hem de rahatsız edici toksisitelerinin kabul edilememesi, araştırmacıları daha kabul edilebilir risk / yarar oranına sahip kanser önlem ajanı arayışına yönlendirmiştir. MK önlem ilacının odak noktası daha kabul edilebilir bir hedef organ profili olup meme ve uterusu östrojen antagonisti, kemik/lipid profili kardiyovasküler sistem üzerine östrojen agonisti olarak etki eden bir SERM bulmaya yönelmiştir. Bu özelliklere sahip olan SERM raloksifendir ve primer olarak OP önleminde geliştirilmiş bir benzotiofen türevidir. Pre-klinik (202,203) ve klinik (204,205) çalışmalar raloksifenin kemik üzerinde yararlı bir etkiye sahip olan östrojene benzer biçimde etkili olduğunu göstermiştir. Majör toksisitesi trombo-embolik hastalık sıklığındaki artıştır (205).

Raloksifen OP'un tedavisinde ve önlenmesinde son yıllarda onaylanmış bir ilaçtır. Menopoz semptomlarını iyileştirmez. OP tedavi ve önlemi için bugüne kadar klinik çalışmalarda 10,000'den fazla kadında en geniş ölçüde test edilen SERM'dir. Postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunu koruduğu gösterilmiştir (204). Kemik yoğunluğu üzerine etkisi bir hayli düşüktür. BFS'lar veya östrojenle karşılaştırılırsa yaklaşık yarısı kadardır. Ancak kırık riski üzerine etkisi daha fazladır. 500 mg/g Ca ve 400-600U D vitamini ile birlikte 60 mg/g raloksifenin düşük KMY olan kadınlarda morfometrik vertebra kırık sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak daha önce olmayan ve varolan vertebra kırıklı osteoporotik kadınlarda yeni vertebra kırık sıklığını sırasıyla %50 ve %30 azaltabilir (205).

Kemik yoğunluğu üzerine BFS'ların daha büyük oranda etkisine rağmen raloksifenin kırık üzerine etkisi BFS'larla karşılaştırılabilir düzeydedir. Büyük olgu sayılı klinik çalışmalara rağmen raloksifenin vertebra dışı kırık sıklığı üzerine etkisi gösterilememiştir. Raloksifen selektif östrojen modülatörü olduğu için MK nüksüne potansiyel olarak etkili olabilir ancak bu etkinin boyutu ve yönü net olarak bilinmemektedir. Raloksifenin OP

çalışmalarında elde edilen önemli bir gözlem daha düşük MK sıklığıdır. MORE çalışması MK önlem çalışmaları içinde raloksifenin iyi bir aday olduğu hipotezini doğuran en direkt çalışmadır. Bu çalışmada OP'lu 7,704 postmenopozal kadın çift kör olarak raloksifen 60 mg/g, 120mg/g veya plasebo alacak şekilde rastgele seçilmiştir (2055,206). Raloksifen primer sonlanım olarak OP sıklığını azaltmıştır (örneğin kemik döngüsü, KMY ve vertebral kırıklar). Bu çalışmanın sekonder sonlanım noktası invazif MK sıklığıdır ve raloksifenle invazif MK sıklığı azalmıştır. Buradan hareketle MORE çalışması gözlemleri raloksifenin MK'nde önlem ajanı olduğu hipotezini doğurmuştur.

OP için diğer tedaviler

Bugün için OP için kemik döngü oranını azaltarak etki eden tüm ilaçlara ek olarak bazı anabolik ajanlar mekanik özellikleri olumsuz olarak etkilemeksizin oluşan kemik matriks miktarını artırır. Bu yaklaşım OP tedavisinde önemli bir adımdır. Bu ajanlar PTH ve stronsiyumdur. Diğer bazı ajanların ise hem kemik dokusu hem de meme dokusu üzerine etkili olmalarına karşın kırık riskini azaltmada etkinlikleri kanıtlanmamıştır (145).

Dihidroepiandrosteron: Adrenal bezler ve overlerden üretilen bir androjen prekürsörüdür. Kemik üzerine etkili olan östrodiol ve testosteron aromatisasyonunu sağlar. Bu durum DHEA tedavisinin kemik üzerine yararlı etkisi olacağını düşündürmüştür. DHEA post-menopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağıdır ve düzeyi yaşla azalır. Çok ciddi östrojen eksikliği olan kadınlarda kemik üzerine DHEA tedavisinin etkileri en fazla olabilir (207,208). Ancak kırık üzerine olumlu etkisi ile ilgili veri yoktur. Plazma DHEA düzeyleri ve MK oranları bazı çalışmalarda uyumlu bulunmuştur. DHEA'nun MK öyküsü olan kadınlarda kontrendike olması beklenir. Bu nedenle kullanımı tartışmalıdır.

Tibolon: Sentetik bir steroid olup metabolitlerinden ikisi kemik, klimakterik semptomlar ve vajen üzerine östrojenik benzeri etkiye sahiptirler. Meme dokusu üzerine etkisi östrojenden farklıdır. Östrodiol üretimini sınırlar. Klinik olarak meme duyarlılığı sıklığı daha düşüktür ve mamografide meme yoğunluğunda artışa neden olmaz. KMY üzerine olumlu etkileri olmasına karşın kırığı önlemedeki etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Uzun süreli randomize, plasebo kontrollü çalışmaları olmaması nedeniyle tibolon MK öyküsü olan kadınlarda kullanılmamalıdır (145).

Fitoöstrojenler: Fitoöstrojen ve soya ürünleri post-menopozal semptomları azaltmak için artan oranlarda kullanılmaktadırlar. Kemik kaybını azaltmakla birlikte kırık riski üzerine etkisi yoktur.

Genç kadınlarda KT'nin artan kullanımı ve östrojen seviyelerini oldukça düşük seviyelere çekmeye yönelik endokrin terapi, MK hastalarındaki rekürrens riskini düşürmede etkili olabilir. Modern terapi yöntemleri sağ kalım oranlarını yükseltmektedir; öte yandan artan sayıda hasta OP riskiyle karşı karşıya gelmektedir.

OP için günümüzde standart tedavi olarak halen kabul gören BFS'ların kullanılmasıyla MK hastalarında progresyonun da yavaşlatılabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu konuda gelecekteki çalışmalar, MK hastalarında aynı anda hem OP'un önlenmesine hem de adjuvant tedaviyi gerçekleştirmeye yönelik yeni bir sayfa açabilir. Bu nedenle bölgemizde önemli bir hizmet veren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine başvuran metastatik olmayan MK'li kadın hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve MK tanısıyla cerrahi yapılan ve ardından KT, RT uygulanan hastaların OP ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine 1 Ocak 2007 tarihinden önce başvuran metastatik olmayan MK'li kadın hastalar retrospektif olarak incelendi. MK tanısıyla cerrahi yapılan ve ardından KT, RT uygulanan hastalar, menopoz durumlarına bakılmaksızın değerlendirildi. Hastaların bir kısmına hormon reseptör pozitifliği nedeniyle antihormonal tedavi başlanmıştı. Hastalara 1 yıl ara ile KMY ölçümü yapılmıştı. İlk ölçümde osteopeni yada OP tanısı konanlara D vitamini, calcium veya BFS'lar (alendronat ya da risedronat) tedavileri verilmişti. İkinci ölçüm esnasında halen nonmetastatik MK olan 40 hasta çalışmaya kabul edildi. RT, KT, antihormonal ve BFS tedavilerin, hastaların KMY üzerine olan etkileri araştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- metastatik olmayan MK'li kadın hastalar
- pre/post menopoze tüm yaş grubundaki hastalar
- cerrahi, KT ve göğüs duvarına RT almış hastalar

Dışlanma kriterleri:

- İkinci DXA ölçümü öncesinde metastaz olması
- OP'a yol açan ilaç (steroid vs.) kullanımı
- Oral alendronat ve risedronat dışında BFS kullanmış olmak

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri:

Çalışmamızda DXA cihazı olarak hologic discovery A(S/N 81053) QDR 4500 serisi kullanılmıştır. Cihazın çalışma ilkesi: ışın önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastadan geçer ve hastadan elde edilen değer absorbsiyon materyalinden alınan değere göre oranlanır. Enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik içi referans sistemiyle çözümlenir. Cihazla ilgili firmanın önerdiği kullanım önermesine göre çekimler, hasta sırt üstü pozisyonda yatırılarak alınmıştır.

Osteoporoz tanımlaması: DSÖ'nün tanımlaması kullanıldı.

Osteopeni: T-skorum genç erişkinlere göre -1.0 ile -2.5 SD arasında olması

Osteoporoz: T-skorum genç erişkinlere göre -2.5 SD dan' fazla olması

İstatistiksel analizler: Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 PC programı kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA (post hoc Bonferroni) testi ile; iki bağımsız grubun karşılaştırılması ise student *t* test ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's exact test) kullanıldı. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine 1 Ocak 2007 tarihinden önce başvuran metastatik olmayan MK'li kadın hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 47.3±12.1 yıldır. Hastalara 1 yıl ara ile KMY ölçümü yapılmıştı. İlk ölçümde osteopeni yada OP tanısı konanlara D vitamini, calcium veya BFS'lar (alendronat ya da risedronat) tedavileri verilmişti. İkinci ölçüm esnasında halen nonmetastatik MK olan 40 hasta çalışmaya alındı ve KT, RT ve diğer faktörlerin hastaların KMY üzerine olan etkileri araştırıldı.

Tablo 3. Olguların aldıkları RT sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası OP durumu

DXA	RT	Normal n(%)	Osteopeni n(%)	Osteoporoz n(%)	p
FEM1	Meme	5(45)	5(45)	1(10)	=0,711
	GD+SA	12(41)	16(55)	1(4)	
FEM2	Meme	6(54)	4(36)	1(10)	=0,663
	GD+SA	14(48)	14(48)	1(4)	
AP1	Meme	5(45)	4(36)	2(19)	=0,098
	GD+SA	4(18)	15(52)	10(30)	
AP2	Meme	6(54)	3(27)	2(19)	=0,113
	GD+SA	6(20)	14(48)	9(32)	

FEM:femur,AP:Anterior-posterior

RT sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel DXA sonuçlarında fark oluşmamıştır. Bu sonuç bize farklı sahalara uygulanan RT 'nin olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir (Tablo 3).

Tablo 4. Olguların aldıkları RT sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası KMY ve T skorları

Grup	Parametre	0. Başlangıç	1. Kontrol	p
Meme	FEM KMY	0,618±0,221	0,616±0,161	=0,562
	AP KMY	0,835±0,210	0,887±0,231	=0,797
	FEM Ts	-1,21±1,11	-0,74±1,22	=0,175
	AP Ts	-1,57±1,36	-1,34±1,15	=0,767
GD +SA	FEM KMY	0,657±0,176	0,695±0,162	=0,795
	AP KMY	0,819±0,151	0,864±0,166	=0,928
	FEM Ts	-1,23±1,015	-0,86±1,07	=0,201
	AP Ts	-2,147±1,18	-1,85±1,26	=0,254

RT sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası her iki sahada da KMY ve T skorlarında fark oluşmamıştır. Bu sonuç bize farklı sahalara uygulanan RT ‘nin olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir (Tablo 4).

Tablo 5. Olguların KT rejimine göre tedavi öncesi ve sonrası KMY ve T skorları

Parametre	CA n=11	FAC/FEC n=17	FAC/FEC+TAXAN n=12	p
FEM KMY 1	0,702±0,230	0,587±0,157	0,678±0,175	=0,224
FEM KMY 2	0,707±0,210	0,640±0,173	0,689±0,091	=0,543
<i>p</i>	=0,213	=0,052	=0,594	
AP KMY 1	0,863±0,128	0,802±0,196	0,817±0,158	=0,648
AP KMY 2	0,915±0,176	0,835±0,211	0,878±0,147	=0,529
<i>p</i>	=0,138	=0,117	=0,878	
FEM Ts 1	-0,99±0,504	-1,32±1,201	-1,04±0,917	=0,665
FEM Ts 2	-0,66±1,05	-0,86±1,35	-0,94±0,75	=0,831
<i>p</i>	=0,050	=0,037	=0,131	
AP Ts 1	-1,72±0,76	-1,96±1,36	-2,27±1,44	=0,582
AP Ts 2	-1,63±0,95	-1,63±1,36	-1,9±1,36	=0,831
<i>p</i>	=0,562	=0,027	=0,091	

KT rejimine göre femur ve bel KMY ve T skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak, tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında; özellikle FAC+FEC grubunda hem femur, hemde bel KMY'da artış meydana gelmiş ($p=0,052$ ve $p=0,117$), ancak yalnızca T skorlarında istatistiksel olarak düzelme saptanmıştır ($p=0,037$ ve $p=0,027$). BFS kullanan CA grubunda 1, FAC+FEC grubunda 2, FAC/FEC+TAXAN grubunda ise 3 kişidir ($p=0,662$) (Tablo 5 ve 6).

Tablo 6. RT ve KT gruplarında OP tedavisi

Tedavi		OP Tedavi			p
		Yok n(%)	Ca+D vit n(%)	BFS n(%)	
KT	CA	7(26)	3(42)	1(17)	$=0,662$
	FAC/FEC	12(44)	3(42)	2(33)	
	FAC/FEC+TAXAN	8(30)	1(16)	3(50)	
RT	MEME	9(33)	2(28)	0	$=0,254$
	GD+SA	18(67)	5(72)	6(100)	
Anti-HT	YOK	6(22)	1(14)	2(33)	$=0,097$
	TMX	10(37)	6(86)	0	
	TMX+AI	6(22)	0	2(33)	
	AI	5(19)	0	2(34)	
TOPLAM		27	7	6	

Tablo 7. Olguların HR'ne göre tedavi öncesi ve sonrası KMY ve T skorları

Parametre	Hormon Reseptörü		p
	NEGATİF	POZİTİF	
FEM KMY 1	0,699±0,228	0,614±0,155	=0,169
FEM KMY 2	0,714±0,198	0,649±0,139	=0,233
<i>p</i>	=0,334	=0,049	
AP KMY 1	0,830±0,164	0,819±0,171	=0,841
AP KMY 2	0,867±0,157	0,871±0,200	=0,944
<i>p</i>	=0,090	=0,107	
FEM Ts 1	-0,80±1,257	-1,35±0,828	=0,104
FEM Ts 2	-0,420±1,081	-1,07±1,056	=0,067
<i>p</i>	=0,041	=0,019	
AP Ts 1	-1,86±1,29	-2,06±1,23	=0,624
AP Ts 2	-1,47±1,168	-1,85±1,286	=0,351
<i>p</i>	=0,028	=0,122	

Tablo 7'ye göre, HR'nün pozitif veya negatif olmasına göre tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel KMY ve T skorlarında fark yok iken, özellikle HR negatif olanların genelde hem bel hem de femur KMY'lerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. HR negatif olanların, femur ve bel T skorları tedavi sonrası düzelme göstermiştir ($p=0,041$ ve $p=0,028$). HR pozitif olanlarda da, femur KMY ve T skorları tedavi sonrası düzelme göstermiştir ($p=0,049$ ve $p=0,019$).

Tablo 8. Olguların OP’a yönelik tedavi alma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası OP durumu

DXA	OP tedavi	Normal n(%)	Osteopeni n(%)	Osteoporoz n(%)	p
FEM 1	Yok	15(55.5)	12(44.5)	0	=0,073
	Ca+D vit	1(14)	5(72)	1(14)	
	BFS	0	5(83)	1(17)	
FEM 2	Yok	16(60)	10(37)	1(3)	=0,093
	Ca+D vit	4(57)	3(43)	0	
	BFS	0	5(83)	1(17)	
AP 1	Yok	8(30)	13(48)	6(22)	=0,001
	Ca+D vit	1(14)	6(86)	0	
	BFS	0	0	6(100)	
AP 2	Yok	11(40)	10(37)	6(23)	=0,057
	Ca+D vit	1(14)	5(72)	1(14)	
	BFS	0	2(33)	4(67)	

OP tedavisi alma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca BFS kullanımında fark oluşmuştur (p=0.001). Bu farklılıkta beklenen bir olgudur. Burada yalnız Ca+D vitamini almak yeterli etki göstermemiştir.

Tablo 9. Olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası OP durumu

DXA	Anti-Hormonal Tedavi	Normal n(%)	Osteopeni n(%)	Osteoporoz n(%)	p
FEM 1	Kontrol	4(45)	4(45)	1(10)	=0,728
	TMX	6(37)	9(56)	1(7)	
	Aİ	2(28)	5(72)	0	
	TMX+Aİ	5(62)	3(38)	0	
FEM 2	Kontrol	6(66)	2(22)	1(12)	=0,514
	TMX	7(44)	9(56)	0	
	Aİ	3(43)	4(57)	0	
	TMX+Aİ	4(50)	3(38)	1(12)	
AP 1	Kontrol	3(33)	2(22)	4(47)	=0,367
	TMX	3(19)	11(69)	2(12)	
	Aİ	1(14)	3(43)	3(43)	
	TMX+Aİ	2(24)	3(38)	3(38)	
AP 2	Kontrol	4(44)	2(22)	3(34)	=0,031
	TMX	4(25)	10(63)	2(12)	
	Aİ	2(29)	0	5(71)	
	Tmx+Aİ	2(25)	5(63)	1(12)	

Olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca Aİ kullanımında fark oluşmuştur ($p=0.031$). Aİ kullanımı sonucunda OP olgu sayısı 3 (%43)'ten, 5 (%71)'e çıkmıştır. Bu farklılıkta beklenen bir sonuçtur. Olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA, Aİ alan grupta osteopenik iken OP görülen iki hastanın yaşları 69 ve 85'tir. Olgularda bel bölgesinde T skorları -2.1'den -2,5'in altına inmiştir. Bunlarda da beklenen senil OP'dur. Burada yalnız TMX kullanımının OP sayısını azaltmadığı gözlenmiştir. Bu durumun karıştırıcı diğer faktörlerden kaynaklandığı öngörülmüştür. Yine burada, TMX kullanan hastaların çoğunun premenopoze olması ve TMX' nin premenopoze kadınlarda KMY'nu korumaması da etkili olabilir. Oysa postmenopoze kadınlarda bu durum tam tersidir. Aİ grubunun da BFS ve Ca+D vitamini alması da etkili olabilir.

Tablo 10. Olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası KMY ve T skorları

Grup	Parametre	0.başlangıç	1.kontrol	p
Kontrol	FEM KMY	0,743±0,280	0,736±0,238	=0,859
	AP KMY	0,828±0,157	0,876 ±0,141	=0,139
	FEM Ts	-0,82±1,47	-0,47±1,12	=0,441
	AP Ts	-2,09±1,32	-1,60±1,24	=0,108
TMX	FEM KMY	0,602±0,125	0,654±0,128	=0,019
	AP KMY	0,829±0,157	0,880±0,196	=0,083
	FEM Ts	-1,27±0,91	-0,88±0,98	=0,021
	AP Ts	-1,73±1,08	-1,48±1,27	=0,058
Aİ	FEM KMY	0,577±0,085	0,649±0,125	=0,043
	AP KMY	0,734±0,167	0,805±0,197	=0,042
	FEM Ts	-1,43±0,062	-0,91±0,76	=0,075
	AP Ts	-2,63±1,55	-2,24±1,57	=0,089
TMX+Aİ	FEM KMY	0,687±0,207	0,662±0,174	=0,612
	AP KMY	0,859±0,185	0,900±0,207	=0,310
	FEM Ts	-1,04±1,01	-1,08±1,56	=0,672
	AP Ts	-1,85±1,20	-1,84±0,89	=0,799

Anti-Hormonal Tedaviye göre femur ve bel KMY ve T skorlarında Kontrol ve TMX+Aİ gruplarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca Aİ kullanımında fark oluşmuştur (p=0.031). Aİ kullanımı sonucunda KMY ‘da artış meydana gelmiştir. Bunun karıştırıcılarından (BFS+Ca+D vit kullanımı ve/ya beslenme rejiminden) kaynaklandığı düşünülmüştür. Aİ grubunda (BFS ve Ca+D vit kullanımı) yalnız iki kişidir. Ancak tablo 8’de de görüldüğü gibi, TMX alan grupta da özellikle femur KMY ve T skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler meydana gelmiştir (sırasıyla, p=0.019 ve p=0.021).

TARTIŞMA

Son birkaç yılda, MK'nin kemik üzerine olan etkilerine dair pek çok çalışma yapılmıştır ve son çalışmalar göstermektedir ki, MK'nin kemik hastalığında önemli etkileri bulunmaktadır. Etkilerin birçoğu, KT ve overyan ablasyon ile indüklenen erken menopoz veya daha sonraki aşamada AI'leri ile postmenopozal dönem östrojenlerinin baskılanması şeklindeki endokrin değişiklikler üzerinden gerçekleşir. Radyasyonun yol açtığı overyan ablasyon tıpkı cerrahi yada ilaç kullanımına bağlı oluşan ablasyona benzer. Bu güne kadar radyasyona sekonder overyan ablasyonun neden olduğu kemik kaybı üzerinde spesifik bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca literatürde gerek memeye gereksede göğüs duvarı ve supraklaviküler bölgeye uygulanan RT'nin OP'a yol açtığına yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Bizim çalışmamızda RT sahasına göre (meme yada GD+SA) tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel DXA sonuçlarında fark oluşmamıştır. RT sahasına göre tedavi öncesi ve sonrası her iki sahada da KMY ve T skorlarında fark oluşmamıştır. Bu sonuç bize farklı sahalara uygulanan RT 'nin olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir.

KT'nin kemik hücre fonksiyonları üzerine doğrudan etkileri de süreçte rol oynayabilir. En önemli konu kemik metastazının gerçekleşmesidir ancak, pek çok MK hastası belirgin morbidite ve mortaliteyle ilişkili OP gelişmesi riskiyle karşı karşıyadır. MK'nde KT'ye bağlı menopozda olan KMY değişiklikleri diğer hastalıklarda görülenlerle benzerdir.

Headley ve ark.'nın yaptığı çalışmada en az adjuvan 2 yıl KT alan 27 erken evre MK'li hastada yapılan bir çalışmada, 11'inin amenoreik hale geldiği görülmüştür. Aldıkları KT'nin bir parçası olarak 12 ay TMX kullanan amonoreik hastaların KMY'da %14'lük bir azalma görülmüş (130).

Diğer bir çalışmada adjuvan KT alan MK'li kadınlarda hızlı ve belirgin bir kemik kaybı saptanmıştır. MK'li premenopozal kadınların çoğunda 6 aylık takip sonunda over yetmezliği geliştiği gözlenmiştir (142-209).

Bizim çalışmamızda KT rejimine göre femur ve bel KMY ve T skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak, tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında; özellikle FAC+FEC grubunda hem femur, hemde bel KMY 'da artış meydana gelmiş ($p=0,052$ ve $p=0,117$), ancak yalnızca T skorlarında istatistiksel olarak düzelme saptanmıştır ($p=0,037$ ve $p=0,027$). BFS kullanan CA grubunda 1, FAC+FEC grubunda 2, FAC/FEC+TAXAN grubunda ise 3 kişidir ($p=0,662$).

Douchi ve ark. ER(+) postmenopozal MK'li hastalarda KMY'nu sağlıklı postmenopozal kadınlara göre daha yüksek bulmuşlar (210). Anderson Cancer den 117 cerrahi uygulanabilir postmenopozal MK'li hastada KMY ile HR durumu incelenmiş, fark bulunamamış (211). Bizim çalışmamızda HR'nün pozitif veya negatif olmasına göre tedavi öncesi ve sonrası femur ve bel KMY ve T skorlarında fark yok iken, özellikle HR negatif olanların genelde hem bel hem de femur KMY'larının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. HR negatif olanların, femur ve bel T skorları tedavi sonrası düzelme göstermiştir (p=0,041 ve p=0,028). HR pozitif olanlarda da, femur KMY ve T skorları tedavi sonrası düzelme göstermiştir (p=0,049 ve p=0,019).

OP tedavisinde, kullanılan ilaçlar 2 yıl içerisinde lomber vertebra KMY değerlerini %5-10 oranında düzeltebilir. Bu oran fraktür riskinde yaklaşık %50 oranındaki düşüşle koreledir. Fraktür oranlarını düşürerek OP tedavisinde klinik açıdan yararlı olduğu kanıtlanmış ilk BFS'lar, alendronat ile risedronat'tır.

OP'lu 994 postmenopozal kadının değerlendirdiği Liberman ve ark.'nın çalışmasında denekler plasebo ve alendronatın farklı dozları (5, 10 ve 20 mg/gün) için randomize edilmiştir. KMY değerlerindeki değişiklik DXA ile ölçülmüş ve fraktür sıklığı spinal X-ray incelemeleri ve peşpeşe yapılan boy ölçümleri ile belirlenmiştir. 36 ay sonunda tedavi gruplarının tamamında tüm bölgelerden alınan KMY değerlerinde artışlar saptanmıştır. En umut verici sonuçlar, plasebo ile karşılaştırıldığında; lomber vertebra KMY'ü için %8,8 (p<0,001) ve femur boynu KMY'ü için %5,9'luk artış (p<0,001) ile 10 mg/gün alendronat grubundan alınmıştır. Benzeri artışlar 20 mg/gün alendronat grubunda da gözlenmiş; buna karşılık 5 mg/gün alendronat grubunda söz konusu artışlar kaydadeğer bulunmamıştır. Vertebral fraktür oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında (%6,2), alendronat ile tedavi edilen hastalarda (%3,2) daha düşük bulunmuştur (p=0,03). Ortalama boy kısalması açısından yapılan karşılaştırma sonrasında (3,0 mm; plasebo grubu için 4,6 mm) alendronat tedavisi gören hasta grubunda daha küçük farklar oluşmuş ve değişim oranı %35'e tekabül etmiştir (p=0,005). 3 yıl sonunda plasebo alan hastalarda, alendronat grubuyla (%8,5) karşılaştırıldığında vertebra dışı fraktür oranı %10,7 olarak saptanmıştır (212).

FIT çalışmasında 55-81 yaş arası düşük kalça BMD'li 3000 kadın, fraktür riski üzerine alendronatın etkisi bakımından değerlendirilmiştir. Hastalar daha sonra önceki vertebra fraktürüne dair kanıt bulunup bulunmayışına göre FIT 1(+) veya FIT 2 (-) şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki hastalar, plasebo ile ilk iki yıl 5 mg alendronat; izleyen dönemde günde 10 mg alendronat şeklindeki tedavi grubuna randomize edilmiştir. İki grup arasında karşılaştırmalar fraktür rapor edilme prosedürleri, lateral omurga X-ray incelemeleri ve DXA

taramaları ile yapılmıştır. FIT 1’de önceden vertebral fraktürü bulunan 2027 kadın ortalama 2,9 yıl süreyle izlenmiştir. Takip sırasında çekilen grafilerde tedavi alan hastalarda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında (%5) sadece %2,3 oranında ilave vertebral fraktür geliştiği görülmüştür ($p<0,001$). Klinik açıdan fraktür emareleri de alendronat alan bu hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (%13,6 ; %18,2 RR 0,72) (213).

Total kalça ve lomber vertebra KMY değerlendirmeleri plaseboyla karşılaştırıldığında sırasıyla %4,7 ve %6,2 şeklinde anlamlı düzeltilmeler göstermiştir ($p<0,001$) (214).

FIT 2’de vertebral fraktür delili bulunmayan 1631 osteoporotik kadın FIT 1’dekilere benzer şekilde değerlendirilmiştir. Ortalama 4,2 yıllık takip döneminin sonunda alendronat plaseboya kıyasla total fraktür sıklığında anlamlı bulunmayan bir azalmaya neden olmuştur (%12,3; %14,1 RR 0,86). Bununla birlikte, veriler kalça t-skoru -2,5’den daha küçük denekler kullanılarak değerlendirildiğinde, herhangi bir klinik fraktür (RR 0,70; $p<0,001$) ve vertebral fraktür (RR 0,52; $p<0,001$) riskindeki azalmanın belirgin hale geldiği görülmüştür (183).

Harris ve ark. gerçekleştirdiği benzer bir çalışmada postmenopozal OP’lu hastalar risedronatın günlük 2,5 mg, 5 mg dozuna ve plasebo grubuna randomize edilmiş ve yeni fraktür ile kemik dansitesi yönünden karşılaştırmaya tabi tutulmuştur. 3 yılsonunda, 5 mg risedronat grubunda yeni vertebra fraktürü sayısında %41 oranında düşüş (%11; %16) saptanmıştır ($p=0,003$). Risedronat grubunda ayrıca, vertebra dışı fraktür sıklığında da anlamlı bir düşüş (%39) görülmüştür ($p=0,02$). KMY değerlerindeki düzeltilmeler lomber vertebra (%5,4), femur boynu (%1,6) ve femur trokanterinde (%3,3) izlenmiştir (189).

VERT çalışma grubunda risedronatın OP’u kesinleşmiş kadınlarda vertebral fraktürleri önleme gücü incelenmiştir. Grafilerde ikiden fazla fraktürü bulunan 1000’in üzerinde postmenopozal kadın, risedronat 2,5 mg/gün, risedronat 5 mg/gün ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Yeni vertebral fraktürleri değerlendirmek üzere 3 yıl boyunca yılda bir lateral omurga grafileri çekilmiştir. 3 yıl sonunda risedronat 5mg grubunda kontrol grubuna göre yeni vertebral fraktür riskini %49 oranında azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$) (215).

Risedronatın kalça fraktürünü önlemede etkili olabileceği McClung ve ark. çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada kalça fraktürü açısından iskelet sistemi dışı ilave bir risk faktörü bulunan, kalça t-skoru -4 veya -3’ün altında, 70 – 79 yaş arası 5000’den fazla kadın incelenmiştir. Bir risk faktörü olan ya da düşük KMY’lu 80 yaş üzeri 3886 kadın sonradan çalışmaya dahil edilmiştir. Denekler daha sonra risedronat 2,5 mg/gün, risedronat 5 mg/gün ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. 3 yıl sonunda, risedronat ile tedavi edilen tüm hastalarda plasebo grubuyla (%3,9) yapılan karşılaştırmada kalça fraktürü sıklığı %2,8 olarak saptanmıştır (RR 0,7 $p=0,02$) (216).

Oral ibandronat son dönemde araştırılan ve osteoporotik kadınlarda yeni vertebral fraktür sıklığını düşürmede etkili bulunan bir ilaçtır. Bu çalışmada, lomber vertebra t-skoru -2 'nin altında, 55 – 85 yaş arası 2946 kadın plasebo (n=982) ve oral ibandronat gruplarına randomize edildi. Deneklerde ibandronat tedavisi kesintisiz (2,5 mg/gün; n=982), veya aralıklı (24 gün süreyle gınaşırı 20 mg dozunda verilen ve ardından 9 hafta tedavisiz takip edilen; n=982) şekilde uygulandı. 3 yıl sonunda, yeni vertebral fraktür sıklığı kesintisiz tedavi grubunda %62; aralıklı tedavi grubunda ise %50 oranında geriledi (217). Günde 800 mg dozunda oral klodronat ile fraktür riskinde benzer düşüşler sağlanmıştır ancak, ajan henüz OP tedavisi için ruhsatlandırılmamıştır.

İV(İntravenöz) BFS'lar, halihazırda OP tedavisi için onay almamıştır; buna karşılık kemik metastazlarının ve malignensiye bağlı hiperkalseminin tedavisi için saklı tutulmaktadır. Günümüzde mevcut olan İV bifosfonatlar, pamidronat, zoledronik asid ve ibandronattır. Zoledronik asid, yılda bir kez 4 mg dozunda verilebilir ve oral preparatları kadar potenttir. Reid ve ark. bir çalışmada değişik aralıklarla verilen İV zoledronik asidin farklı dozları mukayese edilmiş ve alınan klinik yanıtlar değerlendirilmiştir. Ajan yılda bir kez 4 mg dozunda verildiğinde KMY'da, daha sık dozlam ile elde edilene benzer düzelmeler oluşturmuş ve KMY'nu standart günlük oral preparatlarınkine benzer şekilde yükseltmiştir (218).

MK'li hastalarda D Vitamini değerleri sağlıklı kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Postmenopozal MK'li kadınlarda başlangıç tedavisi uygulanmışsa Ca ve D vitamini alım gerekliliği azalmıştır (219).

Delmas ve ark. risedronatın KT'ye bağlı erken menopozla ilişkili kemik kaybını önlemedeki değerini araştırmıştır. Serum cinsiyet hormonu konsantrasyonları ile doğrulanan erken menopozlu 53 MK hastası, önceden TMX kullanımına göre sınıflandırılmış ve risedronat ve plasebo grupları arasında eşit şekilde randomize edilmiştir. Hastalar 2 hafta süreyle risedronat 30 mg/gün veya plasebo ile tedavi edilmiş ve ardından 10 hafta süreyle ilaçsız bırakılmıştır. Ortalama yaş açısından her iki grup da benzerlik gösterdi; plasebo grubunda 46,6, risedronat grubunda 45,7. Menopozdan itibaren geçen ortalama süre plasebo alan hastalarda 15,7 ay; risedronat grubunda 16,9 ay olarak bulundu. Tedavide 2 yıl tamamlandıktan sonra DXA aracılığıyla ölçülen lomber vertebra KMY değeri risedronat grubunda her yıl için %0,3 oranında artarken plasebo grubunda %-1,4 düşüş gösterdi (p=0,018). Bu durum, iki grup arasında %2,5'lik ortalama bir farka tekabül etmektedir (p=0,041). Benzeri değişiklikler femur boynunda da izlendi. 2 yıl sonunda plasebo hastaları

hızla kemik kaybederken, risedronat tedavisi alan hastaların KMY değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. İki grup arasında ortalama fark 2 yıl sonunda %2,6 idi ($p=0,029$) (194).

SABRE çalışmasında HR+,erken evre MK'li 154 postmenopoze osteopenik hasta anastrozol veya anastrozol+risedronat (haftada 35mg) şeklinde gruplandırıldı.1 yılın sonunda risedronat grubunda KMY artışı lomberde %1.7($p<0.0001$) ve total kalçada %1.3($p=0.002$) olmuştur.Plasebo kolunda KMY sırasıyla %0.4 ve %0.1 azalmıştır (220,221).

Greenspan ve ark. ortalama 3 yıl erken menopoza giren 87 MK'li kadında 12 ay süren bir analiz yapmışlar.Haftada 35mg risedronat uygulaması ile lomber KMY 'da artış,plasebo kolunda düşük KMY saptamışlar (222).

Günümüzde yeni yapılan 1000 hasta kayıtlı CRUK-IBIS II MK korunma çalışmasında risedronat tedavisinin plaseboya göre KMY düzeylerini postmenopoze kadınlarda artırdığı gösterilmiştir (223).

Waltman ve ark.'nın yaptığı bir pilot çalışmada postmenopoze MK'li kadınlarda oral alendronat'ın KMY üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu hastalar MK için TMX dışında tüm tedavileri kullanmış hastalar idi ($n=21$).Birinci yıl içinde bel ve kalçada KMY'da ilerlemeler gözlenmiştir (224).

Başka bir çalışmada benzer bir hasta grubunda oral alendronat,siklik etidronat veya Ca+D vitaminin KMY üzerine etkileri araştırılmıştır ($n=70$).Birinci yılın sonunda alendronat kullanan grupta KMY artışı Ca ve D vitamini kullanan gruba göre %4.5 daha yüksek bulunmuştur ($p=0.008$) (225).

Yamada ve ark. yakın zamanda MK'li postmenopoze hastalarda alendronat'ın Aİ'lerine bağlı kemik kaybını azalttığını göstermişler($n=92$).Fakat istatiki olarak çok belirgin bir sonuç çıkmamıştır (226).

Güncel yapılan bir çalışmada anastrozol alan HR+ erken evre MK'li postmenopoze hastalarda alendronat kullanılmış ve kemik kaybını önlemesi üzerine çalışılmıştır.Bu çalışma 5 yıl sürecek ve sonuçları BFS tedavisinin etkinliği hakkında önemli bilgiler verecektir (227).

Vehmanen ve ark.'nın bir çalışmasında, CMF KT'si sonrasında 148 premenopozal MK hastası incelenmiştir. 75 hasta metastaz gelişimi dolayısıyla çalışma dışında bırakılmış. Kalan 73 hastadan 23'ünde KT'nin başlangıcından bir yıl sonra kalıcı amenore gelişmiş. Çalışmada yer alan tüm hastalar klodronat 1600 mg/gün ile plasebo gruplarına randomize edilmiş. Klodronat almayan amenoreik hastalarda 3 yıl sonunda lomber vertebra KMY'da %-7,5 ($p=0,0001$); femur boynu KMY değerinde ise %-3,5'luk bir kayıp meydana gelmiş ($p=0,002$). Buna karşılık, klodronat tedavisi altındaki 3 yıl sonunda lomber vertebra KMY'da

sadece %-3'lük bir kayıp izlenmiş ($p=0,002$). Kalça KMY değerindeki değişiklikler, %-1,7'lik kayıpla anlamlı bulunmadı ($p=0,86$) (228).

Saarto ve ark.'nın çalışmasında adjuvant endokrin terapi (TMX veya toremifen) alan 121 postmenopozal MK hastası incelenmiş ve hastalar klodronat 1600 mg/gün ile plasebo gruplarına randomize edilmiştir. 2 yıl sonunda lomber vertebra KMY değerinde %2,9'luk; femur boynu KMY değerinde ise %3,7'lik bir artış saptandı. Bu süre sonunda KMY'lerinde çok küçük değişiklikler izlenen plasebo hastalarıyla karşılaştırıldığında lomber vertebra ($p=0,004$) ve femur boynu ($p<0,0001$) KMY değerinde izlenen artışlar istatistiksel yönden anlamlı bulundu (229).

Powles ve ark. adjuvant klodronat çalışmasından primer operabl MK'li 300'den fazla kadını değerlendirmiş ve ardından klodronat ve plasebo gruplarına eşit şekilde randomize edilmiştir. İki yıl süreyle tedavi alan hastalarda takipler yıllık DXA taramalarıyla yapılmıştır. 2 yıl sonunda plasebo alan hastalar lomber vertebra KMY değerlerinin ortalama %1,88'ini kaybetmiş; buna karşılık klodronat grubunda söz konusu kayıp %0,16 oranında gerçekleşmiştir ($p=0,04$). Kalça KMY değeri %0,72 oranında düşen plasebo grubuyla karşılaştırıldığında klodronat tedavisi alan hastalar için KMY %1,13 oranında artmıştır ($p=0,008$). Plasebo grubundaki postmenopozal kadınlar, çalışma sırasında, görece daha düşük oranda kemik kaybına uğradı; bu durum muhtemelen hastaların kemik koruyucu etkinliğe sahip TMX kullanıyor olmasından ileri geliyordu. Bu grup hastalarda 2 yıl sonunda klodronat, plasebo grubuna göre KMY değerinde ortalama %1,86'lık bir düzelme sağladı ($p=0,04$) (230).

ARİBON çalışmasında anastrozol kullanan erken evre MK'li postmenopozal hastalarda kemik kaybını önlenmesinde aylık oral ibandronat kullanımı araştırılmıştır ($n=131$). Hastalar Tskorlarına bağlı fraktür riskine göre sınıflandırılmış. Normal KMY hastalar 2 yıl takip edilmiş ($n=68$, Tskor >-1). Osteopenili hastalar ibandronat (aylık 150mg) ve plasebo gruplarına ayrılmış. 12 aylık takip sonunda ibandronat grubunda KMY'da belde %2,8, kalçada %1,4 artış gözlenmiş. buna karşılık plasebo kolunda belde -%2,3, kalçada -%2,3 azalma saptanmış ($p<0,001$) (231).

ABCSG çalışmasında premenopozal hastalarda TMX veya anastrozol tedavisine İV zoledronik asit eklenmesinin KMY değerlerini koruduğu ve kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Son çalışmalarda bu tedavinin bırakılmasından 2 yıl sonra bile KMY'nun korunduğu gözlenmiştir (232).

Z-FAST çalışmasında adjuvan letrozol alan postmenopozal hastalarda kemik kaybının önlenmesinde zoledronik asit araştırılmış. Evre1-3a HR+ MK'li letrozol kullanan

postmenopozal hastalar erken zoledronik asit veya geç dönem zoledronik asit alımına göre gruplandırılmış. 6 ay sonunda erken alan grupta KMY'da %1.5 artış gözlenirken,geç başlanan grupta %1.78 düşüş gözlenmiştir.Ayrıca ilk grupta total kalça KMY'u %1.2 artış gösterirken,geç grupta %1.4 azalma vardı.Erken zoledronik asit alımı Al'ne bağlı kemik kaybını önlemiştir (233).

Bizim çalışmamızda OP tedavisi alma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca BFS kullanımında fark oluşmuştur ($p=0.001$). Bu farklılıkta beklenen bir olgudur. Burada yalnız Ca+D vitamini almak yeterli etki göstermemiştir.

TMX'nin kemikte östrojen agonisti etkilerine bağlı olarak postmenopozal kadınlarda OP ve osteoporotik kırıkları önlediği de gösterilmiştir (147,198).TMX lomber vertebra ve femur boynu KMY'nu korumaktadır (199-201). Bir başka klinik çalışma TMX'le tedavi edilen pre-menopozal kadınlarda KMY'nda anlamlı kayıp olurken post-menopozal kadınlarda kemik kaybının önlendiğini göstermiştir (147). Az sayıda çalışma TMX'in kemik remodelingi üzerine uzun süreli etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu etkileri ve özellikle KMY üzerine koruyucu etkileri zayıftır (128,200).

ATAC çalışmalarından alınan ilk sonuçlarda; MK için primer tedaviyi tamamlamış, endokrin tedavi için uygun görülen 9000 postmenopozal kadında yapılmıştır. Hastalar anastrozol, TMX ve anastrozol-TMX kombinasyonu gruplarına eşit şekilde randomize edilmiştir. Ortalama 33,3 aylık takibin ardından ilk sonuçlar, tek başına kullanılan anastrozolün, TMX ve anastrozol-TMX kombinasyonuna göre belirgin avantajlarının olduğunu göstermektedir. Anastrozol grubunda, kas-iskelet sistemiyle ilişkili yan etkiler ve ağırlıklı olarak omurga ve bilek yerleşimli kırıklar izlenmiştir. Tüm kırıkların sıklığı anastrozol grubunda %5,9; TMX grubunda %3,7 olarak hesaplanmıştır ($p<0,0001$). İlginç olarak, kalça fraktürü sıklığında anlamlı bir artış izlenmedi (234).Ortalama 37 ay takip süreli daha sonraki bir çalışmanın sonuçları önceki sonuçlarla uyum içerisindedir ve fraktür oranlarındaki en belirgin farklılığın 18 - 24 ay arasındaki dönemde geliştiğini göstermiştir. Bu ilk veriler, anastrozol tedavisi alan kadınlarda fraktür oranının sabitlendiğini (plato çizdiğini) izleyen dönemde de fraktür riskinde tedrici bir artışın olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, anastrozol hastalarında artmış fraktür riski halen anlamlı düzeydedir ($p<0,001$) (235,236).

ATAC çalışmasının kemik sub-protokolünde 308 hasta incelenmiş ve KMY değişiklikleri ve turnover marker'ları yönünden değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Çalışmanın bu kısmına dahil edilen hastaların 12. ve 24. aylarda tekrarlanan lomber vertebra ve kalça

DXA taramalarının sonuçları baseline değerlerindeydi. 3., 6. ve 12. aylarda ölçülen kemik turnover marker'ları da baseline düzeyindeydi. Bir yıl sonunda, anastrozole tedavi edilen hastaların vertebra KMY'da %2,6; kalça KMY'da ise %1,7'lik düşme saptandı. Ayrıca, kemik resorpsiyon marker'larında %12'lik artış; kemik formasyonu marker'larında da %21'lik bir artış izlendi. Buna karşılık, TMX ile tedavi edilen hastalarda, sırasıyla, omurga ve kalça KMY değerlerinde %1 ve %0,5'lik artış gözlemlendi. Ayrıca, kemik resorpsiyon marker'ları %34; kemik formasyonu marker'ları da %14 oranında azaldı. Bu sonuçlara göre şimdiden, anastrozolün postmenopozal kadınlarda KMY'nu düşürdüğü ve TMX'in etkilerine zıt yönde etki gösterdiği söylenebilir (237).

BIG 1-98 çalışmasında letrozolün fraktür oranını artırdığı gösterilmiştir. Letrozol ile tedavi edilenler TMX'e göre %40 daha fazla fraktür riskiyle karşılaşmışlardır (%8.6 ya karşı %5.8). MA-17 çalışmasında 5 yıl TMX kullanan hastalısız primer MK'li postmenopozal kadınlara letrozol veya plasebo verilmiş (randomize, çift kör, plasebo kontrollü). 2003 yılındaki ilk analizde letrozolün belirgin sağkalım üstünlüğü nedeniyle körleştirilme kaldırılmış. Plasebo-Letrozol kolunda, plasebo-plasebo koluna göre daha fazla klinik kırık gözlemlenmiştir (%5.2'ye karşı %3.1, $p=0.01$). Aynı zamanda plasebo-letrozol kolundaki kadınlarda hasta bildirimli yeni osteoporoz tanısı daha fazlaydı (%5.3'e karşı %1.6; $p<0.0001$) (238).

Perez ve ark. MA-17'nin bir kemik alt çalışmasını oluşturmuş ve 226 hasta çalışmışlar (122 letrozol, 104 plasebo) sonuçta letrozol grubunda belirgin bir azalma saptamışlar. Letrozol ile 24 aylık tedavinin ardından hem lomber vertebra ($p=0,008$) hem de kalça ($p=0,044$) KMY değerlerinde belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu durum, anastrozole olduğu gibi letrozolün de kemik dansitesi üzerine benzer etkilerinin olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, TMX gibi kemik koruyucu bir ajanla 5 yıllık tedavinin ardından letrozol kullanımıyla genel kemik sağlığı üzerinde minimal düzeyde kalan etkinin yanında ortalama kemik kaybı yıllık insidans olarak %2'ye varmamaktadır. KMY'da TMX için beklenen artış, takiben uygulanan letrozol ile öngörülen kemik kaybıyla ($<\%2$) birarada düşünüldüğünde ancak 10 yıllık bir süreçte belirgin bir boyuta ulaşacaktır; bu da yaşa bağlı kemik kaybı düzeyiyle benzerlik göstermektedir (239).

Goss ve ark. yaptığı çalışmada exemestan'ın diğer AI'lerine göre kemik yıkımını daha fazla artırdığı gösterilmiş, burada kullanılan ilacın protokolü ve kullanım süresinde sonuç üzerine etkileri söz konusudur (240).

LEAP çalışmasında postmenopozal kadınlarda letrozol, anastrozol ve exemestan arasında kemik yıkımı yönünden bir farklılık bulunmamıştır (241).

IES çalışmasında 206 hasta takip edilmiş ve TMX kullanan hastalarda KMY değerlerinde bir farklılık gözlenmemiştir. TMX'i kesip exemestan başlayan hastalarda 6 ay sonunda belde %2.7, kalçada %1.4 oranında kemik kaybı oluşmuş. 2 yıllık tedavi sonrasında ise belde %3.7, kalçada %2.2 oranında kayıp oluşmuş. Fakat normal KMY'lu hiçbir hastada OP gerçekleşmemiş (243). Başka bir çalışmada 30 ay tedavi uygulanan exemestan grubunda fraktür oranı %7 (n=162) iken bu oran TMX grubunda %5 (n=115) olmuştur (242,243).

Lonning ve ark.'nın yaptığı çalışmada erken evre düşük riskli MK'li 147 hastada exemestan çalışılmış ve kemik kaybı oranı 2 yılın sonunda lomber bölgede %2.2, femoral boyunda %2.7 olmuş, bu oran plasebo kolunda sırasıyla %1.8'e %1.5 bulunmuş. Burada özellikle femoral boyunda kemik kaybı miktarı anlamlı bulunmuş (p=0.024). Hiç bir kadın Ca ve D vit. kullanmıyordu. Yakın zamandaki analizler bu kadınların çoğunun D vit. eksikliğinden muzdarip olduğunu göstermiştir. Exemestan tedavisi kesildikten 1 yıl sonra KMY kaybının kısmen geri döndüğü görülmüştür (244).

Gonelli ve ark. opere edilen ve 2-3 yıl TMX tedavisini takiben hastalıksız seyreden 70 postmenopozal kadınlarda exemestan'la tedaviye devam edilmesinin %10 oranında kemik kaybıyla sonuçlandığını bildirmişlerdir (245).

Coombes ve ark. 4000'den fazla östrojen reseptörü pozitif MK hastası 2-3 yıl TMX'le tedavi edildikten sonra TMX ve exemestan gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 30,6 aylık takibin ardından, 183'ü exemestan; 266'sı TMX grubundan olmak üzere 449 hastada kanserle-ilişkili ilave durumlar görülmüştür. Exemestan grubunda, TMX grubuyla karşılaştırıldığında [sadece 134 hasta (%5,7)], 171 hasta (%7,4) OP tanısı almıştır (p=0,05). Fraktür riski bakımından yapılan mukayeseler anlamlı bulunmamıştır, buna karşılık, exemestan grubunda fraktür oranında artma eğilimi gözlenmiştir (%2,3'e karşı %3,1; p=0,08) (246).

Bizim çalışmamızda olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA sonuçlarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca Aİ kullanımında fark oluşmuştur (p=0.031). Aİ kullanımı sonucunda OP olgu sayısı 3 (%43)'ten, 5 (%71)'e çıkmıştır. Bu farklılıkta beklenen bir sonuçtur. Olguların aldıkları Anti-Hormonal Tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası femur DXA, Aİ alan grupta osteopenik iken OP görülen iki hastanın yaşları 69 ve 85 'tir. Olgularda bel bölgesinde T skorları -2.1'den -2,5'in altına inmiştir. Bunlarda da beklenen senil OP'dur. Burada yalnız TMX kullanımının OP sayısını azaltmadığı gözlenmiştir. Bu durumun karıştırıcı diğer faktörlerden kaynaklandığı öngörülmüştür. Yine burada, TMX kullanan hastaların çoğunun premenopoz olmaları ve TMX'nin premenopoz kadınlarda KMY'nu korumaması da etkili olabilir. Oysa

postmenopoze kadınlarda bu durum tam tersidir (147). Aİ grubunun da BFS ve Ca+D vitamini alması da etkili olabilir.

Anti-Hormonal Tedaviye göre femur ve bel KMY ve T skorlarında kontrol ve TMX+Aİ gruplarında fark yok iken, bel DXA sonuçlarında yalnızca Aİ kullanımında fark oluşmuştur ($p=0.031$). Aİ kullanımı sonucunda KMY 'da artış meydana gelmiştir. Bunun karıştırıcılardan (BFS+Ca+D vit kullanımı ve/ya beslenme rejiminden) kaynaklandığı düşünülmüştür. Aİ grubunda (BFS ve Ca+D vit kullanımı) yalnız iki kişidir.

Ancak tablo 10'da de görüldüğü gibi, TMX alan grupta da özellikle femur KMY ve T skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler meydana gelmiştir (sırasıyla, $p=0.019$ ve $p=0.021$).

SONUÇ

Meme kanserli kadınlar aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre daha çok kemik kaybı ve kırık riski altındadırlar. Tüm meme kanserli hastalar Osteoporoz riski açısından değerlendirilmelidir. Meme kanserli hastalar erken menopoza girerler ve daima yakın tıbbi izlem altında bulunmalıdırlar. Osteoporozu tedavi eden klinisyenlerin bir çok meme kanseri hastası görme olasılığı vardır. Hastaların kontrollerde doğru biçimde boy ölçümü yapılmalı ve kemoterapi öncesindeki değerle karşılaştırılmalıdır. Boy kısalması vertebral kırık veya vertebral trabeküler kemik kaybını düşündürebilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu olan kadınları belirlemek ve tedavinin erken döneminde önlem stratejilerinin alınması gerekir. Hastaların Osteoporoz riskinden haberdar olmaları, sağlık kalitelerini artırmak için alabilecekleri önlemleri bilmeleri gerekmektedir. Osteoporoz eğitim programları tüm meme kanseri hastalarına uygulanmalıdır. Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımına dikkat edilmelidir.

Yük binme, aerobik ve kuvvet eğitimi egzersizleri kemik kaybını tersine döndürebilir ve enerji ve dengeyi düzeltebilir. Bu nedenle hastaların ek hastalıkları da gözönüne alınarak egzersiz izlenceleri planlanmalı, düzenli biçimde egzersiz yapmaları sağlanmalıdır. Post-menopozal meme kanserli hastalarda Hormon Replasman Tedavisi kullanımı önerilmemektedir. Meme kanseri hastalarında kısa süreli Hormon Replasman Tedavisi gözlem çalışmalarında erken meme kanseri nüksleri görülmemiştir , ancak bu çalışmaların hiçbirisi Hormon Replasman Tedavisinin bu hasta grubunda uzun süreli güvenli olduğunu kanıtlamaz.

Hormon Replasman Tedavisi ve güvenlik kanıtı olmayan diğer hormon tedavilerinin kontrendikasyonu olmadığında tedavi stratejisi olarak yaş, kemik mineral yoğunluğu, kırık öyküsü, diğer ek risk faktörleri ve kontrendikasyonlar gözönüne alınmalıdır. Risk/yarar oranı her hasta için değerlendirilmelidir ve bunlar zaman içinde değişebileceği için düzenli olarak tekrar gözden geçirilmelidirler. Meme kanserinin başarıyla tedavi edilmesinde pratik olarak Selektif Östrojen Reseptör Modülatör'ler Osteoporoz varlığında doğru bir seçimdir ve meme dokusu üzerine potansiyel olarak kabul edilebilir etkilere sahiptirler. Bifosfonatlar da bu hasta grubunda güvenle kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

- 1-Parkin DM Laara E. Muir CS: Estimtes of the world wide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;41: 184-196.
- 2-Seidman R, Mushinski MH, Gelb SK ve ark: Probabilities of eventually developping or dying of cancer. United States CA. *Cancer J Clin.*1985; 35:36-56.
- 3-Muir C. WaterhouseJ ve ark.(eds):Cancer incidence in five continents. (5):88.IARC Scientific Publication. Lyon International Agency for Cancer Research. 1987.
- 4-Henderson IC: Risk Factors for Breast Cancer Development. *Cancer supplement.*1993; 71 (6) 2127-40.
- 5-Futreal PA. ve ark: BRCN mutations in primary breast and ovarian carsinomas. *Science* 1994; 266:120-122.
- 6- Wooster R ve ark: Localization of a breast cancer susceptibility gene. BCRA2, to chromosome 13q. *Science* 1994 265:2088-2090.
- 7-Henderson BE ve ark: Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981;2:263-267.
- 8- Titus Emstoff L ve ark.Cancer Enidemiol Biomarkers Prev.1998; 7(9):783-9.
- 9-Brinton LA ve ark: Reproductive factors in the etiology of breast cancer *Br J Cancer* 1983; 47:757-762.
- 10-Veronesi U ve ark:Breast Cancer PeckhamM. PinedoH. Veronesi U (eds): Oxford Textbook oncology, oxford, University Press,1995; 1243-89.
- 11-Minami Y ve ark: Risk Factors for breast cancer: a case control studv of screen defected breast cancer in Miyagi Pretecture, Japan. *Breast Cancer Restreai.*1997; 44 (3) 225-33.
- 12-Bemstein L. Deoue RH. Ross RK et al: Higher maternal levels of free oestradiol in first comoaded to second pregnancy: 1986;*JNCI* 76: 1035-1039.
- 13-Vessev MP: Effect of endogenous and exogenous hormones on breast cancer: *Epidemiology VerhDtsch-Ges- Pathol*1997; 81: 493-501.
- 14-Miller WR:Oestrogens and breast cancer. Biological considerations. *Br Med BuH.*1990;47:470-78.
- 15 -Steinberg K..K. Thaecker SB, Smith SJ et al: 4 meta-analysis of the effect of estregen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1992.
- 16-Colditz GA:Honuone replacement therapy increases the risk of breast cancer *Ann.NY Acad Sci* 1997; 833: 129-36.
- 17-Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003; 362:419-27.
- 18-Goldin BR Aldercreutz H. Gorbach SL et al: Estrogen exeretion patterns and plasma levels in vegetartan and omnivorous women. *N Engl J Med.* 1982; 307: J52-1547.
- 19-Cahen Lai ve ark: Modulation of N-nitrosomethylurca-indueed mammary tumor promotion by dietary fiber and tat. *JNCI* 1991; 83:496-498.
- 20-De Waard F. Baanders-van Halewijn EA: A prospeetive study in general practise on breast cancer risk in postmenooansal women. *Im J Cancer* 1974;14: 153-1 58.
- 21-London ST,Coditz GA.Starnpfer MJetal:Prospective study of relative weight heigh and risk of breast cancer. *JAMA* 1989;262: 2853-2587.
- 22- Longnecker MP ve ark: Ameta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of br east cancer. *JAMA* 1988; 652:260-265.

- 23-Reichman ME ve ark: Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations. JNCI 1993; 85:722-726.
- 24-Ferraroni M .Decarli A.: Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer: a Multicentre Italian CaseControl Study. European Journal of Cancer 1998;34. No:9. do 1403-1409.
- 25-Peto R Doll R ve ark: Can dietary beta- carotene reduce human cancer rates? Nature 1981; 290:201-204.
- 26-Shimizu Y. Kato H. Schull WJ: Study on mortality of A-bomb survivors. Radiat Res 1990; 121: 141.
- 27-Hildreth NG. Shore RE. Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. N Engl Med 1989; 321: 1281- 1284.
- 28-Bosce ID. Harvey E. Blettner M ve ark: Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 1992;326: 781-787.
- 29-Berntein L. Henderson BE. Hanisch R ve ark: Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women.1994; JNCT. 86: 1403- 1407.
- 30-Colditz GA: Physical activity and risk of breast cancer in premenopausal women. British Journal of Cancer 2003;89. 847-851
- 31-McTieman Anne: Recreational Physical Activity and the risk of Breast Cancer in Postmenopausal women. JAMA,2003; Vol 290 No: 10.
- 32-Fattaneh A,Tavassoli: Pathology of the Breast.Second Edition. Hong Kong Appleto.fi: Lange 1999.
- 33-Paul Peter Rosen.Rosen's Breast Pathology.Second Edition. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2001.
- 34-İvan Damjanov, James Linder: Anderson's Pathology.Tenth Edition, Vol 2, St. Louis Mosby Company, 1996 .
- 35-Stephen S. Sternberg: Diagnostic Surgical Pathology.Second Edition, Vol 1 , New York, Raven Press, 1994.
- 36-World Health Organization: Histological Typing of Breast Tumours, Second Edition. international Histological Classification of Tumours No:2, Printed in USA, 1981.
- 37-Juan Rosai: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition, Vol2, St. Louis Mosby, 2004.
- 38-Spratt JS, Donegan WL : Screening and follow-up. In Donegan WL, Spratt JS (eds) Cancer of the breast. Philadelphia, W. B Saunders co, 1995.
- 39-Foster RS, Costanza MC: Breast self examination practices and breast cancer survival. Cancer. 1984; 53: 167
- 40-Henderson IC: Risk factors for breast cancer development. Cancer.1993;71: 2127-2140.
- 41-Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al: Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. IntJ Cancer 1982; 29: 13-20.
- 42-Anderson DE , Badzioch MD: Risk of familial breast cancer.Cancer1985; 56:383-387.
- 43-Hoover R, Gray LA, Co le P et al: Menapausal estrogens and breast cancer. N Engl J Med 1976; 295: 401-406.
- 44-Mac Mahon B, Co le P, Lin T: Age of first birth and breast cancer risk. Bull WHO 1970;43: 209- 221.
- 45-Rohan TH, Howe GR, Friendenrich CM et al: Dietary fiber vitamins A, C and E risk of breast cancer . A cohort study. Cancer Causes Control 1993; 4:29-35.
- 46-Haagensen CD Diseases of breast, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- 47-Dupont W, Page D, Rogers L et al: influence of exogenous proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. Cancer 1989;63:948-951.
- 48-Alemdaroğlu K, Aksu F. Meme Hastalıkları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu. 2000;57-65.

- 49-Azzopardi JG, Chepiek OF, Hastmann WH, et al: The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;78: 806-816.
- 50-Koscienly S, Tubiana M, Le M et al: Breast cancer : relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49:709-715
- 51-Leis HP: Management of nipple discharge. *Worlds Surg.* 1989;13: 736
- 52-KL Moore, AF Dalley, Clinically Oriented Anatomy, Fourth Edition, Lippincott Williams 8: Wilkins, 1999, s. 72-78.28
- 53-C Rosse, PG Rosse, Hollinshead's Textbook of Anatomy, Fifth Edition, Lippincott-Raven, 1997, s. 204-212.
- 54-Harms SE, Flamig DP: MR imaging on the breast 1993;3277-283.
- 55-Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM: ABC of breast disease. *Br. Med. J.*1994; 309: 1 003-1 006. 31
- 56-Boron PL, Moore MP, Kine DW,et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. *Arch. Surg.* 1990; 125: 210-214
- 57-Fisher B, Redmont C, Fisher ER et al: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biologyan overview of findings. *Cancer.* 1980; 46: 1009-1025.
- 58-Veronesi U, Cascinelli N, Greco M et al: Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702.
- 59-Harris JR, Lippman ME, Veronesi U: breast cancer. *New Eng. J. Med.* 1992;327: 319-328.
- 60-Amalric R, Santamaria F, Seigle J, Altschuler C, Kurtz JM, Spitalier JM: Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20 years experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 1982; 49: 30
- 61-Koenders PG, Beex LWAM, Kloppenborg PWC et al Human breast cancer: survival from first metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 173-180,37
- 62-Bagatur AE, Baktıroğlu S, Çalangu S. Cecil . Türkçesi. Yüce Yayınları, 1989.
- 63-Harris J, Lippman M, Morrow M, Hellman S. Diseases of the Breast. Lippincott-Raven, 1996.
- 64-Roisman I, Israeli A, Lifshitz I et al: The significance of the CA 15-3 breast tumor markers as an additional tool for detection of breast cancer. *J. of Tumour Marker Oncol.*1994; 9: 19-24
- 65-Bland KI, Vezeridis MP, Copeland 11\ EM. Breast in Schwartz SI, Principles of Surgery, Seventh Edition International Edition, McGraw-Hill, US, 1999.
- 66- İğci A. Erken Evre Meme Kanseri Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi.*2002; 7: 67-77.
- 67-Robinson JO. Treatment of breast cancer through the ages. *Am J Surg.* 1986;151:317,333.
- 68-Osteen RT, Cady B, Chmiel JS, et al, 1991 national survey of carcinoma of the breast by the Commission on Cancer. *J Am Coll Surg.* 1994;178:213-219.
- 69-Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma *Ann Surg.*1969 170:889-891.
- 70-Urban JA., Marjani MA. Significance of Internal mammary lymph node metastases in breast. cancer *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;111: 130-136.
- 71-Patey OH. ,II. review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. *Br J Cancer.*1967; 21: 260-269.
- 72-Ünal G. Meme Hastalıkları in Ünal G,Ünal H. Erken Evre Meme Kanseri Cerrahi Tedavi. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001
- 73-Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1965;121: 1221-1230.
- 74-Scanlon EF, Caprini JA. Modified radical mastectomy. *Cancer.* 1975;35: 710-713.
- 75-Marchant DJ. Invasive breast cancer. Surgical treatment alternatives. *Obstet Gynecol Clin North Am.*1994; 21: 659-679.

- 76- Handley RS, Thackray AC. Conservative radial mastectomy (Patey's operation). *Ann Surg.*1969; 170: 880- 882.
- 77-Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science.* 1966;152: 1397-1398.
- 78- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al,. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312:674-681.
- 79-Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al., Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:277300.
- 80-Donagan WL. Staging and primary treatment in: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast.* WB Saunders, Philadelphia, 1995.
- 81- Winchester DP, Cox JD. Standards for breast- conservation treatment. *CA Cancer J Clin.*1992; 42:134162.
- 82-Buzdar AU, Mc Neesc MD, Hortobagyi CN et al. Is chemotherapy effective in reducing the lokal failure rate in patiens with operable breast cancer? *Cancer* 1990; 65:394-9.
- 83-Pisansky TM, Ingile JN, Schaid DJ et al. Patterns of tumor relapse fallowing mastektomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node positive breast cancer. *Cancer* 1993; 72:1247-60.
- 84-Fowble B, Cray R. Gilchrist K et al. Identification of il subgroup of paticnts with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperatiye radiotherapy. *J Clin oncol* 1988;6,1 107-17.
- 85-Host H, Brennhoyd IO:The effect of postoperative radiotherapy in breast cancer. *İnt J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2,1061-7.
- 86-Rutqvist LE, Cedemark B, Clas U et al. Radiotherapy, chemotherapy and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer. A summery of three randomised trials. *İnt J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:629-39.
- 87-Auquier A, Rutqvist LE, Hast H et al: Postmastectomy mega voltage radiotherapy. The Oslo AND Stocholm Trials. *Elir J Cancer* 1992;28,433-7.
- 88-Levitt SH, Is there a role for postoperative adjuvant radiation in breast caneer? Beautiful hypothesis versus ugly facts 1987 Gilbert H.Fleicher Leclure. *Int J Radait Oncol Biol Phys* 1988;14,87-96.
- 89-Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat* 1987;71:15-29.
- 90-Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause specific mortahty in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12: 447-53.
- 91-Early Breast Cancer Trialists' Collaboratiye Croup. Favorabl and unfavorabl effects on Jong term survival of radiotherilpy for early breast cancer. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 92- Steene JV, Soetc C, Starine C. Adjuyant radiothcrapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiother Oncol* 2000;55:263-72.
- 93-Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al.. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333,1456-61.
- 94-van Dongen JA. Randomised clinical trial to asses the value of breast conserving therapy in stage I and stage II breast cancer. EORTC Trial 10801. NIH Consensus Development Conference, 1990; 25-7.
- 95-Bliehert-Toft M. A Danish randomised trial comparing breast conservation with mastectomy in mammary carcinomi. NIH Consensus Development Conference, 1990;28-31.
- 96-Jacopson J, Danforih D, Cowan K et al. Ten year results of a comparison of conservation with masteetomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N EngI Med* 1995; 332:907 11.

- 97-Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast Long term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
- 98-Sarrazin D, Le M, Rousse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984;53:1209-13.
- 99-Bilzter PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliative symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 55:1468,
- 100-Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and Fluorouracil in node-positive breast cancer. The risk of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332: 901-906.
- 101-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998;352: 930-942.
- 102-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
- 103-Goldhirsch A, Glick JH, Celis RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 3817-3827.
- 104-Recht A, Edge SB, Solin LJ. et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology: *J Clin Oncol* 2001;19: 1539-1569.
- 105-Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349: 2003.
- 106-Goldhirsch A, Woad WC, Gelber RD, et al. Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 121: 3357-3365.
- 107-Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant L Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Nat Cancer Inst Monogr* 2001;30: 96-102.
- 108-Valero V. Primary chemotherapy with docetaxel for the management of breast cancer. *Oncology Suppl* 2002;35-43.
- 109-Valera V, Buzdar A, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 1998; 1: 8-17.
- 110-Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. *The Oncologist* 2002;7: 239~24.
- 111-Smith IC, Heys SO, Huteheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 120: 1456-1466.
- 112-Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Update on the management of inflammatory breast cancer. *The Oncologist*, 2003;18: 141-148.
- 113-Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002; 13: 293~298.
- 114-Dixon JM, Lavenex CDB, Renshaw L, et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocrin-Related Cancer* 1999;6: 227•230.
- 115-Goss PE, Stauffer K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer: *J Clin Oncol* 2001;19: 881• 894.
- 116-Piecart MJ, Bernard-Marty C, Cardoso F. Non-endocrine therapies in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;6: 287• 298.
- 117-Tang UB, Mauridsen HT. Endocrine therapy in locally recurrent and metastatic breast cancer *Eur J Cancer* 2003;6: 275~ 286.

- 118-Jardines L, Haffty BC, Doroshow JH. Stages III and IV breast cancer. In: Cancer Management: a Multidisciplinary Approach, Pazdur R, Coiya LR, Hoskins WJ, Wagman LD eds. 2002; pp: 195-212.
- 119-Bartl R, Frisch B. Osteoporose-Prevention, Diagnostik, Therapie. Springer-Verlag Berlin, 2004, 5-9
- 120-Canalis E. Regulation of bone remodeling. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven; 1996. 29-34.
- 121-Mundy G, Chen D, Oyajobi B. Bone remodeling. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. pp. 46-58.
- 122-Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Normative data of bone mineral density in an unselected adult Austrian population. Eur J Clin Invest 2003;33(4):332-9.
- 123-Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz. İstanbul 1998:1-7.
- 124-Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002;2(1):110.
- 125-Tüzün F. Osteoporozda genel bakış. Tüzün F (ed). Kemik eklem dekadında osteoporoz ve kemik kalitesi. İstanbul. 2003:1-12.
- 126-Compston JE. Epidemiology. Compston JE, Rosen CJ (eds). Osteoporosis. Oxford; Health Pres, 1997:7-10.
- 127-Hepgüler S. Postmenopozal osteoporozda tedavi prensipleri. 19. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi (Konferans Metinleri). Antalya. 2003:39-42.
- 128-Mahon SM. Osteoporosis: A concern for cancer survivors. Oncol Nurs Forum 1998; 25(5): 843-51.
- 129-Lappe JM, Tinley ST. Prevention of osteoporosis in women treated for hereditary breast and ovarian cancer. Cancer 1998; 83: 830-4.
- 130-Headley JA, Theriault RL, Le Blanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. Cancer Invest 1998; 16(1): 6-11.
- 131-Ali NS, Twibell R. Barriers to osteoporosis prevention in perimenopausal and elderly women. Geriatr Nurs 1994; 15(4): 201-6.
- 132-Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, Van der Ende A, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. Br J Cancer 1990; 61 (2): 308
- 133-Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. Horm Res 2000; 54(Suppl): 58-63.
- 134-Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Review. Am J Med 1993; 94(6): 646-50.
- 135-Delmas PD, Froser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? Bull World Health Organ 1999; 77(5): 416-n
- 136-Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrinol Pract 2001; 7(14): 293-312.
- 137-Golden BD. The prevention and treatment of osteoporosis. Arthritis Care Res 1998; 11 (2): 124-34.
- 138-Rosen CJ, Kessennich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis: an evidence-based approach to estrogen replacement therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26(2): 295-311.
- 139-Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med 2003; 349(4): 327-34.

- 140-Rateliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol* 1992; 10(3-4): 181-7.
- 141-Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, McDermott D, et al. Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 1998; 85(1): 65-72.
- 142-Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3306-11.
- 143-Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kinkwood JM, et al. Effects of chemotherapeutic agents on bone. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66-A: 602-7.
- 144-Virolainen P, Inoue N, Frassica FG, Chao EY. The effects of a doxorubicine, cisplatin and ifosfamide combination chemotherapy on bone turnover. *Anticancer Res* 2002; 22:1971-5
- 145-Fontanges E, Fontana A, Delmas PO. Osteoporosis and breast cancer. *J Bone Spine* 2004; 71 : 102-10.
- 146-Lukert BP. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. In Favus MJ ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 3rd. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:278-82.
- 147-Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, et al. Effect of tamoxifen on bone density measured by dual energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 78-84.
- 148-Love RR, Mazess RB, Borden HS, Epstein S, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(13): 852-6.
- 149-Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, Delmas PO. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-36.
- 150-Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture risk in elderly women. The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-8.
- 151-Ettinger B, Pressman A, Sklar P, Bouer OC, et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-43.
- 152-Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *South Africa Med J* 1996; 86(9): 1081-4.
- 153-Ribot C, Pauilles JM, Banneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 225-8.
- 154-Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women. A meta-analytic review of randomized trials. Exercise and regional bone mineral density. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77(1): 76-87.
- 155-Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D nutritional needs of elderly women. *J Nutr* 1996; 126: 1165s-1167s.
- 156-Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 287-316.
- 157-Layne JE, Nelson ME. The effects of progressive resistance training on bone density: a review. *Med Sci Sports and Exerc* 1999; 31 (1): 25-30.
- 158-Wolff I, Van Crooneberg JJ, Kemper HC, Kostense RJ, et al. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9(1): 1-12.
- 159-Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized trial. *JAMA* 1994; 272(24): 1909-14.

- 160-Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1404-8.
- 161-Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-7.
- 162-Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(6): 747-53.
- 163-Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(4): 259-64.
- 164-Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA . Exercise effect on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(12):2115-23.
- 165-North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*2002; 9(2): 84-101.
- 166-Committee on Gynecologic Practice. Bone density screening for osteoporosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(3): 299-301.
- 167-Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and costeffectiveness analysis. Introduction. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl (4): 57-80.
- 168-Wellington K, Plosker GL. Management of postmenopausal osteoporosis: Defining the role of raloxifene. *Dis Manage Health Outcomes* 2003; 11 (1 O): 673-92.
- 169-Dawson-Hughes B, Harris S, Krali E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- 170-Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 171-Emst E. Exercise for female osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *SportsMed* 1998; 25: 359-68.
- 172-Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Resistance training and bone mineral density in women: a metaanalysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 65-77.
- 173-Thomas JM, Fitzharris BM, Reddin WH, Williams JE, et al. Clinical examination, xeromammography and fine-needle aspiration cytology in diagnosis of breast tumours. *BMJ* 1978; 2: 1139-41.
- 174-Theriault RL, Sellin RV. Estrogen replacement therapy in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 149-52.
- 175-Russell G. Bone metabolism and its regulation. In Easteli R ed. Bone markers, biochemical and clinical perspectives. London: Martin Dunitz, 2001: 15-6.
- 176-Delmas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7(Suppl1): 53-7.
- 177-Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-26.
- 178-Canney PA, Hatton MQ. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol* 1994; 6: 297-9.
- 179-Pritchard KI, Khan H, Levine M; Stering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:
- 180-Storm T, Thamsborg G, Steinicke T, Genant HK, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.

- 181-Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12.
- 182-Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Comming DC, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18(2): 141-50.
- 183-Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077 -82.
- 184-Meunier PJ, Boivin E. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: Therapeutic implications. *Bone* 1997; 21 (5): 373-7.
- 185-Stock JL, Bell NH, Chestnut CH, Ensrud KE, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103: 2917.
- 186-Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry-misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283(10): 1318-21.
- 187-Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350: 1189-99.
- 188-Reginster JY, Risedronate increases bone mineral density and reduces the vertebral fracture incidence in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 ;19(2):121-2.
- 189-Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T , et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*.1999;282(14):1344-52.
- 190-Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double- blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2309-18.
- 191-Lanza FL, Rack MF, Li Z, Krajewski SA, Blank MA. Placebo-controlled, randomized, evaluator blinded endoscopy study of risedronate vs aspirin in healthy postmenopausal women. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 1663-1670.
- 192-Paterson AHG, Powles T J, Kanis JA, Mc etoskey E, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastasis from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
- 193-Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, et al. Zolendronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 372-87.
- 194-Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind placebo-controlled study. *J etin Oncol* 1997; 15: 955-63.
- 195-Bentrem DJ, Gaiha P, Jordan Ve. Oestrogens, oestrogens receptors and breast cancer. *EJC Suppl* 2003; 1(1): 1-12.
- 196-Dhingra K. Selective eustrogen receptor modulation: The search for an hormonal therapy for breast cancer. *Cancer i nvest* 2001 ; 19: 649- 59.
- 197-'Early Breast Cancer Trialists' Collaboratiye Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
- 198-Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl CancerInst*.1998;90(18):1371-88.

- 199-Neal AJ, Evans K, Hoskin PJ. Measurement of the effect of tamoxifen on bone mineral density. *Br J Radiol*1993; 66 (congress suppl): 49-50.
- 200-Neal AJ, Evans K, Hoskin PJ. Does long-term administration of tamoxifen affect bone mineral density? *Eur J Cancer*. 1993;29A (14): 1971-3.
- 201-Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and flurouracil chemotherapy use rapid bone loss that is reduced by elodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
- 202-Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator. *J Bone Miner Metab* 1994; 12(Suppl): 59-520.
- 203-Sato M, Kim J, Short LL, Slemenda CW, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of raloxifene effects on tibiae from ovariectomized aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 272: 1252-9.
- 204-Delmas PD, Bjarnson NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
- 205-Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- 206-Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles T J et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
- 207-Villareal DT, Hollosky JO, Kohrt WN. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Endocrinol* 2000; 53: 561-8.
- 208-Beaulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lalhou N, et al. DHEA sulphate and aging: contribution of DHEA age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*2000; 97: 4279-84.
- 209- Shapiro CL, Phillips G, Van Poznak CH, et al. Baseline bone mineral density of the total lumbar spine may predict for chemotherapy-induced ovarian failure. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:41-6.
- 210- Douchi T, Yonehara Y, Kosha S, et al. Bone mineral density in breast cancer patients with positive estrogen receptor tumor status. *Maturitas*. 2007 January 18 .
- 211-Altundag K, Kim E, Broglio K, et al. Characterization of bone mineral density (BMD) at the time of diagnosis in postmenopausal patients with operable breast cancer: association with clinical-pathological findings. *J Clin Oncol* 2005;23:864s
- 212- Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437-43.
- 213- Black D, Cummings SR, Karpf D, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- 214-Black D, Thompson D, Bauer D, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis. The fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*2000;85(11):4118-24.
- 215- Reginster J, Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.
- 216- McClung M, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40.
- 217- Chapurlat R, Delmas P. Review of ibandronate in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*2003;4(3):391-6.

- 218- Reid I, Brown J, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653–61.
- 219- Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:1334–6.
- 220- Eastell R, Van Poznak CH, Hannon RA, et al. The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: 12-month analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl. 1):S113.
- 221- Van Poznak CH, Hannon RA, Clack G, et al. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with hormone receptor positive early breast cancer: SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate). In: Presented at 2007 ASCO breast cancer symposium; September 7–8, 2007; San Francisco.
- 222- Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM, Brufsky A, Vogel VG. Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:131–6.
- 223- US National Institutes of Health. Risedronate in improving bone mineral density and bone health in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ enrolled in clinical trial CRUK IBIS II Available at: <<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00324714?order=1>>.
- 224- Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD, et al. Testing an intervention for preventing osteoporosis in postmenopausal breast cancer survivors. *J Nurs Scholarsh* 2003;35:333–8.
- 225- Sawka AM, Ioannidis G, Papaioannou A, et al. Are oral bisphosphonates effective in improving lumbar bone mineral density in breast cancer survivors with osteopenia or osteoporosis? *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:759–64.
- 226- Yamada K, Kohno N, Endoh K, et al. The role of bisphosphonates and bone health issues in Japanese breast cancer patients: efficacy of alendronate with aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):590s.
- 227- US National Institutes of Health. Bisphosphonate and anastrozole trial—bone maintenance algorithm assessment. Available: <<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122356>>.
- 228- Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, et al. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001;37:2373–8.
- 229- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens. *Br J Cancer* 1997;75(4):602–5.
- 230- Powles T, McCloskey E, Paterson S, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):704–8.
- 231- Lester JE, Gutter SA, Ellis SP, et al. Effect of monthly oral ibandronate on anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: one-year results from the ARIBON study. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):16s.
- 232- Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820–8.
- 233- Brufsky A. Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Semin Oncol*. 2006 Apr;33(2 Suppl 7):S13–7.
- 234- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131–9.

- 235-Locker G, Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:25
- 236-Howell A. An assessment of fracture rates over time (between 6 and 48 months) in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, Alone or in combination) trial. *Eur J Cancer Suppl* 2003;1(5):S202.
- 237- Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density and bone fractures: results from the 'arimidex' (anastrozole), Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Eur J Cancer* 2004;2(Suppl. 3):140.
- 238-Goss PE, Ingle JN, Pater J. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3659
- 239- Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women completing >5 years of adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl. 1):S36. abs 404.
- 240- Goss PE, Hadji P, Subar M, Abreu P, Thomsen T, Banke-Bochita J. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R52.
- 241- McCloskey EV, Hannon R, Lakner R, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multicentre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy post menopausal women. *Eur J Cancer* 2007;43:2523–31.
- 242-Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.
- 243-Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–27.
- 244-Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126–37.
- 245-S. Gonnelli, A. Cadieni, C. Caffarelli, R. Petrioli, A. Montagnani, M.B. Franci, et al., Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane, *Bone* (2006 August 10).
- 246- Coombes C, Hall E, Gibson L, et al. A Randomized Trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081–92.