



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŞÇIOĞLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI MEME KANSERİNDE VİTAMİN D DÜZEYİNİN
HASTALIK PROGNOSTİK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Uğur iftci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŞÇIOĞLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YENİ TANI MEME KANSERİNDE VİTAMİN D DÜZEYİNİN
HASTALIK PROGNOSTİK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Uğur Çiftci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mine ADAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman bize vakit ayıran, sabırlı ve hoşgörülü davranışlarını örnek aldığım değerli hocam **Doç. Dr. Mine Adaş'a**,

Kliniğimizin değerli hocaları **Prof. Dr. Tufan Tükek, Doç. Dr. Mehmet Küçük, Doç. Dr. Yücel Arman, Doç. Dr. Meral Gülay Koçak'a**,

Onkoloji kliniğinden **Doç. Dr. Cihat Şener, Dr. Serdar Arıcı** ve diğer çalışanlarına,

Değerli uzmanlarımız, **Uzm. Dr. Şükrü Bican Özbal, Uzm. Dr. Eylem Özgül Çil, Uzm. Dr. Bilal Uğurlukişi, Uzm. Dr. Fadime Sevgi Saçlı, Uzm. Dr. Pınar Demir, Uzm. Dr. Filiz Tuncer Büyükkurt, Uzm. Dr. Banu Özulu Türkmen'e**,

Bu dört yılda mesaimizin çoğunu beraber geçirdiğimiz değerli arkadaşlarım, **Dr. Avish Avishov, Dr. M. Emin Köstek, Dr. Zekiye Nur Aşık, Dr. Merve Irmak, Dr. M. Talha Durmuş, Dr. Şefik Can Biricik, Dr. Büşra Titiz Özcanbaz, Dr. Seda Tan, Dr. Selin Sağlam, Dr. Fatma Zülal Özek, Dr. Nurlan Hasanov, Dr. Aysu Akın, Dr. Sümeyye Doğan, Dr. Ayten Gülmammadova, Dr. Şebnem Sıdika Güven, Dr. Gülşah Keskin, Dr. Lokman Hekim Çevik, Dr. Uğur Yılmaz, Dr. M. Alptekin Acar, Dr. Önder Şabahat** ve kliniğimizin sevgili sekreteri **Okan Usta'ya**,

İç hastalıkları servislerinin değerli hemşireleri, personelleri, hematoloji laboratuvarının saygıdeğer çalışanlarına

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Uğur Çiftci

Haziran 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii-iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	25
SONUÇ.....	28
KAYNAKLAR.....	29
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	35

KISALTMALAR

25(OH) D: 25 hidroksi vitamin D

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

BRCA: BReast CAncer

DBP: D vitamini Bağlayıcı Protein

DCIS: Duktal karsinoma in situ

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ER: Östrojen reseptörü

FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23

HCC: Hepatoselüler Kanser

HER-2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

IOM: Institute of Medicine

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

KMD: Kemik mineral dansitometrisi

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

p53: Protein 53

PR: Progesteron reseptörü

PTH: Paratiroid hormon

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

STROBE: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TNM: Tümör Lenf Nodu Metastaz

uPA: Urokinaz plazminojen aktivatör

USG: Ultrasonografi

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHI: Women's Health Initiative

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki.....	10
Tablo 4.1. Hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri.....	21
Tablo 4.2. Vitamin D ile prognostik faktörler arasındaki korelasyon.....	22
Tablo 4.3. Gruplar arasında vitamin D düzeyleri farklılıkları.....	23
Tablo 4.4. D vitamininin prognostik faktörlerle ilişkisi.....	24



TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan, önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan kanserdir. Biz bu çalışmamızda yeni meme kanseri tanısı konan hastalarda D vitamini düzeyinin hastalık prognostik faktörleriyle ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize başvuran yeni meme kanseri tanısı konmuş ve buna yönelik herhangi bir tedavi almadan D vitamini düzeyleri ölçülmüş 150 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların D vitamini düzeyi ile ER, PR, Her-2/neu durumu, Ki-67 düzeyi, histopatolojik özellikleri (histolojik tip, grade, lenf nodu), tümör çapı karşılaştırıldı.

Bulgular: Vitamin D ile ER ($p < 0,001$), PR ($p = 0,032$) boyanma şiddetleri arasında anlamlı pozitif yönde, Ki-67 düzeyi ile anlamlı negatif yönde ($p = 0,001$) korelasyon saptandı. Vitamin D düzeyinin 20 ng/ml altı ve üstü olacak şekilde ikiye ayrılarak, prognostik faktörlerle olan ilişkisine yönelik yapılan istatistiksel incelemede ER ($p = 0,003$) ve Ki-67 indeksi ($p = 0,024$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini ile prognostik faktörlerin ilişkisi incelendiğinde, iyi prognostik faktör olan ER ve PR durumuyla pozitif, kötü prognostik faktör olan Ki-67 düzeyi ile negatif yönde korelasyon saptandı. Bu bulgulara dayanarak serum 25 (OH) D düzeyi ile meme kanseri prognozu arasında bir ilişki olabileceği sonucuna vardık. Çalışmamız, normal vitamin D düzeylerini (>30 ng/ml) sağlayacak destek tedavilerin meme kanseri agresifliğinde azalmaya yönelik katkılarının incelenmesi açısından yol gösterici olabilir. Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, prognoz, D vitamini

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, a major cause of mortality and morbidity. In this study, we examined the relationship between vitamin D level and disease prognostic factors in patients newly diagnosed with breast cancer.

Material and Method: One hundred fifty patients who were newly diagnosed with breast cancer who applied to our hospital and whose vitamin D levels were measured without any treatment were included in our study. Patients vitamin D level, ER, PR, Her-2 / neu status, Ki-67 level, histopathological features (histological type, grade, tumor stage, lymph node), tumor diameter were compared.

Results: There was a significant positive correlation between Vitamin D and ER ($p < 0.001$), PR ($p = 0.032$) staining intensities, and a significant negative correlation with the Ki-67 level ($p = 0.001$). A statistically significant correlation was found between ER ($p = 0.003$) and Ki-67 index ($p = 0.024$) in the statistical analysis of the relationship between vitamin D level to 20 ng / ml and above and divided into two.

Conclusion: When the relationship between vitamin D and prognostic factors was examined in our study, a positive correlation was found with the good prognostic factor ER and PR, and negative correlation with the poor prognostic factor Ki-67. Based on these findings, we consider that there may be a relationship between serum 25 (OH) D level and breast cancer prognosis. Our study may be a guide in terms of examining the contribution of supportive treatments that will provide normal vitamin D levels (> 30 ng / ml) to decrease breast cancer aggression. More studies are needed to clarify the relationship between breast cancer and vitamin D.

Keywords: Breast cancer, prognosis, vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, mortalite ve morbidite oranları göz önüne alındığında çok önemli sağlık problemlerinden biridir. Dünya çapında ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Meme kanseri kadınlarda en çok tanı alan kanserdir. Kadınlarda kanserle ilişkili ölümlerin ilk sırasında yer alan akciğer kanserinden sonra ikinci sebep meme kanseridir [1]. Meme kanseri ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanserdir [2].

Meme kanseri etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi bulunmaktadır. Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, emzirme süresi kısalığı, aile hikayesi, gen mutasyonu (BRCA 1- BRCA 2), obezite, hormon replasman tedavisi, alkol, sigara bunlardan bazılarıdır [3].

Meme kanseri hastalarında hastalığın seyrine etki eden bazı faktörler bulunmaktadır. Histopatolojik özellikler (histopatolojik tip, grade, tümör evresi, lenf nodu durumu), Ki-67 seviyesi, östrojen reseptör (ER) durumu, progesteron reseptör (PR) durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her-2 neu) durumu bunlardan bazılarıdır. Bu faktörler genetik , sosyoekonomik durum gibi çeşitli nedenlerden etkilenebilmektedir [4].

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. İki çeşit vitamin D kaynağı mevcuttur. Ciltte güneş ışığında 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol sentezlenir ya da diyet yoluyla kolekalsiferol (vitamin D3) veya ergokalsiferol (vitamin D2) şeklinde vücuda alınır [5].

D vitamini kalsiyum ve kemik metabolizma dengesinde önemli yer tutan bir vitamindir. Bunun dışında kas fonksiyonları, kanser, bağışıklık sistemi,

kardiyovasküler sistem ve metabolizma üzerinde de etkileri vardır ve bu etkileri halen araştırılmaktadır [6]. Düşük D vitamini seviyesi, multipl skleroz, romatoid artrit, insüline bağımlı diabetes mellitus ve enflamatuar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların etiolojisinde de rol oynamaktadır [7].

Vitamin D seviyesinin serumdaki en iyi belirteci 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyidir. Vitamin D düzeyinin <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri olması yeterlilik seviyesi olarak kabul edilmektedir [8].

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda meme kanserindeki ER, PR, Ki-67, Her-2/neu, grade, tümör çapı gibi prognostik özelliklerle D vitamini eksikliği arasındaki ilişki incelenmiş, düşük D vitamini düzeyinin bazı kötü prognostik faktörlere eşlik ettiği tespit edilmiştir [9].

Biz çalışmamızda, yeni tanı meme kanserinde tedavi öncesi bakılan serum 25 (OH) vitamin D düzeyinin hastalık prognostik faktörleri ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konan kanserdir ve dünya çapında kansere bağlı ölümler listesinde ikinci sırada yer almaktadır [1]. Kadınlar için en yaygın üç kanser, yeni tanılarının yarısını oluşturan meme, akciğer ve kolorektal kanserdir. Meme kanseri tek başına kadınlarda tüm yeni kanser tanılarının %30'unu oluşturmaktadır [10]. İnsidans oranları çeşitli bölgelerde farklılık gösterebilmektedir.

Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa'da yüksek, Asya ve Sahra Altı Afrika'da düşüktür [11]. Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkan toplumsal değişimlerle ilgilidir (örneğin; yağ alımındaki değişiklikler, vücut ağırlığı, menarş yaşı, laktasyondaki değişiklikler, az doğum yapma) [12]. Ülkemizde de meme kanseri, kadınlarda görülen en sık kanserdir ve tüm yaş gruplarında tanı konan kanserlerin %23,4'ünü oluşturmaktadır [13, 14].

2.1.2. Risk Faktörleri

Yaşla birlikte meme kanseri sıklığı artmaktadır. Kadınlara erkeklerden 100 kat daha fazla tanı konmaktadır [13]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) meme kanserinin beyaz ırkta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Meme kanseri sıklığındaki bu etnik fark sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı, yaşam tarzı ve genetik/biyolojik faktörlerden etkilenmektedir [15]. Postmenopozal kadınlardaki vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek oluşu ve/veya perimenopozal dönemdeki kadınlarda kilo artışı meme kanseri için yüksek riskli bulunmuştur. Premenopozal dönemde ise vücut ağırlığındaki artış meme kanseri riskiyle ters orantılıdır [16]. Premenopozal ve postmenopozal dönemde meme kanseri için artmış risk faktörlerinden biri de boy uzunluğudur [16].

Tüm yaş gruplarında, özellikle hormon reseptör pozitif türler olmak üzere yüksek endojen östrojen seviyesi meme kanseri riskini artırmaktadır. Nulliparite, erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin ileri yaşta olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Menopozal dönemde alınan uzun süreli hormon replasman tedavisi meme kanseri riskini artırmaktadır [17].

Benign meme hastalıklarından proliferatif lezyonlar meme kanseri riskini artırmaktadır. Mamografik incelemede meme dokusu yoğunluğundaki artış meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir [17].

Kemik dokusu dolaşımdaki östrojen seviyesine kemikte östrojen reseptörleri bulunduğu için oldukça duyarlıdır. Endojen veya ekzojen östrojen maruziyetinin derecesi hakkında fikir verici yöntemlerden biri kemik mineral dansitometresidir

(KMD). Yapılan birçok çalışmada yüksek meme kanseri riski ile artmış KMD'nin ilişkili olduğu saptanmıştır [18].

Meme kanserinin patofizyolojisinde androjenlerin poliferatif ve antiproliferatif etkileri vardır. Yapılan bazı çalışmalarda endojen insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir [19].

Bir memede in situ duktal karsinom veya invaziv meme kanserinin olması diğer memede de invaziv meme kanseri riskini arttırmaktadır. Meme kanseri olan birinci derece akrabaların sayısı ile meme kanseri riski orantılı olarak artmaktadır. Tüm meme kanserlerinin ancak %5-6'sı meme kanserine yatkınlık oluşturan genlerin kalıtımı ile ilişkilidir. (p53, PTEN, ATM, BRCA1, BRCA2)

Gece vardiyasında çalışma, sigara ve alkol kullanımını meme kanseri riskini arttırmaktadır [20, 21].

Göğüs bölgesinin iyonize radyasyona maruz kalması meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu riskin 45 yaşından sonrasında ise artmadığı gösterilmiştir [21].

2.1.3. Tarama

Meme kanseri taraması 50-70 yaş arası kadınlara önerilmektedir. Fakat genç yaş meme kanseri aile öyküsü olan ve meme kanseri riskini artıran gen mutasyonuna sahip kişilerde daha erken yaşlarda tarama önerilmektedir [22]. Fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Tarama 40 yaşında başlayan hastalarda 50 yaşına kadar yıllık, 50 yaşından sonra 1-2 yılda bir önerilmektedir.

2.1.4. Klinik Özellikler

Meme kanseri tarama programı olan ülkelerde çoğu hasta anormal mamografi bulgularıyla tespit edilir. Bununla birlikte meme kanseri tanısı alan kadınların yüzde 15'i mamografide saptanamayan ele gelen kitleyle, yüzde 30'u ise mamografi takipleri arasındaki zamanda ele gelen kitleyle tanı almaktadır [23]. Mamografi taramasına erişimi olmayan kadınlar ve 40 yaş altındaki rutin tarama mamografisi

çekilemeyen kadınların en sık şikayeti ele gelen kitledir. Kitle sert, fikse, ağrısız ve düzensiz sınırlıdır. Bazı lokal ileri evre kanserlerde aksiller lenfadenopati, ciltte eritem, kalınlaşma ve portakal kabuğu görünümü olabilir [24]. Metastatik olanlarda organ tutulumuna bağlı bulgular olabilir. Kitle en sık üst dış kadranda (%60), %15 üst iç, %15'i alt dış, %5'i alt iç kadranda, %5'i ise areola etrafında görülür [25].

2.1.5. Tanı ve Görüntüleme

Meme kanserinde yıllar içerisinde insidans artmasına rağmen, son 10 yıl içerisinde yıllık mortalite oranı azalmıştır. Tarama amaçlı yapılan mamografinin mortalite oranındaki ciddi azalmada rolü büyüktür [26]. Hastaların büyük çoğunluğu anormal mamografi bulguları sonucunda tanı almaktadır. Meme kanseri şüphesinde tanı ve tedavi aşamasında medikal onkologlar, patoloğlar, meme cerrahları, radyasyon onkologları ve radyologlardan oluşan multidisipliner yaklaşım, tedavi planlanması ve hasta bakımının düzenli bir şekilde sağlanmasında önemlidir.

2.1.5.1. Mamografi

Meme kanserinin erken tanısında tarama tetkiki olarak kullanılmaktadır. Mamografi bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek için kullanılmaktadır.

Malignite olasılıklarına göre meme lezyonları 5 gruba ayrılmıştır. Bu gruplandırma Amerikan Radyoloji Koleji'nin geliştirdiği meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre yapılmıştır [27].

BI-RADS-0: Ek inceleme gerektirir (ultrasonografi veya ek çekimler), tekrar edilmesi gerekenler veya fokal asimetri gibi eski görüntülemelerine ihtiyaç duyulanlar bu gruptadır.

BI-RADS-1: Normal meme. Memeler simetrik, kitle yok, şüpheli kalsifikasyon yok.

BI-RADS-2: Bening bulgular. Multipl salgısal kalsifikasyonlar, kalsifiye fibroadenom, yağ kisti, lipom gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel veya karışık dansitede hamartomlar gibi benign lezyonlar bu gruba dahildir.

BI-RADS-3: Yüksek ihtimalle bening bulgular. Kısa periyotlarla takip gerektirenler, %2'den daha az malignite olasılığı olanlar bu gruptadır. Kalsifiye olmayan iyi sınırlı solid lezyonlar, fokal asimetri, kümelenmiş noktasal kalsifikasyonlar bu gruptadır.

BI-RADS-4: Malignite şüphesi olan bulgular. Malignite için tipik bulgular göstermeyen ancak BIRADS-3'e göre artmış malignite ihtimali olan lezyonlardır. Ele gelmeyen ve biyopsi yapılan lezyonların çoğunluğu bu gruba girmektedir. Bu gruptaki lezyonlarda malignite oranı %35'e varmaktadır. Grup 4 lezyonlarda biyopsi gerekliliği vardır.

BI-RADS-5: Meme kanseri ihtimali yüksek lezyonlardır. Malignite ihtimali %95'ten daha fazladır. Işınsal, düzensiz sınırlı ve pleomorfik kalsifikasyonlar içeren veya yüksek dansiteli, segmental ya da çizgisel kalsifikasyonlar içeren lezyonlar bu sınıftadır.

BI-RADS-6: Bilinen (biyopside kanıtlanmış) malignite.

2.1.5.2. Ultrasonografi (USG):

Meme ultrasonografisinde malignite lehine işaret edebilecek özellikler, hipoeojenite, internal kalsifikasyonlar, mikrolobulasyon, genişliğinden uzun lezyonlar ve kenar düzensizlikleridir [28]. Aksiller ultrasonografi ile aksiler lenf nodları değerlendirilerek aksiler metastaz açısından şüpheli lenf nodları saptanabilir. Ancak benign ultrasonografi bulguları, klinik veya mamografik olarak şüpheli bir lezyon varlığında biyopsi yapılmasını engellememelidir [28].

2.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Manyetik Rezonans görüntülemenin meme kanseri tanısındaki duyarlılığı yüksektir. MRG ile bening lezyonlar çok az ve yavaş kontrast tutarken, kanser dokusunda hızlı ve belirgin bir kontrast tutulumu gözlenir.

2.1.5.4. Biyopsi:

Şüpheli mamografik bulgular ve memede palpe edilen kitle varlığında hastaya tanı konulması için biyopsi yapılması gerekmektedir. Bu amaçla ince iğne aspirasyon

biyopsisi (İİAB), tel ile işaretli biyopsi, tru-cut biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılmaktadır.

2.1.6. Histolojik alt tipler :

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

Histolojik açıdan meme karsinomları invaziv ve in situ karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İnvaziv kanserde malign hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterirken in situ karsinomlarda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı kalır. Bu yüzden invazif karsinomlar kan damarlarına ve lenfatiklere invazyon yaparak uzak organlara ve bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapabilir.

Meme kanseri aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- In situ Duktal Karsinom (DCIS)
- In situ Lobüler Karsinom (LCIS)
- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Mikroinvaziv karsinom
- Tubüler karsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Papiller karsinom
- Medüller karsinom
- İnflamatuvar meme kanseri
- Metaplastik karsinom
- Filloides tümör
- Memenin Paget hastalığı

Meme kanserleri HER-2 onkoprotein over ekspresyon durumuna ve hormon reseptör durumlarına göre;

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

Yapılan çalışmalarda gruplar arasında prognoz farklılığı görülmüştür. Bazaloid ve HER-2 pozitif grup en kısa hastalısız ve genel sağkalıma sahip iken luminal özellik taşıyan tümörler daha iyi prognozludur [29].

2.1.7. Nüks paterni

Meme kanseri rekürrensi genellikle tanı konulduktan sonraki ilk 5 yıl içerisinde görülür [30]. İnvaziv meme kanseri tedavisi alan hastalar lokorejyonel rekürrens ve metastaz gelişimi açısından risklidir. Mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda rekürrens oranı % 4 ile 7 arasındadır [31]. Rekürrens bölgesel lenf nodları, göğüs duvarı veya ciltte görülmektedir. Tedavi, tümörün eksizyonu veya radyoterapidir. Ancak rekürrensin primer hastalığının tedavisinden sonraki ilk iki yıl içerisinde gelişmesinde, uzak metastaz da olabileceğinden sistemik tedavi önerilmektedir [32]. Meme kanseri uzak metastazı en sık kemik, karaciğer ve akciğere yapar. Metastatik hastalıkta surveyi uzatmak, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için sistemik tedavi planlanmaktadır. Hormon reseptör durumu, HER-2 overekspresyonu, tümör yükü ve hastalısız sağkalım süresi uygun tedavi seçimi ve prognoz belirlemede önemlidir.

2.1.8. Evreleme

Meme kanserinde evreleme, hastalara uygulanacak tedavi seçimi ve prognozun öngörülmesinde önemli bir bilgi kaynağıdır. Bugün kullanılan sisteme benzeyen ilk evreleme 1905 yılında Steintal tarafından tanımlanmıştır. Sadece klinik değerlendirmeye dayalı olan bu sınıflandırmanın eleştirilen yönleri, tümörün invazyon durumunu ayırmaması ve erken evre hastalığın prognozunda tümör büyüklüğünü değerlendirmemesidir.

Klinik evreleme, tümörün sadece anatomik yayılımını esas almaktadır. Fizik muayene ile radyolojik tetkikler kullanılarak yapılır. Patolojik veri içermez, bu yüzden prognoz ile ilgili net bilgiyi vermemektedir. Bu nedenle 1960lardan sonra patolojik evrelendirmeyi de içeren sistemler kullanılmaya başlanmıştır.

Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2017 yılında yayınladığı "Tümör, Nod, Metastaz" (TNM) sınıflaması, meme kanseri güncel evrelemede kullanılmaktadır [33].

2.1.9. Tedavi

1) Lokal tedavi

- Cerrahi tedavi
- Radyoterapi

2) Sistemik Tedavi

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedaviler
- Endokrin tedavi

2.1.10. Prognostik Faktörler

Prognostik faktör, tanı anında, tedaviden bağımsız olarak klinik sonuç hakkında bilgi sağlayabilir. Sağkalıma etki etmektedir.

Klasik prognostik faktörler: Tümör evresi, tümörün boyutu, histolojik tipi, histolojik grade, nükleer grade, aksiller lenf nodu durumu, lenfovasküler invazyon, deri ve meme başı invazyonudur.

Yaş, bağımsız prognostik faktördür. 35 yaşın altındaki hastalarda mutlak beş yıllık sağkalım daha kötüdür [34]. Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı hastalarda (> 65 yaş) meme kanseri mortalitesinde artış olduğu gösterilmiştir [35]. Prognozu ırksal farklılıklar da etkilemektedir. Siyah kadınların Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz kadınlara kıyasla meme kanseri insidansı daha düşük olmasına rağmen, ölüm oranları daha yüksektir [12].

Tümör evresi en önemli prognostik değişkendir. Beş yıllık sağkalım oranları evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalığı ile başvuran kadınlar için sırasıyla yüzde 95, 85, 70, 52, 48 ve 18'dir [36]. Tümör boyutunun, lenf nodu durumu ve hastalık prognozuyla ilişkisi vardır. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı arttıkça mortalite artmaktadır. Tümör çapının ≤ 2 cm olduğu olgularda prognoz belirgin olarak daha iyidir (Tablo 1.1) [37].

Tablo 1.1: Tümör çapı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki.

Tümör Çapı (cm)	Lenf Nodu Tutulumu (%)
<0,5 cm	20
0,5-0,9	20
1-1,9	33
2-2,9	45
3-3,9	52
4-4,9	60
>5	70

Aksiller lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerdir. Peritümöral lenfovasküler invazyon da prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık hastaliksız yaşam oranı %70-80, aksiller lenf nodu metastazı varlığında yaklaşık %30 olarak bulunmuştur [37, 38].

Histolojik grade: İnvaziv tümörlerin mikroskopik olarak incelenerek tübül formasyonu oluşturma oranı, hücre çeşitliliğini gösteren nükleer pleomorfizm ve hücre bölünmesinin göstergesi mitoz sayısına göre değerlendirilmesidir. Tübül formasyonu ne kadar çoksa, hücrelerin şekil ve boyutları ne kadar az değişmişse ve mitoz sayısı ne kadar az ise yani grade ne kadar düşükse prognoz o kadar iyidir. Bu

parametreler kullanılarak semikantitatif bir skora olan, “Bloom Richardson Skoru” elde edilir. 3 puan ile 5 puan arası grade 1 (iyi diferansiye), 6 ve 7 puan grade 2 (orta derecede diferansiye), 8 ve 9 puan grade 3 (kötü diferansiye) tümörü ifade eder [39]. Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı grade 1 tümörler için % 85, grade 2 için % 60, grade 3 için % 15’dir [40].

Meme karsinomlarında tümör morfolojisi de prognoza etki etmektedir. Dokuz bin hasta ile yapılan uzun süreli bir çalışmada ilk 6 yıllık takipte rekürrens oranının invaziv duktal karsinomda, invaziv lobüler karsinoma göre daha yüksek olduğu, ancak 6 yıl sonra ise relaps riskinin daha düşük olduğu görülmüştür [41].

Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olan tümörler daha iyi prognozlidir [42]. HER2 over ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER-2'ye yönelik ajanlarla tedavi edilmezse, kötü prognoza işaret eder [43]. Ki-67, ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA), p53, HER2 ekstraselüler kısmı gibi proliferasyon markerlerinin yüksek saptanması kötü prognoza işaret eder [44-46]. St Gallen konsensüsünde meme kanserinin luminal A kabul edilmesi için Ki 67'de kritik eşik değeri %14 olarak kabul edilmektedir [47]. E-kaderin, katenin, metalloproteinaz doku inhibitörü, osteopontin gibi invazyon ve metastaz belirteçleri birçok retrospektif çalışmada prognoza etkisi açısından değerlendirilmiştir [48]. Fakat bu markerlerin rutin kullanıma girmesi için ileri araştırma ve validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

D vitamini meme kanseri oluşumu ve progresyonunda rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Serumdaki düşük D vitamini düzeyinin meme kanseri rekürrensi ve mortalitesini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [49].

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1. Biyokimyası

D vitamini bir sterol türevidir. 4 halkadan oluşmaktadır ve yağda çözünür. Dolaşımdaki ana formu 25-hidroksi vitamin D'dir. Yarı ömrü 14-21 gün kadardır. Barsak ve kemikte aktivite göstermektedir. 1,25 dihidroksi vitamin D, aktivitesi en

yüksek olan D vitamin formudur. 4-6 saat civarında yarı ömrü bulunmaktadır. Hedef dokudaki gen transkripsiyonunu hücre içi reseptörlere bağlanarak düzenlemektedir [50]. D vitamini, nükleuslu hücrelerde eksprese olan vitamin D reseptörü üzerinden etki göstermektedir. En önemli biyolojik aktivitesi enterosit farklılaşmasını başlatmak ve kalsiyumun barsaktan emilimini sağlamaktır. Az miktarda intestinal fosfat emilimini uyarmak, paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu suprese etmek, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve osteoklast aktivasyonu ile kemik yıkımını uyarmak diğer etkileridir.

2.2.2. Kaynakları

D vitamini balık yağı, süt ve süt ürünleri, yumurta sarısı ve yulaf ezmesi gibi gıdalarda bulunmaktadır. Esas sentez yeri deridir. Deride ultraviyole etkisiyle 7-dehidrokolesterolden nonenzimatik yollarla previtamin D3 sentezlenir. Previtamin D3'ten ise vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşmaktadır. D vitamini sentezi bu şekilde yeterince yapılmaktadır. Yüzümüzün ve kollarımızın kısa bir süre güneş ışığına maruz kalması, bir günde 200 internasyonel ünite (IU) D vitamini alımına eşittir [51]. D vitamini ihtiyacı, güneş ışığına maruz kalma süresi, cildin özellikleri, coğrafik konum, mevsim ve gün içindeki zamana göre değişiklik göstermektedir [52]. Güneş ışığına uzun süreli maruz kalınması durumunda previtamin D3 ve vitamin D3 fotokonversiyon ile inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Ayrıca güneş ışığı melanin yapımını tetikleyerek ciltte D vitamini üretimini azaltmaktadır. Bu sayede D vitamininin toksik miktarda sentezi önlenmektedir [53]. D vitamini üretimi, bebeklerde, engelli kişilerde ve yaşlılarda yeterli düzeyde olmayabilir. Bu yüzden ABD'de süt, bebek mamaları ve tahıllara sentetik vitamin D2 ilave edilmektedir.

2.2.3. Metabolizması

Oral yoldan alınan D vitamini enterositler tarafından absorbe edilerek şilomikronlara alınmaktadır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreatik yetmezlik, kısa barsak sendromu gibi yağ malabsorpsiyonu olan hastalıklar serum D vitamini seviyesi düşüklüğü ile ilişkilidir.

Diyetle alınan veya deride sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktif formdadır. Karaciğer ve dalakta enzimatik yollarla aktif metabolitlerine dönüşümü gerekmektedir.

Diyetle alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak şilomikron ve lipoproteinlerle beraber karaciğere gelmektedir. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25 (OH) D (kalsidiol) oluşmaktadır. 25-hidroksi vitamin D2 ve D3, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma katılır ve sonrasında böbreğe gelmektedir. Renaltübüler hücrelerinde bulunan 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile en aktif form olan 1-25 dihidroksi vitamin D'ye veya 24-alfa-hidroksilaz ile inaktif metabolit olan 24,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüştürülmektedir. Böbrek haricinde gastrointestinal sistem, deri, meme epitel hücrelerinde, osteoblast ve osteoklastlarda da 1-alfa-hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Granulomatöz hastalıklarda böbrek dışı dokularda 1,25 dihidroksivitamin D sentezine bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülmektedir. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini temel olarak paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) düzenlemektedir [54]. PTH sentezindeki artış ve hipofosfatemiyi 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırmaktadır. PTH'nun sentez ve sekresyonunu ise 1,25 dihidroksivitamin D inhibe etmektedir. 1,25 dihidroksivitamin D sentezini hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri de etkilemektedir. D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde bu reseptörlerin down regülasyonu önemli bir yer tutar [55]. FGF23 renal proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini azaltarak 1,25 dihidroksi vitamin D sentezini inhibe eder. Ayrıca inaktif metabolit olan 24,25 dihidroksi vitamin D sentezini de 24-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırarak uyarmaktadır [56].

24-alfa-hidroksilaz enzimi 1,25-dihidroksi vitamin D ve 25 (OH) D'yi hidroksillenerek yıkılmaktadır. Bu enzim aktivitesini 1,25-dihidroksi vitamin D arttırmakta ve parathormon ise azaltmaktadır [54].

2.2.4. Günlük D Vitamini İhtiyacı

Amerika Birleşik Devletleri Tıp Kurumu (Institute of Medicine) (IOM) tarafından günlük alınması gereken kalsiyum ve D vitamini miktarı için 2010 yılında

bir rapor düzenlenmiştir. Hazırlanan bu rapora göre çocuklar, 70 yaşından küçük yetişkinler, hamileler ve emziren kadınlar için günlük alınması gereken D vitamini miktar 600 IU'dir (15 mcg). 71 yaşından büyüklerde ise bu miktar günlük 800 IU'dir (20 mcg). D vitamini alımı diyetle veya dışardan D vitamini desteğiyle sağlanmaktadır. Yaşlı bireylerde D vitamini alımı azdır ve güneş ışığı maruziyetleri yeterli değildir. Bu yüzden yaşlı insanlara günlük 600-800 IU vitamin D desteği verilmesi önerilmektedir.

Serum 25 (OH) D konsantrasyonunun ölçümü, D vitamini düzeyini en iyi gösteren laboratuvar testidir. 25 (OH) D düzeyi için normalin alt sınırı, coğrafik konuma ve toplumun ortalama güneş ışığına maruz kaldığı süreye göre değişmektedir. IOM'e göre serum 25 (OH) D konsantrasyonunun 20 ng/ml (50 nmol/L) ve üzeri olması genellikle yeterli görülmüşken diğer kılavuzlarda düşme ve kırık riskini minimuma indirmek için gerekli olan minimum miktar 30 ng/ml (75 nmol/L) olarak önerilmiştir [57].

2.2.5. D Vitamini Eksikliği ve Direnci

D vitamini eksikliği veya direnci şu sebeplerden birisine bağlı gelişebilir:

- 1- Yetersiz D vitamini alımı, yağ emilim bozukluğuyla giden hastalıklar veya güneş ışığına yetersiz maruz kalma sonucu D vitamini eksikliği
- 2- Karaciğerde hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 25 (OH) D yapılamaması
- 3- Böbrekte hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 1,25 dihidroksi vitamin D yapılamaması
- 4- D vitaminine hedef organda duyarsızlık olması

D vitamini eksikliği sonucunda bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalmaktadır. Hafif D vitamini eksikliğinde (serum 25[OH] D düzeyi 15-20 ng/ml arasında) hastalarda genellikle semptom yoktur. Serum fosfor, kalsiyum ve alkalen fosfataz seviyeleri normal aralıklardadır. D vitamini eksikliğinin erken dönemlerinde fosfat düşüklüğü hipokalsemiye göre daha ön plandadır. Eksikliğin sürmesi durumunda hipokalsemi de ortaya çıkarak sekonder hiperparatiroidizime sebep olup fosfatüri ve kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Uzamış ve

belirgin D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda ise rikets ve osteomalaziye sebep olmaktadır.

Birçok gelişmiş ülkede rikets ve osteomalaziye sebebiyet verecek kadar şiddetli D vitamini eksikliği görülmemektedir. Ancak osteoporoz, artmış düşme ve kırık riskine sebep olacak seviyede subklinik D vitamini eksikliği mevcuttur.

Uzun süre yüksek doz glukokortikoid alımı D vitamini bağımlı intestinal kalsiyum emilimi inhibe ederek osteoporoz ve kırıklara sebep olmaktadır.

Artan yaşla birlikte bilhassa kış aylarında olmak üzere D vitamini depoları azalmaktadır. Yaşlı bireylerde D vitamini ve kalsiyum desteğinin düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

D vitamini eksikliğinin tedavisinde vitamin D2 ve D3 preparatları kullanılmaktadır. D vitamini emilimi normal olan hastalarda 100 ünite (2.5 mcg) vitamin D3 suplementasyonu ile serum 25(OH) D düzeyi 0,7-1,0 ng/ml artmaktadır [58]. Serum 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan yüksek riskli bireylerde 6-8 hafta boyu haftalık 50000 IU vitamin D2 veya D3 desteği verilmesi ve takiben hedef serum 25 (OH) D seviyesine ulaşana kadar günlük minimum 800 ünite D vitamini verilmesi önerilmektedir. Başlangıçta serum 25(OH) D düzeyleri 20-30 ng/ml olanlarda için ise hedef düzeye ulaşana kadar günlük 600-800 ünite D vitamini suplementasyonu önerilmektedir. Emilim bozukluğu olan hastalarda ise tedavi dozu ve süresi hastalığın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Gastrektomisi veya malabsorpsiyonu olan hastalarda günlük 10000-50000 ünite D vitamini desteği gerekliliği olabilir.

2.2.6. D Vitamini Fazlalığı

D vitamini alımının hangi dozda toksik etki gösterdiği net değildir. IOM sağlıklı erişkinler, 9-18 yaş grubu çocuklar, hamileler ve emziren kadınlar için günlük tolere edilebilen maksimum D vitamini alımı seviyesini 100 mcg (4000 IU) olarak belirlemiştir [59]. D vitamini intoksikasyonu genellikle D vitamini preparatları alımının uygunsuz şekilde olması sonucu gelişmektedir. D vitamini intoksikasyonu günlük 60000 IU'den fazla D vitamini alan bireylerde gözlenmiştir

[60]. D vitamini akut intoksikasyonunda konfüzyon, poliüri, polidipsi, iştahsızlık, kusma, kas güçsüzlüğü gibi hiperkalsemiye sekonder semptomlar görülür. Kronik intoksikasyonda ise nefrokalsinozis, kemik demineralizasyonu ve kemik ağrısı görülür.

2.2.7. D Vitamini ve Kanser İlişkisi

1930'lu yıllarda yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda kanser riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek enlemlerde yaşayanların daha az güneş ışığına maruz kalmaları sonucu kanser riski arttığı düşünülerek, D vitamininin kanser üzerine etkisi araştırılmaya başlanmıştır [61]. Invitro çalışmalarda aktif D vitamini veya D vitamini analoglarının hücre proliferasyonunu azalttığı, antitümoral etkinlik için birçok gende aktivasyon veya inaktivasyona yol açtığı gösterilmiştir [62]. D vitamininin, D vitamini reseptörlerine (VDR) bağlanarak hücre diferansiasyonu ve apoptozisde rol oynadığı ve birçok hücre türünde proliferasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir [63]. Hayvan çalışmalarında VDR eksikliğinin meme ve barsak dokusunda prekanseröz lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir [64]. Ayrıca D vitamini infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, immün sistem ilişkili hastalıklar ve kansere karşı yeterli fizyolojik yanıt oluşturmak için çalışan immün sistem fonksiyonu için de gereklidir [63]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün analizine göre D vitamini eksikliğinin en çok kolon kanseri olmak üzere hemen hemen tüm kanser türlerinde riski artırdığı saptanmıştır [65]. Avrupa'da 2496 vaka ve kontrolüyle yapılan bir meta analizde serum 25(OH) D düzeyi 10-20 ng/ml olduğunda, 20-30 ng/ml'ye göre kolorektal kanser insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır [66].

Bu çalışmaların aksine serum D vitamini düzeyi ile kolorektal kanser arasında ilişki olmadığını gösteren prospektif bir vaka-kontrol çalışması bulunmaktadır [67]. Hatta bazı gözlemsel çalışmalarda artmış serum D vitamini düzeyinin pankreas kanseri gibi bazı kanserler için riski artırdığı öne sürülmüştür [68, 69]. Yüksek serum 25 (OH) D düzeyinin kötü seyirli prostat kanseri için riski artırdığını ve azalttığını gösteren gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır [70].

D vitamini replasman tedavisi ile kanser insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Women's Health Initiative (WHI)'in yaptığı

çalışmaya göre günlük D vitamini (400 IU) ve kalsiyum (1000 mg) replasmanının kolorektal kanser insidansı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür [71]. Ancak daha az sayıda vaka ile yapılan başka bir çalışmada günlük vitamin D3 (1100 ünite) ve kalsiyum (1400-1500) desteğinin tüm kanser türleri için riski önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [72].

2.2.7.1. D Vitamini ve Meme Kanseri İlişkisi

Ekolojik çalışmalarda güneş ışığı maruziyeti ile meme kanseri riski arasında ters orantı olduğu saptanmıştır [73]. D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'nin hücre proliferasyonu, anjiyogenezi inhibe ederek meme kanseri gelişimini ve progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [74]. Serum 25 (OH) D düzeyi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Dokuz tane prospektif çalışmayı içeren bir derlemede 11656 kadının postmenopozal dönemde serum 25 (OH) D düzeyindeki her 5 ng/ml artışın meme kanseri riskini %12 azalttığı gösterilmiştir. Ancak premenopozal dönemde meme kanseri riski ile serum 25 (OH) D düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır [75]. Bu çalışmanın aksine 36282 postmenopozal kadınla yapılan randomize bir çalışmada günlük 1000 mg elemental kalsiyum ve 400 ünite D3 vitamini replasmanı alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında serum 25 (OH) D düzeyi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır [76]. Y Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde D vitamininin meme kanseri sağkalımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir [77].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü.) Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolümüzün Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygunluğu S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 05/11/2019 tarih ve 1471 sayılı karar ile onaylanmış ve çalışmaya başlanmıştır. Çalışmamızdaki 25 (OH) vitamin D düzeyi

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda tayin edilmiştir.

3.2. VAKA SEÇİMİ

Ocak 2018-Ağustos 2019 yılları arasında S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yeni tanı konan premenopozal ve postmenopozal meme kanserli 324 hastanın dosyası tarandı. 86 hasta eksik veri nedeniyle, 64 hasta perimenopozal olması nedeniyle, 24 hasta uzak organ metastazı nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 150 kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait polikliniğimiz arşivinde yer alan dosyaları ve hasta bilgi sistemindeki bilgileri incelenerek tanı anındaki 25 (OH) vitamin D düzeyleri kaydedildi. ER, PR, Her-2/neu, histolojik tanı, grade, tümör çapı, Ki-67 durumları, lenf nodu metastazı durumu ile 25 (OH) vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi. 25 (OH) vitamin D için sistemde tanı öncesi ve sonrası 20 günlük dönemde antitümöral tedavi almadan bakılmış değerleri not edildi.

Dahil Edilme Kriterleri:

- S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni meme kanseri tanısı konmuş premenopozal ve postmenopozal kadın hastalar,
- 18 yaş ve üstü olanlar,
- Araştırma için dosya bilgilerine ulaşmamıza izin veren ve onam veren hastalar.

Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 18 yaş altı olanlar,
- Bilgileri eksik olan veya dosya bilgilerine ulaşılamayanlar,
- Dosya bilgilerinin kullanılmasına izin ve onam vermeyen hastalar,
- Perimenopozal hastalar,
- Karaciğer hastalığı olanlar,
- In situ meme kanseri,
- Diğer kanser öyküsü olanlar,

- VKİ 40 ve üzeri olanlar,
- Aşırı alkol alımı.
- Uzak organ metastazı olanlar.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı.

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. İki grup arasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. 25-(OH)D3 DÜZEYİ TAYİNİ:

Yeni tanı konmuş meme kanseri kadın hastaların tanıdan 20 gün önce veya 20 gün sonrasına kadar olan süreçte (herhangi bir tümör tedavisi almadan) hastanemizde çalışılmış olan 25(OH) vitamin D düzeyleri hastane sisteminden tarandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında D vitamini düzeyleri Access 25(OH) Vitamin D Total testi ile tayin edilmektedir. Access 25(OH) Vitamin D Total testi, iki adımlı kompetitif bağlanan immünoenzimatik bir testtir. Başlangıç inkübasyonunda reaksiyon kabına D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) ayırıcı bir ajan ve koyun monoklonal anti-25(OH) vitamin D antikoru ile kaplı paramanyetik partiküllerin olduğu örnek eklenir. 25(OH) vitamin D DBP'ten salınır ve katı fazda immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanır. Daha sonra, immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanmak için yarışan bir 25(OH) vitamin D analog-alkalin fosfataz konjugatı eklenir. İkinci inkübasyondan sonra, katı faza bağlanan maddeler manyetik alanda tutulurken bağlanmayan maddeler yıkanır. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki 25(OH) vitamin D konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

3.5. ER, PR, HER-2/NEU, HİSTOLOJİK TANI, GRADE, TÜMÖR ÇAPI, KI-67:

Hastaların dosyalarından patoloji raporları incelenerek bulgular kaydedildi.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI:

Bu tez çalışması “ The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies” kılavuzuna uygun olarak yazılmıştır ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır [78].

4. BULGULAR

Çalışmamıza T.C. S.B.Ü Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, tıbbi Onkoloji Kliniği’nde takipli yeni tanı konmuş 150 meme kanserli kadın hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 47.9 ± 11.2 (22-81) yıl idi. Menopoz durumlarına göre incelendiğinde 85 (56.7%) hasta pre-menopozal, 65 (43.3%) hasta post-menopozal idi. ER negatif hasta sayısı 48 (32.0%) iken 102 (68.0%) hasta ER pozitif gruptaydı. Östrojen reseptör +, ++ ve +++ hasta sayıları sırasıyla 33 (22.0%), 65 (43.3%) ve 4 (2.7%) idi. PR negatif hasta sayısı 74 (49.3%) iken PR pozitif hasta sayısı 76 (50.7%) idi. PR +, ++ ve +++ hasta sayıları ise sırasıyla 35 (23.3%), 32 (21.3%) ve 9 (6.0%) idi. Her-2/neu negatif ve pozitif hasta sayıları 113 (75.3%) ve 37 (24.7%) idi. Tüm hastalar invaziv duktal kanser histolojisine sahipti. Histolojik gradeler incelendiğinde 8 (5.3%) hasta grade 1, 100 (66.7%) hasta grade 2 ve 42 (28.0%) hasta grade 3’tü. Hastaların ortalama tümör çapı $23.2 \text{ mm} \pm 16.3 \text{ mm}$ (1-85 mm) olarak hesaplandı. Ortalama Ki-67 düzeyleri ise $35.7\% \pm 25.4\%$ (2-90) idi. Hastaların ortalama 25 OH vitamin D düzeyi 17.8 ± 10.2 (3.8-79.5) ng/ml olarak hesaplandı.(Tablo 4.1.)

Tablo 4.1:Hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri

Yaş			47,9±11,2 (22-81)
ER(n:150)	Negatif (n:48)	Negatif	48 (%32,0)
	Pozitif (n:102)	+	33 (%22,0)
		++	65 (%43,3)
		+++	4 (%2,7)
PR(n:150)	Negatif (n:74)	Negatif	74 (%49,3)
	Pozitif (n:76)	+	35 (%23,3)
		++	32 (%21,3)
		+++	9 (%6,0)
Her-2(n:150)	Negatif	113 (%75,3)	
	Pozitif	37 (%24,7)	
Histolojik Tanı(n:150)	Duktal	150 (%100,0)	
Menopoz (n:150)	Postmenopoz	65 (%43,3)	
	Premenopoz	85 (%56,7)	
Tümör Çapı mm (n:121)		23,2±16,3 (1-85)	
Grade (n:131)	1	8 (%5,3)	
	2	100 (%66,7)	
	3	42(%28,0)	
Kİ-67 % (n:121)		35,7±25,4 (2-90)	
Vitamin D Düzeyi ng/ml (n:150)		17,8±10,2 (3,8-79,5)	

ER: östrojen reseptör, PR: progesteron reseptör, Her-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2

Hastaların 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile klinikopatolojik verileri arasında yapılan korelasyon analizinde yaş, Her-2 durumu, tümör çapı ve tümör grade ile herhangi bir korelasyon saptanmadı. **Vitamin D ile ER ve PR boyanma şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla, rho: 0,306 p<0.001 ve rho= 0,175 p=0.032).** 25 OH vitamin D düzeyleri ile Ki-67

arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon gözlemlendi ($\rho=-0,300$ $p=0,001$) (tablo 4.2.).

Tablo 4.2: Vitamin D ile prognostik faktörler arasındaki korelasyon

	Vitamin D Düzeyi	
	rho	p
Yaş	0,024	0,773
ER	0,306	<0,001
PR	0,175	0,032
Her-2	-0,071	0,387
Ki-67	-0,300	0,001
TM-Çapı	-0,017	0,851
Grade	-0,159	0,070

ER: östrojen reseptör, PR: progesteronreseptör, Her-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2, TM: Tümör

Hastaların 25 OH Vitamin D düzeyleri ile ER, PR, Her-2, menopoz durumu arasındaki ilişki incelendiğinde, ER negatif ve pozitif hastaların ortalama vitamin D düzeyi sırasıyla $15,0\pm 11,2$ ng/ml; $19,1\pm 9,5$ ng/ml dir. **ER pozitif hastaların 25 (OH) Vitamin D düzeyi, negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$).** PR negatif ve pozitif hastaların ortalama vitamin D düzeyi sırasıyla $17,3\pm 11,9$ ng/ml; $18,2\pm 8,2$ ng/ml dir. PR negatif hastaların 25 (OH) vitamin D düzeyleri PR pozitiflere göre daha düşük eğilimde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Menopoz durumu ve Her-2 durumlarına göre incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3:Gruplar arasında vitamin D düzeyleri farklılıkları

		Vitamin D Düzeyi (ng/ml)		
		Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
ER	Negatif	15,0±11,2	3,8-79,5 (13,7)	0,002
	Pozitif	19,1±9,5	3,9-52,9 (18,3)	
PR	Negatif	17,3±11,9	3,8-79,5 (15,9)	0,073
	Pozitif	18,2±8,2	3,9-43,8 (18,6)	
Her-2	Negatif	18,3±10,8	3,8-79,5 (17,0)	0,445
	Pozitif	16,8±9,1	3,9-52,9 (14,1)	
Menopoz	Postmenopoz	17,2±11,2	3,9-79,5 (16,3)	0,841
	Premenopoz	18,2±9,4	3,8-52,9 (17,3)	

ER: östrojen reseptör, PR: progesteron reseptör, Her-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2

Tablo 4.4:D vitamininin prognostik faktörlerle ilişkisi

Değişkenler		D vit< 20 ng/ml	D vit> 20 ng/ml	P değeri
Östrojen Reseptörü n=150	negatif	41	7	P=0.003
	pozitif	63	39	
Progesteron Reseptörü n=150	negatif	50	18	P=0.096
	pozitif	48	28	
Ki-67 durumu n=121	< %14	10	12	P=0.024
	>%14	70	29	
Menopoz Durumu n=150	premenopozal	48	17	P=0.295
	postmenopozal	56	29	
Her-2 durumu n=150	negatif	63	31	P=0.426
	pozitif	41	15	
Lenf Nodu Metastazı n=75	yok	22	8	P=0.169
	var	26	19	
Grade n=131	düşük	62	34	P=0.173
	yüksek	27	8	
Tümör Çapı n=121	<20 mm	41	17	P=0.634
	>20 mm	42	21	

*Ki Kare testi ile yapılmıştır.

Hastaların D vitamini düzeyine göre ER, PR, Ki-67 durumu, Her2-neu durumu, menopoz durumu, lenf nodu metastazı, tümör gradı, tümör çapı incelendiğinde. **Vitamin D seviyesi ile ER arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,003).**

Ki-67 düzeyi %14 altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. **D vitamini ile Ki-67 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0.024).**

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda S. B. Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğine başvuran yeni tanı konmuş premenopozal ve postmenopozal 150 meme kanseri kadın hastanın tanı anındaki serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin hastalık prognostik faktörleri ile olan ilişkisini inceledik.

Kanser ile vitamin D ilişkisini incelemede bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada hepatoselüler kanser (HCC) tedavisinde kullanılan D vitamininin 5-FU antitümöral etkinliğini artırdığı ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür [79]. Bo-YingBao [80] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamininin IL-8 in indüklediği prostat kanseri anjiogenezini ,IL-8 üzerinden inhibe ettiği gösterilmiştir. Anjiogenezin tümör gelişimi ve metastazdaki rolünü göz önünde bulundurduğumuzda prostat kanseri ilerlemesini önlemede ve dolayısıyla tedavisinde D vitamini uygulamasının yarar sağlayabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Kanserle vitamin D ilişkisini geniş perspektiften değerlendiren bir meta-analizde, ultraviyole B (UVB) ışınlarının ve D vitamininin kanser insidansı, ilerlemesi ve mortalite riskindeki rolünü incelemek için yapılan farklı çalışmaların (coğrafi, ekolojik; UVB radyasyonu, oral D vitamini alımı ve serum 25 [OH] D vitamini konsantrasyonları ile ilgili gözlemsel çalışmalar; D vitamini takviyesinin randomize kontrollü çalışmaları; 25 [OH] vitamin D konsantrasyonunu etkileyen genetik alel polimorfizmlerinin incelenmesi gibi çalışmalar) dahil edildiği derleme önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucunda, yüksek güneş UVB dozları ve yüksek serum vitamin D düzeyleri düşük kanser insidansı ve mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur [81].

D vitamininin meme kanseri riskini azaltmada rol alabileceğine dair yapılan ilk çalışmalardan biri olan Garland [82] ve arkadaşlarının çalışmasında ABD'nin

Kuzeydoğusunda, güney ve güney batısına göre meme kanseri mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma toprağa çarpan yıllık ortalama güneş ışığı enerjisi ile yaşa göre hesaplanmış meme kanseri ölüm oranları arasındaki ilişki değerlendirilerek yapılmıştır. Meme kanserinin mortalitesi ve güneş ışığı arasında güçlü bir ters ilişki gösterilmiştir. Güneş ışığına maruz kalmadan kaynaklanan D vitamini, ölümcül meme kanseri için düşük riskle ilişkili olabilir ve Amerika Birleşik Devletleri nüfusuna ulaşan ultraviyole ışığındaki farklılıklar, meme kanseri mortalitesindeki çarpıcı bölgesel farklılıkları açıklayabilir.

Dolaşımdaki 25(OH) vitamin D formunun yüksek serum seviyeleri, kolon, meme, yumurtalık, böbrek, pankreas, prostat ve diğer kanserlerin insidans oranları ile ilişkilidir. Yeni keşfedilen mekanizmalarla birlikte epidemiyolojik bulgular, 25 (OH) D ve kalsiyumun bu etkilerini açıklayan yeni bir kanser etiyojisi modeli ortaya koymaktadır. Yedi aşaması ayrılma, başlatma, doğal seleksiyon, aşırı büyüme, metastaz, involüsyon ve geçişir (kısaltılmış DINOMIT). D vitamini metabolitleri hücrelerin ayrılmasını önler ve diğer fazlarda faydalıdır. DINOMIT karsinogenez modeline göre, D vitamini eksikliği, çeşitli düzeylerde karsinogenezin durdurulmasında rol oynar. Bu bulgu, epitelyal kanserlerin adjuvan tedavi rejimine D vitamini dahil etmenin yolunu açabilir [83]. D vitamini ve metabolitleri, belirli kanser türleri ile bağlantılıysa, spesifik olmayan agresifliğin belirteçleri olarak kullanılabilir.

Brezilya merkezli yapılan bir çalışmada ise 45-75 yaş arası 192 postmenopozal, yakın zamanda meme kanseri tanısı alan kadınlardan tanıdan 20 gün sonrasına kadar olan zamanda serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve histopatolojik tip, derece, tümör evresi, lenf nodu durumu, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Her-2, Ki-67 verilerini toplamıştı. Eksik ve yetersiz 25 (OH) D vitamini düzeylerine sahip bireylerindaha fazla pozitif lenf noduna, daha düşük ER oranına, PR pozitif tümörlere ve daha yüksek Ki-67'ye sahip oldukları görülmüştür [84]. Bizim çalışmamızda da serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri düşük olan olguların yüksek olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük ER, PR oranı ve daha yüksek Ki-67'ye sahip olduğunu gördük. Ancak lenf nodu durumuyla ilgili böyle bir ilişki saptamadık.

Yapılan bir çalışmada primer invazif metastatik olmayan 50 kadın hastadan tanı anındaki serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri gönderilmiş ve sonucunda serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda anlamlı oranda daha büyük tümör boyutu görülmüştür [85]. Ancak bizim çalışmamızda serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 20 ng/ml altı ve üstü olarak iki gruba ayrılıp prognostik faktörlerle ilişki incelendiğinde tümör boyutu ve serum 25 (OH) D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Abdel-Rezaq [86] ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada primerinvaziv, metastatik olmayan meme kanseri olan 50 kadın, herhangi bir kanser tedavisinden önce tanı sırasında D vitamini seviyesi açısından test edilmiştir. D vitamini düzeyi normal olanlarla eksik olanlar birbiriyle kıyaslandığında vitamin D düzeyi düşük hastalarda tümör boyutu daha büyük (% 46.7'ye karşı % 2.9), başvuruda daha ileri evre hastalık (% 53.3'e karşı % 2.9), daha yüksek dereceli tümörler (% 33.3'e karşı % 2.9), hormon reseptörü negatif (% 73.3'e karşı % 51.4) ve Her-2 pozitif (% 86.7'ye karşı % 40.0) olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ER, PR boyanma şiddetleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak tümör çapı, grade ve Her-2 pozitifliğiyle anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda hasta sayısı 150 idi ve sadece post-menopozal değil pre-menopozal hastaları da dahil ettik.

Peppone [87] ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada Ocak 2009-Ekim 2010 tarihleri arasında Rochester Üniversitesi'ndeki meme kanser cerrahisi geçirmiş 194 kadın ve 194 kansersiz kontrol grubunun 25 (OH) D vitamini seviyeleri toplanmıştı. Meme kanserli olguların vitamin D seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük görülmüştü. Serum 25 (OH) D vitamini seviyesi 32 ng/ml'nin altında olan kadınların anlamlı yüksek oranda ER negatifliği ve triple negatif kanser oranı görülmüştü. Bizim çalışmamızda da ER pozitif hastaların 25 (OH) vitamin D düzeyi, negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Kanserle D vitamini arasındaki ilişki, yapılan birçok çalışmada incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da D vitamini ile hastalık prognostik faktörlerinin ilişkisini inceledik. Vitamin D ile ER ve PR boyanma şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, Ki-67 ile anlamlı negatif yönde korelasyon olması D vitamininin meme

kanseri üzerinde iyi prognostik etkiye sahip olabileceğini gösteren bulgulardır. Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı retrospektif olmasıdır.

6. SONUÇ

Daha önceki çalışmalarda D vitamininin aralarında meme kanserinin de olduğu birçok kanser türüne karşı koruyucu etkisi olduğu ve kanser progresyonunu azalttığı görülmüştür.

Bu çalışmada tanı anında bakılan serum D vitamini düzeyleri ile ER ve PR boyanma şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. Ki-67 ile vitamin D düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon gözlemlendi.

D vitamininin prognostik faktörlerle ilişkisi incelendiğinde ER ve Ki-67 ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Bu bulgular D vitamininin meme kanseri prognozunu iyi yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamız, tümörün moleküler alt tipini belirleyen özellikler ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiden yola çıkılarak normal vitamin D düzeylerini sağlayacak destek tedaviler ile meme kanseri insidansında veya agresifliğindeki katkılarını incelemeye yönelik yeni prospektif çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Smigal, C., et al., Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006. **56**(3): p. 168-83.
2. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Int J Cancer*, 2012. **136**: p. E359-E386.
3. Kuhl, H., Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas*, 2005. **51**(1): p. 83-97.
4. Gasparini, G., F. Pozza, and A.L. Harris, Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(15): p. 1206-19.
5. Öngen, B., C. Kabaroğlu, and Z. Parıldar, Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*, 2008. **6**(1): p. 23-31.
6. Schöttker, B., et al., Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *Bmj*, 2014. **348**: p. g3656.
7. Cantorna, M.T. and B.D. Mahon, Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Experimental biology and medicine*, 2004. **229**(11): p. 1136-1142.
8. Holick, M.F., et al., Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(7): p. 1911-1930.
9. de Sousa Almeida-Filho, B., et al., Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017. **174**: p. 284-289.
10. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019. **69**(1): p. 7-34.
11. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015. **65**(2): p. 87-108.
12. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. **69**(1): p. 7-34.
13. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2013. **63**(1): p. 11-30.

14. Türkiye Halk Sağlığı , G.M. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2018 29.12.2019]; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.
15. Control, C.f.D. and Prevention, Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2012. **61**(45): p. 922.
16. Van den Brandt, P.A., et al., Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*, 2000. **152**(6): p. 514-527.
17. Wong, C., et al., Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *British journal of cancer*, 2011. **104**(5): p. 871.
18. Buist, D.S., et al., Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes & Control*, 2001. **12**(3): p. 213-222.
19. Hormones, T.E. and B.C.C. Group, Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*, 2010. **11**(6): p. 530-542.
20. Chen, W.Y., et al., Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*, 2011. **306**(17): p. 1884-1890.
21. Gaudet, M.M., et al., Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2013. **105**(8): p. 515-525.
22. Nelson, H.D., et al., Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2009. **151**(10): p. 727-737.
23. Esserman, L.J., et al., Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. **130**(3): p. 725-34.
24. Goldman, Cecil Medicine. 23rd ed.
25. Current Medical Diagnosis and Treatment. 2014.
26. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011. **61**(2): p. 69-90.
27. Radiology, A., Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) ed. ACo Radiology, 2003.
28. Stavros, A.T., et al., Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 1995. **196**(1): p. 123-134.
29. Cunningham, L., The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of surgical oncology*, 1977. **9**(1): p. 71-85.
30. Saphner, T., D.C. Tormey, and R. Gray, Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of clinical oncology*, 1996. **14**(10): p. 2738-2746.
31. Yang, S., et al., Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology*, 2008. **19**(6): p. 1039-1044.
32. Harris, J.R., et al., *Diseases of the Breast*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
33. Wittekind, C., et al., *TNM supplement: a commentary on uniform use*. 2019: John Wiley & Sons.

34. Fredholm, H., et al., Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*, 2009. **4**(11): p. e7695.
35. Bastiaannet, E., et al., Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. **124**(3): p. 801-7.
36. Newman, L.A., Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2009. **19**(4): p. 195-203.
37. Galea, M.H., et al., The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 1992. **22**(3): p. 207-219.
38. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 2008: McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York.
39. Meyer, J.S., et al., Breast carcinoma malignancy grading by Bloom–Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Modern pathology*, 2005. **18**(8): p. 1067-1078.
40. Kanseri, M., *Meme Karsinomu Patolojisi*.
41. Pestalozzi, B.C., et al., Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 2008. **26**(18): p. 3006-3014.
42. Rosen, P.P., *Rosen's breast pathology*. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Harris, L., et al., American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(33): p. 5287-312.
44. De Azambuja, E., et al., Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British journal of cancer*, 2007. **96**(10): p. 1504-1513.
45. Stephens, R.W., et al., The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer, in *Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer*. 1998, Springer. p. 189-201.
46. Petitjean, A., et al., TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*, 2007. **26**(15): p. 2157-2165.
47. Goldhirsch, A., et al., Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*, 2011. **22**(8): p. 1736-1747.
48. Heimann, R. and S. Hellman, Individual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. *European Journal of Cancer*, 2000. **36**(13): p. 1631-1639.
49. Rose, A.A., et al., Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 2013. **141**(3): p. 331-339.
50. Lowe, K., Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1992. **2**: p. 65-109.
51. Haddad, J.G., Vitamin D—solar rays, the Milky Way, or both? 1992, Mass Medical Soc.

52. Terushkin, V., et al., Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010. **62**(6): p. 929. e1-929. e9.
53. Holick, M.F., Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. **88**(2): p. 296-307.
54. Chaudhuri, K., L. Ashok, and G. Sujatha, The sunshine of life: Vitamin D. *International Journal of Oral Health Sciences*, 2015. **5**(1): p. 30.
55. Iida, K., et al., A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. **92**(13): p. 6112-6116.
56. Prié, D. and G. Friedlander, Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. **5**(9): p. 1717-1722.
57. Dawson-Hughes, B., et al., IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*, 2010. **21**(7): p. 1151-1154.
58. Vieth, R., Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *The Journal of nutrition*, 2006. **136**(4): p. 1117-1122.
59. Balasubramanian, S. and R. Ganesh, Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. *Indian Journal of Medical Research*, 2008. **127**(3).
60. Vitamin, D., cancer: Overview, Priorities and Challenges: IARC Working Group Reports. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
61. Garland, C., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *The Lancet*, 1989. **334**(8673): p. 1176-1178.
62. Bonillon, R. and G. Eelen, Vitamin D and cancer, *J Steroid Biochem. Biol*, 2006. **102**: p. 156-162.
63. Bjelakovic, G., et al., Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, 2014(1).
64. Welsh, J., Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004. **80**(6): p. 1721S-1724S.
65. Weinstein, S.J., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *American journal of epidemiology*, 2011. **173**(5): p. 499-508.
66. Jenab, M., et al., Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Bmj*, 2010. **340**: p. b5500.
67. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer research*, 2006. **66**(20): p. 10213-10219.
68. Helzlsouer, K.J. and V.S. Committee, Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *American journal of epidemiology*, 2010. **172**(1): p. 4-9.
69. Ahn, J., et al., Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. **100**(11): p. 796-804.

70. Shui, I.M., et al., Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin d, and risk of lethal prostate cancer: A prospective nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012. **104**(9): p. 690-699.
71. Wactawski-Wende, J., Kotchen. JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *NEngl J Med*, 2006. **354**: p. 684-96.
72. Bolland, M.J. and I.R. Reid, Calcium supplementation and cancer incidence. *The American journal of clinical nutrition*, 2008. **87**(3): p. 792-793.
73. Anderson, L.N., et al., Vitamin D-related genetic variants, interactions with vitamin D exposure, and breast cancer risk among Caucasian women in Ontario. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2011. **20**(8): p. 1708-1717.
74. Krishnan, A.V., S. Swami, and D. Feldman, Equivalent anticancer activities of dietary vitamin D and calcitriol in an animal model of breast cancer: importance of mammary CYP27B1 for treatment and prevention. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2013. **136**: p. 289-295.
75. Bauer, S.R., et al., Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine*, 2013. **92**(3): p. 123.
76. Chlebowski, R.T., et al., Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2008. **100**(22): p. 1581-1591.
77. Kim, Y. and Y. Je, Vitamin D intake, blood 25 (OH) D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 2014. **110**(11): p. 2772-2784.
78. Von Elm, E., et al., The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*, 2007. **147**(8): p. 573-577.
79. R Ebrahim, A., et al., Vitamin D potentiates anti-tumor activity of 5-fluorouracil via modulating caspase-3 and TGF- β 1 expression in hepatocellular carcinoma-induced in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2018. **96**(12): p. 1218-1225.
80. Bao, B.-Y., J. Yao, and Y.-F. Lee, 1α , 25-dihydroxyvitamin D 3 suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis*, 2006. **27**(9): p. 1883-1893.
81. Grant, W.B., Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*, 2020. **40**(1): p. 491-499.
82. Garland, F.C., et al., Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive medicine*, 1990. **19**(6): p. 614-622.
83. Garland, C.F., et al., Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of epidemiology*, 2009. **19**(7): p. 468-483.
84. de Sousa Almeida-Filho, B., et al., Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2017. **174**: p. 284-289.

85. Ismail, A., et al., Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018. **19**(2): p. 571-576.
86. Abdel-Razeq, H., Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019. **20**(4): p. 983-983.
87. Peppone, L.J., et al., The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(8): p. 2590-9.



ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Uğur Çiftci

Doğum Yeri-Tarihi: Taşköprü/Kastamonu - 09.01.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durum: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi / Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Caddesi No:25, 34384 Şişli / İstanbul E-Posta Adresi: ugurdr37@gmail.com

II- Eğitimi (Tarih Sırasına Göre Yeniden Eskiye Doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi / Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi 2017-Halen

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016-2017

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2008-2014

Kastamonu Fen Lisesi 2004-2008

Taşköprü Muzafferettin Gazi İlköğretim Okulu 1996-2004

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Doktor 2014-2016

Asistan Doktor 2016- Halen

IV- Mesleki Deneyimi

Asistan doktor, SBÜ Okmeydanı SUAM İç Hastalıkları Kliniği, Ekim 2017-Halen

Pratisyen Doktor: Kastamonu Daday Devlet Hastanesi Eylül 2014-Mart 2016

